



# Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Melanoma

## Indice

1. Introduzione
2. Epidemiologia
3. Prevenzione
  - 3.1 Prevenzione primaria
  - 3.2 Prevenzione secondaria
4. Diagrammi di flusso
  - 4.1 Flow-chart I: Lesione cutanea sospetta
  - 4.2 Flow-chart II: Melanoma primitivo
  - 4.3 Flow-chart III: Metastasi linfonodali
  - 4.4 Flow-chart IV: Metastasi in transit
  - 4.5 Flow-chart V: Metastasi a distanza
5. Diagnosi
  - 5.1 Biopsia escissionale
  - 5.2 Esame istologico
    - 5.2.1 Esame macroscopico e campionamento
    - 5.2.2 Diagnosi istopatologica
    - 5.2.3 Referto istopatologico
    - 5.2.4 Second opinion
    - 5.2.5 Indagini molecolari
6. Stadiazione
  - 6.1 Stadio clinico (cTNM)
  - 6.2 Stadio patologico (pTNM)
7. Discussione multidisciplinare
8. Terapia
  - 8.1 Terapia chirurgica
    - 8.1.1 Margini di escissione
    - 8.1.2 Biopsia del linfonodo sentinella
    - 8.1.3 Linfadenectomia
    - 8.1.4 Trattamento delle metastasi in transit
    - 8.1.5 Chirurgia del IV stadio
  - 8.2 Terapia medica
    - 8.2.1 Terapia adiuvante
    - 8.2.2 Terapia del melanoma metastatico
  - 8.3 Radioterapia
9. Follow-up
10. Indicatori
11. Bibliografia

## **1. Introduzione**

Ogni Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) necessita di essere periodicamente aggiornato, per includere le evidenze scientifiche emerse in campo diagnostico e terapeutico e recepite da raccomandazioni e linee guida, che devono essere declinate nel PDTA e trasferite nella pratica clinica. In particolare in questi anni importanti cambiamenti sono avvenuti nella terapia chirurgica del melanoma relativamente alla linfadenectomia regionale di completamento e nelle terapie mediche delle forme avanzate, con l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci immunologici e a bersaglio molecolare, anche nel setting adiuvante.

Il PDTA regionale per il melanoma nasce infatti con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, la terapia e l'assistenza dei pazienti affetti da tale neoplasia e rappresenta uno strumento di clinical governance che attraverso un approccio per processi definisce gli obiettivi, i ruoli, i percorsi e gli ambiti di intervento.

Il PDTA aiuta a migliorare la qualità, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate, riducendo la variabilità clinica; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del paziente; utilizza in modo congruo le risorse; offre garanzie e semplificazioni al paziente e un percorso organizzato [1].

Il PDTA regionale per il melanoma si sviluppa nel contesto del modello toscano della rete oncologica a seguito della delibera regionale di istituzione delle Melanoma & Skin Cancer Unit e di riordino della rete oncologica (DGR 268 del 20.03.2017), tenendo in considerazione sia l'importanza della valutazione specialistica che l'approccio multidisciplinare.

La misura delle attività definite nel PDTA consente di valutare la congruità del PDTA stesso rispetto agli obiettivi e di validare/aggiornare il documento stesso offrendo a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura, linee guida di indirizzo attendibili per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della malattia. E' uno strumento basilare che, attraverso la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare, consente lo scambio di informazioni, identifica gli attori responsabili e i rispettivi ruoli all'interno del percorso di cura, definisce le attività da svolgere e gli indicatori di monitoraggio [1].

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

I termini di "diagnostico", "terapeutico" e "assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale del paziente. Il PDTA per il melanoma vuole quindi definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura che permetta una diagnosi precoce, di effettuare una valutazione multidimensionale e integrare gli interventi, garantisca l'appropriatezza delle prestazioni, migliori la qualità dell'assistenza e la presa in carico del paziente, gestisca correttamente la patologia riducendo le complicità, offrendo equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale toscano, con una maggiore sostenibilità del sistema sanitario.

## **2. Epidemiologia**

Da decenni ormai si assiste ad un continuo incremento dei tassi di incidenza per il melanoma cutaneo, in particolare nei caucasici, incremento che nel periodo 2013-2017 si è attestato intorno al

2% [2], mentre la mortalità nei dati più recenti appare in costante diminuzione [3].

Negli Stati Uniti il melanoma cutaneo è al 5° posto per incidenza tra tutti i tumori diagnosticati, sia tra gli uomini che tra le donne [3]; sono registrate oltre 106.000 nuove diagnosi di melanoma ogni anno, 62.000 negli uomini e quasi 45.000 nelle donne, rappresentando il 6% di tutte le nuove diagnosi tumorali maschili ed il 5% di quelle femminili.

Anche in Europa il melanoma cutaneo è fra i tumori più frequentemente diagnosticati, il 5° tumore tra le donne con circa 74.000 nuovi casi annui e il 7° tra gli uomini, con circa 76.000, mentre i decessi per melanoma si attestano intorno ai 27.000 l'anno, pari all'1,3% dei decessi oncologici [4].

In Italia si stima che nel 2020 siano stati diagnosticati circa 15.000 nuovi casi di melanoma cutaneo, oltre 8000 fra gli uomini e quasi 7000 fra le donne [5], costituendo il 4% di tutte le nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi cutanei) sia nella popolazione maschile che in quella femminile. Nei soggetti di età giovane-adulta, 0-49 anni, il melanoma cutaneo è al secondo posto tra i tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini e al terzo nelle donne, rappresentando rispettivamente il 10% e l'8% del totale delle diagnosi tumorali [5]. Si conferma anche in Italia la crescita statisticamente significativa nel numero di nuove diagnosi di melanoma, sia tra gli uomini che tra le donne [5], con un incremento pari a +8% negli uomini e +7% nelle donne nel periodo 2008-2016 [5]. L'incremento dell'incidenza è avvenuto prevalentemente per le forme di melanoma cosiddette "sottili", con spessore secondo Breslow 1.0 mm, e per le forme in situ [6].

I dati italiani mostrano un gradiente geografico dell'incidenza, decrescente da nord verso sud: i tassi standardizzati di incidenza risultano infatti più alti nel Nord e nel Centro Italia rispetto al Sud sia per gli uomini (23.5, 26.6 e 12.4 per 100.000, rispettivamente) che per le donne (19, 20.8 e 10.4 per 100.000, rispettivamente) [5]. In Italia il melanoma cutaneo presenta una sopravvivenza relativa a 5 anni pari in media a 87%, maggiore nelle donne (89%) rispetto agli uomini (85%) [5]. Nel 2020 i decessi per melanoma rilevati da ISTAT sono stati 2115, pari all'1,2% dei decessi totali annui per tumore maligno in Italia [7]. Considerando l'incidenza in aumento e la buona sopravvivenza, i pazienti che hanno avuto nel corso della loro vita una diagnosi di melanoma cutaneo tendono ad aumentare nella popolazione; si stima infatti che nel 2020 in Italia circa 170.000 italiani (80.000 uomini e quasi 90.000 donne), dei 3.600.000 con anamnesi oncologica positiva per tumore, abbiano ricevuto una diagnosi di melanoma cutaneo [5].

Anche in Toscana il melanoma cutaneo risulta il quinto tumore più frequente, sia fra gli uomini che fra le donne, e rappresenta il 5% di tutte le nuove diagnosi annue. Come nel resto d'Italia il melanoma è un tumore importante anche nei giovani, rappresentando, nella classe di età 0-49 anni, il tumore più frequentemente diagnosticato negli uomini ed il terzo tumore nelle donne. I tassi di incidenza, che documentano anche in Toscana un incremento nel tempo delle nuove diagnosi di melanoma, mostrano una distribuzione per età peculiare: nelle età più giovanili, fino ai 50 anni, i livelli sono infatti più elevati nel sesso femminile mentre nelle età successive gli uomini hanno valori costantemente maggiori rispetto alle donne.

La sopravvivenza relativa a 5 anni su base di popolazione è in generale molto alta, superando il 90% sia negli uomini che nelle donne, in linea con i più alti valori italiani. Nel 2020 i decessi per melanoma rilevati da ISTAT in Toscana sono risultati 156, pari all'1.3% dei decessi per tumore annui [7].

Le stime di incidenza per il 2022 indicano un numero di nuovi casi di melanoma cutaneo attesi in Toscana pari a circa 1300, 690 negli uomini e 610 nelle donne; per quanto riguarda la prevalenza, si stima la presenza in Toscana, nello stesso periodo, di quasi 11.000 persone che in un momento della loro vita hanno avuto una diagnosi di melanoma.

### 3. Prevenzione

#### 3.1 Prevenzione primaria

##### Fattori ambientali e costituzionali

L'esposizione ai raggi UV naturali è il fattore di rischio maggiormente correlato allo sviluppo del melanoma. Influenzano sia il tipo di esposizione solare che l'età in cui avviene l'esposizione solare stessa; in particolare risultano a maggiore rischio le esposizioni solari intense e intermittenti e quando tale scorretta esposizione solare avviene in età infantile e adolescenziale [8-10].

Anche l'esposizione ai raggi UV artificiali (lettini abbronzanti) è associata a un aumentato rischio di melanoma, specialmente in caso di esposizione in età inferiore a 35 anni e in caso di un'alta frequenza di esposizione (più di 10 lettini solari in un anno) [11, 12].

Ulteriori fattori di rischio sono un elevato numero di nevi melanocitici, un'anamnesi personale positiva per pregresso melanoma (fattore di rischio più elevato RR=5,42), la familiarità per melanoma [13] e un'anamnesi positiva per pregressi carcinomi cutanei [3, 14].

##### Fattori genetici

In presenza di almeno due casi di melanoma nello stesso ramo della famiglia (e/o di altri tumori in particolare mammella/ovaio, pancreas, astrocitomi, prostata e colon) e' indicato proporre un percorso di consulenza genetica [15-17].

In occasione della consulenza genetica, il medico effettuerà un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e verificherà, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Se sussistono i criteri per il sospetto di una specifica condizione di predisposizione oncologica geneticamente determinata, verrà richiesta l'indagine genetica specifica previa compilazione di consenso informato.

In particolare:

- Melanoma familiare: gene *CDKN2A* (mutato nel 15-30% dei casi) e gene *CDK4* [17, 18];
- BAP-1 pattern (melanoma e familiarità per melanoma uveale, paraganglioma, mesotelioma, carcinoma renale a cellule chiare e tumori atipici di Spitz): gene *BAP1*;
- Predisposizione al tumore della mammella/ovaio (geni *BRCA1* e *BRCA2*);
- Sindrome di Li-Fraumeni: gene *TP53*;
- Sindrome di Cowden: gene *PTEN*;
- Xeroderma pigmentosum: geni *XP*.

Le varianti patogenetiche nei geni *CDKN2A*, *CDK4* e *BAP-1* conferiscono un alto rischio di melanoma nel corso della vita e un rischio inferiore per altre possibili neoplasie associate. In questi casi il melanoma cutaneo è la manifestazione principale della predisposizione oncologica. Al contrario, varianti patogenetiche negli altri geni di predisposizione sopraelencati conferiscono un altro rischio per neoplasie diverse dal melanoma e un rischio inferiore per melanoma, ovvero il melanoma in questi casi può essere presente come manifestazione ma non rappresenta la patologia oncologica caratteristica [17].

E' indicato proporre consulenza genetica anche in presenza di 3 o più casi di melanoma nello stesso individuo, anche in assenza di storia familiare positiva (nella popolazione italiana la

consulenza genetica può essere considerata anche per pazienti con melanomi multipli  $\geq 2$ , anche in situ, soprattutto se di giovane età) [19-21].

E' auspicabile l'uso futuro di pannelli di geni specifici per melanoma, nei quali siano presenti e possano essere contemporaneamente analizzati nello stesso paziente i geni maggiormente coinvolti nelle condizioni di predisposizione oncologica in cui il melanoma è una delle possibili manifestazioni, anche per le sovrapposizioni fenotipiche che spesso non sono ovvie nelle famiglie in esame.

Carnagioni chiare, fototipo I e II, hanno un maggiore rischio di sviluppare un melanoma rispetto ai soggetti con fototipo più scuro. Varianti patogenetiche a carico del gene *MC1R* correlano con il fenotipo [22].

### 3.2 Prevenzione secondaria

Per una precoce diagnosi di melanoma sono importanti l'educazione all'autoesame della superficie corporea e una tempestiva visita medica. Il medico di medicina generale può vedere una neoformazione pigmentata sospetta nel corso di una visita eseguita per altri motivi o in pazienti che si siano a lui rivolti dopo aver notato una lesione sospetta nel corso di un autoesame della cute. Il medico, dopo aver escluso i più comuni simulatori clinici del melanoma, invia il paziente con lesione pigmentata sospetta agli ambulatori dermatologici. L'invio del paziente allo specialista avviene con richiesta del SSN (codice nomenclatore regionale specifico 2566) attraverso il CUP in rapporto all'urgenza del caso e al codice di priorità (fast track): U (entro 72 ore), B (entro 7-10 giorni), D (entro 30 giorni), P (visita programmata).

E' indicato inviare a visita specialistica anche soggetti con particolari fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma, come soggetti con elevato numero di nevi nei quali l'autoesame e la valutazione da parte del medico di medicina generale possono risultare difficoltosi ( $>100$  nevi comuni RR 6,89 rispetto a chi ne ha 0-15), o soggetti con Atypical Mole Syndrome (nevi totali  $\geq 100$ , almeno 1 nevo clinicamente atipico e almeno 1 con diametro  $\geq 8$  mm) che risultano avere un rischio elevato di sviluppare melanoma sia nella forma familiare che nella sporadica [23-26].

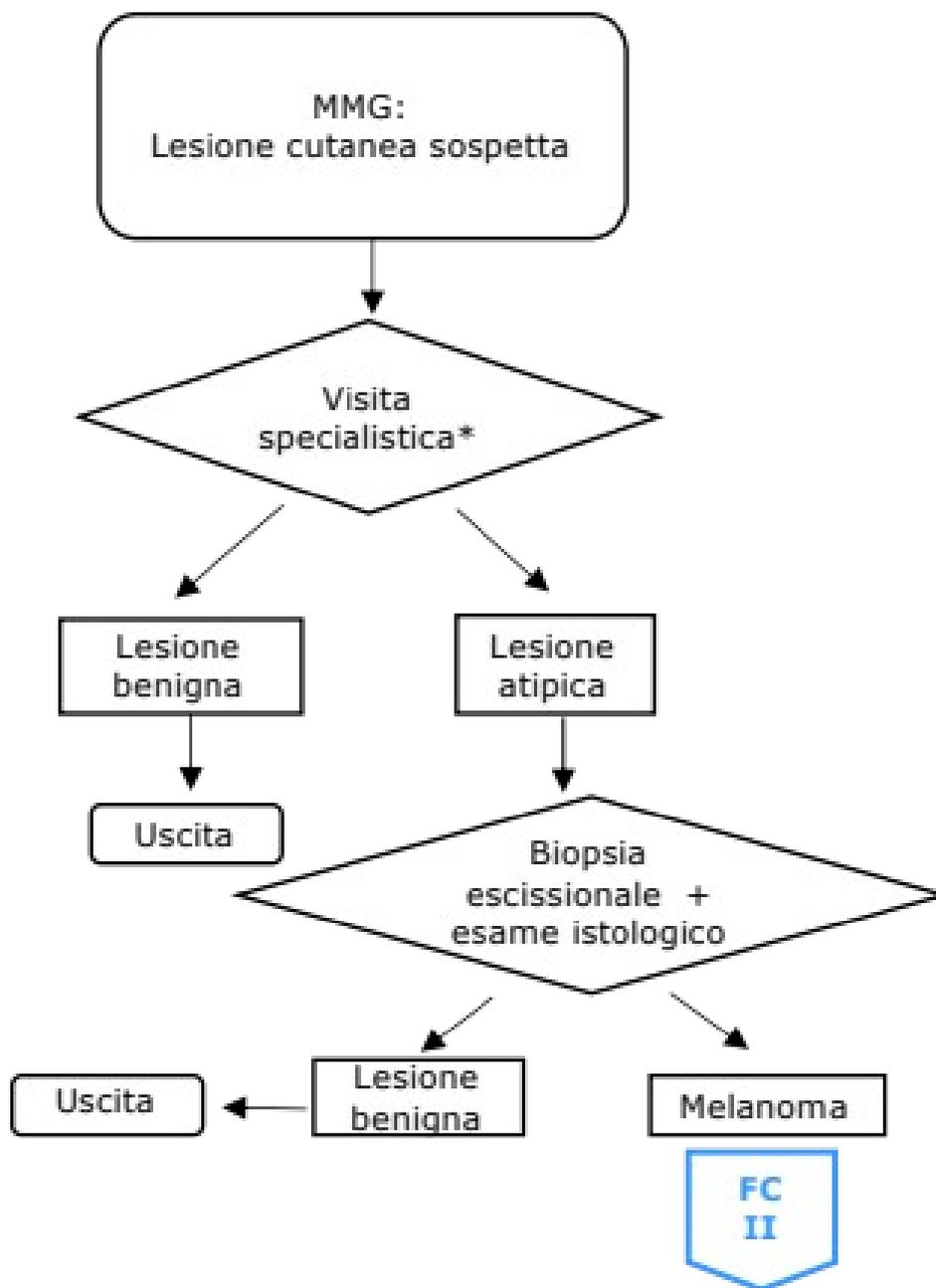
In ambito specialistico la valutazione di una lesione cutanea sospetta per melanoma prevede la raccolta anamnestica dei dati, la valutazione clinica della lesione (regola dell'ABCDE, segno del "brutto anatroccolo", ecc) e una competenza specifica nell'utilizzo della dermatoscopia [27-29]. La dermatoscopia deve essere associata all'esame clinico e rappresenta un ausilio nella diagnosi delle neoformazioni pigmentate cutanee riducendo i falsi negativi e i falsi positivi. L'esame dermoscopico consente di migliorare la capacità di diagnosi differenziale tra neoformazione pigmentata di natura melanocitaria e non melanocitaria e, nell'ambito delle neoformazioni melanocitarie, fra lesioni benigne e maligne [30-32]. L'esame dermoscopico può risultare scarsamente affidabile nel caso di lesioni completamente amelanotiche, in quelle con pigmentazione troppo intensa oppure nel caso di lesioni traumatizzate associate a fenomeni flogistici e ricoperte da croste [33]. Il ricorso alla archiviazione digitale dell'immagine per il controllo nel tempo è da considerarsi in casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare la biopsia escissionale) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma) [34].

Dalla valutazione integrata dei dati clinico-dermoscopici verrà data indicazione alla necessità di escissione biotica. Di crescente interesse l'esame in microscopia laser confocale che ha dimostrato migliorare l'accuratezza diagnostica nelle lesioni con aspetto clinico e dermoscopico dubbio [31, 32, 35].

#### **4. Diagrammi di flusso**

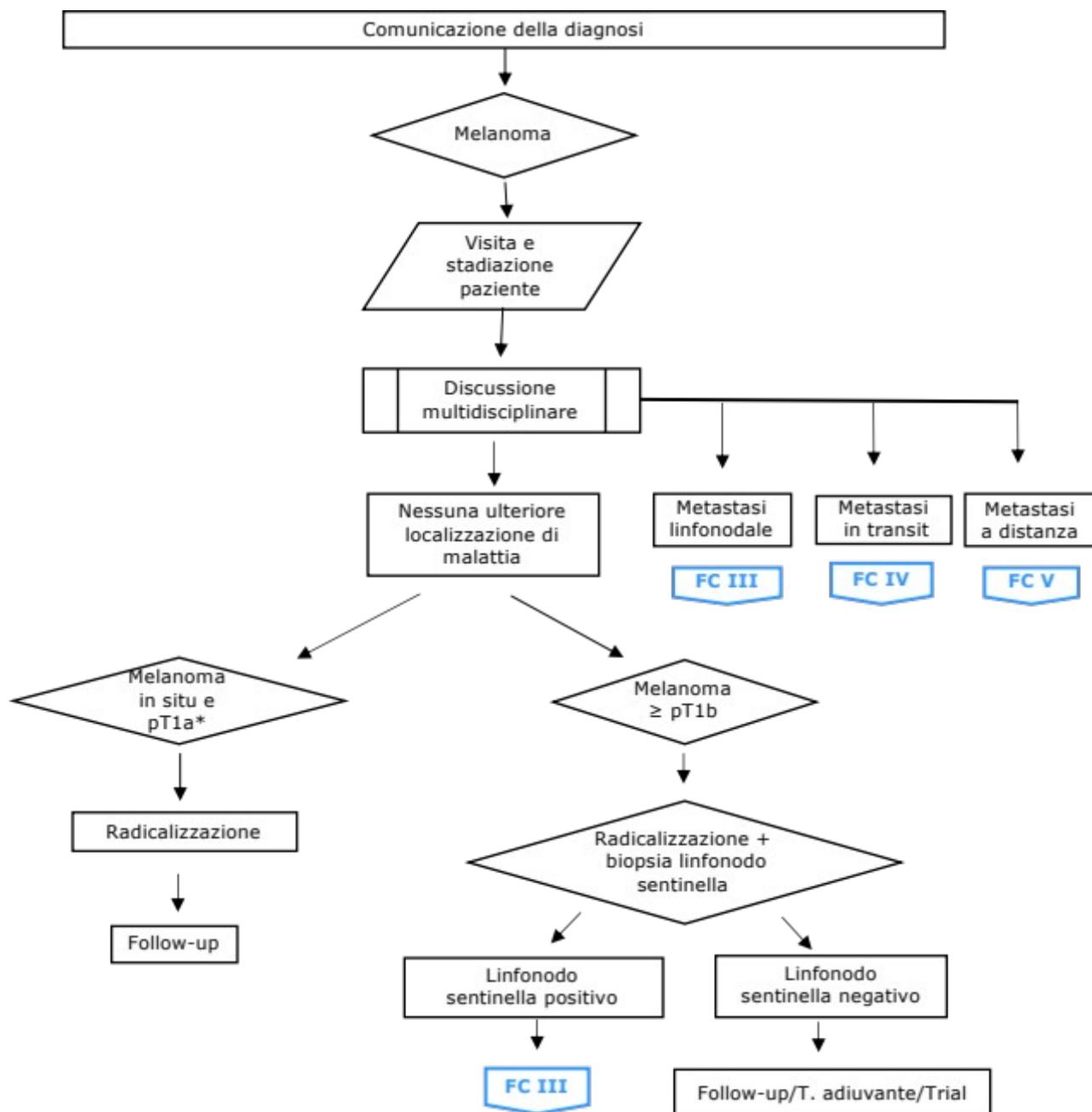
Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale di seguito riportato riguarda tutti i pazienti con sospetto e successiva conferma diagnostica di melanoma. Il percorso dalla diagnosi al follow-up è schematizzato e articolato in 5 sotto-percorsi.

4.1 *Flow-chart I: Lesione cutanea sospetta*



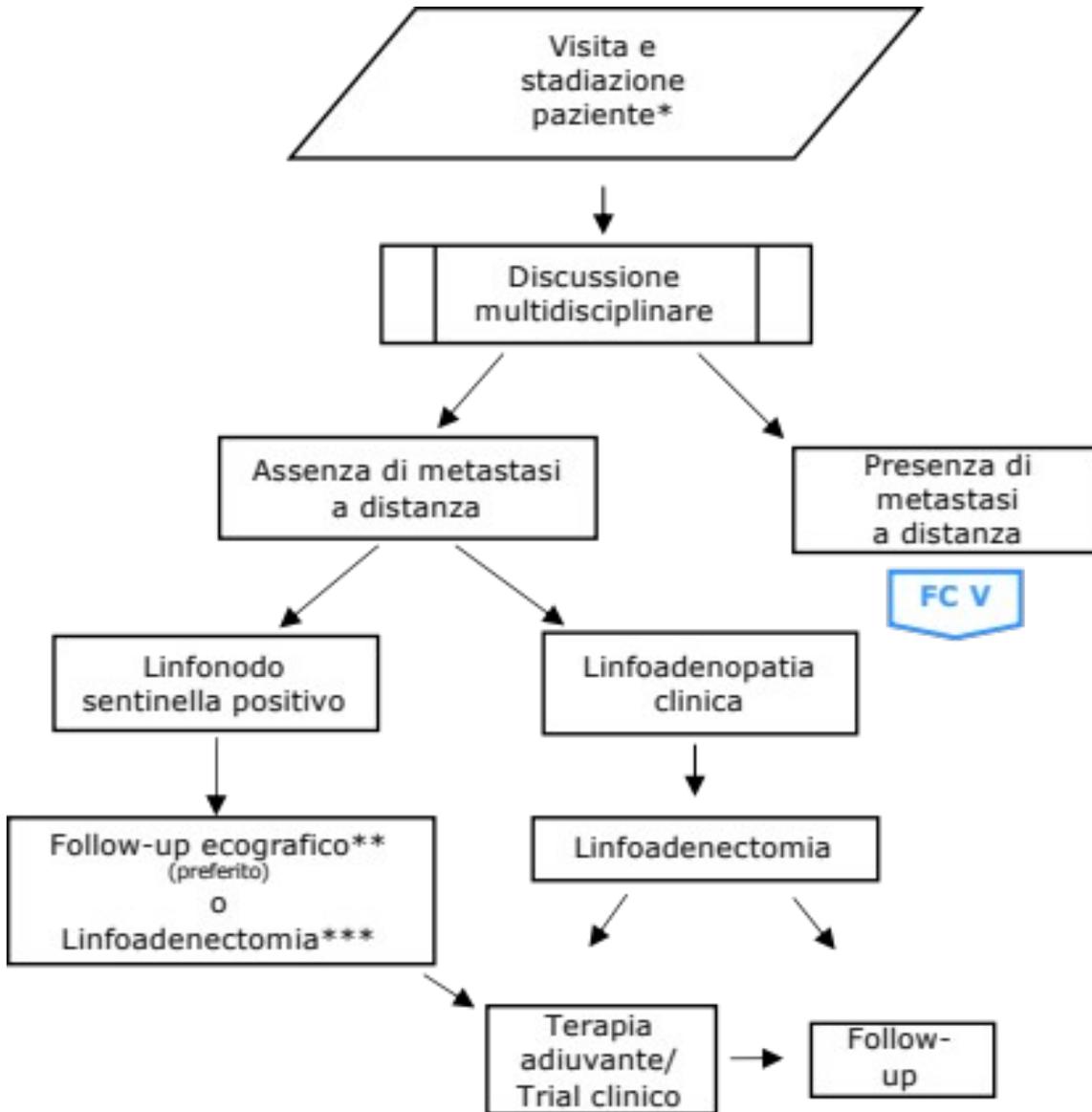
\* vd 3.2

4.2 Flow-chart II: Melanoma primitivo



\* La biopsia del linfonodo sentinella (LS) e' considerata e discussa in casi di melanoma pT1a con mitosi  $\geq 2$  o con altre caratteristiche prognostiche sfavorevoli in cui la probabilita' di LS positivo e' tra il 5-10% (18; vd 8.1.2)

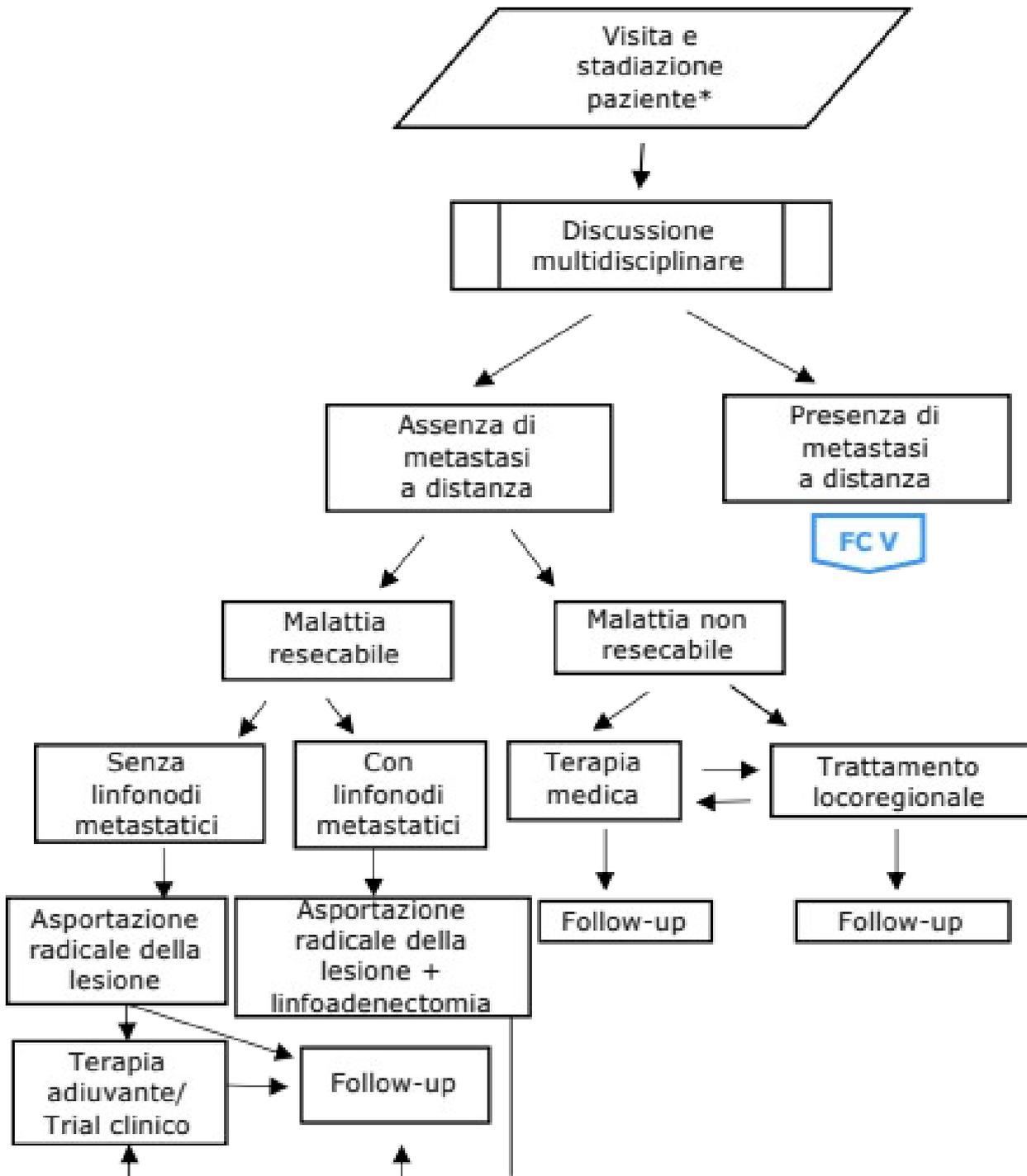
#### 4.3 Flow-chart III: Metastasi linfonodali



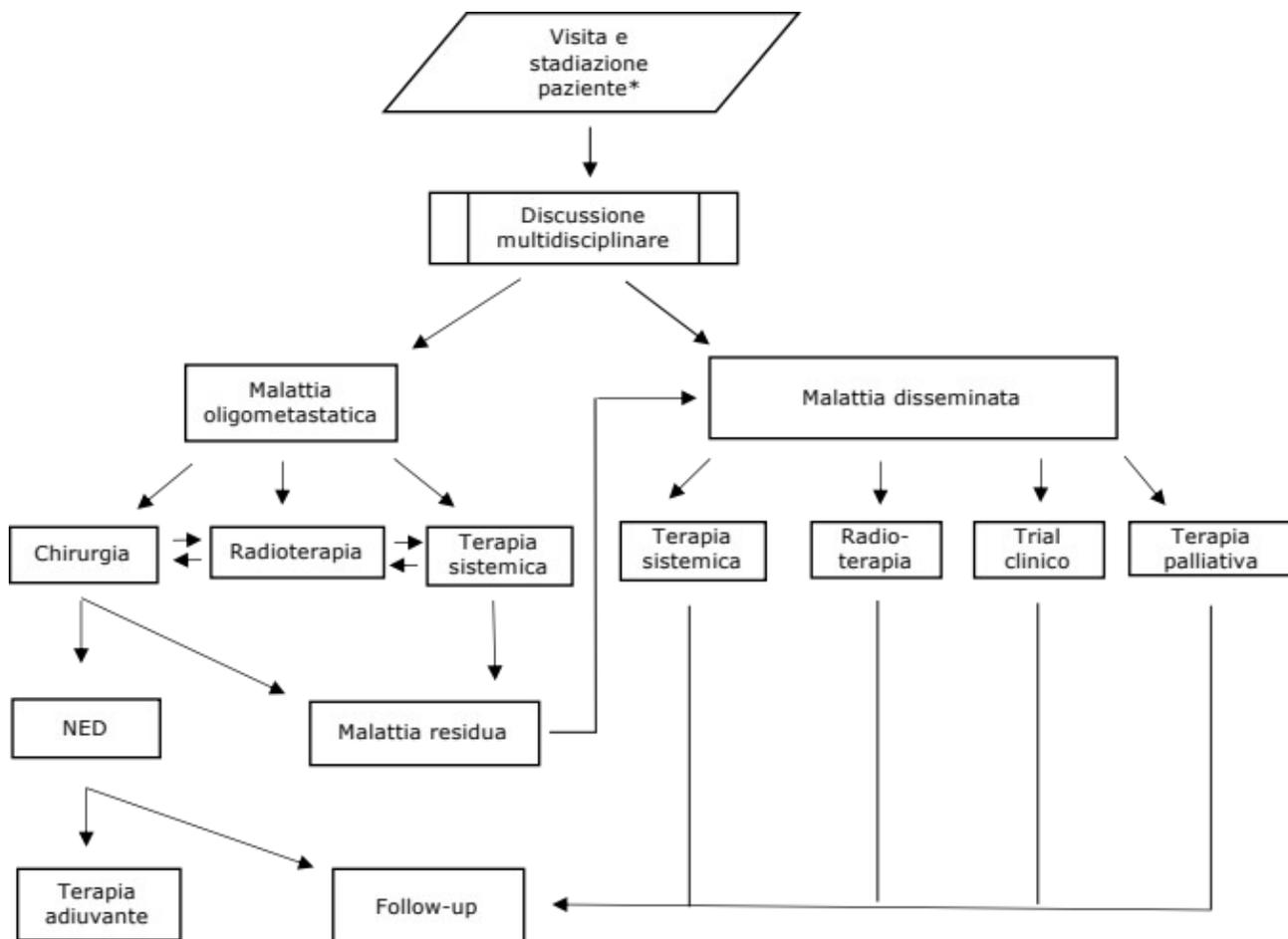
\* Valutazione molecolare BRAF

\*\* Ogni 4 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni

4.4 Flow-chart IV: Metastasi in transit



#### 4.5 Flow-chart V: Metastasi a distanza



\* Indagini strumentali, LDH, valutazione molecolare BRAF se non effettuata precedentemente

## 5. Diagnosi

### 5.1 Biopsia escissionale

Di fronte ad una lesione in cui si ponga la diagnosi clinica e/o dermatoscopica di sospetto di melanoma è indicato effettuare la biopsia escissionale, cioè l'asportazione completa della lesione con circa 1-3 mm di cute sana circostante e del grasso sottocutaneo, al fine di poter effettuare una completa e accurata diagnosi istopatologica con valutazione di tutti i parametri prognostici necessari a pianificare la successiva strategia terapeutica. La biopsia deve tenere in considerazione la sede della lesione per permettere di operare seguendo l'asse maggiore della stessa sede anatomica (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e secondo le linee di Langer cutanee, pianificandola tenendo presente l'eventuale successivo intervento definitivo (allargamento ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella) [19, 32, 36].

La biopsia incisionale mirata o "punch biopsy", preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale [19, 32, 36-38], può trovare indicazione per lesioni estese (tipo lentigo maligna) e/o localizzazioni particolari quali volto, cuoio capelluto, regione palmo-plantare e sedi sub-ungueali, ecc, in cui una biopsia escissionale comporterebbe demolizioni eccessive in caso di negatività.

Biopsie shave, laser, diatermocoagulazioni non dovrebbero essere effettuate in quanto non permettono una valutazione ed una stadiazione patologica accurata. Per permettere una completa valutazione istologica, in fase di prelievo è opportuno evitare che il frammento contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tessutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione.

### 5.2 Esame istologico

#### 5.2.1 Esame macroscopico e campionamento

Per una valutazione istopatologica ottimale la losanga cutanea contenente il tumore primitivo deve essere asportata nella sua interezza ed inviata integra in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%) al servizio di Anatomia Patologica. Nel reperto macroscopico devono essere riportati: i) le dimensioni del campione tissutale; ii) le dimensioni della lesione; iii) le caratteristiche macroscopiche della lesione (forma, pigmentazione, caratteristiche dei margini, presenza di eventuale ulcerazione, regressione, noduli satelliti); iv) la distanza minima della lesione dai margini di exeresi misurata in mm. Dopo marcatura con inchiostro di china la lesione deve essere campionata con sezioni condotte lungo l'asse minore ed inclusa in toto.

Relativamente all'esame del linfonodo sentinella, devono essere valutate le dimensioni nei due diametri del linfonodo/i, l'eventuale presenza di colorante e di metastasi macroscopicamente evidenti. Per il protocollo di allestimento ed immunocolorazione del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group [39, 40].

### 5.2.2 Diagnosi istopatologia

Per la classificazione istopatologica del melanoma cutaneo si fa riferimento alla Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC) [41].

### 5.2.3 Referto istopatologico

Nel referto istopatologico devono essere riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico della neoplasia [20, 42, 43] ed i requisiti minimi sono i seguenti:

- Istotipo
- Fase di crescita
- Spessore secondo Breslow
- Ulcerazione (estensione lineare in mm)
- Microsatellitosi
- Numero mitosi/mm<sup>2</sup>
- Livello di Clark
- Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
- Regressione (se presente, indicare la fase iniziale/intermedia/avanzata e l'estensione se <75% o >75% sec. CAP)
- Invasione linfovaskolare
- Neurotropismo
- Componente nevica associata
- Elastosi solare dermica
- Stato dei margini laterale e profondo
- Stadiazione (AJCC VIII ed.)

Nel referto del linfonodo sentinella si raccomanda di riportare i seguenti parametri [39]:

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

### 5.2.4 Second opinion

Nel caso di neoplasie melanocitarie atipiche di complessa interpretazione e di diagnosi di melanoma in età pediatrica si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, in accordo con linee guida internazionali [44].

### 5.2.5 Indagini molecolari

Nei pazienti con melanomi in stadio III o IV è indicata l'analisi dello stato mutazionale di BRAF in accordo con Linee Guida AIOM e linee guida Europee [20, 32]. L'analisi dello stato di BRAF deve essere effettuata preferibilmente sul campione dell'ultima sede metastatica disponibile, altrimenti può essere eseguita anche sul tessuto del melanoma primitivo.

Nei pazienti con melanoma in stadio III non operabile o IV ed in assenza di mutazioni BRAF, la determinazione dello stato mutazionale di NRAS può essere presa in considerazione nel contesto di studi clinici. L'analisi delle mutazioni di *BRAF* è indicata anche nei melanomi mucosali ed uveali, sebbene la frequenza attesa per le mutazioni di BRAF sia molto bassa. Nei pazienti con melanoma cutaneo acrale o melanoma mucosale in stadio III non operabile o IV, in assenza di mutazioni *BRAF*, è raccomandata la determinazione dello stato mutazionale di *c-KIT*. Per le metodiche molecolari da utilizzare si rimanda alle linee guida AIOM e SIAPEC [20, 45].

#### 5.2.6 Indagini immunoistochimiche predittive (PD-L1)

AIFA ha autorizzato la combinazione immunoterapica in pazienti con melanoma avanzato con espressione di PD-L1 <1%. L'espressione immunoistochimica di PD-L1 deve essere valutata su tessuti di melanoma metastatico con anticorpi anti-PD-L1 validati nelle rispettive piattaforme. La percentuale di cellule neoplastiche che mostrano una immunoreattività completa o parziale a livello di membrana e di qualsiasi intensità (su un minimo di 100 cellule tumorali vitali) deve essere riportata nel referto.

## 6. Stadiazione

In seguito alla diagnosi di melanoma è raccomandato effettuare un'attenta anamnesi personale e familiare e una accurata visita dell'intera superficie cutanea con particolare riferimento alla sede di insorgenza del melanoma, al corrispondente bacino linfonodale drenante e all'area tra questi interposta, al fine di rilevare eventuali altre lesioni primitive sospette, satellitose, metastasi in transit e/o linfonodali.

Prima dell'intervento chirurgico per i pazienti in stadio I-II sono previste indagini strumentali solo per indagare specifici segni e sintomi [19] (eventuale TC total body -e collo se indicato- con mdc per pazienti in stadio IIC [20]). Per i pazienti in stadio III può essere eseguita TC total body con mdc (con collo se indicato) o PET/TC (che può rivelarsi utile in particolare in pazienti con metastasi in transit o con metastasi linfonodali clinicamente palpabili, allergia a mdc, insufficienza renale...); ulteriori indagini strumentali sono effettuate se clinicamente indicate o per approfondimenti diagnostici [19,20,46].

Stadiazione melanoma AJCC 8° edizione [41].

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow</i>	<i>Ulcerazione</i>
<b>T1: ≤ 1,0 mm</b>		
<b>T1a</b>	< 0,8 mm	Assente
<b>T1b</b>	< 0,8 mm 0,8–1,0 mm	Presente Assente/Presente
<b>T2: 1,1-2,0 mm</b>		
<b>T2a</b>	1,1-2,0 mm	Assente
<b>T2b</b>	1,1-2,0 mm	Presente
<b>T3: 2,1-4,0 mm</b>		
<b>T3a</b>	2,1-4,0 mm	Assente
<b>T3b</b>	2,1-4,0 mm	Presente
<b>T4 &gt; 4 mm</b>		
<b>T4a</b>	> 4 mm	Assente
<b>T4b</b>	> 4 mm	Presente
<i>Categoria N</i>	<i>Numero di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in transit, satellitosi e/o microsatellitosi</i>
<b>N1</b>		
<b>N1a</b>	1 linfonodo clinicamente occulto (linfonodo sentinella positivo)	Assenti
<b>N1b</b>	1 linfonodo dimostrato clinicamente (linfadenopatia clinica)	Assenti

<b>N1c</b>	Linfonodi regionali non coinvolti	Presenti
<b>N2</b>		
<b>N2a</b>	2-3 linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
<b>N2b</b>	2-3 linfonodi dimostrati clinicamente (linfoadenopatia clinica)	Assenti
<b>N2c</b>	1 linfonodo sentinella positivo o 1 linfonodo dimostrato clinicamente	Presenti
<b>N3</b>		
<b>N3a</b>	4 o più linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
<b>N3b</b>	4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Assenti
<b>N3c</b>	2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Presenti
<b>Categoria M</b>	<b>Sede Anatomica</b>	<b>LDH</b>
<b>M1a</b>	Metastasi a distanza alla	Non specificato

<b>M1a(0)</b>	cute, tessuti molli, compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non elevato
<b>M1a(1)</b>		Elevato
<b>M1b(0)</b>	Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non specificato
<b>M1b(1)</b>		Elevato
<b>M1c(0)</b>	Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non specificato
<b>M1c(1)</b>		Elevato
<b>M1d(0)</b>	Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non specificato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

### 6.1 Stadio clinico (cTNM)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>cTNM</b>
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

Qualsiasi T	$N \geq 1$	M0	III
Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IV

### 6.2 Stadio patologico (pTNM)

T	N	M	pTNM
Tis	0	0	0
T1a	0	0	IA
T1b	0	0	IA
T2a	0	0	IB
T2b	0	0	IIA
T3a	0	0	IIA
T3b	0	0	IIB
T4a	0	0	IIB
T4b	0	0	IIC
T0	N1b, N1c	0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b o N3c	0	IIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c, N2b	0	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	0	IIIB
T1a-T3a	N2c, N3a/b/c	0	IIC
T3b/T4a	Qualsiasi $N \geq 1$	0	IIC
T4b	N1a-N2c	0	IIC
T4b	N3a/b/c	0	IIID

Qualsiasi T	Qualsiasi N	1	IV
-------------	-------------	---	----

## 7. Discussione multidisciplinare

La discussione multidisciplinare è raccomandata in tutti i casi di melanoma invasivo, in particolare  $\geq$ pT1b o T1a con fattori prognostici sfavorevoli (vd 8.1.2) [19].

La regione toscana ha istituito i gruppi oncologici multidisciplinari (GOM) per la discussione dei casi oncologici. Il gruppo oncologico multidisciplinare per il melanoma è composto dalle diverse figure professionali che possono essere coinvolte nel percorso di diagnosi e cura del paziente con melanoma, quali dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo generale, specialista d'organo, oncologo, anatomo-patologo, radiologo, radioterapista, ecc... In base allo stadio di malattia può essere necessaria una presenza più o meno allargata dei vari componenti del gruppo multidisciplinare.

A diagnosi di melanoma confermata il paziente deve essere valutato da uno specialista con esperienza in oncologia cutanea ed in particolare nel melanoma, che attiverà il percorso appropriato secondo il modello della rete oncologica e delle Melanoma & Skin Cancer Unit istituite in regione toscana (DGR 268 del 20.03.2017).

La discussione multidisciplinare può avvenire anche attraverso forme di comunicazione informatica, videoconferenza, ecc..., qualora le diverse realtà locali non permettano la contemporanea presenza di tutti gli specialisti, con l'intento di definire oltre la diagnosi e lo stadio di malattia, la formulazione della migliore strategia terapeutica e il percorso, con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, sulle terapie mediche sistemiche, radioterapia, eventuali trattamenti riabilitativi, cure simultanee e di supporto, follow-up.

## 8. Terapia

### 8.1 Terapia chirurgica

#### 8.1.1 Margini di escissione

Dopo la biopsia escissionale, il trattamento chirurgico del melanoma si completa con l'ampliamento della escissione in base allo spessore istologico della lesione ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella. Attualmente sono ritenute appropriate asportazioni con i seguenti margini di ampiezza dal melanoma primitivo [19, 20, 37]: 0,5 cm dai margini per melanomi in situ; 1 cm dai margini per melanomi di spessore  $\leq$ 1 mm; 1-2 cm dai margini per melanomi di spessore compreso tra 1,01 e 2 mm; 2 cm dai margini per melanomi di spessore compreso tra 2,01 e 4 mm; almeno 2 cm dai margini per melanomi di spessore  $>$ 4 mm.

Particolare attenzione deve essere rivolta ai casi di lentigo maligna di ampie dimensioni a limiti sfumati, ove si possono rendere necessarie asportazioni più ampie e/o tecniche di valutazione dei margini per raggiungere una exeresi completa [37]. La chirurgia micrografica di Mohs o la *staged excision*, nelle loro varianti, sono associate ai più bassi valori di recidiva (0,2-0,3%) e si sono dimostrate utili per una escissione *tissue-sparing* e per evitare interventi multipli [37, 47-55]. Tecniche di immunohistochimica rapida su sezioni allestite al criostato hanno raggiunto un'elevata accuratezza diagnostica aumentando la sensibilità della tecnica di Mohs [56, 57]. Anche la microscopia laser confocale è stata recentemente applicata per l'identificazione in vivo dei margini di escissione chirurgica in casi di lentigo maligna [58, 59].

È indicato estendere l'exeresi fino alla fascia muscolare, che viene generalmente conservata, in quanto non vi sono differenze in termini di recidive locali o a distanza tra la rimozione o conservazione della stessa [37, 60].

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari di insorgenza del melanoma, dove un'exeresi allargata comporterebbe esiti invalidanti dal punto vista estetico e funzionale. L'asportazione di melanomi del letto ungueale o della porzione distale delle dita delle mani o dei piedi frequentemente necessita interventi di disarticolazione o amputazione a vari livelli [60].

### 8.1.2 Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella permette una corretta stadiazione del paziente con melanoma secondo il sistema AJCC 8th Ed. [61]. Tutti i pazienti con melanoma >1 mm arruolati per l'analisi statistica che ha portato alla stadiazione AJCC 8th Ed. avevano infatti effettuato la biopsia del linfonodo sentinella e le relative curve di sopravvivenza si riferiscono a pazienti così stadati [42].

La procedura è raccomandata per melanomi >1 mm di spessore e per melanomi T1b in cui non vi sia evidenza clinica e strumentale di linfadenopatia regionale [19, 20], a fini stadiativi e a fini prognostici essendo lo stato del linfonodo sentinella il fattore prognostico maggiormente significativo nei confronti della sopravvivenza [62, 63].

E' inoltre raccomandato discutere e considerare la biopsia del linfonodo sentinella anche per melanomi T1a in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (quali mitosi  $\geq 2$ ; spessore  $> 0,5$  mm insieme ad altri fattori prognostici sfavorevoli come invasione linfovaskolare, età  $\leq 42$  anni, associazione di più fattori sfavorevoli...) [19, 64], in cui la probabilità di riscontrare il linfonodo sentinella positivo è tra il 5 e il 10%, mentre non è generalmente raccomandata quando nei casi in cui tale probabilità è inferiore al 5% [19]. Altri parametri sono stati valutati e possono essere considerati per discutere la biopsia del linfonodo sentinella nei melanomi T1a, come la regressione  $> 75\%$  [20]; i dati in letteratura al riguardo sono controversi e non emergono evidenze chiare; la maggior parte degli studi non evidenzia associazione tra regressione e maggior probabilità di linfonodo sentinella positivo [19], alcuni studi e una metanalisi evidenziano il contrario [65]. La decisione se effettuare la biopsia del linfonodo sentinella viene valutata nel singolo caso anche in base alla presenza di significative comorbidità, volontà del paziente, altri fattori (età avanzata, scarso performance status...) [19].

In sintesi la tecnica prevede una fase pre-operatoria (linfoscintigrafica) e una di ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella [66, 67].

La linfoscintigrafia ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico della regione cutanea sede del melanoma, individuare le stazioni linfoghiandolari a rischio di metastasi, individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i linfonodo/i sentinella. Consente, inoltre, l'identificazione dei linfonodi sentinella "in-transit". I radiofarmaci più comunemente utilizzati sono i colloidali di albumina umana marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  che vengono iniettati per via intradermica/subdermica peri-lesionale (o peri-cicatrizziale nei casi di pregressa escissione della lesione primitiva). La linfoscintigrafia prevede l'acquisizione di immagini con modalità dinamica e di immagini planari statiche in proiezioni ortogonali (anteriore e laterale) ed oblique. Nei casi in cui si disponga di un sistema di imaging ibrido, è particolarmente raccomandato completare lo studio linfoscintigrafico con tecnica SPECT/TC. Questa modalità migliora l'accuratezza della metodica sia in termini di sensibilità sia fornendo precise informazioni riguardo la localizzazione topografica del/i linfonodo/i sentinella. La SPECT/CT è particolarmente indicata nei casi di a) assente/scarsa visualizzazione del linfonodo sentinella all'imaging planare; b) nel caso dei melanomi localizzati in regioni corporee complesse dal punto di vista anatomico (testa-collo, pelvi, addome ecc.); c) nel caso di melanomi localizzati in

regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze della stazione linfoghiandolare di riferimento (parotide, regione periscopolare, regione periauricolare ecc.).

La ricerca intra-operatoria del/i linfonodo/i sentinella con la sonda per chirurgia radioguidata prevede l'identificazione, all'interno della breccia chirurgica, della regione con la massima radioattività, corrispondente al linfonodo sentinella più "caldo". Una volta rimosso, i conteggi "ex-vivo" del linfonodo più radioattivo forniranno un "cut off" relativo di riferimento, in modo da asportare i soli linfonodi con radioattività  $\geq$  di questa soglia. Raccomandati i "cut off" al 10% [68] o al 20% [69].

La tecnica combinata di radioisotopo + colorante vitale peri-lesionale pre-operatorio intradermico (blu di metilene o Patent Blue) è la metodica associata ai più alti tassi di identificazione del linfonodo sentinella considerata il *gold standard* [70].

### 8.1.3 Linfoadenectomia

La linfoadenectomia regionale radicale è indicata in presenza di linfonodi metastatici.

In caso di linfonodo sentinella positivo, attualmente può essere preferito un appropriato controllo ecografico (ogni 4 mesi per 2 anni e ogni 6 mesi per i successivi 3 anni) alla linfoadenectomia regionale [19]. Infatti i risultati di due trial hanno evidenziato come uno stretto follow-up ecografico possa essere una valida alternativa alla linfoadenectomia, non essendoci differenza significativa di sopravvivenza tra pazienti che hanno effettuato linfoadenectomia immediata a seguito di linfonodo sentinella positivo e pazienti che abbiano effettuato linfoadenectomia alla comparsa delle metastasi nel corso del follow-up ecografico [71, 72]. ASCO e SSO sottolineano che affinché vi sia riproducibilità dei risultati dei trial le ecografie devono essere frequenti, di alta qualità ed effettuate in centri di riferimento; sottolineano anche la difficile interpretazione dei dati dei trial in casi con micrometastasi linfonodali  $>1$  mm [73, 74].

La sorveglianza ecografica può non essere preferita in tutti i casi alla linfoadenectomia regionale (i.e. preferenza del paziente in base alla difficoltà di effettuare ecografie frequenti in centri di riferimento, quando le caratteristiche del melanoma primario e il tumor burden del linfonodo sentinella suggeriscono alta probabilità di ulteriori linfonodi metastatici e/o quando non venga effettuata terapia adiuvante...)[19]. Al fine di valutare il rischio di ulteriori linfonodi metastatici oltre il linfonodo sentinella può essere utile la valutazione del tumor burden nel linfonodo sentinella [75-79] e l'applicazione di specifici nomogrammi [75, 80-85].

A seconda della sede interessata la dissezione linfonodale prevede:

- dissezione radicale o radicale modificata del collo comprendente i linfonodi dei livelli I-V, conservativa del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo spinale accessorio. La parotidectomia conservativa del nervo faciale viene generalmente associata alla linfoadenectomia del collo in presenza di metastasi infraparotidiche documentate [19, 60, 86-88];
- linfoadenectomia ascellare comprendente i linfonodi dei tre livelli ascellari [19, 87, 88];
- dissezione inguino-femorale in caso di linfoadenopatia clinica inguinale (qualora effettuata in caso di linfonodo sentinella positivo: linfoscintigrafia pre-operatoria che non evidenziava drenaggio ai linfonodi pelvici, esami strumentali per linfonodi pelvici negativi [19, 60, 87, 88]) o dissezione inguino-iliaco-otturatoria (in caso di linfonodo sentinella positivo: linfoscintigrafia che documentava drenaggio anche ai linfonodi pelvici, numero di linfonodi inguinali positivi  $\geq 3$ , linfonodo di Cloquet positivo, TC pelvica positiva [19, 60, 87, 88]).

All'inguine, la presenza di linfonodi clinicamente positivi, un numero  $\geq 3$  di linfonodi microscopicamente coinvolti (sentinella positivi) o linfonodo di Cloquet positivo, possono aumentare la possibilità di avere linfonodi iliaco-otturatori microscopicamente positivi, tuttavia non è dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza effettuando linfoadenectomia pelvica profilattica in linfonodi clinicamente e strumentalmente negativi [19].

#### 8.1.4 Trattamento delle metastasi in transit

In caso di satellitosi/metastasi in transit, quando il numero delle lesioni è limitato e l'area interessata ristretta, è indicata escissione chirurgica con intento radicale [19].

La biopsia del linfonodo sentinella può essere considerata in caso di satellitosi o lesioni in transit operabili (in particolare se lesione unica) e con linfonodi clinicamente negativi, in considerazione del significato prognostico, della elevata probabilità di coinvolgimento linfonodale e di una migliore stadiazione [19, 20].

In soggetti sottoposti a chirurgia radicale e senza interessamento linfonodale locoregionale è indicato trattamento adiuvante con anti-PD-1 (indipendentemente dallo status mutazionale di BRAF) o con dabrafenib+trametinib (se presente mutazione *BRAF* V600) [19, 20, 89-92].

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale, o quando sono presenti metastasi in transit diffuse degli arti senza evidenza di metastasi a distanza, può trovare indicazione il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in associazione con TNF $\alpha$  (in caso di malattia molto estesa, > di 5 mm o > di 5 lesioni) [19, 20, 93-94].

Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica anche la metodica della elettrochemioterapia che dà ottimi risultati in termini di controllo locale della malattia con morbilità ed effetti collaterali ridotti. È riportata una percentuale di risposte oggettive di circa 85% e di risposte complete di circa 70%. Tale procedura può essere effettuata anche in combinazione con terapie sistemiche [95-96].

Con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci immunoterapici e terapie target, è raccomandata la discussione multidisciplinare dei casi di metastasi in transit per valutare: terapia locoregionale vs terapia sistemica, terapie di combinazione, anche in funzione dell'estensione della malattia, sede, tempo di comparsa delle lesioni, evolutività clinica [19].

In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale e nelle forme di melanoma disseminato/diffuso deve essere considerato un approccio terapeutico medico sistemico [19].

#### 8.1.5 Chirurgia del IV stadio

La chirurgia può trovare indicazione in casi selezionati di melanoma stadio IV. In questi casi è sempre raccomandata la discussione multidisciplinare presso la Melanoma Unit di riferimento.

Nei pazienti con melanoma IV stadio la terapia sistemica è preferita nella maggior parte dei pazienti, tuttavia in alcuni pazienti la chirurgia può avere un ruolo da sola o più spesso in combinazione con eventuali terapie integrate. [97].

Metastasi cutanee/sottocutanee oltre il bacino linfonodale drenante, se asportabili chirurgicamente con criteri di radicalità, possono trovare indicazione chirurgica [20, 98].

Sono riportati impatti positivi sulla sopravvivenza anche in caso di asportazione chirurgica di localizzazione singola di malattia [20, 60, 99].

Inoltre la chirurgia, in presenza di metastasi sintomatiche, può avere un ruolo nel debulking della malattia [20].

## 8.2 Terapia Medica

### 8.2.1 Terapia adiuvante

Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III e' approvata e puo' essere effettuata terapia medica ad intento adiuvante con anti PD-1 (Nivolumab o Pembrolizumab) [90, 91] o con BRAF/MEK inibitori (Dabrafenib + Trametinib) per un anno [92, 100]. Non essendo stati inclusi nei trial clinici che hanno studiato l'efficacia di tali trattamenti i pazienti affetti da melanoma in stadio IIIA con micrometastasi nel linfonodo sentinella <1 mm di diametro, che hanno una buona prognosi e un basso rischio di recidiva, e' raccomandato discutere tali terapie in ambito multidisciplinare per questi pazienti in considerazione del rapporto rischio/beneficio [101].

La terapia adiuvante con anti-PD1 Nivolumab per un anno è approvata e può essere presa in considerazione anche per pazienti affetti da melanoma in stadio IV radicalmente resecato (NED) (sia mutati nel gene BRAF che non mutati [90, 102].

E' raccomandata altresì la discussione multidisciplinare dei singoli casi per valutare il possibile arruolamento del paziente in trial clinico.

Nei pazienti in stadio IIB e C, pembrolizumab è stato recentemente approvato da FDA ed EMA sulla base dello studio Keynote 716, che ha dimostrato, rispetto al placebo, una significativa riduzione del rischio di recidiva di malattia o morte, con un profilo di sicurezza tollerabile [19, 103], ha ottenuto la rimborsabilità AIFA per il trattamento adiuvante in stadio IIB-IIC e puo' pertanto trovare indicazione in tali pazienti a scopo adiuvante per un anno.

In pazienti con melanoma in stadio III e ad elevato rischio di ricaduta linfonodale la radioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione, benché possa essere discussa in casi selezionati [104, 105].

### 8.2.2 Terapia del melanoma metastatico

La scelta della terapia sistemica deve tener conto di: sede delle metastasi, livelli di LDH, carico ed evolutività clinica della malattia, performance status, comorbidità del paziente (es. malattie autoimmuni, utilizzo cronico di steroidi e loro dosaggio, etc.), stato mutazionale di *BRAF* e livello di espressione del PDL1 del PDL1, nonché delle preferenze del paziente adeguatamente informato.

In tutti i casi di melanoma in stadio IIIC inoperabile o in stadio IV, in prima linea possono essere impiegati trattamenti mirati ai check-point immunologici. Il trattamento standard è rappresentato dall'immunoterapia con anticorpi monoclonali anti-PD1 in monoterapia (Nivolumab o Pembrolizumab) [106, 107], o Nivolumab in combinazione con anti-CTLA-4 (Ipilimumab) nei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali <1% [108,109]. Da considerare anche il trattamento con l'associazione di Nivolumab con l'anticorpo monoclonale anti-LAG-3 (Relatlimab) in pazienti con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali <1%, anche se al momento questo trattamento non è rimborsato e ad oggi disponibile in Italia esclusivamente in fascia CNN [110]. Nel caso di melanoma *BRAF* wild type, questi farmaci immunoterapici costituiscono l'indicazione elettiva. Nel caso di pazienti con melanoma *BRAF* V600 mutato sono da considerare le terapie a bersaglio molecolare con la combinazione di BRAF e MEK inibitori (Dabrafenib + Trametinib, Vemurafenib + Cobimetinib, Encorafenib + Binimetinib) [100, 111-113].

Nei pazienti affetti da melanoma metastatico BRAF mutato, la scelta nell'utilizzo in prima linea tra terapie target e immunoterapie è stata oggetto in questi anni di studi prospettici (in cui il trattamento immunoterapico utilizzato nel confronto con le terapie target era la immunoCombo Nivolumab+Ipilimumab), che suggeriscono che l'immunoterapia di prima linea può produrre risultati superiori a lungo termine [114,115]. Biomarcatori predittivi di risposta a lungo termine sono auspicabili per il futuro, al fine di aiutare ad identificare a priori i pazienti che otterranno un prolungato beneficio da una delle strategie terapeutiche proposte. Nei pazienti senza rapido deterioramento, con caratteristiche tali per cui si prevede la possibilità di somministrare immunoterapia nei primi mesi di trattamento, può essere preso in considerazione l'utilizzo in prima linea dell'immunoterapia, in quanto potrebbe fornire un controllo della malattia a lungo termine e, in caso di risposta, potrebbe mantenere l'efficacia anche dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti BRAF mutati, con malattia aggressiva a rapida cinetica, potrebbe essere utile prevedere l'utilizzo in prima linea di BRAF MEK inibitori allo scopo di ottenere un rapido controllo di malattia. La scelta della prima linea di trattamento sistemico va comunque personalizzata sul singolo paziente.

Valutare l'arruolamento dei pazienti in trial clinici nei centri di riferimento.

Nei pazienti affetti da melanoma mucosale ed acrale il trattamento con immunoterapia con anticorpi anti PD-1 in monoterapia rappresenta il trattamento standard, sebbene nel melanoma mucosale la combinazione di ipilimumab e nivolumab abbia dimostrato una maggiore efficacia della sola monoterapia con nivolumab, rappresentando quindi una strategia terapeutica alternativa alla monoterapia [108]. La combinazione nivolumab e ipilimumab è approvata nei pazienti affetti da melanoma mucosale metastatico o non resecabile in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche e/o PDL1 <1%.

Inoltre, può essere utile indagare anche lo stato mutazionale di NRAS e cKIT, sebbene in presenza di mutazione di NRAS i dati oggi disponibili non suggeriscono l'impiego del solo inibitore di NRAS. In presenza di mutazione di c-KIT (esone 11 e 13), in soggetti non trattabili o in progressione a immunoterapia, in Italia è possibile valutare imatinib (Legge 648; determina Aifa del 5 luglio 2017), pur se con risultati limitati [20, 116-118].

Il trattamento con gli agenti terapeutici disponibili (immunoterapia e terapia target) è ad oggi indicato sino a progressione, tossicità inaccettabile o rifiuto del paziente a proseguirlo. Tuttavia le più recenti evidenze derivanti dal follow-up degli studi clinici nei pazienti che hanno sospeso trattamento con immunoterapia, dimostrando che, in particolare nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o parziale, il beneficio clinico si mantiene anche dopo sospensione del trattamento [108]. Per quanto concerne invece il trattamento con inibitori di BRAF e MEK non è chiaro quale possa essere la durata ottimale, tuttavia i dati oggi a disposizione mostrano come la maggior parte dei pazienti dopo sospensione del trattamento vada incontro a recidiva/progressione di malattia [119]. Tutti i pazienti in trattamento necessitano di ristadiazione di malattia ogni 3-4 mesi.

Nei pazienti in progressione al trattamento di prima linea la scelta del trattamento di seconda linea deriva essenzialmente dal trattamento precedente, dalle condizioni del paziente, dall'entità della progressione. I trattamenti di 2° linea oggi disponibili sono rappresentati da immunoterapia con anti-CTLA-4 se non già utilizzato in combinazione ad anti-PD-1, o da inibitori di BRAF e MEK se non utilizzati in 1° linea [19]. Trattamenti chemioterapici (Dacarbazina, Fotemustina, Temozolomide, o polichemoterapici con platino, etc) vanno riservati a casi selezionati in considerazione della loro limitata efficacia [120-123].

Tuttavia ad oggi arruolare il paziente in un trial clinico finalizzato ad esplorare l'efficacia di nuove strategie terapeutiche, rappresenta un'opzione importante alla luce di meccanismi di

resistenza primaria e secondaria che si manifestano nel corso dei trattamenti oggi approvati. Si raccomanda pertanto la discussione con Centri di riferimento per favorire l'accesso a *clinical trial* a tutti i pazienti.

I trattamenti chirurgici/locali di singole lesioni metastatiche trovano comunque indicazione (previa discussione multidisciplinare del singolo caso) a scopo palliativo in caso di lesioni sintomatiche, in caso di oligo-progressioni a terapia medica (ovvero progressione in singola/e lesione nel contesto di risposta al trattamento in tutte le altre sedi di malattia) per permettere di eliminare foci eterogenei biologicamente e *reservoir* di malattia resistente ai trattamenti, permettendo di proseguire la terapia medica (strategia “beyond progression”) [20].

Nei casi di malattia localmente avanzata a livello linfonodale, estesa e clinicamente rilevante, in assenza di malattia a distanza, in cui l'intervento chirurgico risulta gravato da difficoltà tecniche o alto rischio di sequele per l'estensione di malattia, va valutato, previa discussione multidisciplinare, trattamento sistemico a scopo perioperatorio/neoadiuvante (citoriduttivo), ovvero per ottenere un debulking e favorire un miglior outcome chirurgico della linfadenectomia, un miglior controllo globale di malattia in pazienti ad altissimo rischio di ricaduta, proseguendo il trattamento medico successivamente alla chirurgia. Questa strategia, ad oggi, può essere considerata in Italia nell'ambito di trial clinici e ne è stato recentemente dimostrato il potenziale beneficio in termini di RFS/DMFS [124-126]. Ulteriori studi in corso potranno eventualmente confermare il potenziale di questa strategia terapeutica.

Per i pazienti con malattia avanzata/terminale, qualora si renda necessario, e' raccomandato avviare un programma di cure simultanee o palliative (dopo valutazione se malattia terminale/non terminale, necessità di cure continuative, terapie antitumorali in corso, inutilità o assenza delle terapie oncologiche per la cura del tumore, Karnofsky <50, previsione di sopravvivenza <3 mesi, ecc...).

## 8.2 Radioterapia

La radioterapia trova indicazione, oltre che in presenza di metastasi encefaliche (con metodiche tradizionali o radiochirurgia, da considerare sulla base del numero di lesioni e loro localizzazione), nel trattamento di singole lesioni metastatiche sintomatiche a scopo palliativo in caso di oligoprogressioni a terapia medica (progressione parcellare in singole lesioni nel contesto di risposta al trattamento in tutte le altre sedi di malattia) al fine di eliminare foci di malattia resistente ai trattamenti e consentendo quindi la prosecuzione della terapia medica (strategia “beyond progression”) [19, 20, 127].

La radioterapia adiuvante in casi di melanomi in stadio III ad alto rischio di recidiva determina una diminuzione delle recidive locali, ma non impatta su RFS e OS. Può essere discussa in ambito multidisciplinare in casi selezionati ad elevato rischio di recidiva (estensione extracapsulare della metastasi; linfonodi metastatici parotide  $\geq 1$ , cervicali o ascellari  $\geq 2$ , inguino-femorali  $\geq 3$ ; dimensioni metastasi cervicale o ascellare  $\geq 3$  cm, inguino-femorale  $\geq 4$  cm), bilanciando le potenziali tossicità e le attuali possibilità di terapie adiuvanti sistemiche [19,20].

Nella malattia metastatica da melanoma, il trattamento radiante può essere integrato alla terapia sistemica, con possibile indicazione ad intento ablativo o palliativo alla luce dei fattori clinici (sede, dimensione e numero di metastasi; performance status; sintomatologia correlata alle metastasi; stato di diffusione della malattia).

La radioterapia con intento ablativo o di aumento del controllo locale di malattia trova indicazione in caso di:

- malattia intracranica: il trattamento radioterapico delle lesioni encefaliche è raccomandato in caso di pazienti con sintomi neurologici [128]. La radioterapia stereotassica (SRT) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel paziente con metastasi encefaliche con un numero di lesioni  $\leq 4$  [127, 129], dimensioni  $\leq 3-4$  cm, malattia oligometastatica, buon performance status (KPS  $\geq 70$ ) [130]. La radioterapia stereotassica può essere presa in considerazione in casi selezionati come prima opzione nel paziente con metastasi encefaliche con un numero da 5 a 10 [131]. In caso di lesione encefalica sottoposta ad intervento chirurgico di metastasectomia considerare l'esecuzione di SRT sulla cavità operatoria [132,133];
- malattia extracranica oligometastatica o in oligoprogressione: lesioni ripetitive a sede polmonare, ossea, linfonodale, surrenale, epatica [134, 135, 136].

La Radioterapia con intento palliativo/sintomatico trova indicazione in caso di:

- lesioni cerebrali: trattamento radiante del parenchima encefalico in toto (WBRT) in pazienti con metastasi cerebrali multiple, per le quali non è indicata la SRT o in caso di interessamento leptomeningeo;
- lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura o con compressione midollare;
- lesioni linfonodali addominali/pelviche/mediastiniche che possono provocare dolore da compressione o stasi linfatica;
- lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti.

Per quanto ancora manchi una validazione da parte di studi di natura prospettica, studi retrospettivi mostrano un vantaggio nell'associazione della radioterapia ad alta dose per frazione con l'immunoterapia e con la target therapy, con buon profilo di sicurezza [19, 20, 135, 136].

E' raccomandata la discussione dei singoli casi presso il GOM della Melanoma Unit di riferimento.

## 9. Follow-up

Gli obiettivi del follow-up sono l'individuazione precoce di ripresa di malattia, la diagnosi precoce di un secondo melanoma/tumore cutaneo e la prevenzione mediante stili di vita corretti.

Non ci sono indicazioni univoche in letteratura né chiare evidenze scientifiche sullo schema di follow-up ottimale per il melanoma cutaneo, per quanto riguarda la frequenza dei controlli clinici, il tipo e la frequenza delle indagini strumentali eventualmente utilizzate, in rapporto all'effettivo beneficio clinico (diagnosi precoce di recidiva, valutazioni rischio/costo-beneficio, vantaggio di sopravvivenza). Non sono state evidenziate differenze significative di outcome tra schemi di follow-up piu' o meno intensivi [19, 20, 137-144]. La frequenza delle visite, la frequenza e la tipologia delle indagini strumentali sono generalmente basate sul rischio di ripresa di malattia in base allo stadio [19, 20].

Anche la durata ottimale del follow-up rimane controversa. Sebbene nella maggior parte dei pazienti che vanno incontro a recidiva ciò si verifica entro i 5 anni dal trattamento, in particolare nei primi 2 anni, recidive tardive (oltre i 10 anni) sono ampiamente documentate, soprattutto qualora si abbiano progressioni di melanomi sottili.

In occasione della visita di controllo dovrà essere valutata con estrema cura la sede di insorgenza del melanoma primario e il tegumento tra sede di insorgenza e stazione drenante per la ricerca di eventuali recidive, satellitosi, metastasi in transit, lo stato delle stazioni linfonodali drenanti il sito di insorgenza, tutto l'ambito cutaneo per l'identificazione di possibili metastasi sottocutanee extra-

regionali e un eventuale secondo melanoma primario. Segni o sintomi particolari sono indicazione per ulteriori indagini strumentali.

Raccomandato istruire il paziente all'autoesame della pelle e dei linfonodi locoregionali [19, 145-151] e coinvolgere nel follow-up il medico di medicina generale, in particolare dopo il 5° – 10° anno [19].

Uno schema di follow-up in cui tipo e frequenza degli esami variano in base a stadio e rischio di recidiva, prevede [19, 20, 127-151]:

- Pazienti con melanoma Stadio O (in situ): controllo clinico ogni 12 mesi. In base alla associazione con eventuali fattori di rischio quali pregresso melanoma, familiarità per melanoma, fototipo I-II, elevato numero di nevi atipici, ecc, la visita può essere semestrale.
- Pazienti con melanoma Stadio IA (pT1a): controllo clinico ogni 6 mesi per 5 anni, poi controllo annuale. Non sono previste indagini strumentali se non per indagare specifici segni e sintomi (eventuale ecografia linfonodale in particolare in presenza di fattori prognostici sfavorevoli e biopsia del linfonodo sentinella non effettuata, vd 8.1.2).
- Pazienti con melanoma Stadio IB-IIA (pT1b-pT3a): controllo clinico ogni 6 mesi per 5 anni, poi annuale. Ecografia linfonodale ogni 6 mesi, ecografia addome ogni 12 mesi, per i primi 5 anni. Ulteriori esami diagnostici se clinicamente indicati.
- Pazienti con melanoma Stadio IIB (pT3b-pT4a), IIC (pT4b), III: controllo clinico ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, poi annuale. TC cranio-torace-addome (e collo se indicato) con mdc o RM encefalo e TC torace-addome o PET/TC (che può rivelarsi utile in particolare in pazienti con metastasi in transit o con metastasi linfonodali clinicamente palpabili, insufficienza renale, allergia a mdc...) ogni 6 mesi per i primi 3 anni, poi annuali fino al 5° anno. Ecografia delle stazioni linfonodali drenanti il melanoma primitivo ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni, raccomandate in particolare in caso di pazienti con linfonodo sentinella positivo che non abbiano effettuato linfadenectomia regionale di completamento (ogni 4 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni in centri di riferimento)[19-20].
- Pazienti con melanoma Stadio III inoperabile o IV: controllo clinico ed indagini strumentali su base individuale in relazione a sede e numero di metastasi, terapia, sintomi, ecc.

## **10. Indicatori**

- Proporzione dei casi di melanoma invasivo  $\leq 1$  mm sul totale dei casi incidenti.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo per classi di spessore di Breslow.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con segnalazione dello spessore di Breslow nel referto.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con segnalazione della presenza di ulcerazione nel referto.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con indicazione dell'indice mitotico nel referto.
- Proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione della sede delle micrometastasi nel referto.
- Proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione delle dimensioni delle micrometastasi nel referto.
- Proporzione dei casi sottoposti a linfadenectomia con numero dei linfonodi asportati segnalati nel referto.
- Proporzione di pazienti con melanoma di spessore  $>1$  mm che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.
- Proporzione di pazienti con linfonodo sentinella positivo sul totale dei casi che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.
- Numero di linfonodi asportati alla linfadenectomia.
- Proporzione di pazienti con melanoma metastatico che vengono discussi al GOM.
- Tempo di attesa tra inserimento in lista operatoria e intervento chirurgico.
- Tempo di attesa tra intervento chirurgico e referto istologico.
- Tempo di attesa tra ultimo intervento chirurgico e inizio terapia adiuvante.

## 11. Bibliografia

- 1) Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Nuovo sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza. Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali. Aggiornamento del Decreto 12 dicembre 2001 sul Sistema di Garanzie per il monitoraggio dei livelli di assistenza: valutazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali. Versione 9 (28 settembre 2017).
- 2) Islami F, Ward EM, Sung H, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(12):djab131.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71:7–33.
- 4) GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/home>
- 5) AIOM-AIRTUM-SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2020. <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- 6) Crocetti E, Caldarella A, Chiarugi A, et al. The thickness of melanomas has decreased in central Italy, but only for thin melanomas, while thick melanomas are as thick as in the past. *Melanoma Res* 2010; 20(5):422-5.
- 7) ISTAT Cause morte per residenza 2020. <https://www.istat.it/it/salute-e-sanita>
- 8) O’Sullivan DE, Brenner DR, Villeneuve PJ, et al. Estimates of the current and future burden of melanoma attributable to ultraviolet radiation in Canada. *Prev Med* 2019; 122:81-90.
- 9) Autier P, Doré JF. Ultraviolet radiation and cutaneous melanoma: a historical perspective. *Melanoma Res* 2019 Apr 8 [Epub ahead of print].
- 10) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41(1):45-60.
- 11) Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use: systematic review and metanalysis. *BMJ* 2012; 345:e4757.
- 12) Suppa M, Gandini S. Sunbeds and melanoma risk: time to close the debate. *Curr Opin Oncol* 2019; 31(2):65-71.
- 13) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis for risk factorso for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41:2040-59.
- 14) Cust AE, Drummond M, Bishop DT, et al. Associations of pigmentary and naevus phenotype with melanoma risk in two populations with comparable ancestry but contrasting levels of ambient sun exposure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(10):1874-85.
- 15) Bianchi Scarra’ G, Grammatico P, Genuardi M, et al. Raccomandazioni per consulenza e test genetico nel melanoma ereditario Gruppo SIGU-ONC, 2008.
- 16) Bruno W, Ghiorzo P, Battistuzzi L, et al. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(5):775-82.
- 17) Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1):77-90.
- 18) Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A

- mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007; 44:99-106.
- 19) Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Version 1.2024 - February 12, 2024. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
  - 20) Ascierto PA, Minisini AM, Caracò C, et al. Linee Guida AIOM Melanoma. Edizione 2023.
  - 21) Bruno W, Pastorino L, Ghiorzo P, et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2):325-32.
  - 22) Liang XS, Pfeiffer RM, Wheeler W, et al. Genetic variants in DNA repair genes and the risk of cutaneous malignant melanoma in melanoma-prone families with/without CDKN2A mutations. *Int J Cancer* 2012; 130(9):2062-6.
  - 23) Carli P, Pattarino E, Crocetti C, Giannotti B. Strategia per il miglioramento della diagnosi precoce del melanoma cutaneo in Toscana. I Programmi di screening della regione Toscana. Quarto Rapporto Annuale. 2003 pp: 88-95.
  - 24) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 2005; 41:28-44.
  - 25) Kopf AW et al. Atypical mole syndrome. *JAAD* 1990; 22:117.
  - 26) Hypolito Silva J, Costa Soares de Sà B, Leon Ribeiro de Avila A et al. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of population at risk for developing melanoma- review article. *Clinics* 2011; 66(3):493-6.
  - 27) Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159(3):669-76.
  - 28) Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma; revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771-6.
  - 29) Scope A, Dusza SW, Halpern AC, et al. The “ugly duckling” sign: agreement between observers. *Arch Dermatol* 2008; 144(1):58-64.
  - 30) Carli P, De Giorgi V, Giannotti B. Dermoscopy and early diagnosis of melanoma. The light and the dark. *Arch Dermatol* 2001; 137:1641-44.
  - 31) Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database System rev* 2018 4; 12(12):CD011902.
  - 32) Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer* 2022; 170:236-55.
  - 33) Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg* 2007; 33(1):91-9.
  - 34) Salerni G, Terán T, Puig S, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(7):805-14.
  - 35) Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013190.
  - 36) Wright F, Spithoff K, Easson A, et al. the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario’s Program in Evidence-based Care. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clin Oncol* 2011; 23(9):572-78.

- 37) Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(1):208-50.
- 38) Cinotti E, Fiorani D, Labeille B, et al. The integration of dermoscopy and reflectance confocal microscopy improves the diagnosis of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(10):e372-74.
- 39) Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. An Updated EORTC Protocol for Pathological Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Melanoma. *Eur J Cancer* 2019; 114:1-7.
- 40) Szumera-Ciećkiewicz A, Bosisio F, Teterycz P, et al. SOX10 is as specific as S100 protein in detecting metastases of melanoma in lymph nodes and is recommended for sentinel lymph node assessment. *Eur J Cancer*. 2020; 137:175-82.
- 41) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. *Eds International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon Cedex 08, France, 2018.*
- 42) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6):472-92.
- 43) Smoller BR, Gershenwald JE, Scolyer RA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Version Melanoma 4.0.1.0, June 2017.  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-17protocol-4010.pdf>
- 44) Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*.2018; 122:164-78.
- 45) Linee guida SIAPEC-IAP 2022. Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie. <https://www.iss.it/snlg>
- 46) Rivera RAM, Alabbas H, Ramjaun A, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014; 23:11-6.
- 47) Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 19; (12):CD010308.
- 48) Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs surgery for melanoma; a prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May 28. pii: S0190-9622(19)30861-8.
- 49) Smith H, Olabi B, Lam M, et al. Ten years experience using the John square procedure for lentigo maligna. *Br J Dermatol*. 2019 Feb 14. doi: 10.1111/bjd.17774.
- 50) Beveridge J, Taher M, Zhu J, et al. Staged margin-controlled excision (SMEX) for lentigo maligna in situ. *J Surg Oncol* 2018;1-6.
- 51) Moehrle M, Dietz K, Garbe C, et al. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006; 154:453-9.
- 52) Mahoney MH, Joseph M, Temple CLF. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol* 2005; 91:120-5.
- 53) Etzkorn JR, Sobanko JF, Elenitsas R, et al. Low recurrence rate for in situ and invasive melanomas using Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining: tissue processing methodology to optimize pathologic staging and margin assessment. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:840-50.

- 54) Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, et al. The “spaghetti technique”: an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1):113-8.
- 55) Hanson J, Demer A, Liszewski W, et al. Improved overall survival of melanoma of the head and neck treated with Mohs micrographic surgery versus wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:149-155.
- 56) Valentín-Nogueras SM, Brodland DG, Zitelli JA, et al. Mohs micrographic surgery using MART-1 immunostain in the treatment of invasive melanoma and melanoma in situ. *Dermatol Surg* 2016; 42:733-44.
- 57) Foxton GC, Elliott TG, Litterick KA. Treating melanoma in situ and lentigo maligna with Mohs micrographic surgery in Australia. *Australas J Dermatol* 2019; 60(1):33-7.
- 58) Couty E, Tognetti L, Labeille B, et al. In vivo reflectance confocal microscopy combined with the 'spaghetti technique' for the identification of surgical margins of lentigo maligna: experience in 70 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(9):e366-68.
- 59) Pellacani G, De Carvalho N, Ciardo S, et al. The smart approach: feasibility of lentigo maligna superficial margin assessment with hand-held reflectance confocal microscopy technology. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(10):1687-94.
- 60) Blazer DG, Sondak VK, Sabel MS. Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Semin Oncol* 2007; 34: 270-80.
- 61) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the Skin. Amin M, Edge SB, Greene FL, et al. eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Switzerland: Springer; 2017:563–585.
- 62) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; 17:976-83.
- 63) Bartelli Fonseca I, Nunes Lindote MV, Monteiro MR, et al. Sentinel Node Status is the Most Important Prognostic Information for Clinical Stage IIB and IIC. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(11):4133-40.
- 64) Shannon AB, Sharon CE, Straker RJIII, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with T1a cutaneous malignant melanoma: a multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88:52-9.
- 65) Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, et al. Association of histologic regression in primary melanoma with sentinel lymph node status: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151(12):1301-7.
- 66) <https://www.aimn.it/site/page/attivita/linee-guida>
- 67) Borgognoni L, Maio M, Crocetti E, et al. Linee guida Istituto Toscano Tumori (ITT). Versione 2016.
- 68) McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(3):192-7.
- 69) Manca G, Romanini A, Pellegrino D, et al. Optimal detection of sentinel lymph node metastases by intraoperative radioactive threshold and molecular analysis in patients with melanoma. *JNM* 2008; 49(11):1769-75.

- 70) Peek MC, Charalampoudis P, Anninga B, et al. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2017; 13(5):455-67.
- 71) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376(23):2211-22.
- 72) Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):757-67.
- 73) Wong SL, Farie MB, Kennedy EB 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. *J Clin Oncol* 2018; 36:399-413.
- 74) Wong SL, Farie MB, Kennedy EB 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; 25:356-77.
- 75) Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4296- 4303.
- 76) Cadili A, Scolyer RA, Brown PT, et al. Total sentinel lymph node tumor size predicts nonsentinel node metastasis and survival in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:3015-20.
- 77) van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2206-14.
- 78) Kim C, Economou S, Amatruda TT, et al. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer Res* 2015; 35:301-9.
- 79) Borgognoni L, Bellucci F, Urso C, et al. Enhancing the prognostic role of melanoma sentinel lymph nodes through microscopic tumour burden characterization: clinical usefulness in patients who do not undergo complete lymph node dissection. *Mel Res* 2019; 29:163-71.
- 80) Rossi CR, Mocellin S, Campana LG, et al. Prediction of non-sentinel node status in patients with melanoma and positive sentinel node biopsy: an Italian Melanoma Intergroup (IMI) study. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(1):271-9.
- 81) Bertolli E, Franke V, Calsavara VF, et al. Validation of a nomogram for non-sentinel node positivity in melanoma patients, and its clinical implications: a Brazilian-Dutch Study. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(2):395-405.
- 82) Kibrite´ A, Milot H, Douville P, et al. Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: a database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg* 2016; 211:89-94.
- 83) Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, et al. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005; 201:37-47.
- 84) Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:3677-84.

- 85) Murali R, Desilva C, Thompson JF, et al. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:4441-9.
- 86) Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2002; 137(4):458-61.
- 87) Sommariva A, Clemente C , Rossi CR. Standardization and quality control of surgical treatment of cutaneous melanoma: Looking for consensus of the Italian Melanoma Intergroup. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(1):148-56.
- 88) Pasquali S, Sommariva A, Spillane AJ, et al. Measuring the quality of melanoma surgery - Highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(3):561-71.
- 89) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected Stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1824-35.
- 90) Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11):1465-77.
- 91) Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected Stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19):1789-801.
- 92) Maio M, Lewis K, Demidov LL, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 19(4):510-20.
- 93) Knorr C, Meyer T, Janssen T, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:224-7.
- 94) Grunhagen DJ, deWilt JHW, vanGeel AN, et al. Isolated limb perfusion for melanoma patients: a review of its indications and the role of tumor necrosis factor alpha. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:371-80.
- 95) Mali B, Jarm T, Snoj M, et al D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(1):4-16.
- 96) Campana LG, Testori A, Mozzillo N, et al. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol.* 2014;109(4):301-7.
- 97) Testori AAE, Blanckstein SA, van Akkooi ACJ. Surgery for metastatic melanoma: an evolving concept. *Curr Oncol Rep* 2019; 21(11):98-104.
- 98) Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al. Association of surgical treatment, systemic therapy, and survival in patients with abdominal visceral melanoma metastases, 1965-2014: relevance of surgical cure in the era of modern systemic therapy. *JAMA Surg* 2017; 152(7):672-8.
- 99) Mosca PJ, Teicher E, Nair SP, et al. Can surgeons improve survival instage IV melanoma? *J Surg Oncol* 2008; 97:462-8.
- 100) Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma *N Engl J Med* 2020; 383:1139-48.
- 101) Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic therapy for melanoma:

ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2023; 41(30):4794-820.

- 102) Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clin Cancer Res* 2023; 29(17):3352-61.
- 103) Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1718-29.
- 104) Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6):589-97.
- 105) Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049-60.
- 106) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320-30.
- 107) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26):2521-32.
- 108) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-137.
- 109) Di Giacomo AM, Chiarion-Sileni V, Del Vecchio M et al. Nivolumab plus ipilimumab in melanoma patients with asymptomatic brain metastases: 7-year outcomes and quality of life from the multicenter phase III NIBIT-M2 trial *Eur J Cancer*. 2024 Jan 11;199:113531. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113531.
- 110) Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.
- 111) Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-mutate melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1813-23.
- 112) Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017; 28(7):1631-9.
- 113) Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9):1248-60.
- 114) Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol* 2023; 41(2):186-197.
- 115) Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(2):212-221.

- 116) Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2008; 99(5):734-40.
- 117) Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013; 31(26):3182-90.
- 118) Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011; 305(22):2327-34.
- 119) Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer* 2016; 115(11):1280-84.
- 120) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):158–66.
- 121) Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23(1):35–61.
- 122) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(6):1118-25.
- 123) Evans LM, Casper ES, Rosenbluth R. Phase II trial of carboplatin in advanced malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(2):171–72.
- 124) Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018; 24(11):1655-1661.
- 125) Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(7):948-960.
- 126) Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023; 388(9):813-823.
- 127) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 134-41.
- 128) Vogelbaum M, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40(5):492-516.
- 129) Brown PD, Jaeckle K, Ballman K, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases. *JAMA* 2016; 316(4):401–9.
- 130) Sperduto P, Masko S, Jing Li et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient, *J Clin Oncol* 2020; 38(32):3773-84.
- 131) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4):387-95.

- 132) Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8):1049-60.
- 133) Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8):1040-8.
- 134) Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020; 21(1):e18-e28.
- 135) Schaule J, Kroeze SGC, Blanck O, et al. Predicting survival in melanoma patients treated with concurrent targeted- or immunotherapy and stereotactic radiotherapy: Melanoma brain metastases prognostic score. *Radiat Oncol* 2020; 15(1):135.
- 136) Kroeze S, Pavic M, Stellamans K et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC–ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol* 2023; 24(3):e121-e32.
- 137) Turner RM, Bell KJ, Morton RL, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(35):4641-6.
- 138) Lee AY, Droppelmann N, Panageas KS, et al. Patterns and timing of initial relapse in pathologic Stage II melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2016; 24(4):939-46.
- 139) Deschner B, Wayne JD. Follow-up of the melanoma patient. *J Surg Oncol* 2019; 119(2):262-8.
- 140) Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in Stage II Melanoma Patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28(18):3042-7.
- 141) Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? *J Surg Res* 2017; 214:32-7.
- 142) Read RL, Madronio CM, Cust AE, et al. Follow-up recommendations after diagnosis of primary cutaneous melanoma: a population-based study in New South Wales, Australia. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(3):617-25.
- 143) Dummer R, Siano M, Hunger RE, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14279.
- 144) Damude S, Hoekstra-Weebers JE, Francken AB, et al. The MELFO-Study: prospective, randomized, clinical trial for evaluation of a stage-adjusted reduced follow-up schedule in cutaneous melanoma patients results after 1 year. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2762-71.
- 145) Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191:199-203.

- 146) Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999; 140:249-54.
- 147) Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87:151-7.
- 148) Baker JJ, Meyers MO, Frank J, et al. Routine restaging PET/CT and detection of initial recurrence in sentinel lymph node positive stage III melanoma. *Am J Surg* 2014; 207:549-54.
- 149) Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003; 21:520-9.
- 150) Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas KS, et al. Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2206-14.
- 151) Meyers MO, Yeh JJ, Frank J, et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol* 2009;1 6:941-7.