

## SECOND OPINION MELANOMA 2024



La diagnosi istologica rappresenta un momento fondamentale nel percorso di cura del paziente oncologico. La Rete Oncologica Campana consapevole del ruolo strategico della valutazione anatomo-patologica ha stilato un documento tecnico sulla diagnosi Standard in Anatomia Patologica ormai giunto alla terza edizione.

La costruzione della Rete oncologica prevede che risorse professionali e tecnologiche possano essere messe in comune per affrontare problematiche di rilievo che condizionano l'iter terapeutico del paziente. Un percorso strutturato di anatomia patologica all'interno della Rete Oncologica può favorire la corretta interpretazione dei casi difficili, contribuendo al generale miglioramento degli outcome di cura.

La Rete Oncologica Campana ha deciso di intraprendere questo nuovo percorso partendo da un progetto pilota, destinato alla second opinion per i melanomi. Negli anni a venire altri sottoprogetti saranno sviluppati sfruttando le competenze diffuse di anatomia patologica presenti nella nostra Regione

## **PROGETTO SECOND OPINION MELANOMA**

### *IL CONTESTO*

Epidemiologia

#### ***Incidenza***

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni del Nord-America, Europa e Oceania, con maggiore incidenza nella razza caucasica. Il melanoma è un tumore che caratterizza principalmente la giovane età, tanto che in Italia, in termini di incidenza, rappresenta il secondo tumore più frequente nei maschi e il terzo più frequente nelle donne sotto i 50 anni; in Campania rappresenta, in tale fascia di età, il terzo tumore sia nei maschi che nelle donne.

La stima al 2022 dei nuovi casi di Melanoma della cute in Europa<sup>1</sup> è di un ASR di 24,1 per 100.000 nei maschi e 19,5 per 100.000 nelle donne con un numero totale di casi atteso di 101.507 (51.998 maschi e 49.50974.318 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 23,4 per 100.000 nei maschi e 18,8 per 100.000 nelle donne con una stima totale dei casi attesi nel

---

<sup>1</sup> JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).  
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

2022 di 13.769 (7.325 maschi e 6.444 donne). In Campania<sup>2</sup> è stato rilevato, per il periodo 2014/2018, nei maschi un ASR di 19,6 per 100.000, e nelle donne un ASR di 16,0 per 100.000.

Il trend temporale di incidenza in Campania<sup>2</sup> evidenzia, nel periodo 2010/2024 un incremento significativo per entrambi i generi:

- nei maschi con una APC (Annual Percentage Change) di +5,5 (IC95%: 4,2; 6,9), ed un ASR stimato al 2024 di 24,9 per 100.000 con un numero di 685 nuovi casi annui attesi;
- nelle donne con una APC (Annual Percentage Change) di +4,4 (IC 95%: 2,1; 6,7) ed un ASR stimato al 2024 di 20,4 per 100.000 con un numero di 613 nuovi casi annui attesi.

Nella valutazione dei dati di incidenza del melanoma della cute va considerato, ai fini della programmazione sanitaria, che i casi di incidenza rilevati dai Registri Tumori sono sottostimati in quanto non includono (come da regole internazionali di registrazione) i melanomi in situ ed i melanomi superficiali di piccole dimensioni che vengono asportati e quasi sempre non analizzati da un punto di vista istopatologico.

I più bassi tassi di incidenza in Campania rispetto alla media italiana, confermano la presenza, tutt'ora, di una variabilità geografica nel nostro Paese con un trend decrescente Nord-Sud. Il rischio cumulativo stimato in Italia al 2022 per melanoma della cute (possibilità di sviluppare un melanoma da 0 a 84 anni) è pari a 2.2 nei maschi e 1.5 nelle donne.

Sia in Italia che in Campania l'andamento temporale è in incremento sia negli uomini che nelle donne, con un aumento annuo del 3,4 % negli uomini e 2,8 % nelle donne in Italia e del 6 % negli uomini e del 4,4% nelle donne in Campania; tutti i valori delle variazioni percentuali annue indicate sono statisticamente significativi. Nella valutazione dei dati di incidenza del melanoma della cute va considerato, ai fini della programmazione sanitaria, che i casi di incidenza sono sottostimati in quanto non includono i melanomi in situ (non registrati da AIRTUM come altri tumori in situ) ed i melanomi superficiali di piccole dimensioni che vengono asportati e quasi sempre non analizzati da un punto di vista istopatologico.

---

<sup>2</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

## ***Mortalità***

Come in molti Paesi Occidentali, anche in Italia ed in Campania, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza, la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile nel tempo.

La stima al 2022 dei decessi per Melanoma della cute in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di mortalità di 4,6 per 100.000 nei maschi e 2,6 per 100.000 nelle donne con un numero totale di decessi stimato di 16.736 (9.663 maschi e 7.073 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 4,7 per 100.000 nei maschi e 2,4 per 100.000 nelle donne con una stima totale dei decessi nel 2022 di 2.463 (1.510 maschi e 953 donne). In Campania<sup>2</sup>, nel quinquennio 2015/2019, è stato rilevato un ASR di mortalità di 3,5 per 100.000 nei maschi e 2,1 per 100.000 nelle donne.

La sopravvivenza in Italia per melanoma della cute<sup>4</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari all'85% negli uomini ed all'89% nelle donne; come per altri tumori a buona prognosi, in cui determinante è il peso rappresentato dalla anticipazione diagnostica e dalle successive presa in carico e corretta gestione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale, la Campania presenta una sopravvivenza a cinque anni più bassa rispetto al Pool dei Registri Tumori italiani: 78% nei maschi e 84% nelle donne. Esiste, nella sopravvivenza un significativo gradiente per età, con una sopravvivenza nettamente migliore nei pazienti giovani (15-44 anni) rispetto ai pazienti anziani (>75).

## **Stadiazione**

La settima edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), sistema di stadiazione per il melanoma cutaneo, è stata implementata nel 2010, dopo la sua introduzione nel 2009, ma nel 2016 un panel di esperti ha revisionato e pubblicato l'ottava edizione AJCC del sistema di stadiazione del melanoma, che è stato formalmente pubblicato a livello nazionale il 1 gennaio 2018.

Sulla base delle analisi di un ampio database internazionale sul melanoma, sono state apportate modifiche chiave nel nuovo sistema per migliorare la stadiazione, la prognosi, la stratificazione del rischio, e la selezione dei pazienti per gli studi clinici. Con il costante e crescente incremento di trattamenti disponibili sempre più efficaci, è fondamentale classificare i pazienti in modo accurato al fine di poter utilizzare le monoterapie e le terapie combinate approvate in modo più mirato e affinché i pazienti possano essere informati in modo ottimale sulle loro opzioni terapeutiche.

Nell'ottava edizione del sistema di stadiazione dell'AJCC, il gruppo di esperti sul melanoma si è concentrato sulle revisioni basate sull'evidenza del melanoma dallo stadio I a III e quello che è conseguito è stata una migrazione di stadio tra la settima e l'ottava edizione del sistema di stadiazione AJCC, legata soprattutto ad una stadiazione del linfonodo sentinella e alla esclusione dalla stadiazione del parametro "mitosi".

Le principali modifiche alla categoria T nell'ottava edizione del sistema di stadiazione AJCC riguardano lo spessore di Breslow, l'ulcerazione, e le mitosi.

### **Spessore del tumore di Breslow**

Nell'ottava edizione, la categoria T continua ad essere definita da soglie di spessore del melanoma di 1.0, 2.0 e 4.0 mm. Diversi studi precedentemente pubblicati hanno suggerito che la sopravvivenza tra i pazienti con melanoma T1 è principalmente correlata allo spessore del tumore, con una soglia clinicamente importante nella regione compresa tra 0,7 e 0,8 mm. Nell'ottava edizione analisi AJCC della coorte T1, il pannello ha valutato l'esito di sopravvivenza di una soglia di spessore del tumore di 0,8 mm, ulcera tumorale primaria e frequenza mitotica (come variabile dicotomica,  $<1$  mitosi per  $\text{mm}^2$  vs  $\geq 1$  mm per  $\text{mm}^2$ ). Analisi multivariata di fattori predittivi di sopravvivenza specifica del melanoma (MSS) hanno rivelato che, tra i pazienti con melanoma T1, lo spessore e l'ulcerazione del tumore erano predittori più forti di MSS rispetto alla frequenza mitotica. Sulla base di queste analisi, le sottocategorie T1 sono state riviste in modo che i tumori T1a siano melanomi non ulcerati  $<0,8$  mm di spessore mentre T1b sono melanomi di spessore compreso tra 0.8 e 1.0 mm indipendentemente dallo stato di ulcerazione o melanomi ulcerati  $<0,8$  mm di spessore. L'indice mitotico non è più utilizzato per sub-stratificare i melanomi T1.

### **Ulcerazione**

L'ulcerazione è un fattore prognostico sfavorevole. Coerentemente con le analisi del fattore prognostico AJCC del 2001, 2008 e 2017, i pazienti con melanoma primario ulcerato presentano generalmente sopravvivenza specifica simili a quelli dei pazienti con melanoma primario non ulcerato della categoria di spessore del tumore immediatamente superiore. Nell'ottava edizione, come nel settimo, l'assenza o la presenza di ulcerazione viene designata come "a" o "b", rispettivamente, in ciascuna sottocategoria T.

### **L'indice mitotico**

Nell'ottava edizione, sebbene il tasso mitotico non sia più un criterio di categoria T, dovrebbe essere documentato come un numero intero (per  $\text{mm}^2$  nel c.d. "hot spot", ossia nel focolaio mitoticamente più attivo) per tutti i pazienti, poiché può avere un impatto sulla prognosi per i pazienti con melanoma di stadio III A. Il tasso mitotico è stato rimosso come criterio di stadiazione per i tumori T1 perché la sub-stratificazione dei tumori T1, utilizzando un valore cut-off di 0.8 mm, ha mostrato un'associazione più forte con la sopravvivenza specifica rispetto alla valutazione della presenza o assenza di mitosi come variabile dicotomica. Tuttavia, aumentando il tasso mitotico tra i pazienti con linfonodi clinicamente non rilevati (cN0) il melanoma primario si presenta significativamente associato con la diminuzione della sopravvivenza specifica nell'analisi univariata, pertanto il tasso

mitotico rimane un importante determinante della prognosi tra le categorie di spessore del tumore e dovrebbe essere documentato in tutti i melanomi invasivi primari.

Le principali modifiche alla categoria N nell'ottava edizione del sistema di stadiazione AJCC riguardano la stadiazione e la stratificazione dei pazienti con metastasi regionali non nodali.

### **Metastasi linfonodali regionali**

La categoria N delinea il numero di metastasi linfonodali regionali coinvolte dal tumore e la presenza o l'assenza di metastasi regionali non nodali. I pazienti senza evidenza clinica o radiografica di metastasi linfonodali regionali ma che hanno metastasi linfonodali regionali coinvolte dal tumore dopo una biopsia del linfonodo sentinella sono definite come aventi metastasi nodali "clinicamente occulte" e rappresentano la maggioranza dei pazienti che presentano metastasi regionali alla diagnosi. I pazienti con metastasi linfonodali regionali rilevate clinicamente o radiologicamente sono definiti come aventi metastasi nodali "clinicamente rilevate" e hanno una sopravvivenza peggiore rispetto a quelli con metastasi regionali clinicamente occulte. I pazienti con metastasi linfonodali clinicamente occulte (N1a, N2a, N3a) e clinicamente rilevate (N1b, N2b, N3b) senza microsatelliti, satelliti o metastasi in transito sono sotto-stratificate in base al numero di linfonodi coinvolti nel tumore.

La dissezione linfonodale di completamento (CLND) per i pazienti con biopsia del linfonodo sentinella positivo (SLNB) non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione come anche evidenziato dai risultati di uno studio di fase III sull'uso della dissezione linfonodale completa nei pazienti con melanoma cutaneo con metastasi del linfonodo sentinella (SLN). I dati dello studio DeCOG-SLT non hanno rilevato alcuna differenza significativa nella sopravvivenza libera da metastasi a 3 anni di distanza per 240 pazienti casualmente sottoposti a dissezione completa rispetto a 233 pazienti che hanno ricevuto solo osservazione (74,9% vs 77,0%). Anche la sopravvivenza a tre anni è stata paragonabile anche nei gruppi di trattamento con dissezione e osservazione (81,2% vs 81,7%). L'analisi multivariata ha indicato che il carico tumorale nella biopsia SLN e lo spessore del tumore primitivo predicono in maniera significativa la sopravvivenza libera da metastasi e la sopravvivenza globale, diversamente dalla dissezione completa e dal numero di linfonodi positivi nella biopsia SLN che non sono significativamente positivi.

Né la sopravvivenza libera da metastasi è risultata significativamente diversa nei gruppi di dissezione e osservazione tra pazienti con micrometastasi superiori a 1 mm e il resto con malattia micrometastatica più piccola. Sulla base dei risultati della DeCOG-SLT, la NCCN ha ora cambiato la raccomandazione che i pazienti affetti da melanoma con una biopsia SLN positiva dovrebbero

essere sottoposti a dissezione completa a uno dove i medici dovrebbero discutere e offrire una dissezione completa.

Il primo studio di linfadenectomia selettiva multicentrica (MSLT-I) ha confermato il valore della valutazione e del trattamento linfonodale precoce. Questo studio prospettico, internazionale e randomizzato aveva mostrato che lo stato patologico del linfonodo o dei linfonodi sentinella era il fattore prognostico più importante e che i pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella presentavano meno recidive di melanoma rispetto ai pazienti sottoposti a escissione ampia e osservazione nodale. Tra i pazienti con melanomi di spessore intermedio (definiti da 1,2 a 3,5 mm) e metastasi linfonodali, il trattamento chirurgico precoce, guidato dalla biopsia del nodo sentinella, è stato associato ad un aumento della sopravvivenza specifica del melanoma (sopravvivenza fino alla morte per melanoma).

Nel secondo Trial Multicenter Selective Lymphadenectomy (MSLT-II), è stata valutata l'utilità della dissezione linfonodale di completamento in pazienti con melanoma e metastasi linfonodali sentinella rispetto all'osservazione con ecografia nodale frequente e dissezione solo in pazienti in cui clinicamente rilevata si era sviluppata una recidiva nodale. In questo studio sono stati assegnati in modo casuale i pazienti con metastasi del linfonodo sentinella rilevate mediante valutazione patologica standard o un saggio molecolare multimarker per la dissezione linfonodale a completamento immediato (gruppo di dissezione) o l'osservazione linfonodale con ecografia (gruppo di osservazione). L'endpoint primario era la sopravvivenza specifica per il melanoma. Gli endpoint secondari includevano la sopravvivenza libera da malattia e il tasso cumulativo di metastasi del nodo non-sentinella. Il risultato è stato che la dissezione linfonodale a completamento immediato non era associata ad un aumento della sopravvivenza specifica per il melanoma tra 1934 pazienti con dati che potevano essere valutati in un'analisi intent-to-treat o tra 1755 pazienti nell'analisi per protocollo. Nell'analisi per protocollo, il tasso medio ( $\pm$  SE) di sopravvivenza specifica per il melanoma a 3 anni era simile nel gruppo dissezione e nel gruppo osservazione ( $86 \pm 1,3\%$  e  $86 \pm 1,2\%$ , rispettivamente;  $P = 0,42$  dal log-rank test) a un follow-up mediano di 43 mesi. Il tasso di sopravvivenza libera da malattia risulta leggermente più alto nel gruppo dissezione rispetto al gruppo osservazione ( $68 \pm 1,7\%$  e  $63 \pm 1,7\%$ , rispettivamente;  $P = 0,05$  dal log-rank test) a 3 anni, sulla base di un aumento tasso di controllo della malattia nei nodi regionali a 3 anni ( $92 \pm 1,0\%$  vs.  $77 \pm 1,5\%$ ;  $P < 0,001$  dal log-rank test). Le metastasi del linfonodo non-sentinella, identificate nell'11,5% dei pazienti nel gruppo di dissezione, erano un forte fattore prognostico indipendente per la recidiva (rapporto di rischio, 1,78;  $P = 0,005$ ). Il linfedema è stato osservato nel 24,1% dei pazienti nel gruppo di dissezione e nel 6,3% di quelli nel gruppo di osservazione. Pertanto la dissezione linfonodale a completamento immediato aumenta il tasso di controllo della

malattia regionale e fornisce informazioni prognostiche ma non aumenta la sopravvivenza specifica del melanoma tra i pazienti con melanoma e metastasi del linfonodo sentinella.

### **Terapia Adjuvante**

Recentemente sono stati approvati dall'AIFA nuovi farmaci per il trattamento adiuvante del melanoma al III stadio oppure al IV stadio resecato. I farmaci in questione sono il dabrafenib/trametinib nei casi BRAF V600 mutato, ed il nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale del gene BRAF.

Per i motivi indicati nel paragrafo precedente, non essendo più indicata la linfadenectomia elettiva, la valutazione istologica della lesione primitiva e del linfonodo sentinella rappresentano momenti fondamentali per una corretta stadiazione e per la possibilità di fornire ai pazienti trattamenti adiuvanti efficaci.

### **La Rete Oncologica Regionale**

Lavorare in rete rappresenta per tutte le organizzazioni complesse un decisivo salto di paradigma. In sanità si configura nel passaggio da un livello organizzativo frammentato, in cui il paziente è costretto a ricucire i pezzi di una risposta prestazionale, ad uno in cui il paziente è al centro di una rete che si fa carico del percorso diagnostico-terapeutico che deve seguire all'interno delle strutture di offerta.

Altro vantaggio, nonché snodo decisivo in oncologia, è la sinergia che si crea nella condivisione degli interventi, nella possibilità di monitorare gli indicatori di performance, di processo e di esito. La logica di rete consente al singolo utente/paziente, emotivamente scosso al momento della diagnosi, di poter usufruire di trattamenti sempre più orientati alla multidisciplinarietà, fino alla “medicina di precisione” e alla “medicina personalizzata”, e di poter essere seguito dal proprio case manager, accedendo così alle migliori terapie in quel momento disponibili per ciascuna patologia.

Strutturare la rete oncologica non significa implementare ulteriori sovrastrutture, bensì definire il “**CHI fa, Cosa, Dove e Quando**”, mettendo tra loro in relazione i vari nodi della rete e creando, maglie di relazioni, di scambio, di condivisione di percorsi e modalità operative. Questo consente all'intera organizzazione di operare su livelli qualitativamente più elevati, con un incremento di valore per tutti i livelli organizzativi. In Campania ciò ha significato attivare una preliminare analisi dei percorsi sanitari dei pazienti nel triennio 2015/2017 che ha evidenziato una estrema frammentazione dei percorsi stessi; nello specifico del melanoma cutaneo tale frammentazione ha riguardato sia i pazienti trattati chirurgicamente in ambito regionale (2.061 pazienti - 92,4% della casistica- trattati in 71 diverse strutture regionali di diagnosi e cura) che pazienti trattati in ambito extraregionale (170 pazienti – 7,6% della casistica- trattati in 48 diverse strutture extraregionali). A fronte di tale considerevole frammentazione dei percorsi assistenziali, la Rete Oncologica



Regionale, a seguito della valutazione dei volumi chirurgici, ha identificato 8 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei melanomi della cute, al fine di garantire il necessario expertise e gli indispensabili standard qualitativi nelle procedure diagnostico- assistenziali.

Altro elemento qualificante della nuova Rete Oncologica Campana è la strutturazione di una piattaforma informatica di supporto, che consente di seguire il percorso di ogni singolo paziente dal momento della diagnosi, per tutto l'iter terapeutico e riaffidarlo ai servizi territoriali per il follow-up. Si tratta di una piattaforma estremamente innovativa che mette in diretta relazione le aziende territoriali con le aziende ospedaliere al fine di garantire e monitorare l'effettiva ed omogenea presa in carico in tutti i punti della rete e, contemporaneamente, verificare una serie di indicatori di performance, di processo e di esito.

## SECOND OPINION IN AMBITO ANATOMO PATOLOGICO

### Razionale ed indicazioni

La formalizzazione di un referto anatomopatologico completo ed accurato, è un elemento determinante in ambito oncologico. In considerazione del tale rilievo, nell'ambito dei documenti tecnici prodotti dalla Rete Oncologica Campania, sono stati prodotti, dal Gruppo di Lavoro Regionale degli anatomopatologi, i modelli di refertazione tumore/specifici, poi formalizzati in un documento fatto proprio dalla Regione Campania: "Refertazioni condivise di diagnosi anatomopatologiche per i tumori - edizione 2020"; in tale documento è inserita anche la sezione dedicata al melanoma cutaneo.

Nell'ambito della refertazione anatomopatologica, la 'second opinion' (revisione istologica; consulenza) rappresenta la rivalutazione di un reperto istologico di complessa interpretazione da parte di un consulente anatomopatologico ritenuto esperto della patologia in esame.

Sebbene la "second opinion" possa essere richiesta come 'consultazione', ossia come richiesta da parte del Patologo responsabile della diagnosi originale o da parte del medico di riferimento del paziente, molte Istituzioni hanno attuato politiche che incoraggiano le consultazioni istopatologiche allo scopo di definire al meglio la diagnosi ed il piano terapeutico, in particolare nei casi di interpretazione e/o gestione complessa. Pertanto, la 'second opinion' rappresenta un percorso da implementare a garanzia dei pazienti e degli stessi medici.

Nella gestione diagnostico-clinica specifica del melanoma la 'second opinion' rappresenta molto spesso una opportunità/necessità, in quanto:

1. perfino l'accordo diagnostico tra osservatori esperti è notoriamente 'buono' ma non 'eccellente';<sup>5</sup>
  2. un considerevole numero di neoplasie melanocitiche sono di interpretazione oggettivamente complessa in considerazione della presenza sia di nevi severamente atipici ma benigni sia di melanomi con morfologia ingannevolmente blanda;
  3. esistono neoplasie melanocitiche diverse rispetto ai nevi ed ai melanomi 'convenzionali' (c.d. melanocitomi) per le quali non sono disponibili protocolli diagnostico-terapeutici standardizzati.
- Tutto quanto sopra rende indispensabile la strutturazione, nell'ambito della Rete Oncologica Campania, di un **sistema di 'second opinion' per la diagnostica anatomopatologica delle neoplasie melanocitiche** che consenta di standardizzare la diagnosi istopatologica e di offrire ai pazienti le migliori opzioni di trattamento (ivi compreso l'inserimento in trial clinici).

Nella pratica clinica, le neoplasie melanocitiche per le quali vi è indicazione ad una 'second opinion' sono rappresentate da:

1. tutti i casi per i quali l'anatomopatologo responsabile della diagnosi originale ritenga opportuno/indispensabile ricorrere ad un parere esperto;
2. tutti i casi per i quali il clinico di riferimento abbia necessità di definire una gestione clinica condivisa e rigorosa a seguito di diagnosi di:
  - a. nevo displastico, soprattutto se con displasia di alto grado (grado moderato/severo);
  - b. proliferazione melanocitica atipica intraepidermica/superficiale di incerto significato [IAMPUS; SAMPUS];
  - c. melanoma in situ, soprattutto se segnalata regressione;
  - d. 'lesione spitzoide atipica' o 'nevo di Spitz atipica' o 'tumore di Spitz atipico';
  - e. nevo blu cellulare o di nevo blu cellulare atipico;
  - f. nevo profondo penetrante;
  - g. tumore melanocitico di incerto potenziale maligno [MELTUMP];
  - h. 'melanocitoma';
  - i. neoplasia a morfologia ambigua (inconclusiva);
  - h. neoplasia (benigna o maligna) ritenuta non consistente con il quadro clinico;
  - i. metastasi di sospetta origine da melanoma, soprattutto se in assenza di un primitivo noto o con melanoma sottile (pT1a-b) in anamnesi;
  - j. linfonodo sentinella di melanoma con caratteristiche morfologiche non ascritte con ragionevole sicurezza a nevo linfonodale o a metastasi di melanoma (necessario includere nella revisione anche il materiale istologico della neoplasia primitiva allo scopo di consentire una comparazione della citomorfologia).

Nei casi in cui la refertazione del melanoma dovesse risultare incompleta, si chiederà, in prima istanza, la revisione del caso all'anatomopatologo responsabile della diagnosi originale, con invio in 'second opinion' solo in caso di persistente incertezza o incompletezza.

### **Costituzione Rete Regionale di 'second opinion' anatomopatologica delle neoplasie melanocitiche.**

Viene costituita, nell'ambito della Rete Oncologica Campana, la Rete Regionale di 'second opinion' anatomopatologica del melanoma.

Scopo della Rete è offrire la disponibilità di consulenza specialistica qualificata nella diagnostica anatomopatologica delle lesioni melanocitiche; nell'ambito di tale attività saranno resi disponibili, all'occorrenza, anche pannelli di indagini immunoistochimiche e molecolari a supporto della diagnosi morfologica.

Il gruppo è costituito da:

- S.C. Anatomia Patologica e Citopatologia - IRCCS Fondazione “G. Pascale”;
- U.O. Anatomia Patologica A.O.U. “Federico II”;
- U.O. Anatomia Patologica A.O.U. “L. Vanvitelli”;
- S.C. Oncologia Sperimentale Melanoma, Immunoterapia e Terapie Innovative IRCCS IRCCS Fondazione “G. Pascale”;
- Coordinamento Regionale Registro Tumori Regione Campania.

### **Procedure anatomopatologiche**

Il Case Manager invia il materiale alla Struttura Complessa cui è richiesta la ‘second opinion’ avendo cura di differenziare i casi per i quali la richiesta parte dell’anatomopatologo responsabile della diagnosi originale da tutti gli altri.

Dopo la messa a regime dei processi di digitalizzazione, verranno organizzate riunioni in relazione al numero di casi in videoconferenza (piattaforma Teams) con tutti i referenti anatomopatologi della Regione Campania che avranno aderito alla iniziativa di invio e condivisione dei casi in consultazione. Nel corso delle riunioni verranno valutati collegialmente tutti i casi, adeguatamente anonimizzati, pervenuti entro il giorno 20 del mese precedente. Il referto finale di consulenza riporterà i risultati della discussione collegiale. Queste riunioni potranno essere accreditate come ‘formazione sul campo’ presso il Ministero della Salute.

Tutti i casi inviati in ‘second opinion’ dai Clinici avranno comunque i corrispettivi vetrini digitali disponibili per discussione, ristretta o collegiale, dietro richiesta dell’anatomopatologo responsabile del referto originale.

La trasmissione del referto diagnostico verrà inoltrata via pec dalla struttura di anatomia patologica di ‘second opinion’ al GOM o alla struttura/specialista/ MMG richiedenti.

In ogni caso, il consulto si atterrà alle norme previste dal Codice di Deontologia Medica (cfr. art. 60: Divergenza tra curante e consulente).

Di seguito un riepilogo schematizzato delle procedure:

1. compilazione e invio on-line del modulo di richiesta “second opinion”;
2. assegnazione di numero progressivo alla richiesta e re-invio alla struttura richiedente;
3. invio alla struttura di anatomia patologica scelta (indirizzo vedi in seguito) del materiale da spedire avendo cura di allegare:
  - a. stampa del modulo di richiesta “second opinion” con numero progressivo;

- b. fotocopia fronte-retro della tessera sanitaria;
- c. copia del referto istopatologico originale;
- d. indirizzo mail PEC del GOM o struttura/medico a cui trasmettere il referto.

**Indirizzi ai quali inviare i preparati istopatologici:**

S.C. Anatomia Patologica e Citopatologia

Direttore: Dott. Gerardo Ferrara

IRCCS Fondazione “G. Pascale”

Via Mariano Semmola, snc

80131 Napoli

UOC di Anatomia Patologica

Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II

Direttore Prof.ssa Stefania Staibano

Via Sergio Pansini, 5

Edificio 20, 3° Piano

80131 Napoli

UOC Anatomia Patologica

Azienda Ospedaliera Universitaria L. Vanvitelli

Direttore Prof. Renato Franco

Complesso di Santa Patrizia

Via Luciano Armani 5

80138 Napoli

**Proposta di distribuzione dei carichi di lavoro**

Con il DCA 58 del 04/07/2019 sono state identificate, in ambito regionale, otto strutture di diagnosi e cura abilitate al trattamento chirurgico del melanoma e delle lesioni melanocitiche: IRCCS ‘G. Pascale’, AOU L. Vanvitelli, AOU Federico II, AO. OO. RR Ruggi-Salerno, AORN Cardarelli, PO Nocera/Pagani, Casa di Cura Villa Dei Fiori- Acerra, AORN Caserta. Ferma restando la libertà di scelta finale dei pazienti di poter accedere alla struttura di ‘second opinion’ di propria scelta, al fine di garantire un flusso bilanciato di richieste verso le tre strutture regionali di ‘second opinion’ di Anatomia Patologica e, nelle more che tutte le ASL attivino GOM interaziendali con

CORP/CORPUS regionali abilitati alla Gestione dei PDTA del Melanoma, si configura la seguente distribuzione dei carichi di lavoro:

1. ad ognuna delle tre strutture, afferiranno le richieste provenienti dai propri rispettivi GOM del PDTA del melanoma, aziendali e interaziendali;
2. alla UO di Anatomia Patologica dell'IRCCS 'G. Pascale' afferiranno anche le richieste provenienti dai GOM del Ruggi d'Aragona e dell'ASL di Salerno (PO di Nocera);
3. alla UO di Anatomia Patologica dell'AOU 'Federico II' afferiranno anche le richieste provenienti dal GOM del Cardarelli;
4. alla UO di Anatomia Patologica dell'AOU L. Vanvitelli afferiranno anche le richieste provenienti dai GOM dell'AORN CE e dell'ASL Napoli 2 nord (Villa dei Fiori Acerra);
5. Le richieste provenienti da clinici privati od afferenti ad altre strutture seguiranno invece un percorso autonomo.

### **Tempi di refertazione**

Come da tempistica dettata dalla Rete Oncologica regionale il referto dovrà essere prodotto entro i 15 giorni successivi al ricevimento del materiale, salvo particolari indagini aggiuntive e salvo discussione collegiale dei casi in teleconferenza.

Il referto sarà trasmesso dal gruppo di lavoro regionale al GOM o struttura/medico che ha richiesto la Second Opinion con modalità conformi alla vigente normativa (D.P.C.M. 8 agosto 2013) tramite web, posta elettronica certificata e altre modalità digitali.

### **Restituzione del materiale**

La restituzione del materiale istopatologico residuo originale, unitamente ad una copia del consulto, seguirà le stesse procedure previste per la trasmissione iniziale del materiale al centro di second opinion;

Per ulteriori informazioni sarà possibile fare riferimento al case Manager del GOM Melanoma presso l'IRCCS Pascale ed alle UO di Anatomia Patologica di IRCCS 'G. Pascale', AOU 'Federico II', A.O.U 'L. Vanvitelli'.

Allegato 1 . (modulo online)

Modulo di richiesta “Second opinion”:

**Sezione dati - PAZIENTE**

Data Richiesta (\*) .....

Codice Fiscale (\*) .....

Data di Nascita (\*) .....

Città di Residenza (\*) .....

Provincia di Residenza (\*) .....

Email (Segnalare e-mail dove ricevere comunicazioni da parte della Rete di second Opinion) (\*)

.....

Telefono/Cellulare .....

**Sezione dati - MEDICO RICHIEDENTE**

Nome (\*) .....

Cognome (\*) .....

Qualifica (\*) .....

Anatomopatologo (\*)

Sì.....

No.....

Istituzione (\*) .....

Immagine dermoscopia in epiluminescenza (\*)

Sì .....

No .....

(\*): campi obbligatori

**INFORMATIVA SULLA PRIVACY**

I dati raccolti e prodotti saranno trattati conformemente a quanto stabilito dall’art. 28 del Regolamento UE 2016/679 (GDPR) e dal Codice Privacy, così come novellato dal D.lgs. 101/2018. Il trattamento risulta lecito e fondato sulla base giuridica del consenso e sulla base degli adempimenti degli obblighi legali. Il consenso potrà comunque essere revocato in qualsiasi momento senza pregiudicare la liceità del trattamento prestato prima della revoca. Il consenso è libero, ma necessario limitatamente alle finalità dei servizi da usufruire. I dati personali saranno

oggetto di trattamento da parte di soggetti autorizzati e/o responsabili opportunamente nominati (è possibile richiederne la lista completa).

In qualsivoglia momento può essere richiesto l'accesso, la rettifica, la cancellazione, la limitazione, la portabilità, l'opposizione al trattamento dei suoi dati personali, nonché il diritto a non essere sottoposto a decisioni automatizzate al Titolare del trattamento dei dati personali inviando una mail ..... o telefonando al numero .....

L'interessato, qualora ritenga che i propri diritti siano stati compromessi, ha diritto di proporre reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali.

### **CONSENSO AI SENSI DELL'ART. 7 DEL REGOLAMENTO UE 2016/679**

In ossequio a quanto disposto dall'art. 7 del Regolamento UE, il/la sottoscritto/a dichiara di aver compreso integralmente l'informativa relativa al trattamento dei miei dati personali

Preso visione. Acconsento (\*)

Acconsento al trattamento dei miei dati personali per la finalità di registrazione ed utilizzo del presente servizio.

Preso visione. Acconsento

Acconsento al trattamento dei miei dati personali per l'invio, anche mediante posta elettronica, di comunicazioni e newsletter periodiche relative alle iniziative riguardanti il PDTA del melanoma.



Allegato 2

***Modello refertazione melanoma cutaneo previsto dalla Rete Oncologica Regione Campania nell'ambito del documento "Refertazioni condivise di diagnosi anatomopatologiche per tumori. Edizione 2023"***

Si raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti PARAMETRI MINIMI:

### **INFORMAZIONI CLINICHE**

1. Tipologia di intervento: (biopsia incisionale / escissionale)
2. Sede del prelievo

### **ESAME MACROSCOPICO**

1. Dimensioni del campione: \_\_x\_\_x\_\_ cm
2. Dimensioni tumorali: \_\_x\_\_x\_\_ cm
3. Descrizione della lesione
4. Distanza dai margini

### **DIAGNOSI**

1. Istotipo (WHO, 2023)
2. Citologia (tipo)
3. Ulcerazione: presente/assente
4. Microsatellitosi: presente/assente
5. Invasione neoplastica linfovaskolare: presente/assente
6. Invasione perineurale: presente/assente
7. TILs: brisk/non brisk/assente

8. Regressione: assente/presente focale (regressione di parte della componente neoplastica dermica; <75% o  $\geq$ 75% della estensione orizzontale della neoplasia)/presente parziale (regressione di tutta la componente dermica)

9. Mitosi: n/mm<sup>2</sup>

10. Spessore di Breslow (se la neoplasia giunge sul margine profondo: massimo spessore misurabile nel campione in esame)

11. Margini: stato dei margini e distanza in mm dal margine più vicino

12. Stadio patologico: sec. AJCC VIII ed.

### **LINFONODO SENTINELLA:**

13. Protocollo di analisi implementato (si suggerisce di seguire **ALMENO** il protocollo EORTC aggiornamento 2019 (Eur J Cancer; 2019;114:1) aggiornato

14. Non evidenza di localizzazione di melanoma

15. Eventuale presenza e localizzazione di nevo linfonodale

16. Sede di metastasi:

a. sottocapsulare,

b. intraparenchimale,

c. combinata (sottocapsulare e intraparenchimale),

d. estesa confluyente,

e. estesa multifocale

17. Diametro e sede del massimo aggregato neoplastico: \_ mm

18. Massima profondità della penetrazione tumorale: \_ mm

19. Estensione extracapsulare: presente/assente

## Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	P Ascierio, R. Franco, S. Staibano, G. Ferrara
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio Grimaldi, A.O.R.N. San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Geppino Genua, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**

<p><b>Second opinion melanoma</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li> <li>- Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</li> <li>- Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati.</li> <li>- Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA.</li> <li>- Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG</li> <li>- Si auspice di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica</li> </ul>
---------------------------------------	--