



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Melanoma

Elenco Gruppo di lavoro per definizione PDTA Melanoma

Coordinatore dr. Lorenzo Borgognoni

Nome	Cognome	Disciplina
Chiara	Anichini	Anatomia Patologica
Andrea	Antonuzzo	Oncologia
Maria	Astorino	Oncologia
Giovanni	Bagnoni	Dermatologia
Francesca	Becherini	Anatomia Patologica
Mauro	Bellini	Dermatologia
Manrico	Bosio	Radioterapia
Lorenzo	Borgognoni	Chirurgia Plastica
Luca	Brandini	Dermatologia
Simona	Bursi	Oncologia
Adele	Caldarella	Epidemiologia
Antonio	Castelli	Dermatologia
Andrea	Cavazzana	Anatomia Patologica
Roberto	Cecchi	Dermatologia
Alessandra	Chiarugi	Dermatologia
Cristina	Chiarugi	Chirurgia Plastica
Emanuele	Cigna	Chirurgia Plastica
Elisa	Cinotti	Dermatologia
Caterina	Congregati	Genetica
Vincenzo	De Giorgi	Dermatologia
Isacco	Desideri	Radioterapia
Valentina	Dini	Dermatologia
Laura	Doni	Oncologia
Fabrizio	Fanelli	Radiologia
AnnaMaria	Garofalo	Dermatologia
Pietro Giovanni	Gennari	Radioterapia
Francesca	Gensini	Genetica
Alberto	Ghilardi	Dermatologia
Cesare Iacopo	Giannini	Chirurgia Generale
Sabrina	Giusti	Oncologia
Barbara	Grilli Leonulli	Radioterapia
Luca	Grimaldi	Chirurgia Plastica
Maria Silvia	Guidetti	Dermatologia
Marco	Innocenti	Chirurgia Plastica
Giuseppina	Iovini	Radioterapia
Agata	Janowska	Dermatologia
Piero	Lippolis	Chirurgia Generale
Barbara	Loggini	Anatomia Patologica
Fulvio	Lorenzetti	Chirurgia Plastica
Michele	Maio	Oncologia
Michele	Malventi	Radiologia
Giampiero	Manca	Medicina Nucleare
Riccardo	Marconcini	Oncologia
Franco	Marsili	Dermatologia
Daniela	Massi	Anatomia Patologica
Nicola	Mazzuca	Medicina Nucleare
Silvia	Moretti	Dermatologia

Paolo	Nardini	Dermatologia
Fabiola	Paia	Radioterapia
Giovanni Maria	Palleschi	Dermatologia
Francesco	Pasqualetti	Radioterapia
Michele	Pellegrino	Dermatologia
Nicola	Pimpinelli	Dermatologia
Maria Simona	Pino	Oncologia
Angela	Pucci	Anatomia Patologica
Andrea	Rampini	Radioterapia
Pietro	Rubegni	Dermatologia
Elisa	Sensi	Anatomia Patologica
Serena	Sestini	Dermatologia
Riccardo	Sirna	Dermatologia
Franca	Taviti	Dermatologia
Benedetta	Toschi	Genetica
Luca	Vaggelli	Medico Nucleare
Paolo	Viacava	Patologia
Maurizio	Viti	Chirurgia Generale
Marco	Zappa	Epidemiologia

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

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per il melanoma nasce 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 in 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 complicanze, offrendo equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale toscano, con una maggiore sostenibilità del sistema sanitario.

2. Epidemiologia

Ormai da molti decenni stiamo assistendo ad un continuo incremento dei tassi di incidenza per il melanoma cutaneo, in particolare nei caucasici, con un incremento annuo del tasso di incidenza del 3-7%, dati che fanno del melanoma il tumore a più rapido incremento di incidenza nelle popolazioni di

razza bianca [2, 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]. Relativamente ai dati di prevalenza è il 3° tumore tra gli uomini e il 5° tra le donne [4].

Il melanoma cutaneo in Europa è il 5° tumore diagnosticato tra le donne con circa 73.000 nuovi casi/anno e il 7° tra gli uomini con circa 70.000 nuovi casi/anno [5]. A questa patologia sono attribuiti in Europa circa 27.000 decessi l'anno [5].

In Italia si stima che ogni anno siano diagnosticati circa 13.700 nuovi casi di melanoma cutaneo, 7200 fra gli uomini e 6500 fra le donne [6]. Nel nostro Paese il melanoma cutaneo rappresenta il 4% delle nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi cutanei) sia nella popolazione maschile che in quella femminile. In particolare, fra i 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 9% e il 7% del totale delle diagnosi tumorali [6]. Il melanoma cutaneo presenta da tempo un'incidenza in crescita nelle popolazioni caucasiche dei paesi di tipo occidentale ed anche in Italia si conferma una crescita statisticamente significativa nel numero di nuove diagnosi, sia tra gli uomini che tra le donne [6]. L'incremento dell'incidenza è avvenuto prevalentemente per le forme di melanoma cosiddette "sottili" (spessore secondo Breslow ≤ 1.0 mm), così come delle forme in situ. Accanto alla crescita delle nuove diagnosi si è osservato in Italia un andamento della mortalità specifica per melanoma cutaneo sostanzialmente stabile in entrambi i sessi [6]. E' presente 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 (22.4, 24.0 e 12.4, rispettivamente) che per le donne (18.2, 18.2 e 10.5, rispettivamente) [6]. Il melanoma cutaneo presenta una sopravvivenza relativa a 5 anni media in Italia di 87%, con valori simili al Centro-Nord e lievemente inferiori nel meridione [6]. Considerando l'incidenza in aumento e la buona sopravvivenza, i casi di melanoma cutaneo tendono ad accumularsi nella popolazione; si stima infatti che circa 155.000 italiani (73.000 uomini e 82.000 donne), dei 3.300.000 che hanno una anamnesi oncologica, abbiano ricevuto una diagnosi di melanoma cutaneo [6]. E' stato recentemente valutato che circa il 64% dei casi di melanoma cutaneo prevalenti ha avuto la diagnosi oltre 5 anni prima [6].

In regione Toscana le stime 2018 indicano un numero di nuovi casi di melanoma cutaneo attesi pari a circa 1600 [6], mentre i decessi specifici rilevati nel 2015 sono stati 175 (Registro di mortalità regionale). L'ordine di grandezza dei casi prevalenti di melanoma cutaneo in Toscana è di circa 10.500. In Toscana, come in Italia, il melanoma cutaneo è un tumore importante anche nelle classi d'età più giovani, quasi il 50% dei casi infatti è diagnosticato entro i 59 anni di età. I tassi di incidenza per età mostrano come

i livelli siano più elevati per il sesso femminile nelle età più giovanili (fino ai 50 anni) mentre nelle età successive gli uomini hanno valori costantemente maggiori rispetto alle donne. Una parte consistente dell'incremento dell'incidenza del melanoma cutaneo, evidente in entrambi i sessi, è avvenuto a carico delle forme sottili, cui non ha tuttavia corrisposto una riduzione delle forme di melanoma "spesso", che presentano tassi di incidenza sostanzialmente stabili nel tempo [7]. In Toscana la mortalità per melanoma cutaneo è stabile fra le donne ma ancora in crescita fra gli uomini. La sopravvivenza relativa a 5 anni su base di popolazione è pari a 88%, in linea con i più alti valori italiani, e risulta lievemente minore negli uomini (86%) rispetto alle donne (91%).

3. Prevenzione

3.1 Prevenzione primaria

Fattori ambientali

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 $RR=5,42$) e un'anamnesi positiva per pregressi carcinomi cutanei [13, 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 mutazioni 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, mutazioni 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 ≥ 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. Mutazioni 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 agli ambulatori dermatologici. L'invio del paziente allo specialista avviene con richiesta del SSN 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).

Puo' essere 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 ≥ 100 , almeno 1 nevo clinicamente atipico e almeno 1 con diametro ≥ 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

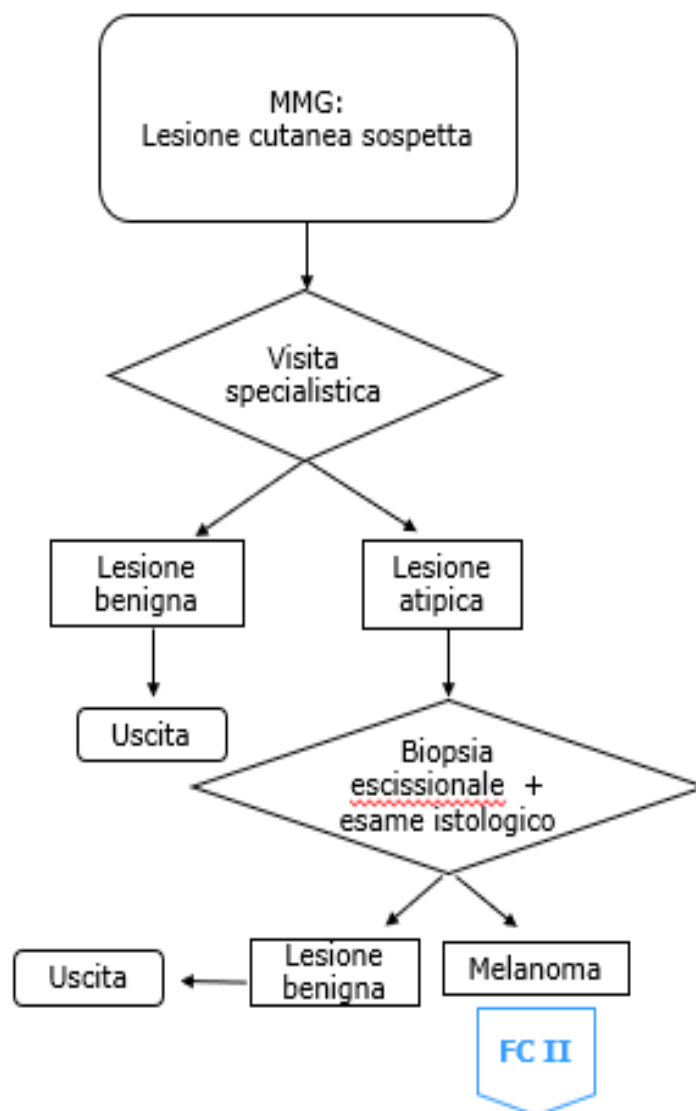
nella diagnosi delle neoformazioni pigmentate cutanee riducendo i falsi negativi e i falsi positivi. L'esame dermoscopico consente di migliorare la capacità di diagnosi differenziale tra neoformazione pigmentata di natura melanocitaria e non melanocitaria e, nell'ambito delle neoformazioni melanocitarie, fra lesioni benigne e maligne [30]. L'esame dermatoscopico 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 [31]. 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) [32].

Dalla valutazione integrata dei dati clinico-dermoscopici verrà data indicazione alla necessità di escissione bioptica. Di crescente interesse l'esame in microscopia laser confocale che ha dimostrato migliorare l'accuratezza diagnostica nelle lesioni con aspetto clinico e dermatoscopico dubbio [33].

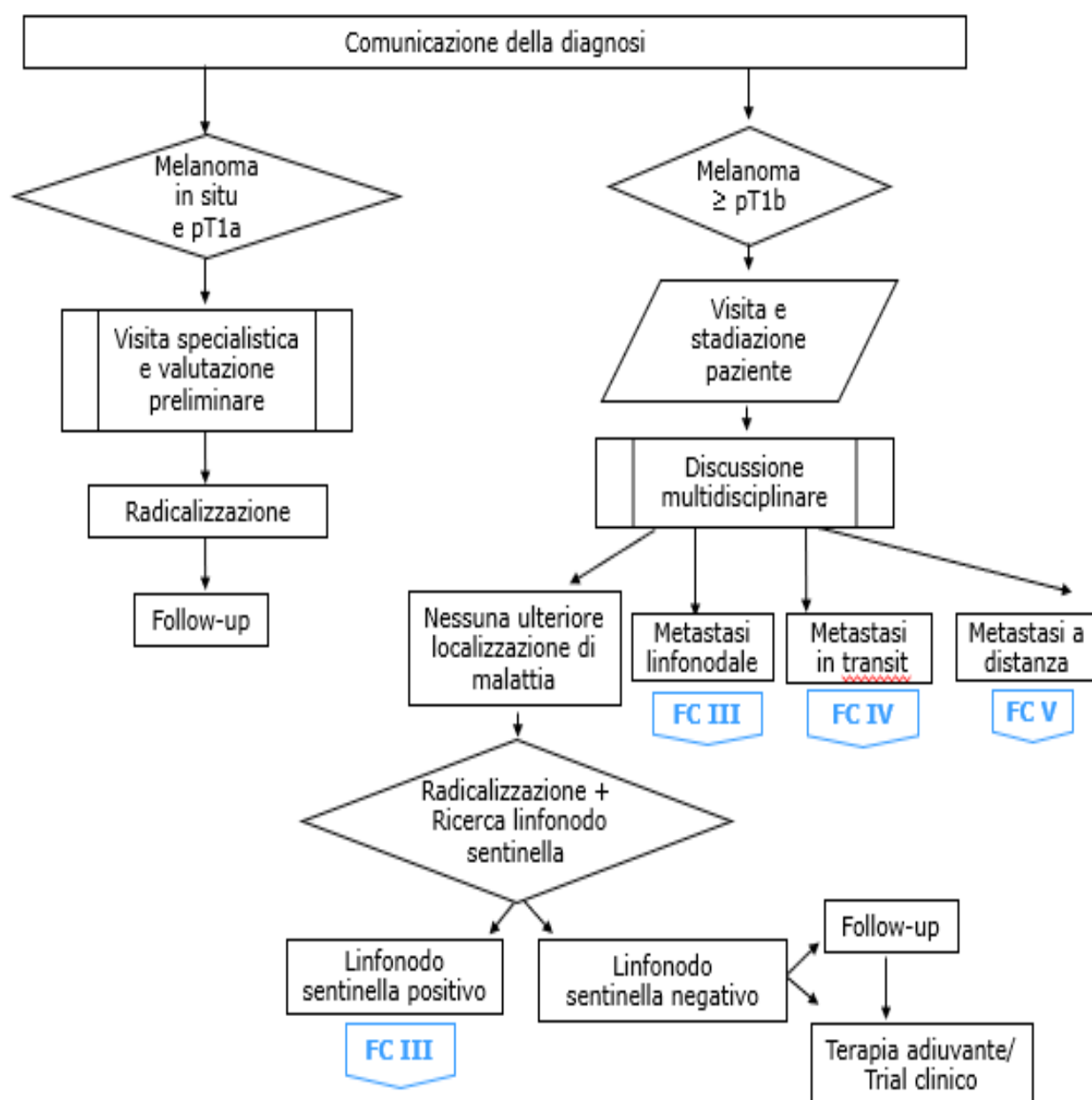
4. Diagrammi di flusso

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 sottopercorsi.

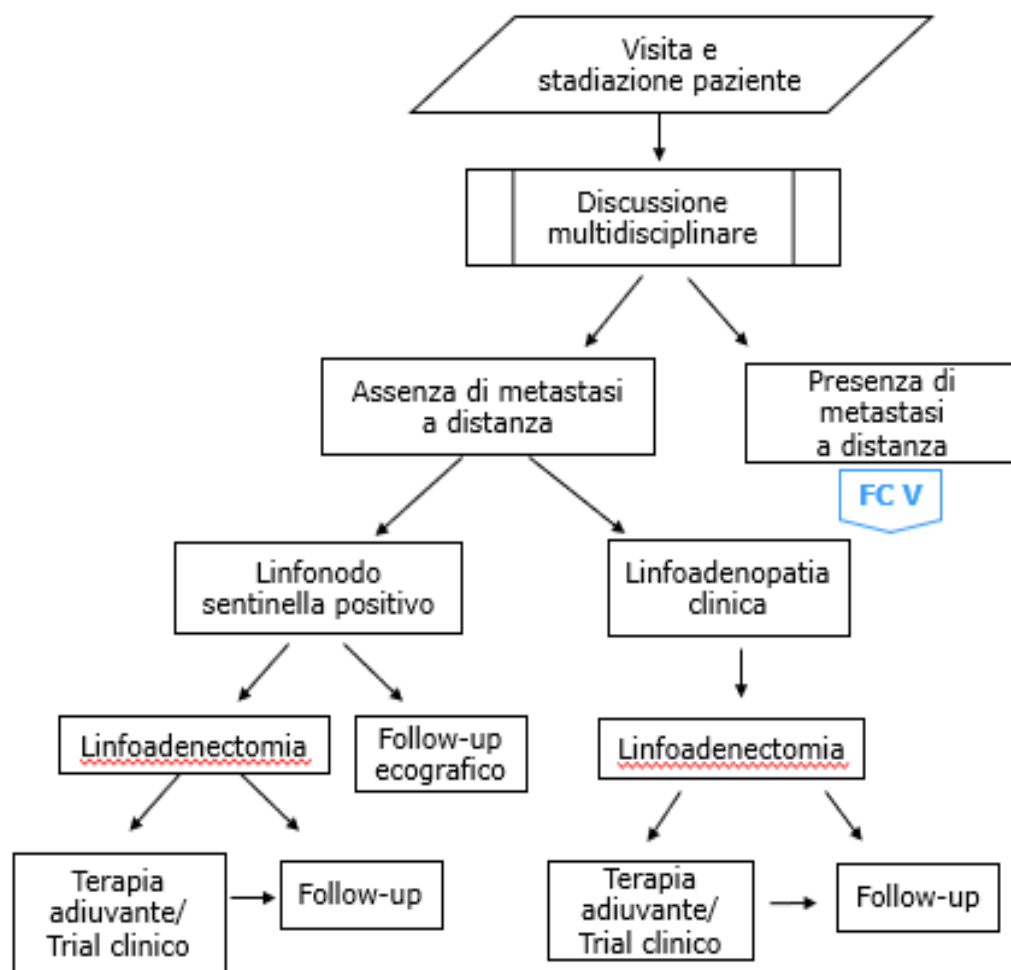
4.1 *Flow-chart I: Lesione cutanea sospetta*



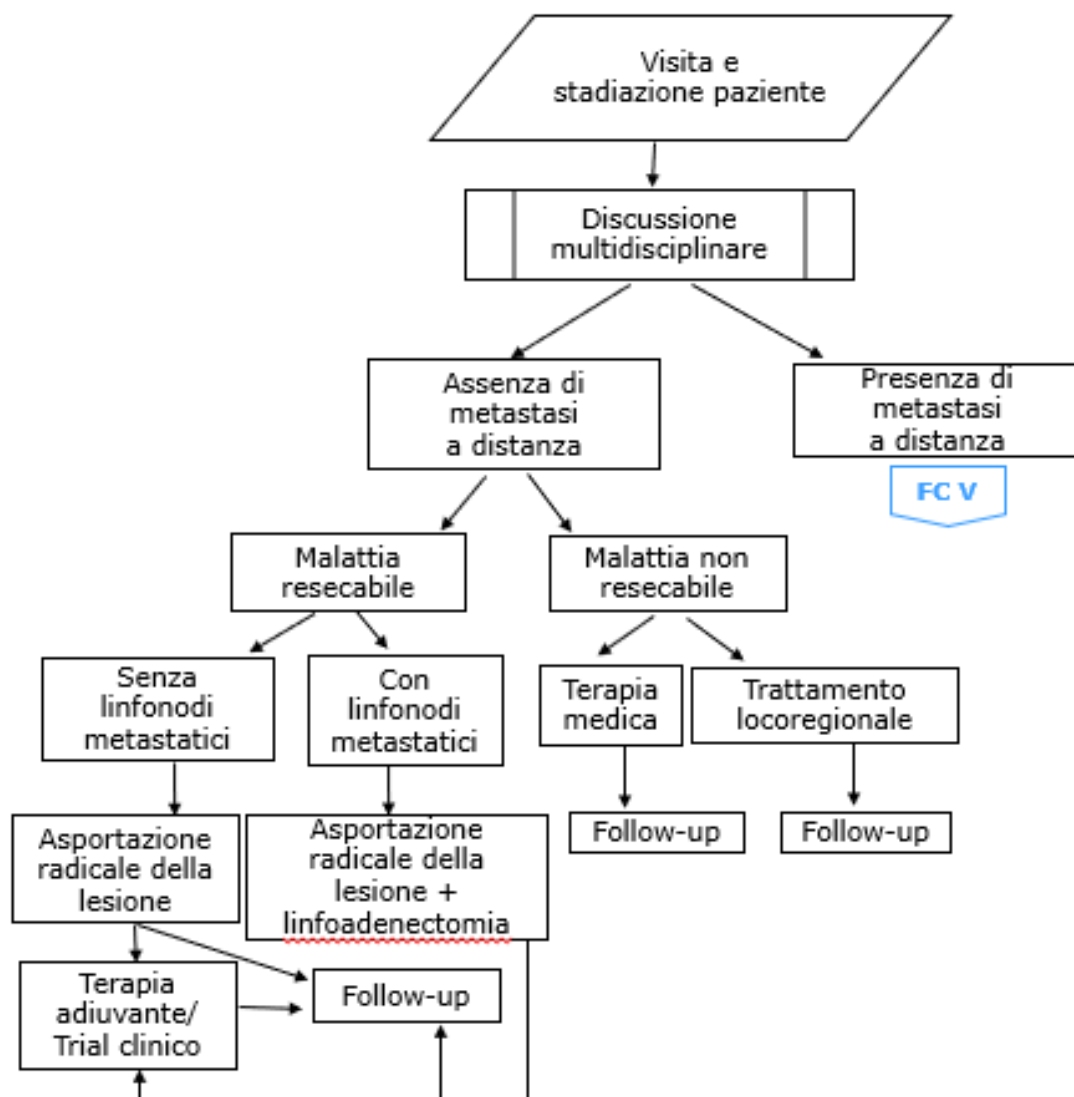
4.2 Flow-chart II: Melanoma primitivo



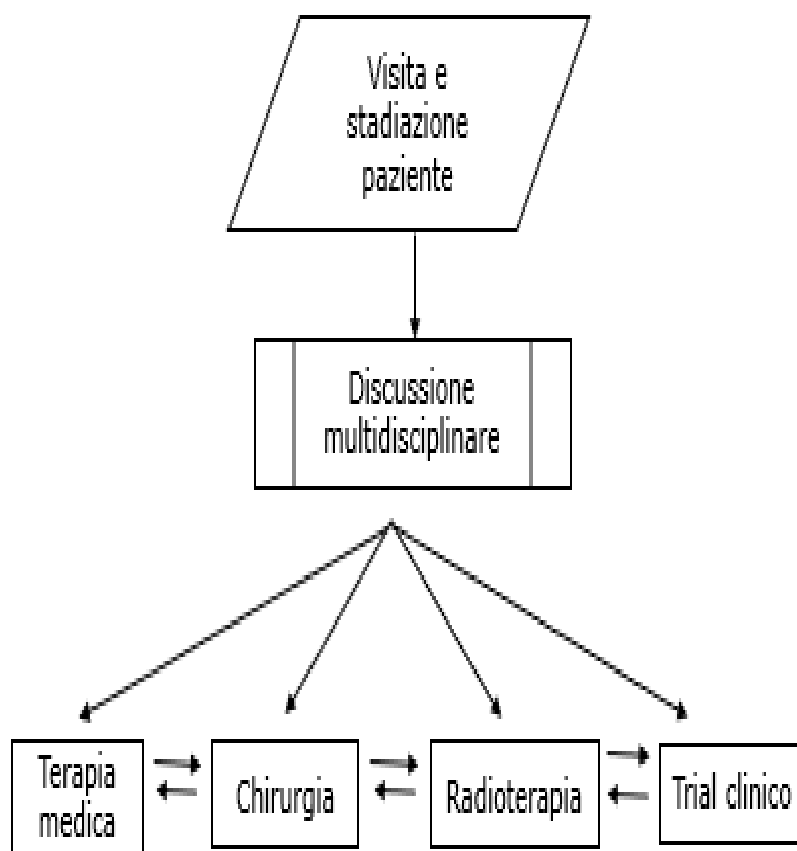
4.3 *Flow- chart III: Metastasi linfonodali*



4.4 *Flow-chart IV: Metastasi in transit*



4.5 *Flow- chart V: Metastasi a distanza*



5. Diagnosi

5.1 Biopsia escissionale

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 e eventuale biopsia del linfonodo sentinella) [19, 34, 35].

La biopsia incisionale mirata o "punch biopsy", preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale [19, 34-37], 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 uno staging patologico accurati. Per permettere un'adeguata susseguente valutazione istologica, in fase di prelievo è opportuno evitare che il frammento contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tissutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione.

5.2 Esame istologico

5.2.1 Esame macroscopico e campionamento

Per la valutazione istopatologica ottimale la losanga cutanea contenente il tumore primitivo deve essere asportata nella sua interezza e pervenire al servizio di Anatomia Patologica integra e in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%). 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 indica di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group [38].

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) [39].

5.2.3 Referto istopatologico

Nel referto istopatologico devono essere riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico della neoplasia [20, 40, 41] ed i requisiti minimi sono i seguenti:

- Istotipo
- Fase di crescita
- Spessore secondo Breslow
- Ulcerazione
- Microsatellitosi
- Numero mitosi/mm²
- Livello di Clark
- Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
- Regressione
- Invasione linfovascolare
- 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 [38]:

- 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 and >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 [42].

5.2.5 Indagini molecolari

Nei pazienti con melanomi in stadio IV o III è indicata l'analisi dello stato mutazionale di *BRAF* in accordo con Linee Guida AIOM [20]. L'analisi dello stato di *BRAF* deve essere effettuata sul campione dell'ultima sede metastatica disponibile, altrimenti può essere eseguito anche sul tessuto del melanoma primitivo. In assenza di mutazioni *BRAF* è raccomandata la determinazione dello stato mutazionale di *NRAS*. 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 IV o III non operabile, 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 [20].

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, satellitosi, metastasi in transit e/o linfonodali.

Prima dell'intervento chirurgico per i pazienti in stadio I-II sono previste ulteriori indagini strumentali solo per indagare specifici segni e sintomi [19] (eventuale TC con mdc torace-addome completo, con o senza RM con mdc encefalo, per pazienti in stadio IIC [20]). Per i pazienti in stadio III è prevista stadiazione con TC con mdc torace-addome completo, con o senza RM con mdc encefalo [19, 20]. La PET/TC può essere utile in pazienti con metastasi linfonodali clinicamente palpabili e/o con metastasi in transit [43].

Stadiazione melanoma AJCC 8° edizione [36].

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
T1: ≤ 1,0 mm		
T1a	< 0,8 mm	Assente
T1b	0,8–1,0 mm	Presente Assente/Presente
T2: 1,1–2,0 mm		
T2a	1,1–2,0 mm	Assente
T2b	1,1–2,0 mm	Presente
T3: 2,1–4,0 mm		
T3a	2,1–4,0 mm	Assente
T3b	2,1–4,0 mm	Presente
T4 > 4 mm		
T4a	> 4 mm	Assente
T4b	> 4 mm	Presente

Categoria N	Numero di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in transit, satellitosi e/o microsatellitosi
N1		
N1a	1 linfonodo clinicamente occulto (linfonodo sentinella positivo)	Assenti
N1b	1 linfonodo dimostrato clinicamente (infoadenopatia clinica)	Assenti
N1c	Linfonodi regionali non coinvolti	Presenti
N2		
N2a	2-3 linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
N2b	2-3 linfonodi dimostrati clinicamente (infoadenopatia clinica)	Assenti
N2c	1 linfonodo sentinella positivo o 1 linfonodo dimostrato clinicamente	Presenti
N3		
N3a	4 o più linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
N3b	4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Assenti

N3c	2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Presenti
Categoria M	Sede Anatomica	LDH
M1a M1a(0) M1a(1)	Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli, compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non specificato Non elevato Elevato
M1b M1b(0) M1b(1)	Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non specificato Non elevato Elevato
M1c M1c(0) M1c(1)	Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non specificato Non elevato Elevato
M1d M1d(0) M1d(1)	Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non specificato Non elevato Elevato

6.1 Stadio clinico (cTNM)

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
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	IIIC
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	IIIC
T3b/T4a	Qualsiasi N \geq 1	0	IIIC
T4b	N1a-N2c	0	IIIC
T4b	N3a/b/c	0	IIID
Qualsiasi T	Qualsiasi N	1	IV

7. Discussione multidisciplinare

La discussione multidisciplinare, auspicata in tutti i casi di melanoma, è raccomandata in tutti i casi di melanoma invasivo $\geq pT1b$ o $T1a$ con fattori prognostici sfavorevoli (mitosi ≥ 2 , livello IV di Clark, regressione $>75\%$, età <40 anni...) [19, 20].

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 più 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 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, 36]: 0,5 cm dai margini per melanomi in situ; 1 cm dai margini per melanomi di spessore ≤ 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 [36]. 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* [36, 44-56]. Tecniche di

immunoistochimica rapida su sezioni allestite al criostato hanno raggiunto un'elevata accuratezza diagnostica aumentando la sensibilità della tecnica di Mohs [55, 57-59]. Anche la microscopia laser confocale e' stata recentemente applicata per l'identificazione in vivo dei margini di escissione chirurgica in casi di lentigo maligna [60, 61].

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 [36, 62].

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 [62].

8.1.2 Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella permette una precisa stadiazione patologica del paziente con melanoma secondo il sistema AJCC [40]. Viene raccomandata a fini stadiativo-prognostici per melanomi di spessore >1mm in cui non vi sia evidenza clinica e strumentale di linfadenopatia regionale. La tecnica può essere considerata e discussa con il paziente anche per melanomi T1b e nei T1a in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (mitosi ≥ 2 , livello IV di Clark, regressione >75%, età <40 anni...) [19, 20]. La decisione se effettuare la biopsia del linfonodo sentinella viene valutata anche in base alla presenza di significative comorbidità, volontà del paziente, altri fattori... [19].

In sintesi la tecnica prevede una fase pre-operatoria (linfoscintigrafica) e una di ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella [63, 64].

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 colloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc che vengono iniettati per via intradermica/subdermica perilesionale (o peri-cicatrizziale nei casi di pregressa escissione della lesione primitiva). In alternativa, è possibile utilizzare un nuovo radiofarmaco, il ^{99m}Tc -Tilmanocept, registrato recentemente con A.I.C, che si lega specificamente alle proteine dei recettori di legame per il mannosio (CD206), che risiedono sulla superficie dei macrofagi che sono presenti in concentrazioni elevate a livello linfonodale. 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 periscapolare, 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% [65] o al 20% [66].

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* [67].

8.1.3 Linfadenectomia

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

In caso di linfonodo sentinella positivo, i risultati di due recenti trials hanno evidenziato come uno stretto follow-up ecografico possa essere una valida alternativa alla linfadenectomia, non essendoci differenza significativa di sopravvivenza tra pazienti che hanno effettuato linfadenectomia in immediata a seguito di linfonodo sentinella positivo e pazienti che abbiano effettuato linfadenectomia alla comparsa delle metastasi nel corso del follow-up ecografico [68, 69]. ASCO e SSO sottolineano che affinché vi sia riproducibilità dei risultati dei trials le ecografie devono essere frequenti, di alta qualità ed effettuate in centri di riferimento e la difficile interpretazione dei dati in casi con micrometastasi linfonodali >1 mm [70, 71]. Al fine di valutare il rischio di ulteriori linfonodi metastatici oltre il linfonodo sentinella risulta utile l'applicazione di nomogrammi recentemente pubblicati anche dal gruppo italiano melanoma IMI [20, 72] e la valutazione del tumor burden nel linfonodo sentinella [73].

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 linfadenectomia del collo in presenza di metastasi infraparotidiche documentate [19, 62, 64, 74];
- linfadenectomia ascellare comprendente i linfonodi dei tre livelli ascellari [19,64];
- dissezione inguinale superficiale e profonda (in caso di linfonodo sentinella positivo con linfoscintigrafia pre-operatoria che non evidenziava drenaggio ai linfonodi pelvici, esami strumentali per linfonodi pelvici negativi) [19, 62, 64] o dissezione inguino-iliaco-otturatoria (in caso di linfonodo sentinella positivo e linfoscintigrafia che documentava drenaggio anche ai linfonodi pelvici, numero di linfonodi inguinali positivi

≥3, linfonodo di Cloquet positivo, TC pelvica positiva, linfonodi inguinali positivi clinicamente ed ecograficamente) [19, 62, 64].

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 completa se ipotizzata radicalità di asportazione [19].

Quando sono presenti metastasi in transit diffuse degli arti, senza evidenza di metastasi a distanza, può trovare indicazione la perfusione ipertermica o l'infusione antitumorale isolata di arto [19, 74-76]. La metodica della elettrochemioterapia è una alternativa da considerare per il controllo locale della malattia, in considerazione delle alte percentuali di regressione delle lesioni, della morbidità e degli effetti collaterali ridotti [20, 77].

Attualmente, con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci efficaci nelle forme di melanoma disseminato/diffuso, è raccomandata la discussione multidisciplinare dei casi di metastasi in transit per valutare quale terapia intraprendere, la possibile integrazione di terapie diverse tra di loro, tenendo presente vari parametri tra cui numero, sede, tempo di comparsa delle lesioni [20].

8.1.5 Chirurgia del IV stadio

Metastasi cutaneo/sottocutanee oltre il bacino linfonodale drenante, se asportabili chirurgicamente con criteri di radicalità, possono trovare indicazione chirurgica [20, 78].

Sono riportati impatti positivi sulla sopravvivenza in caso di asportazione chirurgica di localizzazione singola di malattia [20, 62, 79].

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

Raccomandata la discussione della terapia chirurgica e di eventuali terapie integrate di combinazione soprattutto per melanomi avanzati presso la Melanoma Unit di riferimento.

8.2 Terapia Medica

8.2.1 Terapia adiuvante

È imminente la registrazione di nuovi farmaci per la terapia adiuvante del melanoma in stadio III. I dati di trials clinici già conclusi hanno evidenziato un impatto positivo sia dei farmaci immunoterapici [80, 81] che di quelli a bersaglio molecolare sull'intervallo libero da malattia in pazienti con melanoma stadio III sottoposti a linfadenectomia [82, 83]. In attesa della loro imminente registrazione, tali farmaci sono comunque già disponibili tramite programmi di accesso allargato. In particolare, è raccomandato l'utilizzo nel setting adiuvante per i pazienti in stadio III di Nivolumab (indicazione indipendente dallo status mutazionale di BRAF) o Dabrafenib+ Trametinib (indicazione ristretta ai soli pazienti con melanoma BRAF mutato) per un anno.

Un trattamento adiuvante con nivolumab può essere preso in considerazione anche per i pazienti sottoposti a chirurgia radicale per malattia metastatica (stadi IV resecati) [80].

Discussione dei singoli casi per valutare l'arruolamento in trials clinici.

Nei pazienti affetti da melanoma stadio III, per i quali esistono controindicazioni a Nivolumab e/o Dabrafenib+Trametinib, o nei pazienti in stadio II (particolarmente se ulcerati) può essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con interferone. In rapporto alle caratteristiche del paziente può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi o alte dosi, valutando il profilo rischio/beneficio del trattamento stesso [20, 84, 85].

La radioterapia può essere considerata in casi selezionati [86].

8.2.2 Terapia del melanoma metastatico

La scelta della terapia sistemica deve considerare il carico di malattia, la sede delle metastasi, i livelli di LDH, la rapidità di evoluzione, la performance status del paziente, l'esito mutazione del BRAF (nei casi di melanoma mucosale e acrale è utile indagare anche lo status mutazionale di NRAS e cKIT), nonché le preferenze del paziente informato.

In tutti i casi di melanoma stadio IIIC inoperabile e IV possono essere sempre impiegati trattamenti mirati ai check-point immunologici (attualmente Nivolumab o Pembrolizumab, anticorpi monoclonali anti-PD1) [87, 88]. Nel caso di melanoma BRAF wild type, questi farmaci costituiscono l'indicazione elettiva.

Nel caso di melanoma BRAF V600 mutato sono disponibili anche le terapie a bersaglio molecolare basate sulla combinazione di BRAF inibitore + MEK inibitore (Dabrafenib + Trametinib oppure Vemurafenib + Cobimetinib) [89, 90].

La scelta tra terapia a bersaglio molecolare e immunoterapia anti-PD1 nel setting metastatico in prima linea per i melanomi BRAF V600 mutati può essere oggetto di discussione; la decisione deve tener conto dei parametri basali (carico tumorale, rapidità di evoluzione e sedi di malattia, LDH basale, ECOG Performance Status del paziente).

I pazienti in terapia necessitano di rivalutazione strumentale ripetuta ogni 3-4 mesi.

Come trattamenti di seconda linea utilizzabili sono da considerare nel paziente BRAF mutato i farmaci non utilizzati in prima linea; nei pazienti BRAF wild type sono disponibili Ipilimumab (anticorpo monoclonale anti-CTLA4) e trattamenti chemioterapici (Dacarbazina +/- Cis- o Carboplatino, Fotemustina, Temozolomide, ecc).

I trattamenti chirurgici/locali di singole lesioni metastatiche trovano comunque indicazione (previa discussione multidisciplinare sul singolo caso) a scopo palliativo in caso di lesioni sintomatiche, in caso di oligoprogressioni a terapia medica (ovvero progressione parcellare in singole lesioni 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 e permettendo di proseguire la terapia medica (strategia "beyond progression") [20].

Il trial Clinico è sempre una opzione da considerare in quanto la rapida evoluzione delle conoscenze offre la possibilità ai pazienti di accedere a cure mediche innovative potenzialmente migliori rispetto allo standard attuale. Si raccomanda la discussione con i centri di riferimento per garantire la fruibilità

dei *clinical trial* a tutti i pazienti.

In 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, valutare, previa discussione multidisciplinare, trattamento sistemico a scopo perioperatorio/neoadiuvante, ovvero per ottenere 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.

8.3 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) per permettere di eliminare foci biologicamente eterogenei e *reservoir* di malattia resistente ai trattamenti e consentendo quindi la prosecuzione della terapia medica (strategia "beyond progression") [19, 20, 91].

Raccomandata la discussione della terapia medica e di eventuali terapie integrate di combinazione presso il GOM della Melanoma Unit di riferimento.

9. Follow-up

Non ci sono indicazioni univoche dalla 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 e vantaggio di sopravvivenza) in base al confronto tra schemi di follow-up più o meno intensivi [19, 20, 92-99].

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 3 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.

Uno schema di follow-up in cui tipo e frequenza degli esami variano in base al rischio di recidiva, può prevedere [19, 20, 92-99]:

- a) Pazienti con melanoma Stadio O (in situ): controllo clinico ogni 12 mesi. In base alla associazione con eventuali fattori di rischio quali pregresso melanoma, pregresso carcinoma cutaneo, familiarità per melanoma, fototipo I-II, elevato numero di nevi atipici, la visita può essere semestrale.
- b) 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.
- c) Pazienti con melanoma Stadio IB-IIA (pT1b-pT3a): controllo clinico ogni 4-6 mesi per 5 anni, poi annuale. Ecografia epatica e linfonodale, eventuale RX torace, annuali per i primi 5 anni.
- d) Pazienti con melanoma Stadio IIB (pT3b-pT4a): controllo clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni, successivamente semestrale. TC torace annuale, ecografia addome superiore e linfonodale ogni 6 mesi per i primi 5 anni.
- e) Pazienti con melanoma Stadio IIC-III: controllo clinico ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, poi controllo semestrale. RM encefalo e TC con mdc torace-addome completo (o TC cranio-torace addome) ogni 6 mesi per i primi 3 anni, poi annuali fino al 5° anno.
- f) Pazienti con melanoma Stadio IV: controllo clinico ed indagini strumentali su base individuale in base a sede e numero di metastasi, terapia.

Non sono previste indagini strumentali dopo 5 anni se non per indagare specifici segni o sintomi.

Raccomandato informare il medico curante sullo stato di malattia, sulla strategia di follow-up e sul rischio di recidiva. In particolare, dopo il quinto anno, soprattutto per gli stadi iniziali, è importante coinvolgere il medico curante che può vedere il paziente anche per altri motivi e sensibilizzarlo sul rischio, seppur raro, di sviluppare nuove lesioni cutanee o a distanza, mantenendo i contatti con il centro di riferimento per eventuali valutazioni in urgenza in caso di sospetto. È tuttavia giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita considerando il rischio di sviluppare un secondo melanoma in circa il 5-10% dei casi.

10. Indicatori

- Proporzione dei casi di melanoma invasivo ≤ 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.

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) Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009; 27(1):3-9.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statics, 2019. Ca Cancer J Clin 2019; 69:7-34.
- 4) Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. Ca Cancer J Clin 2019; 0:1-23.
- 5) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2018. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. Available form: <http://globocan.iarc.fr>
- 6) AAIOM -AIRTUM PASSI I numeri del cancro in Italia 2018, Intermedia Editore Brescia 2018.
- 7) Crocetti E, Caldarella A, Chiarugi A, et al. The thickness of melanomas has decreased in central Italy, but only fro thin melanomas, while thick melanomas are as thick as in the past. Melanoma Res 2010; 20(5):422-5.
- 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 attribuible 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) 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 May 13 [Epub ahead of print].

- 14) Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol* 2014; 150(5):526-34.
- 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) Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous melanoma. Version 2, 2019-March 12, 2019. www.nccn.org.
- 20) Ascierto PA, Minisini AM, Botti G, et al. Linee Guida AIOM Melanoma. Edizione 2018.
- 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) Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dermoscopic features of difficult melanoma. Dermatol Surg 2007; 33(1):91-9.
 - 32) 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.
 - 33) Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12:CD013190.
 - 34) Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010; 46:270-83.
 - 35) 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.
 - 36) 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.
 - 37) 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 May 1 [Epub head of print]
 - 38) 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.
 - 39) 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.*
 - 40) 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.
 - 41) 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>
 - 42) Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 122:164-78.
 - 43) 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.

- 44) Kunishige JH, Doan L, Brodland DG, et al. Comparison of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1):204-12.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Patel AN, Perkins W, Leach IH, et al. Johnson square procedure for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39:570-6.
- 49) Beveridge J, Taher M, Zhu J, et al. Staged margin-controlled excision (SMEX) for lentigo maligna in situ. *J Surg Oncol* 2018;1-6.
- 50) Bub JL, Berg D, Slee A, et al. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision. *Arch Dermatol* 2004; 140:552-8.
- 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) Hilari H, Llorca D, Traves V, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012 ;103(7):614-23.
- 54) de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016; 174:588-93.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.

- 59) Trimble JS, Cherpelis BS. Rapid immunostaining in Mohs: current applications and attitudes. *Dermatol Surg* 2013; 39:56–63.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) Blazer DG, Sondak VK, Sabel MS. Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Semin Oncol* 2007; 34: 270-80.
- 63) <https://www.aimn.it/site/page/attivita/linee-guida>
- 64) Borgognoni L, Maio M, Crocetti E, et al. Linee guida Istituto Toscano Tumori (ITT). Versione 2016.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.

- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Mali B, Jarm T, Snoj M, et al. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(1):4-16.
- 78) 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.
- 79) Mosca PJ, Teicher E, Nair SP, et al. Can surgeons improve survival in stage IV melanoma? *J Surg Oncol* 2008; 97:462-8.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alfa for adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2013, Issue 6. Cochrane 2013.
- 85) Ives N, Suci S, Eggermont A, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J of Cancer* 2017; 82:171-83.
- 86) 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.
- 87) 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.
- 88) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26):2521-32.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) Kocher M, Soffietti 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.
- 92) 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.
- 93) Dummer R, Hauschild A, Lindeblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; v126-v132.
- 94) 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.
- 95) Deschner B, Wayne JD. Follow-up of the melanoma patient. *J Surg Oncol* 2019; 119(2):262-8.
- 96) 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.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.