



SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
"Bianchi Melacrino Morelli"  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

Prot. 47926 11/12/2020

**Percorsi assistenziali (PDTA) Melanoma Cutaneo condivisi fra Dermatologia, Oncologia, Chirurgia Generale, Radiologia, Radioterapia, Medicina Nucleare, Anatomia Patologica, Genetica Medica, Farmacia Ospedaliera.**

Ed. 01 Rev.	001	
Data	19/11/2020	
Redazione	Direttore U.O.C. Dermatologia	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	Dr Demetrio Margino
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	Dr Santo Teravolo
	Direttore Medico di Presidio	Dr. Leo A. Vardaci
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	Dr. Salvatore M. Costarella



Presentazione	Pag 3
Descrizione dei processi clinici e organizzativi (fasi, attività, interfacce e criteri clinici per diagnosi, terapia e follow up)	Pag 5
Screening di I Livello	
Screening di II Livello	
Follow up Dermoscopico	
Biopsia/radicalizzazione	
MELANOMA	Pag 7
Diagnosi, Fattori Prognostici e Classificazione Molecolare	
Istotipo	
Fase di Crescita	
Spessore di Breslow	
Livello di Clark	
Ulcerazione	
Indice Mitotico	
Microsatellitosi ed Invasione linfovascolare	
Classificazione Molecolare	
STADIAZIONE PATOLOGICA	Pag 10
Stadiazione del Melanoma	
Modello refertazione istopatologica	
PROTOCOLLO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA INIZIALE	Pag 12
Terapia Chirurgica del Melanoma Primario	
Terapia Chirurgica dei Linfonodi	
STADIAZIONE CLINICO/STRUMENTALE	Pag 14
TERAPIA MEDICA	Pag 15
TERAPIA PALLIATIVA	Pag 15
PROTOCOLLO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA METASTATICA	
COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI	Pag 16



## Presentazione

Il Melanoma (MM) è un problema sanitario rilevante. L'incidenza è aumentata in modo rilevante negli ultimi 10 anni; si stimano per il 2020 14.863 nuovi casi, con un incremento del 15% rispetto al dato del 2011 e del 12% rispetto alla stima fatta nel 2011 per il 2020. Esso infatti costituisce nella popolazione italiana, il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni. Il trend di incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+ 4.2%), sia nelle donne (+ 3.7%). Complessivamente il rischio di sviluppare un melanoma è pari a 1:63 nei maschi e 1:81 nelle donne. È vero che tale incremento è da attribuirsi, in parte, ad un maggior numero di diagnosi legato alla maggior attenzione alla patologia ed alla disponibilità di migliori strumenti diagnostici. Va anche sottolineato che il riscontro di lesioni in fase più iniziale e il miglioramento delle terapie disponibili ha modificato la sopravvivenza a 5 anni per tale patologia, con un aumento di circa il 15% negli ultimi decenni. Un ulteriore miglioramento è atteso non appena saranno disponibili dati a 5 anni su larga scala dei pazienti trattati con le più moderne terapie target e con immunoterapia, i cui risultati negli studi clinici evidenziano possibili benefici a lungo termine anche per i pazienti affetti da malattia in stadio più avanzato. Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud; l'incidenza al Nord e al Centro Italia è risultata due volte più frequente che al Sud sia negli uomini che nelle donne – una osservazione di particolare importanza per la prevenzione primaria di tale neoplasia.

MELANOMA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 14.900 nuove diagnosi di melanoma della cute (maschi = 8.100, femmine = 6.700)
Mortalità	2.065 decessi, 1.190 negli uomini e 872 nelle donne (dati ISTAT per il 2017)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% nei maschi e 89% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	90% nei maschi e 91% nelle femmine
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia con una diagnosi di melanoma della cute (maschi = 90.100, femmine = 89.800)

*I numeri del cancro 2020 Intermedia editore*

La realizzazione di questo PDTA si pone come obiettivo primario quello di individuare il percorso che i pazienti affetti da melanoma maligno devono affrontare all'interno della nostra struttura sanitaria tra più discipline. Il presente protocollo è stato elaborato sulla base delle linee guida AIOM e Artium 2019,

dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Classification 2018, su e dei dati più recenti rilevati in letteratura, in tema di diagnosi, trattamento e follow up del melanoma.

#### AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente PDTA si applica quindi a tutti i pazienti con sospetto clinico o diagnosi certa di melanoma, dal momento dell'ingresso in ospedale fino alla fase di follow-up post-trattamento compresi eventuali percorsi di cure palliative e di fine vita.

Questo lavoro (produzione del documento di consenso e del PDTA) ha il fine ultimo di avviare un processo di miglioramento della qualità professionale, della qualità organizzativa, della qualità percepita da pazienti e professionisti sanitari, senza trascurare la compatibilità economica con le risorse disponibili.

Gli obiettivi che tale PDTA si propone sono:

- ✓ **Costruzioni di linee-guida** specifiche adottabili ed adattabili alla nostra realtà in coerenza con le linee guida Nazionali ed internazionali e con la buona pratica clinica;
- ✓ **Raggiungimento di standard elevati di efficacia ed efficienza** sulla problematica sanitaria specifica con l'abbattimento delle barriere di accesso ai servizi sanitari specialistici
- ✓ **Facilitazione e semplificazione di accesso clinica/assistenziale** per i pazienti;
- ✓ **Riduzione del numero di asportazioni inutili** (riduzione spesa sanitaria)
- ✓ **Riduzione dei tempi di attesa** negli ambulatori diagnostici, chirurgici e oncologici
- ✓ **Riduzione della spesa** attraverso la diminuzione/abbattimento della migrazione sanitaria quale conseguenza di una maggiore attrattiva derivante dalla incrementata qualità del servizio assistenziale
- ✓ **Impatto positivo** sulla salute del cittadino e della comunità (prevalenza, incidenza e mortalità della patologia), nonché sulla rete familiare
- ✓ **Abbattimento della variabilità e disomogeneità** delle prestazioni attualmente in essere;

#### Warning

**E' doveroso sottolineare che questo percorso, così come tutti i percorsi assistenziali, è costruito per supportare le scelte in ambito clinico ed organizzativo intraprese all'interno di un range generalmente accettabile di interventi ed esiti.**

**In questo senso il documento definisce, alla luce delle evidenze scientifiche e dell'esperienza del Gruppo di Lavoro, le possibilità terapeutico-assistenziali che incontrano i bisogni della maggior**



parte dei soggetti affetti da melanoma cutaneo. Tuttavia, come sempre nei percorsi, il giudizio definitivo dell'Operatore deve essere basato sulle circostanze rilevanti per il singolo caso e il percorso va condiviso con il paziente e adeguato in accordo ai suoi specifici bisogni.

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE (GM)

Coordinatore: Dr. Giovanna Malara

Nome	Figura professionale	Firma
Dr Giovanna Malara	Dermatologia	
Dr Salvatore M. Costarella	Chirurgia Generale	
Dr Giuseppe Laganà	Chirurgia Generale	
Dr Pierpaolo Correale	Oncologia	
Dr. Rocco Giannicola	Oncologia	
Dr. Said Alsayad	Radioterapia	
Dr. Nicola Arcadi	Radiologia	
Dr. Giorgio Restifo	Medicina nucleare	
Dr. Giovanni Africa	Anatomia patologica	
Dr. Corrado Mammi	Genetica Medica	
Dr Mariangela Polifrone	Psicologa	
Dr Maria Altomonte	Farmacista	

## UTILITA' APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Negli ultimi anni numerosi studi hanno messo in risalto che l'approccio multidisciplinare rappresenta la migliore delle opzioni di gestione del paziente oncologico consentendo un'assistenza personalizzata attraverso l'attività integrata di un team di specialisti.

Il gruppo multidisciplinare della patologia della cute garantisce appropriatezza dei percorsi diagnostico-terapeutici e degli interventi fondati sull'Esperienza Clinica e sulle evidenze Scientifiche, consentendo qualità e uniformità di cure, ottimizzazione delle risorse, riduzione dei tempi di attesa, efficienza del percorso.

Gli specialisti del Melanoma sono dedicati alla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla chirurgia e alla terapia medica in tutte le fasi della malattia.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico e l'approccio multidisciplinare garantiscono ai pazienti l'accesso oltre che alle terapie standard, anche ai trattamenti più innovativi come l'immunoterapia e la target therapy, che negli ultimi anni hanno cambiato decisamente la prognosi dei pazienti con melanoma.

Il primo step del PDTA è rappresentato dallo "Screening di Primo livello" cioè dalla prima visita ambulatoriale dermatologica e prosegue poi con lo "Screening di Secondo livello" in cui il dermatologo dopo aver fatto la diagnosi indirizzerà il paziente verso lo specialista adatto (dermato-chirurgo/chirurgo) per il trattamento che nella maggior parte dei casi è esclusivamente chirurgico.

In questa fase può essere impostata anche la valutazione da parte del Gruppo Multidisciplinare (GM) (es. Melanoma Stadio III e IV). Gli specialisti del GM si interfaceranno quindi in base alle necessità riscontrate in modalità presenza ma anche remoto, considerata la dislocazione della U.O. Oncologica presso il presidio Morelli.

## DESCRIZIONE DEI PROCESSI CLINICI E ORGANIZZATIVI (FASI, ATTIVITÀ, INTERFACCE E CRITERI CLINICI PER DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW UP

### Screening di Primo Livello

Il paziente accede al servizio ambulatoriale della UOC di dermatologia inviato dal Medico di Medicina Generale (MMG), dal pediatra di libera scelta (PLS) o da uno specialista dermatologo che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con ricetta del SSN (dematerializzata o ricetta rossa) e prenotazione presso il centro unico prenotazioni (CUP) per visita dermatologica generale a fronte di un sospetto clinico di melanoma ed inizia il Percorso di Cura definito nel PDTA.

Le indicazioni ad eseguire la visita dermatologica sono il riscontro di una lesione clinicamente sospetta ed evidenziata con i criteri dell'ABCDE (A=asimmetria, B=bordi irregolari, C=colore disomogeneo, D=dimensioni >6mm, E=evoluzione, vedi allegato A) oppure la presenza di nevi associata a fattori di rischio (storia personale o familiare di melanoma, nevi multipli, numerosi e/o clinicamente atipici, fototipo chiaro, scottature in età infantile).



Alla prima visita il dermatologo aprirà una "Cartella Clinica Ambulatoriale", appositamente creata, che seguirà tutto il percorso di cura del paziente. Inizialmente tale cartella sarà cartacea ma in futuro potrà essere in formato digitale condivisibile con i diversi specialisti del Gruppo Multidisciplinare.

Al fine di ottimizzare il lavoro di screening e di renderlo più accurato, ogni dirigente medico della UO di dermatologia è dotato di dermatoscopio manuale (dermoscopia analogica), che consente di ridurre i tempi di visita e, al tempo stesso, di sottoporre i pazienti ad un controllo completo delle lesioni cutanee.

La dermoscopia/epiluminescenza è una metodica assolutamente non invasiva che si esegue *in vivo* (cioè direttamente sulla cute del paziente, durante la visita).

L'analisi delle lesioni cutanee viene effettuata tramite il dermatoscopio ottico, (si parla di dermoscopia o epiluminescenza analogica, quando si utilizza il dermatoscopio manuale, uno strumento ottico in grado di fornire ingrandimenti prevalentemente compresi le 10 e 20 volte) grazie al quale si analizza la struttura morfologica della lesione e si possono valutare le specifiche strutture interne che la costituiscono.

Il dermatologo utilizza di routine il dermatoscopio manuale analogico ad ogni visita e pone indicazione alla mappatura computerizzata (videodermatoscopia digitale computerizzata) di lesioni ritenute meritevoli di monitoraggio periodico.

Esiste infatti la videodermatoscopia digitale computerizzata che consiste nell'acquisizione di immagini ingrandite al computer (da 30 a 80 volte). E' un'indagine di II livello, la cui indicazione è data dallo specialista dermatologo quando ritiene indicata la registrazioni di immagini di lesioni da tenere "sotto controllo".

Le immagini vengono "salvate" su un database per poterle confrontare al controllo dermatologico successivo. Con la videodermatoscopia si è in grado di acquisire più lesioni cutanee e fare una "mappa" delle loro relative localizzazioni nelle varie sedi corporee.

### Screening di Secondo Livello

In caso di forte sospetto di melanoma maligno si avvia il paziente direttamente all'ambulatorio di II livello di chirurgia presso la U.O.C. di dermatologia o la U.O.C. di chirurgia generale per biopsia escissionale ed esame istologico.

In alternativa (prima dell'eventuale biopsia escissionale) si può inviare il paziente all'ambulatorio di II di videodermatoscopia digitale computerizzata o videodermoscopia presso la UOC di dermatologia.

La dermatologia è dotata al momento di due apparecchi per videodermatoscopia computerizzata digitale:

- A) videodermatoscopio composto da:
- Un sistema centrale computerizzato con sistema software che utilizza la tecnologia wireless, brevettata per la visualizzazione in *live view* della zona inquadrata

- Acquisizione delle immagini dermatoscopiche fino a 18mpx mediante fotocamera reflex e ottica Heine Delta 20T, il tutto senza l'ausilio di cavi grazie alla tecnologia wireless brevettata, doppio monitor da 22" led full HD
  - Potente Hardware PC integrato, 1 TB di archiviazione, con possibilità di esportazione referto su CD/DVD, SD, USB e su stampa cartacea
- B) Apparecchio che unisce il Total Body Mapping (bodyscan) e la dermatoscopia digitale e consente il controllo automatico dei cambiamenti della pelle. Non appena le riprese attuali sono salvate, il Bodyscan esegue un confronto automatico con le immagini dell'ultima visita, in modo tale da poter osservare rapidamente tutte le lesioni nuove o mutate. Ogni neo nuovo o modificato verrà evidenziato.

Componenti dell'apparecchiatura:

- *Total Bodymapping* automatico con macchina fotografica reflex che consente di ottenere una documentazione standardizzata dell'intera superficie cutanea, con una definizione di 18 mega pixel completamente guidata da sistema software
- Telecamera Medicam 1000S con tecnologia CrystalView per videodermatoscopia con immagini in full HD.
- LED molto luminosi per immagini macroscopiche e panoramiche della pelle e delle unghie.
- Distanziatore magnetico facilita riprese ravvicinate e standarizzate.
- Lente di precisione D-Scope II plus per la dermatoscopia digitale e la videotricosopia con ingrandimenti ottici: 20X; 30X; 40X; 50X; 60X; 70X; 90X; 120X; Ingrandimento digitale: 140X.
- Lente di precisione D-Scope III per la microscopia capillare
- Software FotoFinder universe database engine e bodystudio
- Software brevettato per la dermatoscopia
- Sistema *Moleanalyzer* per il riconoscimento precoce del Melanoma. Tra le funzioni più importanti:
  - Automatica segmentazione, misurazione (automatica fino a 140X; manuale fine a 400X) e classificazione delle strutture.
  - Valutazione delle lesioni e refertazione basati su 3-point checklist, 7-point checklist o regola dell'ABCD.
  - Confronto delle immagini con visualizzazione delle variazioni nel tempo tramite la *tecnologia Ghost* e quantificazione delle alterazioni in percentuale
- Stampante Laser che consente la stampa in qualità fotografica
- Archiviazione di tutte le immagini sono memorizzate sui due dischi fissi principali nonché su un secondo disco fisso esterno

È indispensabile sottolineare che la diagnosi dermoscopica è utile a complemento dell'inquadramento clinico, ma che è pur sempre una diagnosi sospetta che deve essere confermata nel dubbio di atipica dall'osservazione istopatologica dopo asportazione completa della lesione.



Il paziente, al termine della visita dermatologica, è informato e provvisto di materiale cartaceo comprensivo di refertazione clinica che il paziente provvederà a consegnare al MMG.

#### Follow-up Dermatoscopico

Il follow-up dermatologico con dermoscopia va eseguito nei tempi stabiliti dallo specialista dermatologo che ha eseguito la dermoscopia. In generale, le lesioni che dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle solo lievemente atipiche, piane e non rilevate, senza storia di variazioni morfologiche e che non presentano criteri melanoma-specifici. Il follow-up non dovrebbe mai essere eseguito per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, data l'impossibilità di escludere con certezza una diagnosi di melanoma nodulare. In questi casi, infatti, è sempre consigliata l'asportazione chirurgica.

È indispensabile sottolineare che la diagnosi dermoscopica è utile a complemento dell'inquadramento clinico, ma che sia pur sempre una diagnosi sospetta, che deve essere confermata, nel dubbio di atipica, dall'osservazione istopatologica dopo asportazione completa della lesione.

#### BIOPSIA/RADICALIZZAZIONE

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine non superiore a 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo, tutte le lesioni pigmentate sospette dovrebbero essere inviate per esame istologico. In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch o shaving per la diagnosi (allegato 1).

Per sedi particolari o per lesioni primitive ampie può essere preferibile :

- biopsia incisionale o punch o shaving per effettuare diagnosi
- escissione integrale della lesione senza ricostruzione o mediante innesto cutaneo sottile, rimandando l'ulteriore allargamento e la ricostruzione al tempo della biopsia del linfonodo sentinella.
- esecuzione contestuale dell'escissione chirurgica del tumore primitivo e della biopsia del linfonodo sentinella.

Se il patologo, con il quale il clinico dovrebbe mantenere una stretta informativa, conferma la diagnosi di melanoma, deve essere eseguito l'intervento di "radicalizzazione". Margini di resezione chirurgica, previsti per il melanoma confermato istologicamente, si determinano dopo aver valutato i margini liberi dal tumore riportati dall'istologo sul referto e in base alle caratteristiche istologiche del melanoma stesso, a cui corrisponde un preciso stadio pT (in base a spessore in mm secondo Breslow, presenza/assenza di ulcerazione).

Margini di allargamento raccomandati sono pari a:

- Nel Melanoma in situ: 5 mm
- Nel melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm
- Nel melanoma con spessore > 2 mm: 2 cm

Può essere giustificato un'escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione

estetico-funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico.

## MELANOMA

### Diagnosi, Fattori Prognostici e Classificazione Molecolare

#### Istotipo

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

#### Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi. Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale. La fase radiale è la fase, caratterizzata dalla proliferazione di melanociti nell'epidermide e/o nel derma papillare, La fase di crescita verticale rappresenta la fase nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata morfologicamente dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva.

#### Spessore di Breslow

Indica lo spessore della lesione neoplastica. La correlazione tra spessore di Breslow del melanoma primitivo e la prognosi è stata ampiamente riconosciuta. Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo.

#### Livello di Clark

Il livello di Clark non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) sebbene il parametro debba essere riportato nel referto istopatologico.

#### Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto, è presente nell'attuale stadiazione e deve essere sempre annotata nel referto istopatologico.

#### Indice mitotico

Sebbene nell'ultima edizione del sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) la valutazione del numero di mitosi/mm<sup>2</sup> non sia più utilizzata nell'ambito della categoria T1 per distinguere pT1a da pT1b, in considerazione del suo significato prognostico in tutte le categorie di spessore ed al fine di poter implementare in futuro modelli prognostici personalizzati si raccomanda di riportare sempre il numero di mitosi/mm<sup>2</sup> nel referto istopatologico dei melanomi T1-T4.

#### Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole, pertanto, attualmente è consigliato l'inserimento del parametro TILs nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi.

#### Regressione



SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
"Blanchi Melacrino Morelli"  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

Si definisce la sostituzione parziale o completa delle cellule neoplastiche associata ad infiltrato infiammatorio. E' stato dimostrato che la presenza di fenomeni di regressione nei melanomi in fase di crescita radiale influenzi negativamente la prognosi pertanto nel referto anatomico-patologico dovrebbe essere riportata la presenza di regressione tumorale (in fase intermedia o tardiva) estesa ( $\geq 75\%$  in estensione orizzontale secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2017 [64]).

#### Microsatellitosi ed Invasione Linfovaskolare

Presenza di metastasi microscopicaLa microsatellitosi è diagnosticata istologicamente ed è definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente od in profondità rispetto al melanoma primitivo. Nella classificazione AJCC 2018, la presenza di microsatelliti, anche in assenza di linfonodi clinicamente apprezzabili o metastasi in transit configura uno stadio clinico III. L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovaskolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo che di coinvolgimento linfonodale locale.

#### Classificazione Molecolare

Nel corso degli ultimi anni sono state identificate specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale delle RAS/RAF/MEK/ERK chinasi attivate dai mitogeni (Mitogen Activated Protein Kinases; MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione, invasione e sopravvivenza cellulare.

La recente caratterizzazione molecolare del melanoma e l'evidenza dell'impatto della terapia a bersaglio molecolare nella malattia BRAF mutata ha condotto alla necessità di effettuare, a completamento della valutazione istologica, la valutazione molecolare.

L'analisi mutazionale di BRAF è sempre raccomandata nei pazienti con melanoma avanzato (stadio III inoperabile o IV), oppure con melanoma in stadio III radicalmente operati. Se BRAF mutati, i questi pazienti potrebbe essere presa in considerazione la terapia con BRAF e MEK inibitori. Nei pazienti in stadio IV o III inoperabile in cui è assente la mutazione di BRAF può essere indicata la ricerca della mutazione di altri geni, quali NRAS o c-KIT, considerato il beneficio potenziale dell'inserimento dei pazienti in studi clinici.

Per la determinazione dello stato mutazionale BRAF si fa riferimento al documento riguardante le Raccomandazioni 2019 sulla valutazione dello stato mutazionale nel melanoma. (tabella 2)

Nei pazienti con melanomi in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF ai fini di una corretta pianificazione terapeutica

Si raccomanda l'esecuzione del test per la ricerca delle mutazioni di BRAF sull'ultima sede metastatica (se disponibile) attraverso procedure di biopsia percutanea. In particolare, questo vale per il melanoma in stadio III.

Nei pazienti con melanoma cutaneo e mucosale in stadio IV o III non operabile, e in assenza di mutazioni BRAF, è indicata la determinazione dello stato mutazionale di c-KIT.

Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile e assenza di mutazioni BRAF può essere indicata la determinazione dello stato mutazionale di NRAS.

Nei melanomi mucosali e viscerali può essere indicato l'esecuzione del test per la ricerca delle mutazioni di BRAF (seppure la frequenza di queste mutazioni sia molto bassa).

## STADIAZIONE PATOLOGICA

### Stadiazione del Melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadiato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione (88) riportata per esteso in allegato 2 questo sistema di stadiazione è entrato in vigore dal gennaio 2018).

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

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

### Modello Refertazione Istopatologica

In considerazione dell'attuale sistema di stadiazione si raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri:

1. Istotipo
2. Fase di crescita
3. Spessore secondo Breslow
4. Ulcerazione
5. Microsatellitosi

6. Numero mitosi/mm<sup>2</sup>
7. Livello di Clark
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
9. Regressione
10. Invasione linfovaskolare
11. Neurotropismo
12. Componente nevica associata
13. Elastosi solare dermica
14. Stato dei margini laterale e profondo
15. Stadiazione

Si raccomanda inoltre di segnalare nel referto del linfonodo sentinella:

- metastasi (present/i vs assente/i)
- La sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale combinata (sottocapsulare e parenchimale) estesa confluyente, estesa multifocale;
- dimensione massima del focolaio metastatico maggiore (misurato in mm 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):
- La presenza di cellule nevice (capsulari o trabecolari)

## PROTOCOLLO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA INIZIALE

### Terapia Chirurgica del Melanoma Primario

La terapia chirurgica, consiste nella biopsia escissionale, ed è il trattamento di scelta del melanoma, che ancora non abbia superato le barriere regionali. Il percorso chirurgico coinvolge, a seconda della sede d'esordio, diverse U.O. quali Dermatologia, Chirurgia Generale

### Terapia Chirurgica dei Linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma. Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi: nel melanoma con spessore <1 mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per i melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi ed aumenta fino al 60% quando il melanoma supera i 4 mm. L'indicazione all'effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella è subordinata alle caratteristiche istopatologiche della lesione primitiva asportata,



all'effettuazione di esami stadiativi strumentali (tra cui ad esempio TC stadiazione encefalo-torace-addome ed ecografia delle stazioni linfonodali) ed a una attenta valutazione in merito all'anamnesi del paziente, considerando le eventuali comorbilità.

Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3, pT4 la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione (raccomandazione POSITIVA FORTE), mentre nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata.

Indicazioni sulla base dello spessore del MM

SPESSORE	STADIAZIONE	TERAPIA
Melanoma in situ (st 0)	Esame clinico	MM in situ: escissione con 5 mm in cute sana
Melanoma > 1mm (IA)		MM < 1mm: 1 cm
Melanoma 1-2 mm	Esame clinico Ecografia linfonodi	Escissione con 1 cm in cute sana
Melanoma < 1mm con mitosi oppure ulcerazione (st IB)	Biopsia linfonodo sentinella	
Melanoma > 2mm e melanoma 1-2mm con ulcerazione (st II)	Esame clinico Ecografia linfonodi TC testa, torace, addome, Biopsia linfonodo sentinella	Escissione con 2 cm in cute sana

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo, la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

A seguito dell'espletamento dell'atto chirurgico viene effettuata una valutazione da parte dell'oncologo di riferimento per valutare se esista l'indicazione ad eseguire una terapia oncologica.

### STADIAZIONE CLINICO/STRUMENTALE

Se a seguito di biopsia escissionale di una lesione sospetta la diagnosi e' di melanoma si deve procedere alla stadiazione del paziente al fine di stabilire un corretto protocollo terapeutico e di follow-up sulla base del rischio di ricorrenza o metastasi della malattia.

Bilancio beneficio-danno: Tenuto conto dei benefici e rischi potenziali di una stadiazione strumentale il panel ha definito delle raccomandazioni il cui rapporto beneficio-danno appare favorevole

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
-	Nel melanoma in situ i pazienti non dovrebbero eseguire alcuna stadiazione	Negativa forte
-	Nel melanoma in Stadio IA <u>Stadiazione</u> può essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati	Positiva debole
-	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <u>Stadiazione</u> può essere eseguita con ecografia addome e del bacino infondale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati	Positiva debole
-	Nel melanoma in Stadio IIB <u>Stadiazione</u> può essere eseguita con TAC torace, ecografia addome e del bacino infondale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
-	Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile <u>Stadiazione</u> può essere eseguita con TAC o PET TAC; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati	Positiva debole
-	Nel melanoma in Stadio III non operabile e IV <u>Stadiazione</u> può essere eseguita con TAC o PET TAC, una RMN encefalo e auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni a fini di un eventuale trattamento radioterapico; dosaggio LDH Opzionale FNAB o biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		



## TERAPIA MEDICA

La terapia medica è distinta in : terapia medica adiuvante da eseguirsi dopo rimozione del tumore primitivo per ridurre il rischio di recidive locali, in terapia riservata alla fase di malattia metastatica e in terapia palliativa.

### Terapia Adiuvante

In soggetti resi liberi dalla malattia a seguito di chirurgia, può essere considerato un trattamento medico adiuvante. Il paziente verrà valutato presso U.O Oncologia medica del Team Multidisciplinare, al fine di esplorare l'indicazione a terapia medica adiuvante. La selezione del tipo di trattamento sarà subordinata allo stadio, alla caratterizzazione molecolare e alle eventuali comorbilità del paziente.

Ad oggi nello stadio I non è consigliabile un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia. Può essere valutato l'uso di interferone nel melanoma ulcerato e nello stadio IIb e IIc a seconda delle caratteristiche del paziente. Mentre è indicato un trattamento adiuvante nello stadio III ( III A con metastasi al linfonodo sentinella >1mm, III B, III C, III D, IV NED) con un anti PD-1 (pembrolizumab o nivolumab). Nei pazienti con melanoma in stadio III (IIIA con metastasi al linfonodo sentinella >1mm, IIIB, III C, IIID) e mutazione BRAF , dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con inibitori di BRAF/MEK (dabrafenib-trametinib) come prima opzione terapeutica.

## COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per melanoma cutaneo dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente.

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso del percorso e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA e di presentare il caso, ove necessario, al GM.

## TERAPIA METASTATICA

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, poiché i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il crescente affermarsi di una nuova classe di farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza,



è il caso di farmaci che regolano il sistema immunitario (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) o dei farmaci a bersaglio molecolare come gli inibitori di BRAF/Mek (vemurafenib/combimetinib). L'utilizzo dell'uno o dell'altro approccio dipenderà dallo stato mutazionale di BRAF, dal carico di malattia e dalle comorbilità del paziente.

#### PROTOCOLLO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA METASTATICA

Una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto del rischio e beneficio per il singolo caso, può indicare la migliore strategia terapeutica associando i diversi trattamenti disponibili ,quali la terapia sistemica , chirurgia, radioterapia, elettrochemioterapia, perfusione loco-regionale...

#### TERAPIA PALLIATIVA

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al solo "practice model".

#### Bibliografia

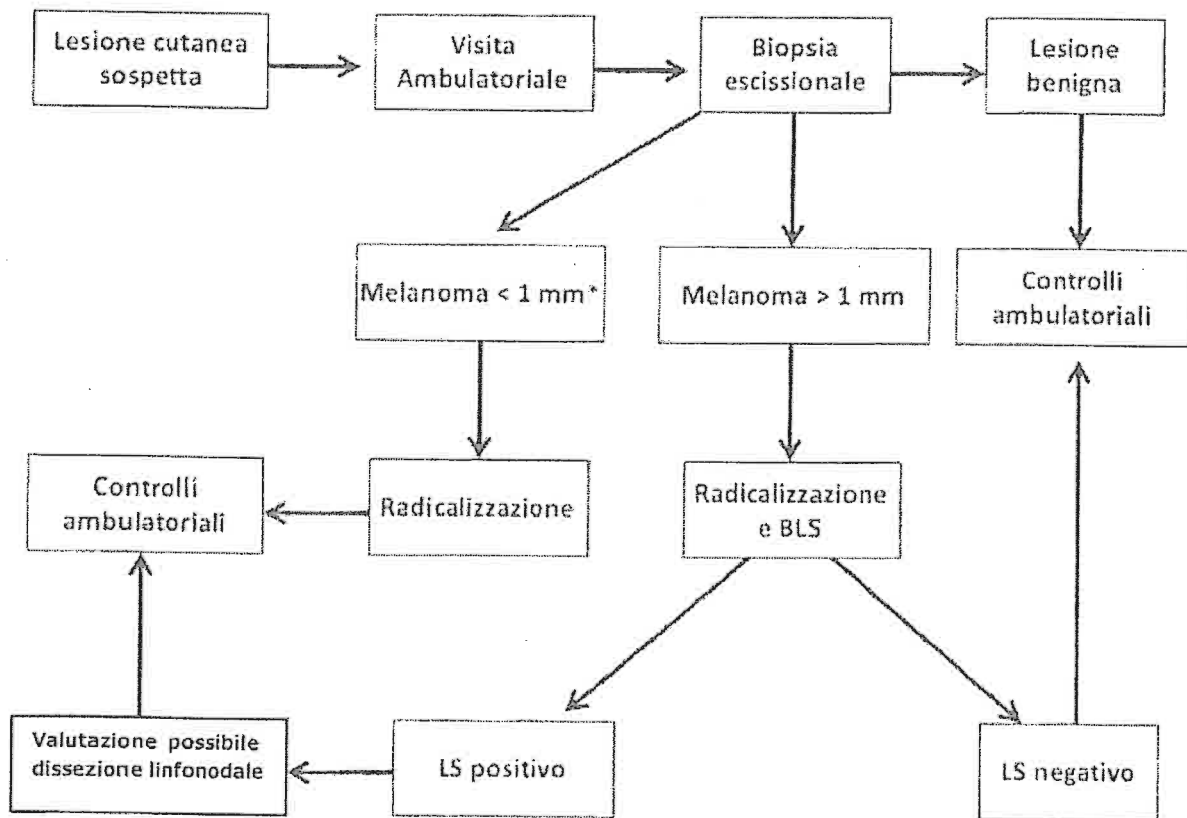
1. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRT 2020 . [www-AIRTUM.it](http://www-AIRTUM.it)
2. AJCC cancer staging, 8th edition
3. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):124-36.
4. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC 2nd, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011 Dec;202(6):659-64;
5. Clark WH, Elder DE, Guery D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
6. Guery D, Synnestved M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993;100:342S-5S.
7. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
8. Balch CM, GershenwaldJE, Song Sj, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin Oncol* 2009 ;27 :6199-6206.  
Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239-46  
Kakavand H, Walker E, Lum T, Wilmott JS, Selinger CI, Smith E, Saw RPM, Yu B, Cooper WA, Long G V., O'Toole SA, Scolyer RA. BRAF V600E and NRAS Q61L/Q61R mutation analysis in metastatic melanoma using immunohistochemistry: a study of 754 cases highlighting potential pitfalls and guidelines for interpretation and reporting. *Histopathology.* 2016. doi: 10.1111/his.12992.



- Bruno W, Martinuzzi C, Andreotti V, Pastorino L, Spagnolo F, Dalmaso B, Cabiddu F, Gualco M, Ballestrero A, Bianchi-Scarrà G, Queirolo P, Grillo F, Mastracci L, Ghiorzo P; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget* 2017; 8:8069-8082. doi: 10.18632/oncotarget.14094
9. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al.. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
  10. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-85
  11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma.. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
  12. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Mar 1. [Epub ahead of print].
  13. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphonode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
  14. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
  15. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
  16. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
  17. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2479-85
  18. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2252-8
  19. 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 Dec 1;151(12):1301-1307
  20. Linee Guida AIOM 2020

## Percorso diagnostico-terapeutico semplificato

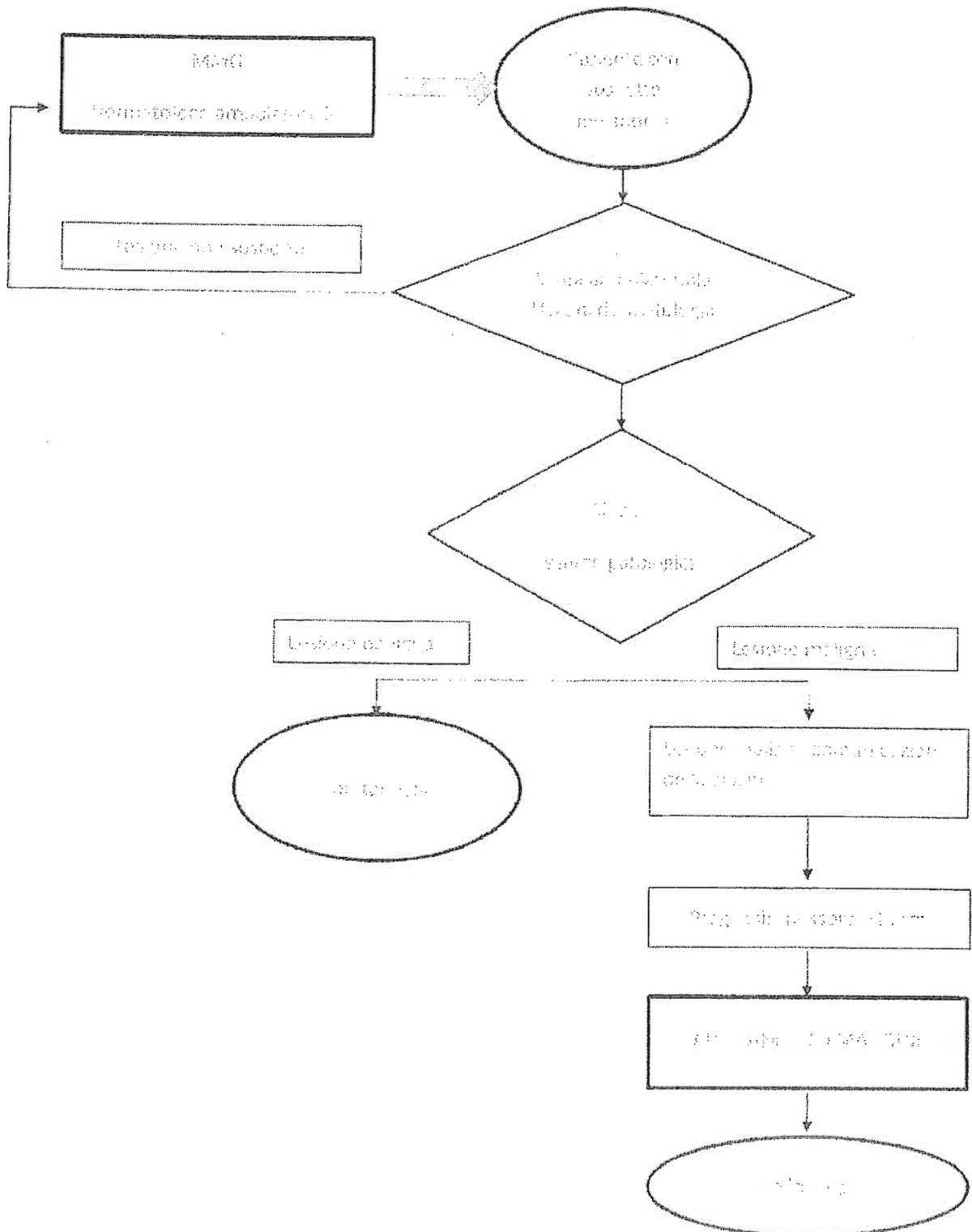
### Melanoma – primo accesso



**BLS:** biopsia linfonodo sentinella; **LS:** linfonodo sentinella

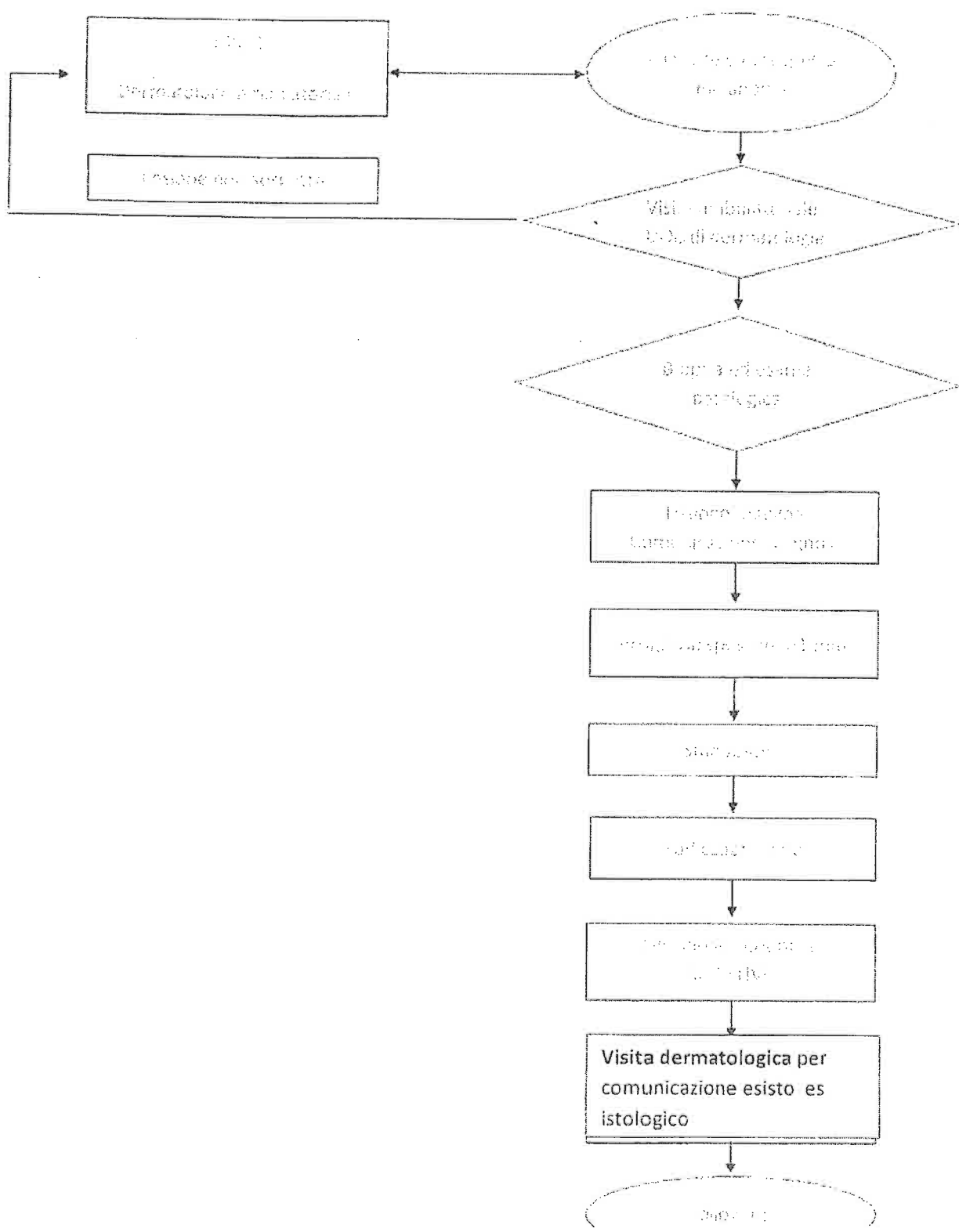
\* nei pazienti con melanoma <1mm (pT<sub>a</sub> e con regressione >75%

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER MELANOMA < 1 mm





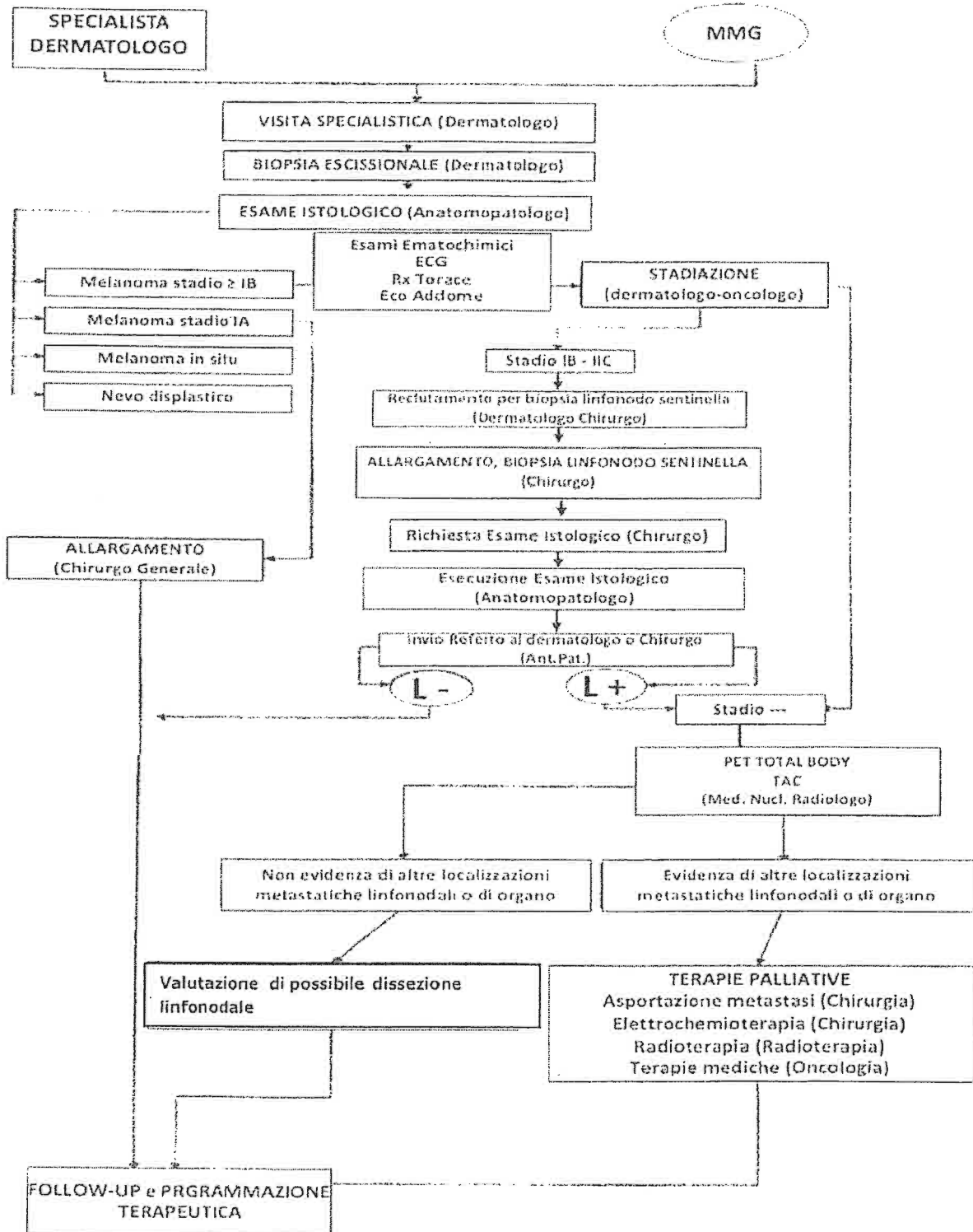
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA VITILIGO







Flow chart percorso chirurgico: percorso paziente con melanoma





SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
"Bianchi Melacrino Morelli"  
Reggio Calabria



Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA






PERCORSO ASSISTENZIALE

Fase	Attività	Responsabilità
Paziente con sospetta melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il paziente viene inviato dal MMG o dermatologo ambulatoriale o PLS con richiesta SSN</li> <li>La prenotazione viene effettuata attraverso il CUP la gestione delle liste di attesa è controllata</li> </ul>	MMG/Dermatologo Ambulatoriale/PLS
Visita	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accettazione e visita presso ambulatorio dermatologia effettuazione, se necessaria, della biopsia cutanea</li> <li>invio in AP del campione istologico</li> </ul>	Medico Dermatologo Anatomia Patologica
Analisi del campione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analisi istopatologica</li> </ul>	Anatomia Patologica
Comunicazione e diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comunicazione e diagnosi</li> </ul> <p style="text-align: center;">se diagnosi MM</p>	Medico Dermatologo
Attivazione specifico Percorso assistenziale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accoglienza e presa in carico del paziente per le fasi successive del percorso :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>prescrizione e prenotazione esami per stadiazione</li> <li>Inserimento pz nel percorso di pre-ospedalizzazione mediante accordi interni dermatologo/chirurgo</li> <li>Il pz non candidato al linfonodo sentinella verrà avviato al follow up secondo linee guida</li> </ul> </li> </ul>	Medico Dermatologo

MM: melanoma maligno

JTICO LINFONODO SENTINELLA NEGATIVO

Fase	Attività	Responsabilità
Interv. chirurgico (presa in carico, prelievo linfonodo e invio al DH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricovero in Day Surgery o Degenza Breve</li> <li>Esecuzione intervento chirurgico</li> <li>Linfonodo sentinella</li> </ul>	Medico Chirurgo Medico Nucleare
Sentinella negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contattare paziente</li> <li>Invio al dermatologo per successivo controllo</li> </ul>	Medico Chirurgo Medicina Nucleare Radiologia
Visita congiunta dermatologica oncologia e	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controllo congiunto Dermatologia/Oncologia</li> </ul>	Medico Dermatologo Medico Oncologo
Follow up	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visite di controllo (secondo linee guida)</li> </ul>	Medico oncologo

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO LINFONODO SENTINELLA POSITIVO

Fase	Attività	Responsabilità
Intervento chirurgico (presa in carico, prelievo linfonodo e rinvio al DH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricovero in Day Surgery o Degenza Breve</li> <li>Esecuzione intervento chirurgico</li> <li>Valutazione di eventuale dissezione</li> </ul>	<p>Medico Chirurgo</p> <p>Infermiere DH</p>
Sentinella positivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contattare paziente</li> <li>Ricovero e dissezione linfonodale completa</li> <li>Invio al dermatologo per successivo controllo</li> </ul>	<p>Medico Chirurgo</p> <p>Medicina Nucleare</p> <p>Radiologia</p>
Visita dermatologica e follow up	Controllo in Dermatologia a 20-30 gg dall'intervento e programmazione condivisa con oncologo della terapia e del successivo follow up (secondo linee guida)	<p>Medico Dermatologo</p> <p>Medico Oncologo</p>
Recidiva di malattia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radioterapia palliativa</li> <li>Terapia medica oncologia</li> </ul>	<p>Medico Radioterapista</p> <p>Medico Oncologo</p>



Monitoraggio del PDTA: Indicatori clinici

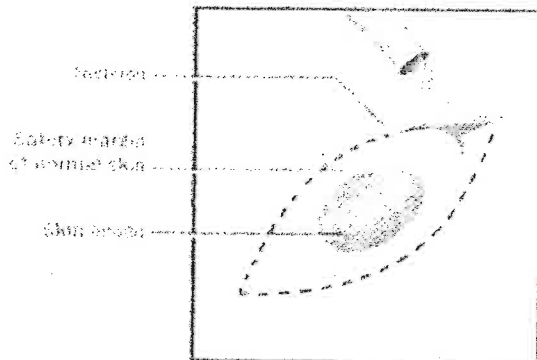
<p>NUOVI PAZIENTI VALUTATI PRESSO GLI AMBULATORI (fonti: Agenzie CLP e consultenze da altri dipartimenti) 2578</p>	~4000/anno
<p>Tempi di attesa presso ambulatori</p>	< 20gg
<p>Intervallo tra visita di primo accesso e biopsia diagnostica</p>	< 10gg
<p>Tempo di attesa del referto istologico completo</p>	< 20gg
<p>Intervallo tra diagnosi definitiva e inizio gestione terapeutica (chirurgica, medica o radiante)</p>	entro 20gg dalla prescrizione in almeno l'80% dei casi, entro 30gg nel 100% dei casi
<p>Tasso di identificazione del linfonodo sentinella nei pazienti con indicazione secondo linee guida</p>	~95%
<p>% di pazienti con metastasi a distanza che hanno fatto TC total body</p>	100%
<p>% di pz in IV stadio riferiti al meeting multidisciplinare</p>	~90%
<p>% di pz con metastasi a distanza con valutazione dello stato nutrizionale</p>	100%
<p>Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfonodectomia definitiva &lt; 90 giorni</p>	~95%

N.B.

Per i dati di monitoraggio si farà riferimento alla "Cartella Clinica Ambulatoriale" appositamente realizzata e alle cartelle cliniche di ricovero.

ALLEGATI

TECNICA DELL'BIOPSIA ESCISSIONALE DI NEVO CON ATIPIE



L'orientamento della losanga deve essere longitudinale a livello degli arti, in modo da prevenire alterazioni del decorso linfatico (biopsia linfonodo sentinella) ed evitare, al contempo, chiusure complesse al momento della radicalizzazione.

L'orientamento deve, invece, essere lungo le linee di forza cutanee a livello della testa, del collo e del tronco per facilitare l'eventuale radicalizzazione, senza interferire sull'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella.

TECNICA DELL'BIOPSIA INCISSIONALE DI NEVO CON ATIPIE

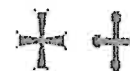




Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° edizione)

Categoria T	Spessore di Breslow*	Ulcerazione
<b>T1 ≤ 1,0 mm</b>		
T1a	a ≤ 0,5 mm	Assente
T1b	b > 0,5 mm	Presente
<b>T2 &gt; 1,0-2,0 mm</b>		
T2a	a ≤ 0,5-1,0 mm	Assente/Presente
T2b	b > 1,0-2,0 mm	Presente
<b>T3 &gt; 2,0-4,0 mm</b>		
T3a	a ≤ 2,0-4,0 mm	Assente
T3b	b > 2,0-4,0 mm	Presente
<b>T4 &gt; 4,0 mm</b>		
T4a	a > 4,0 mm	Assente
T4b	b > 4,0 mm	Presente





ALLEGATO 2b

Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° edizione)

M1c	di Metastasi a distanza a sedi visibili diverse dal SNC con una sede di malattia M1c (M1c)	Non classificato specificato	Non specifico
M1c0		Non elevato	
M1c1		Elevato	
M1d	di Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1c, M1d oppure M1x	Non classificato specificato	Non specifico
M1d0		Non elevato	
M1d1		Elevato	

ALLEGATO 2c

NOTE

1. BIOPSIA

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 3 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo. In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch, o shaving.

2. RADICALIZZAZIONE

L'intervento di radicalizzazione prevede l'asportazione di cute e sottocute fino al piano fasciale che deve essere preservato se non infiltrato, con margini di escissione diversi a seconda dello spessore del tumore primitivo:

- Melanoma in situ: 0,5 cm
- Melanoma  $\leq$  2 mm: 1 cm
- Melanoma 2,01-4 mm: 2 cm
- Melanoma  $>$ 4 mm: 2 cm

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari (ad esempio volto, orecchio e dita) dove un'exeresi allargata comporterebbe esiti invalidanti da un punto di vista estetico e/o funzionale.

3. BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA



Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3, pT4 la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione mentre nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata.

#### 4.TERAPIA ADIUVANTE

Ad oggi nello stadio I non è consigliabile un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia. Può essere valutato l'uso di interferone nel melanoma ulcerato e nello stadio IIb e IIc a seconda delle caratteristiche del paziente. Mentre è indicato un trattamento adiuvante nello stadio III ( III A con metastasi al linfonodo sentinella >1mm, B, C, , IV resecato) con i checkpoint inhibitors (Pembrolizumab o Nivolumab) o nel paz con mutazione BRAF , con inibitori di BRAF/MEK (Dabrafenib-Trametinib)

#### 5. LINFADENECTOMIA RADICALE

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo, la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come prima intenzione.

La dissezione linfonodale completa è indicata come prima opzione nei casi di pazienti con linfonodi regionali clinicamente patologici e in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ecografia/TAC confermate da prelievo citologicoo bioptico)

In caso di linfonodo sospetto l'esame citologico è da preferire rispetto alla biopsia chirurgica .

#### 6. ANALISI MUTAZIONALE

In presenza di malattia metastatica devono essere eseguite le indagini molecolari necessarie alla pianificazione del trattamento terapeutico. L'analisi mutazionale dei geni B-RAF, N-RAF E C-KIT, devono essere eseguite secondo le raccomandazioni recentemente elaborate dalle linee guida AIOM 2019.

La recente evidenza dell'efficacia terapeutica dei farmaci inibitori di BRAF e MEK nell'ambito della malattia in stadio III operata ha condotto a considerare la caratterizzazione molecolare anche in questo sottogruppo di pazienti

#### 7.TERAPIA MEDICA

- Nei pazienti operati radicalmente in stadio I non è consigliabile alcun trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia. Può essere valutato l'uso di interferone nello stadio II a seconda delle caratteristiche del paziente. Mentre è consigliabile un trattamento adiuvante nello stadio III con i checkpoint inibitori (pembrolizumab o nivolumab)o con inibitori di BRAF/MEK (dabrafenib-trametinib) .

- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione V600 è indicato il trattamento con inibitori di B-RAF+ MEK (*combo-therapy*). In alternativa è proponibile una monoterapia con pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab/nivolumab, in particolare nei casi che non necessitino di terapia cortisonica continuativa. La combinazione ipilimumab/nivolumab nel momento della stesura del PDTA non è rimborsata dal SSN. In considerazione della maggiore efficacia dei checkpoint inibitori rispetto all'ipilimumab, generalmente il trattamento con quest'ultimo viene riservato a progressione dai checkpoint inibitori. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo "terapia target" con farmaci B-RAF/MEK inibitori e con immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.
- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in assenza di mutazione V600 è proponibile l'immunoterapia (monoterapia con Pembrolizumab, Nivolumab, combinazione ipilimumab/nivolumab). In considerazione della maggiore efficacia dei checkpoint inibitori rispetto all'ipilimumab, generalmente il trattamento con quest'ultimo viene riservato a progressione dai checkpoint inibitori. La combinazione ipilimumab/nivolumab nel momento della stesura del PDTA non è rimborsata dal SSN. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento di immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapia.

#### 8. TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

- Perfusione Ipertermico-Antiblastica. La perfusione ipertermico antiblastica rappresenta la prima opzione terapeutica nelle metastasi in transito degli arti non resecabili.
- Elettrochemioterapia. L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito degli arti non resecabili (come alternativa alla perfusione ipertermica antiblastica in pazienti ad alto rischio chirurgico oppure come completamento dopo perfusione ipertermico- antiblastica) e nelle metastasi localizzate e di numero limitato del tronco, capo e collo.
- Radioterapia. La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali.

#### 9. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE. I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapia antitumorale in corso
- Presenza di quadri clinici complessi
- Necessità di cure continuative
- Presenza di quadri complessi (dolore, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningea, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, di stress psicologico)

## 10. CHIRURGIA

La chirurgia delle metastasi può avere indicazione con intento:

- Curativo
- di Completamento: chirurgia sulla malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- Palliativo: ad esempio per metastasi gastrointestinali sanguinanti o occludenti

## 11. RADIOTERAPIA

La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione nel trattamento sintomatico di metastasi encefaliche, ossee, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee/sottocutanee sanguinanti. Utili schemi di radioterapia ipofrazionata per la particolare radioresistenza ( $> 4$  Gy). In caso di metastasi cerebrali multiple è indicato un trattamento radiante panencefalico con tecnica standard (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute); se le lesioni si presentano in numero contenuto ( $< 3$ ) e con dimensioni  $< 3$ dm è preferibile una tecnica radiante stereotassica. La radioterapia stereotassica può essere indicata anche nei pazienti oligometastatici con malattia extra cerebrale.

## 12. CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato dall'indice di Karnofsky  $< 50$
- Prognostico: previsione di sopravvivenza  $< 3$  mesi

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.