

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO

Redazione	Verifica	Approvazioni	Autorizzazioni
Data 01.10.2018			
<i>Responsabile di S.C. Chirurgia del Melanoma e dei Tumori Oculari:</i> Dr. Mario Santinami <i>Referente Qualità CMO:</i> Dr. Roberto Patuzzo <i>Responsabile di S.S. Oncologia Medica Melanomi:</i> Dr. Michele Del Vecchio Gruppo di lavoro*	<i>Responsabile S.S. MCQ:</i> Dr.ssa Anna Roli	<i>Direttore Dipartimento Chirurgia:</i> (ad Interim) Dr. A. Triarico	<i>Direttore Sanitario:</i> Dr. A. Triarico <i>Direttore Scientifico</i> Dr. Giovanni Apolone

Descrizione	Data di emissione
Modifica logo Fondazione	

Dr A.Maurichi, Dr.G.Gallino, Dr I.Mattavelli, Dr R.Ruggeri, Dr A.Leva, Dr.G.Spadola , Dr E.Tolomio, Dr C.Barbieri, Dr L.Di Guardo, Dr C.Cimminiello, Dr. B.Valeri, Dr D.Scaramuzza; Dr.M.Maccauro.

Sommario

1. OBIETTIVI	4
1.1 AMBITI DI APPLICAZIONE:.....	4
2. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI:.....	5
3. DEFINIZIONE DIAGNOSTICA.....	6
3.1 VISITA CLINICA:	6
3.2 DERMATOSCOPIA:	8
3.3 CONFERMA DIAGNOSTICA ISTOLOGICA NEI CASI DUBBI:	11
3.4 DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA.....	11
3.5 MELANOMA SINCRONO	12
3.6 MELANOMA METACRONO.....	12
4. TRATTAMENTO	13
4.1 MELANOMA IN SITU:.....	13
4.2 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW FINO AI 0,74 MM	13
4.3 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW $\geq 0,75$ MM ≤ 2 MM	13
4.4 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW > 2MM	13
4.5 LINFONODO SENTINELLA	15
4.5.1 <i>Anatomia patologica: procedura di allestimento del linfonodo sentinella</i>	<i>17</i>
4.6 LINFONODO SENTINELLA NEGATIVO PER METASTASI.....	18
4.7 LINFONODO SENTINELLA POSITIVO PER METASTASI	18
4.8 ADENOPATIA CLINICA O STRUMENTALE DA MELANOMA.....	18
4.9 LA DISSEZIONE LINFONODALE REGIONALE	19
5. TRATTAMENTI LOCOREGIONALI	21
5.1 MELANOMA RECIDIVO.....	21
5.2 METASTASI IN TRANSIT	21
5.3 PERFUSIONE IPERtermico ANTIBLASTICA IN CEC CON ALKERAN E/O TNF:	21
5.4 ELETTROCHEMIOTERAPIA (ECT):.....	23
6. LA CHIRURGIA DEL IV STADIO.....	25
6.1 TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL IV STADIO	25
7. STADIAZIONE	26
7.1 STADIAZIONE CLINICO/STRUMENTALE INIZIALE	30
8. TRATTAMENTO MEDICO ADIUVANTE.....	31
8.1 IMMUNOTERAPIA IN SETTING ADIUVANTE:.....	31
8.2 TARGET THERAPY IN SETTING ADIUVANTE IN PAZIENTI CON MUTAZIONE BRAF V600	32
9. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA	33
9.1 IMMUNOTERAPIA	33
9.2 TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE	34
9.3 LE METASTASI ENCEFALICHE.....	35
9.4 RADIOTERAPIA SULLE METASTASI A DISTANZA.....	36
10. TRIAL CLINICI ATTIVATI	37
10.1 TRIAL CLINICI E PRECLINICI:	37
10.2 STUDI DI TERAPIA ADIUVANTE	38
10.3 STUDI DI TERAPIA DI PRIMA LINEA.....	38

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

10.4	STUDI DI TERAPIA DI SECONDA LINEA	39
10.5	STUDI DI NEO-ADIUVANTE	39
11.	FOLLOW-UP	40
11.1	STADIO IA	41
11.2	STADIO IB-IIA-IIIA (CON DEPOSITI TUMORALE DEL LS<1MM)	41
11.3	STADIO IIB-IIC- IIIA (CON DEPOSITO TUMORALE DEL LS>1MM)-IIIBCD.....	42
BIBLIOGRAFIA.....		44
ALLEGATI		48

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

1. OBIETTIVI

Questo PDT nasce dall'esigenza di integrare le linee guida con la pratica clinica e gli obiettivi del nostro Istituto, delineando il percorso del paziente che accede presso il nostro Istituto, la diagnosi precoce del melanoma, il suo trattamento secondo i più attuali criteri clinico-scientifici e il follow-up.

Gruppo di valutazione multidisciplinare: Il melanoma necessita fin dalle prime fasi, come la maggior parte delle patologie oncologiche, di un approccio multidisciplinare e integrato: il concetto di centralità del paziente e la sua presa in carico sono gli elementi fondamentali intorno ai quali tutte le figure coinvolte nel processo di diagnosi e cura agiscono per offrire il migliore percorso.

Il gruppo Multidisciplinare dedicato alla Patologia esercita la propria attività attraverso una riunione settimanale collegiale (in assenza del paziente) che si tiene presso il Reparto di Radiologia (sala riunioni al -1) ogni mercoledì mattina dalle 10.30 in poi: nel corso di tale riunione un componente del gruppo, espone uno o più casi complessi per il quale viene richiesta la discussione e la consultazione professionale di tutti.

Il professionista che vuole mettere in discussione un paziente prenota la valutazione multidisciplinare mediante mail al responsabile organizzativo di riferimento, e si assicura di rendere fruibile allo staff tutta la documentazione medica e radiologica necessaria alla discussione.

Ogni caso discusso viene verbalizzato in modo da avere una relazione scritta della decisione collegiale e una tracciabilità sul sistema informatico.

Al gruppo multidisciplinare afferiscono solo pazienti che hanno già compiuto tutto il loro iter diagnostico ai quali si tratta di definire il trattamento più indicato e avviare la fase di cura.

Di seguito sono specificati quali sono i **canali di accesso** attraverso i quali i pazienti portatori di melanoma primitivo o metastatico accedono alla nostra struttura.

- Ambulatorio SSN Chirurgia: prima visita di "Oncologia Cutanea".
- Ambulatorio SSN Chirurgia: prima visita "Diagnosi Melanoma".
- Ambulatorio SSN Chirurgia: "Terapie sperimentali Melanoma".
- Ambulatorio SSN di "Oncologia Medica Melanoma".
- Ambulatori di "Libera Professione".
- Altro (accessi da reparti interni, invio da parte di medico di base o specialista)

1.1 Ambiti di applicazione:

Tale PDT si riferisce a tutti i pazienti portatori di lesioni cutanee sospette per neoplasia o portatori di melanoma in qualunque stadio di malattia.

I referenti di patologia e tutti i medici che si occupano di Melanoma sono tenuti applicare il percorso suggerito da questo PDT.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

2. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI:

Il melanoma ed i nevi sono tumori che originano dai melanociti, cellule che sono normalmente presenti nello strato basale dell'epidermide, nei bulbi piliferi, nel derma e più raramente nelle mucose, nell'occhio e nelle meningi. I melanociti sono cellule di aspetto dendritico, di origine dalla cresta neurale, che hanno capacità di migrare nella cute e di produrre melanosomi, organelli citoplasmatici nei quali si sintetizza un pigmento chiamato melanina. Il numero di melanociti è costante nelle differenti razze con un rapporto di un melanocita ogni 4-10 cheratinociti basali, ma varia in relazione alla sede cutanea e diminuisce con l'età.

I nevi sono tumori benigni in genere di scarso interesse clinico-istopatologico tranne nei casi in cui assumono caratteri morfologici che ne rendono difficile la diagnosi differenziale con il melanoma o rappresentino marcatori di aumentato rischio di melanoma, come ad esempio i nevi congeniti giganti. Il numero dei nevi è variabile da individuo a individuo e solitamente aumenta dalla fanciullezza all'adolescenza, all'inizio dell'età adulta, con picco di frequenza intorno ai 15 anni d'età (circa 15-40 nevi per persona); in età adulta possono andare incontro a maturazione, involuzione ed anche regredire spontaneamente. I nevi possono essere localizzati in ogni distretto cutaneo e raramente anche sulle mucose.

Il melanoma rappresenta uno dei principali tumori che insorgono in giovane età; in termini di incidenza, nella popolazione italiana costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni. In Italia, sono quasi 12.300 i nuovi casi attesi nel 2019 (6700 uomini e 5600 donne). Il rischio di sviluppare un melanoma nel corso della vita è del 1.5% nei maschi e del 1.2% nelle donne. Il trend di incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+ 4.4% per anno), sia nelle donne (+ 3.1% per anno).

Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con una evidente tendenza decrescente Nord-Sud: i registri del Sud Italia hanno tassi di incidenza fino a due volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.

Come in molti Paesi Occidentali, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile¹. In Italia, la sopravvivenza netta a 5 anni standardizzata per età è dell'85% per gli uomini e dell'89% per le donne (pool di 42 Registri Tumori: 22.023 casi osservati) [AIRTUM: www.registri-tumori.it]. Il particolare interesse che si è sviluppato per questa neoplasia ha fatto sì che, all'osservazione del clinico, giungano sempre meno frequentemente le voluminose lesioni ulcerate che si osservavano 20-30 anni fa, ma melanomi di dimensioni assai ridotte che spesso sono difficili da interpretare sia clinicamente che istologicamente. La localizzazione più frequente del melanoma cutaneo è agli arti inferiori nelle donne ed al tronco negli uomini. Tra i melanomi extra-cutanei il 35-80% insorge in sede oculare, il 6-7% in sede vulvare, il 5-10% alla mucosa orale e faringea, 2-10% alle vie respiratorie, il 2-4 % alla mucosa del retto e il 2% alla vagina. In circa il 5% dei pazienti con melanoma metastatico non si è in grado di identificare un melanoma primitivo, verosimilmente regredito².

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

3. DEFINIZIONE DIAGNOSTICA

Il nostro ambulatorio fornisce un servizio di prima visita delle lesioni cutanee sospette (Ambulatorio di Oncologia Cutanea): in questo ambulatorio vengono esaminate tutte le lesioni cutanee e mucose con l'ausilio della dermatoscopia e con l'eventuale archiviazione delle immagini digitalizzate.

Per accedere a questo ambulatorio è sufficiente una richiesta del medico curante o dello specialista previo appuntamento da effettuarsi attraverso il CUP.

Vale anche per questo servizio la possibilità di avere un accesso "urgente" se stabilito dal medico di base o dallo specialista mediante apposita specifica sull'impegnativa mutualistica.

3.1 *Visita clinica:*

Una visita finalizzata alla diagnosi del melanoma cutaneo esige, per essere condotta in modo corretto, l'osservazione delle seguenti norme.

Il paziente deve essere completamente nudo al fine di potere ispezionare tutto l'ambito cutaneo e le mucose visibili; in particolare devono essere controllate quelle sedi che difficilmente il paziente si osserva da solo come il cuoio capelluto, i padiglioni auricolari e la regione retroauricolare, la congiuntiva oculare, la mucosa orale, il solco intergluteo e la regione perianale, i genitali, gli spazi interdigitali e la pianta dei piedi, il letto ungueale.

La visita deve essere condotta in un ambiente adeguatamente illuminato e con l'ausilio di sistemi ottici di ingrandimento dell'immagine e della dermatoscopia.

L'esame clinico delle lesioni cutanee e la palpazione sistematica dei linfonodi devono essere effettuati prima dell'asportazione della lesione primitiva, eseguita a scopo diagnostico o terapeutico. La presenza di linfonodi metastatici o sospetti tali condiziona, infatti, la successiva condotta terapeutica.

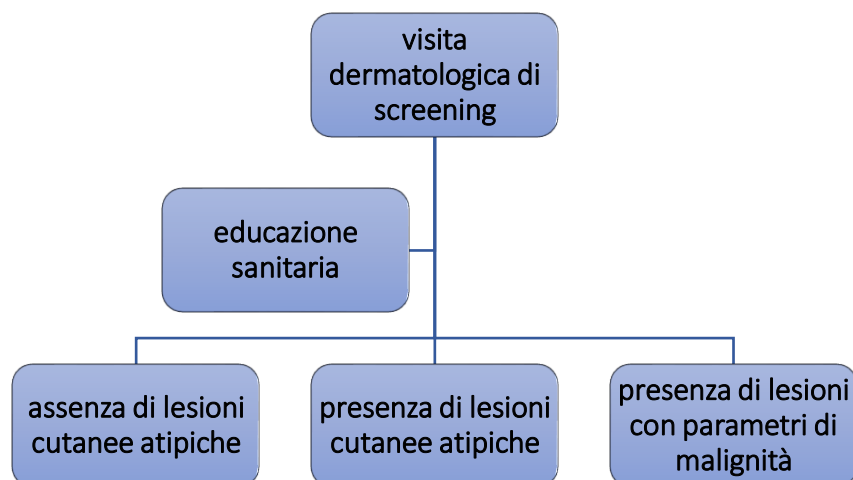
L'aspetto clinico del melanoma cutaneo è legato alla sua fase di sviluppo e, almeno in parte, al suo istotipo.

Il medico dermatologo o il medico esperto in dermatoscopia raccoglie l'anamnesi generale (non oncologica e oncologica) del paziente, l'anamnesi dermatologica (storia personale e familiare per tumori cutanei, precedenti asportazioni di lesioni cutanee, storia di esposizioni a radiazioni ultraviolette e ionizzanti, sindromi genetiche o sindrome del nevo displastico, immunodeficienze), esegue un esame clinico completo (cavo orale, congiuntive, cuoio capelluto, genitali esterni) e un esame dermatoscopico con il dermatoscopio manuale.

La visita ha l'obiettivo di:

1. fornire elementi di educazione sanitaria per la prevenzione primaria e secondaria;
2. identificare e distinguere i pazienti che non presentano lesioni cutanee sospette e che pertanto necessitano unicamente della pianificazione di un follow-up sulla base del rischio di sviluppare un melanoma, da quelli che invece presentano lesioni cutanee sospette o che presentano caratteristiche di malignità.

Il medico referente del paziente sarà responsabile di raccogliere quelle informazioni relative al paziente e di inserirle nel Database, per la definizione della classe di rischio.



Lo strumento adottato per la selezione dei pazienti ad alto rischio di melanoma si basa sulla valutazione di fototipo, numero di nevi melanocitici, presenza di ≥ 5 nevi clinicamente atipici, presenza di lentiggini, anamnesi di eritema solare nel corso dell'infanzia o adolescenza, soggiorno di almeno un anno in aree molto soleggiate, anamnesi personale di melanoma, anamnesi familiare di melanoma.

Il rischio relativo di sviluppare un melanoma associato a tali parametri è stimato attraverso la valutazione di diverse metanalisi.

Soggetti ad alto rischio:

- 1) presenza di almeno tre tra i seguenti fattori di rischio:
 - a. Anamnesi di eritema solare nel corso dell'infanzia o adolescenza
 - b. Anamnesi familiare di I grado di melanoma
 - c. Nevi comuni sulle braccia >20
 - d. Lentiggini
 - e. Fototipo cutaneo I-II
 - f. Soggiorno di almeno 1 anno in aree molto soleggiate
- 2) soggetti di età ≤ 60 anni con almeno 20 nevi sulle braccia,
- 3) soggetti con più di 60 anni con lentiggini.
- 4) soggetti che presentano anamnesi personale di melanoma, presenza di alcune lesioni considerate a rischio (nevo atipico, cheratosi attinica, etc).

Gruppo alto rischio	Presenza di tre fattori di rischio (a → f) oppure Età ≤ 60 anni + c oppure Età > 60 + d oppure Anamnesi personale di melanoma oppure Lesioni cutanee a rischio

In questi casi il follow-up richiede la visita dermatologica con dermatoscopia ogni 6-12 mesi.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

3.2 Dermatoscopia:

La dermatoscopia, conosciuta anche come dermoscopia, microscopia cutanea di superficie, microscopia a luce riflessa, microscopia ad epiluminescenza (ELM) e diascopia ad ingrandimento, è una metodica semplice, non invasiva, in grado di fornire valide informazioni nello studio delle lesioni pigmentate in generale e del melanoma in particolare, permettendo l'osservazione in vivo di caratteri morfologici strutturali superficiali della cute non altrimenti apprezzabili.

La tecnica consiste nel ricoprire inizialmente la lesione con un sottile strato di liquido: l'olio da immersione è preferibile, ma si possono utilizzare anche alcool o acqua. Il fluido riduce notevolmente il fenomeno della rifrazione della luce rendendo trasparente lo strato corneo. Negli strumenti a luce polarizzata non è necessaria l'applicazione di olio.

La lesione viene quindi illuminata con una luce incidente ed esaminata con un microscopio manuale (dermatoscopio) o un sistema digitale di acquisizione di immagini che permettono un ingrandimento da 6 a 40 volte e talora fino a 100.

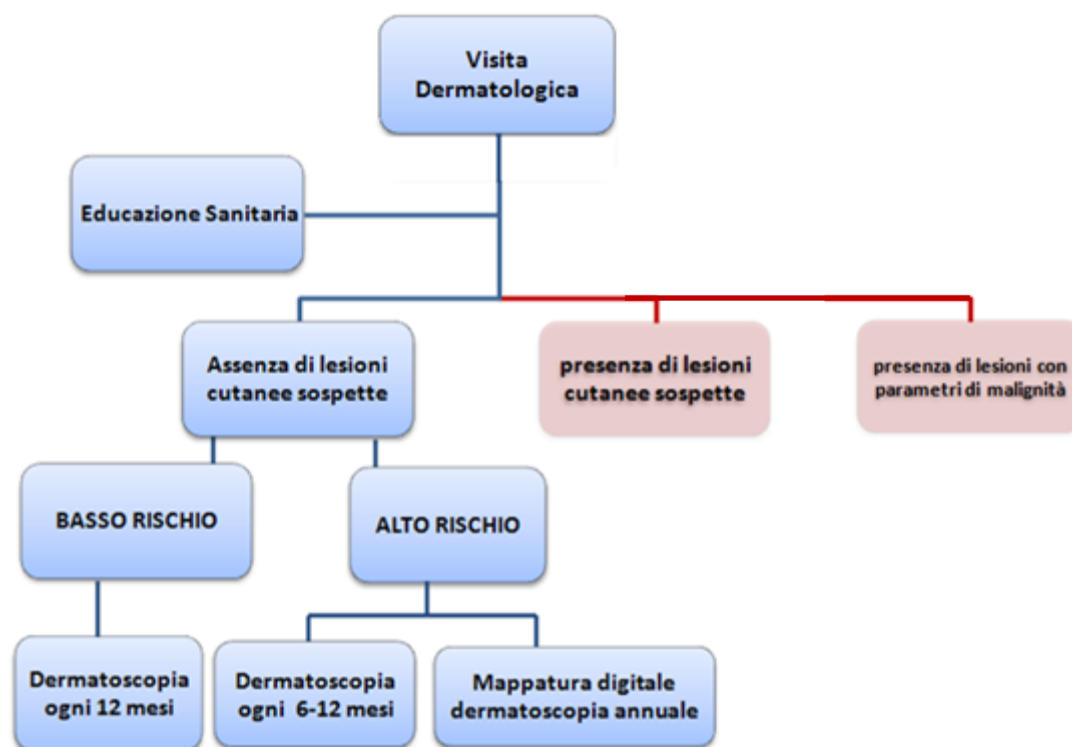
La dermatoscopia consente l'analisi morfologica degli strati superficiali della cute (strutture pigmentarie dell'epidermide, giunzione dermo-epidermica, derma papillare, plesso capillare superficiale) ed è utile in tutte quelle lesioni cutanee pigmentate non classificabili con certezza con il solo esame clinico. In alcuni casi il dubbio diagnostico non è risolto nemmeno dall'esame dermoscopico per cui risulta necessaria l'asportazione chirurgica con esame istologico della lesione. Quindi il primo livello di screening per le lesioni pigmentate della cute è clinico e dermatoscopico³.

In presenza di anamnesi personale o familiare di melanoma, o in caso di presenza di 30 nevi con diametro > 5 mm o di diagnosi istologica di nevo displastico, lo screening e il follow-up si possono avvalere dell'uso della mappatura digitale annuale. Questa è una combinazione di total-body photography, in grado di fornire al paziente una mappa macroscopica della sua superficie corporea, utile per il riscontro di nuove lesioni cutanee, e di videodermatoscopia digitale sequenziale (10-20X) che permette il riscontro di variazioni epimicroscopiche.

Soggetti a basso rischio:

Sono coloro che non rientrano nelle categorie precedentemente segnalate. Il follow-up più indicato richiede una visita dermatologica a discrezione del curante.

Indicatori: Percentuale dei pazienti per i quali viene determinata la categoria di rischio rispetto a tutti quelli che accedono per uno screening (atteso: > 90%).



Sospetto clinico di melanoma

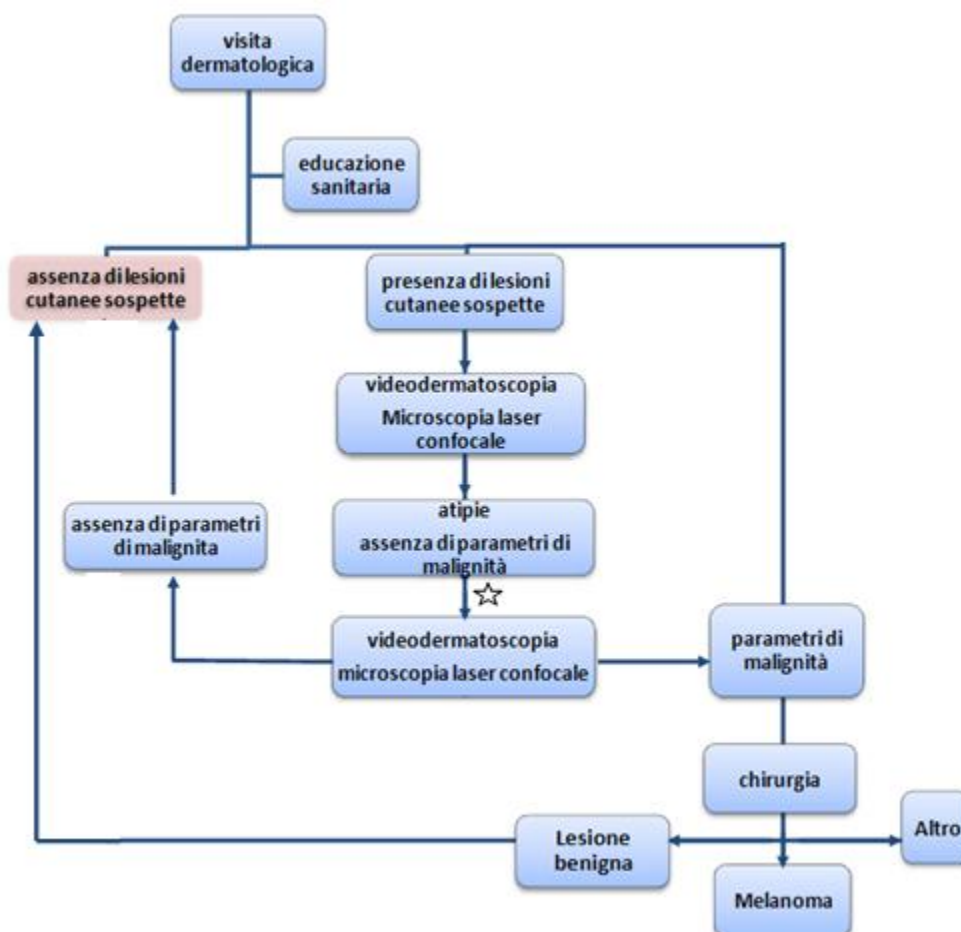
È il percorso seguito dal paziente che ha già effettuato un accesso istituzionale e richiede un approfondimento diagnostico per una lesione cutanea di aspetto neoplastico o in cui gli elementi anamnestici, clinici e dermoscopic non sono sufficienti per una diagnosi certa. In quest'ultimo caso il paziente potrà avere accesso all'ambulatorio dedicato di diagnostica di patologia cutanea di secondo livello per essere sottoposto a:

- ✓ **Videodermatoscopia** su ogni lesione sospetta: è uno strumento utile per acquisire in formato digitale l'immagine dermoscopia della lesione e per il follow-up.
- ✓ **Microscopia laser confocale** o biopsia ottica in vivo: è una tecnica diagnostica non invasiva che consente di ottenere immagini di sezioni orizzontali dell'epidermide e del derma superficiale con una risoluzione laterale di circa 5 micron. Le informazioni ottenute da questo esame saranno interpretate dallo specialista dermatologo e integrate con le informazioni anamnestiche, cliniche e dermoscopic per una valutazione complessiva.

Entrambe queste metodiche permettono una diagnosi più accurata e consentono una riduzione del numero di escissioni che non hanno indicazione ("falsi positivi"), una programmazione della lista di attesa, un servizio di raccolta di immagini pre-chirurgiche di tutte le lesioni asportate in un DB fotografico.

Pertanto, l'iter verrà diversificato, a seconda dell'esito dell'esame dermatoscopico, videodermatoscopico e/o con microscopia laser confocale:

1. La lesione mostra caratteristiche di malignità: il paziente sarà indirizzato a biopsia incisionale/escissionale.
2. La lesione mostra i criteri di benignità: i controlli saranno effettuati in accordo con il rispettivo rischio.
3. La lesione mostra, in assenza di parametri di malignità, delle atipie: controllo ed eventuale follow-up con videodermatoscopico e/o con microscopia laser confocale a 3-4 mesi; successivamente la lesione dovrà essere gestita come lesione con caratteristiche di malignità o benignità.



☆ Controllo dopo 3-4 mesi

Indicatori:

rapporto tra il numero di melanomi asportati e il numero delle lesioni asportate (atteso 1:10).

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	--------------

3.3 Conferma diagnostica istologica nei casi dubbi:

Biopsia escissionale: È il primo passaggio fondamentale che permette di determinare la diagnosi e l'eventuale trattamento del melanoma cutaneo:

Si esegue biopsia escissionale incidendo la cute ad un minimo di 2-3 millimetri di tessuto sano dal margine della lesione e si invia il pezzo ottenuto in anatomia patologica per eseguire esame istologico.

L'orientamento della losanga chirurgica deve essere progettato in previsione dell'eventuale asportazione definitiva, cercando un buon compromesso tra la radicalità oncologica e il rispetto dell'estetica⁴⁻⁶.

È fondamentale che l'esame istologico segnali tutte le caratteristiche richieste dalla nuova classificazione AJCC (Breslow, Clark, ulcerazione, mitosi per mm², brisk, regressione).

L'esecuzione di una biopsia incisionale non è raccomandabile non permettendo un microstaging accurato; inoltre, in caso di lesioni melanocitarie insorte su nevi preesistenti la biopsia incisionale potrebbe sottostimare il problema o favorire una diagnosi errata se il pezzo asportato interessa solo la parte non neoplastica.

Biopsia incisionale: Il prelievo bioptico parziale è riservato a casi eccezionali in cui la biopsia escissionale comporterebbe interventi complessi o demolitivi (sede subungueale, nevi congeniti giganti, grandi lentiggini del volto, ecc.).

La lesione cutanea sospetta, una volta identificata, viene archiviata come immagine digitale in un database specifico.

Il medico che ha eseguito la visita e decide di eseguire una biopsia escissionale procede ad ottenere un consenso informato e programma l'intervento in regime ambulatoriale o in regime di ricovero in Day Hospital (in casi particolari che richiedono interventi più complessi e/o in pazienti difficili, sempre su decisione del medico).

Da questo momento in poi ogni accesso del paziente al nostro Istituto può essere eseguito con richiesta della regione interna (passaggio in cura).

3.4 Diagnosi istopatologica

L'esame microscopico deve obbligatoriamente comprendere nella diagnosi istopatologica (refertazione) i seguenti requisiti minimi:

1. Istotipo
2. Fase di crescita
3. Spessore secondo Breslow
4. Ulcerazione
5. Microsatellitosi
6. Numero mitosi/mm²
7. Livello di Clark
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
9. Regressione
10. Invasione linfovaskolare
11. Neurotropismo
12. Componente nevica associata
13. Stato dei margini laterale e profondo
14. Stadiazione

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

Per programmare adeguato trattamento e follow up di pazienti presi in carico nel nostro Istituto, ma operati inizialmente presso altri centri, preferiamo richiedere un Consulto Vetrini Presso il nostro Servizio di Anatomia Patologica.

Essendo un Istituto a carattere scientifico e potendo applicare ad ogni tipologia di pazienti protocolli di studio personalizzati si ritiene fondamentale prendere in carico il paziente partendo da una diagnosi standardizzata.

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^{7,8}.

Tabella 1. Classificazione istologica del melanoma

- | |
|--|
| 1. Melanoma <i>in situ</i>
<i>I. Melanoma invasivo con evidenza di fase di crescita orizzontale:</i>
1. Melanoma maligno, NAS
2. Melanoma a diffusione superficiale
3. Melanoma in lentigo maligna
4. Melanoma tipo acrale-lentiginoso
<i>II. Melanoma invasivo senza evidenza di fase di crescita orizzontale:</i>
1. Melanoma nodulare
<i>III. Melanomi invasivi rari:</i>
1. Melanoma desmoplastico
2. Melanoma a cellule globose
3. Melanoma a cellule fusate
4. Melanoma a cellule epitelioidi
5. Nevo blu maligno
6. Melanoma maligno in nevo pigmentato gigante |
|--|

Il trattamento successivo è determinato dalla diagnosi istologica ottenuta con la biopsia escissionale.

3.5 Melanoma sincro

Il riscontro contestuale di due o più melanomi ne determina la definizione di melanoma sincro. Nell'evenienza che sia dimostrata la presenza contestuale di un secondo melanoma cutaneo primitivo bisogna attenersi alle stesse indicazioni del melanoma singolo. Una volta eseguito l'esame istologico e il trattamento adeguato (eventuale biopsia del linfonodo sentinella ed eventuale dissezione linfonodale) il follow-up che il paziente deve eseguire sarà determinato dal melanoma con la stadiazione più elevata.

3.6 Melanoma metacrono

Lo sviluppo o il riscontro di successivi melanomi li definisce "metacroni", l'atteggiamento terapeutico segue le stesse linee guida e il follow-up riparte dal tempo zero facendo riferimento al melanoma a stadiazione più elevata.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	--------------

4. TRATTAMENTO

Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione chirurgica, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva^{9,10}.

4.1 Melanoma in situ:

Per molte linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN) la linea di incisione cutanea dovrebbe essere condotta a 5 mm dai margini macroscopici del tumore e l'exeresi dovrebbe comprendere una più vasta area di tessuto sottocutaneo.

In alcune sedi particolari, come il volto o le dita non sempre è richiesta ulteriore exeresi di radicalizzazione se l'exeresi è stata condotta a 3 mm.

L'intervento di radicalizzazione verrà programmato dal medico di riferimento (alla consegna dell'esame istologico) presso il nostro servizio di chirurgia ambulatoriale.

4.2 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow fino ai 0,74 mm

Si esegue una exeresi di radicalizzazione **a 1 cm dai margini** della pregressa cicatrice chirurgica fino alla fascia muscolare esclusa.

La Losanga chirurgica viene eseguita, dove possibile, prolungando l'asse maggiore nella direzione del drenaggio linfatico preferenziale di quella sede, verso la stazione linfatica regionale.

In questo caso l'intervento di radicalizzazione verrà programmato dal medico di riferimento (alla consegna dell'esame istologico) presso il nostro servizio di ricovero in day hospital.

In caso di melanomi T1a senza crescita verticale, la radicalizzazione potrà essere programmata presso il nostro servizio di chirurgia ambulatoriale

4.3 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow $\geq 0,75 \text{ mm} \leq 2 \text{ mm}$

Si esegue una exeresi di radicalizzazione **a 1 cm dai margini** della pregressa cicatrice chirurgica fino alla fascia muscolare esclusa. La Losanga chirurgica viene eseguita, dove possibile, prolungando l'asse maggiore nella direzione del drenaggio linfatico preferenziale di quella sede, verso la stazione linfatica regionale.

Il paziente in questi casi sarà candidabile ad intervento di radicalizzazione da eseguirsi contestualmente alla **ricerca del linfonodo sentinella di pertinenza**.

In questo caso l'intervento di radicalizzazione verrà programmato dal medico di riferimento (alla consegna dell'esame istologico) presso il nostro reparto per un ricovero ordinario.

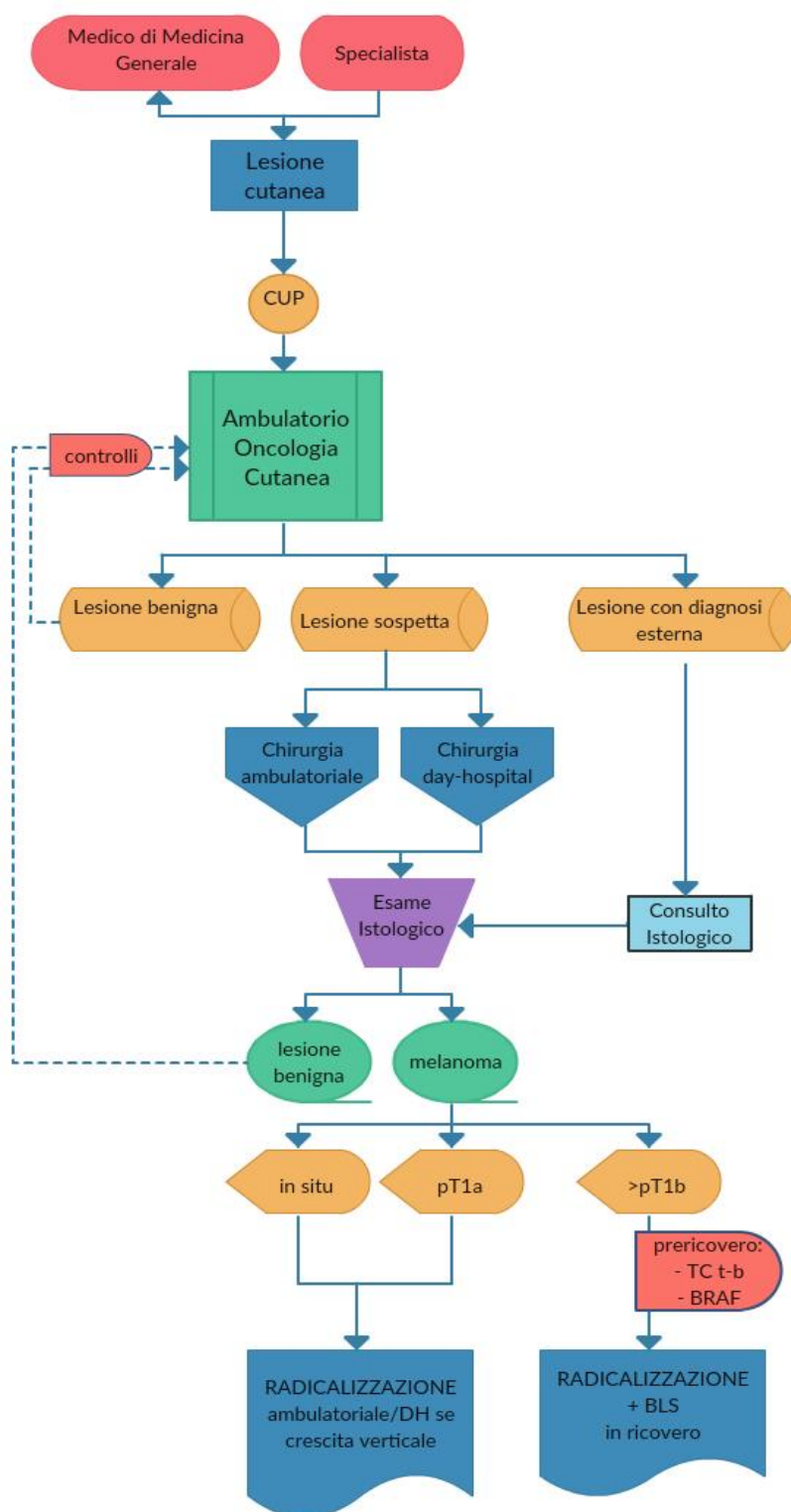
4.4 Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow $> 2 \text{ mm}$

Per melanomi con spessore maggiore di 2 mm si consiglia (per sedi anatomiche che lo consentano) una maggiore estensione dell'exeresi di radicalizzazione che può essere eseguita fino ad un massimo di **2cm dai margini**.

Gli studi eseguiti hanno dimostrato in questi casi, allargando l'exeresi, un maggiore controllo sulle recidive locali ma non sulla sopravvivenza globale¹¹. Exeresi più ampie non sono assolutamente consigliate e non hanno nessun impatto significativo sull'intervallo libero da malattia e sulla sopravvivenza.

Il paziente in questi casi sarà candidabile ad intervento di radicalizzazione da eseguirsi contestualmente alla **ricerca del linfonodo sentinella di pertinenza**.

In questo caso l'intervento di radicalizzazione verrà programmato dal medico di riferimento (alla consegna dell'esame istologico) presso il nostro reparto per un ricovero ordinario.



 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

4.5 Linfonodo sentinella

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: in un primitivo con spessore <1 mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi ed aumenta fino al 60% per melanomi con spessore superiore a 4 mm^{12,13}.

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo stato di coinvolgimento linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili o candidati a dissezione linfonodale completa e/o a terapie adiuvanti sperimentali.

Attualmente è stato dimostrato che il tempo trascorso tra la prima diagnosi e l'esecuzione del linfonodo sentinella non impatta sulla prognosi se l'intervento viene eseguito nei primi 4 mesi dalla diagnosi del primitivo¹⁴.

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfo-scintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare.

L'uso della linfo-scintigrafia pre-operatoria è oggi lo standard. L'esame deve essere eseguito dalle 4 alle 18 ore prima dell'intervento chirurgico in quanto, considerando i tempi di decadimento degli isotopi abitualmente utilizzati, l'utilizzo della sonda di rilevamento intraoperatoria (probe) è legato alla persistenza di una minima radioattività nella sede della biopsia.

I vantaggi dell'uso della linfo-scintigrafia dinamica sono:

- Identificazione pre-operatoria dell'esatta sede anatomica della stazione linfonodale interessata, fondamentale nelle sedi medio-toraciche e medio-dorsali.
- Numero dei linfonodi da biopsiare
- Facilità della ricerca intraoperatoria mediante sonda

L'esame viene effettuato mediante somministrazione intradermica di 20 MBq di ^{99m}Tc-Nanocoll. Si effettuano quattro iniezioni in sede peri lesionale o pericatrizziale, in un volume totale di 0,4 ml. Il radio farmaco utilizzato è costituito da particelle colloidali di dimensioni comprese tra gli 80 ed i 5 nm marcate con il ^{99m}Tc. Le dimensioni delle particelle sono ottimali in quanto permettono di visualizzare il passaggio del radio farmaco dal sito di inoculo al linfonodo sentinella che è il primo linfonodo raggiunto dalla linfa. Successivamente alla somministrazione del radiofarmaco vengono effettuate le immagini scintigrafiche con tecnica planare, grazie all'ausilio di gamma camere, con acquisizioni di tipo dinamiche per una durata di 15 minuti seguite da acquisizioni statiche di 5 minuti, protratte fino alla visualizzazione del linfonodo sentinella. Al termine dell'acquisizione scintigrafica si effettua la marcatura cutanea, che servirà da repere al chirurgo in sala operatoria.

A questo si associa per maggiore sicurezza il metodo originariamente descritto da Donald Morton che consiste nell'inoculo peri-lesionale di circa 0,5-1cc di colorante vitale (Patent Blu o Blu di Metilene) subito prima dell'intervento chirurgico. Il colorante vitale viene drenato in brevissimo tempo (5-20 min) dai linfatici fino a raggiungere il linfonodo sentinella interessato. L'identificazione intra-operatoria è quindi facilitata oltre che dall'uso della sonda, anche dall'intensa colorazione azzurra del linfonodo¹⁵.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

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

Nel report finale del trial randomizzato in aperto MSLT-1 si è osservato che pazienti con melanomi di spessore compreso tra 1,2 e 3,5 mm, sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentavano una DFS più elevata se veniva eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non veniva eseguita ($71,3\% \pm 1,8\%$ vs $64,7 \pm 2,3\%$ DFS a 10 anni; $p=0.01$). Differenze statisticamente significative nella sopravvivenza sono state evidenziate tra i pazienti con metastasi linfonodali, per cui i pazienti con linfonodo sentinella positivo sottoposti a precoce linfadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del $62,1 \pm 4.8\%$ rispetto al $41,5 \pm 5.6\%$ di quelli sottoposti a linfadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up¹⁶.

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti con melanoma primitivo pT1b, pT2, pT3 e pT4 (vedi raccomandazione AIOM). In particolare, è fortemente raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm). Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) per ottenere una più accurata stadiazione e facilitare il controllo loco-regionale della malattia. Nel report finale del trial MSLT-1 si è osservato che pazienti con melanomi di spessore $> 3,9$ mm sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentano una DFS più ampia se viene eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non viene eseguita ($50,7 \pm 4\%$ vs $40,5 \pm 4.7\%$ OS a 10 anni; $p=0.03$).

Nei melanomi pT1a con estesa regressione ($>75\%$) può essere discussa con il paziente l'indicazione a biopsia del linfonodo sentinella, valutando la probabilità di positività del linfonodo sentinella (vedi raccomandazioni AIOM)¹⁷.

La ricerca del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in corso di gravidanza, nei pazienti con melanoma in cui tale procedura trova indicazione. la metodica è sicura anche per le pazienti in gravidanza ma le Linee Guida AIOM raccomandano come precauzione di astenersi i primi tre mesi della gravidanza (l'embrione si può considerare più vulnerabile agli eventi teratogeni ed all'aborto spontaneo nel corso del primo trimestre). I coloranti vitali come il blu di metilene hanno un basso rischio di eventi anafilattici ($<1\%$) ma possono avere effetti teratogeni. Per tale motivo se ne sconsiglia l'utilizzo in gravidanza^{18,19}.

Nei pazienti con tumore di Spitz atipico la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione²⁰.

Complessivamente, i pazienti con tumore di Spitz atipico hanno mostrato in letteratura una prognosi favorevole.

Diversi studi hanno evidenziato assenza di beneficio prognostico della biopsia del linfonodo sentinella in questi pazienti. La positività del linfonodo sentinella non è risultata essere associata ad un outcome più favorevole. Gli Autori suggeriscono, specialmente nella popolazione pediatrica, di eseguire una asportazione completa della lesione ed attento follow-up clinico e radiologico.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

In relazione all'assenza di dati favorevoli sull'outcome e visti i possibili rischi legati alla procedura chirurgica, il rapporto rischio/beneficio per la biopsia del linfonodo sentinella è stimato sfavorevole.

Previa discussione in ambito multidisciplinare, la biopsia del linfonodo sentinella potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati nei quali, in virtù della particolare complessità diagnostica, non sia possibile escludere con certezza una diagnosi di melanoma spitzoide e previa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici).

4.5.1 Anatomia patologica: procedura di allestimento del linfonodo sentinella

Il linfonodo sentinella asportato viene inviato al patologo per l'esame istologico definitivo. In considerazione delle dimensioni microscopiche di alcuni foci metastatici, l'esame istologico intra-operatorio risulta spesso falsamente negativo e quindi sconsigliabile.

Importante, in questi casi, l'uso routinario dell'immunoistochimica in aggiunta alle colorazioni tradizionali, per una più facile localizzazione delle micrometastasi intra-linfonodali.

Descrizione macroscopica: Il linfonodo sentinella pervenuto fresco dalla sala operatoria viene descritto macroscopicamente valutando consistenza, colore, forma e dimensioni misurate in cm.

Campionamento: Il linfonodo viene campionato fresco ed incluso "in toto" in apposite biocassette di colore blu per essere processato secondo le procedure routinarie. Se il linfonodo ha dimensione massima < 0,5 cm viene incluso intero in una biocassetta. Se il linfonodo ha dimensione massima > 0,5 cm viene diviso in due o più parti che vengono incluse in biocassette separate. Al momento del campionamento si richiedono al laboratorio le colorazioni immunoistochimiche specifiche tramite computer allo scopo di ridurre al minimo i tempi di refertazione [19, 20].

Allestimento delle sezioni e colorazioni immunoistochimiche: Di ciascuna inclusione vengono allestite 10 sezioni seriate e numerate, 5 a livello iniziale (I° livello) e 5 a 50 micron di profondità (II° livello), che vengono colorate secondo l'ordine di seguito riportato.

I° livello: 1° Ematossilina-Eosina (H&E); 2° S-100; 3° HMB45; 4° MART-1; 5° H&E

II° livello: 1° Ematossilina-Eosina (H&E); 2° S-100; 3° bianco; 4° bianco; 5° H&E.

Le sezioni 3 e 4 non colorate si mantengono come riserva per eventuali ulteriori colorazioni.

Refertazione istopatologica: La refertazione istopatologica si effettua utilizzando un'apposita scheda computerizzata dove si riportano i seguenti parametri:

- Numero e dimensioni del/dei foci metastatici (micrometastasi <2 mm; macrometastasi >2mm)
- Sede (seni o intraparenchimale o mista)
- Invasione e superamento della capsula linfonodale
- Invasione vascolare o perineurale nel tessuto adiposo perilinfonodale.
- Immunoreattività delle cellule neoplastiche.
- Presenza o meno di inclusioni neviche

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	--------------

STRATEGIA TERAPEUTICA

4.6 Linfonodo sentinella negativo per metastasi

Il paziente non necessita ulteriori trattamenti chirurgici ma rientra nelle normali procedure di follow-up differenziato per stadio. Pazienti portatori di Melanoma ad elevato spessore ed ulcerazione possono considerarsi ad elevato rischio anche in assenza di metastasi linfonodali: questo target di pazienti potrebbe beneficiare di protocolli sperimentali adiuvanti previa attenta valutazione Multidisciplinare.

4.7 Linfonodo sentinella positivo per metastasi

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma: in un melanoma con spessore <1 mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi ed aumenta fino al 60% per melanomi con spessore superiore a 4 mm.

Attualmente l'indicazione ad effettuare una dissezione linfonodale completa, dopo il riscontro di un linfonodo sentinella positivo, è cambiata in tutte le linee Guida nazionali (vedi Linee Guida AIOM)²¹⁻²³ ed Internazionali: nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

I dati della recente letteratura hanno riportato un aumento del DFS nei pazienti dissecati dopo riscontro di positività al linfonodo sentinella, ma assenza di impatto sull'OS rispetto ai pazienti non dissecati^{21,22}.

Complessivamente, valutati i benefici e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica, si stima sfavorevole il rapporto rischio/beneficio della linfadenctomia di completamento. Corretto coinvolgere il paziente sulle scelte effettuate dal team multidisciplinare, in casi selezionati e di difficile interpretazione.

Ulteriori dati raccolti dalla ricerca internazionale e i risultati ottenuti dalla terapia adiuvante, potranno modificare questo approccio terapeutico.

4.8 Adenopatia clinica o strumentale da melanoma

In tutti i casi in cui si documenta a livello clinico e strumentale (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o bioptico) la presenza di una metastasi linfonodale regionale da melanoma è essenziale eseguire una dissezione linfonodale radicale della stazione interessata.

Questa raccomandazione è stabilita da tutte le Linee Guida Nazionali ed internazionali (AIOM e NCCN).

Questo target di pazienti potrebbe essere inserito in protocolli di terapia Neoadiuvante (sono attivi diversi studi in questo setting) previa discussione multidisciplinare.

Le sedi linfonodali interessate sono:

- cervicali
- inguinali
- ascellari
- poplitea (stazione linfonodale intermedia - rara)
- epitrocleare (stazione linfonodale intermedia - rara)

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

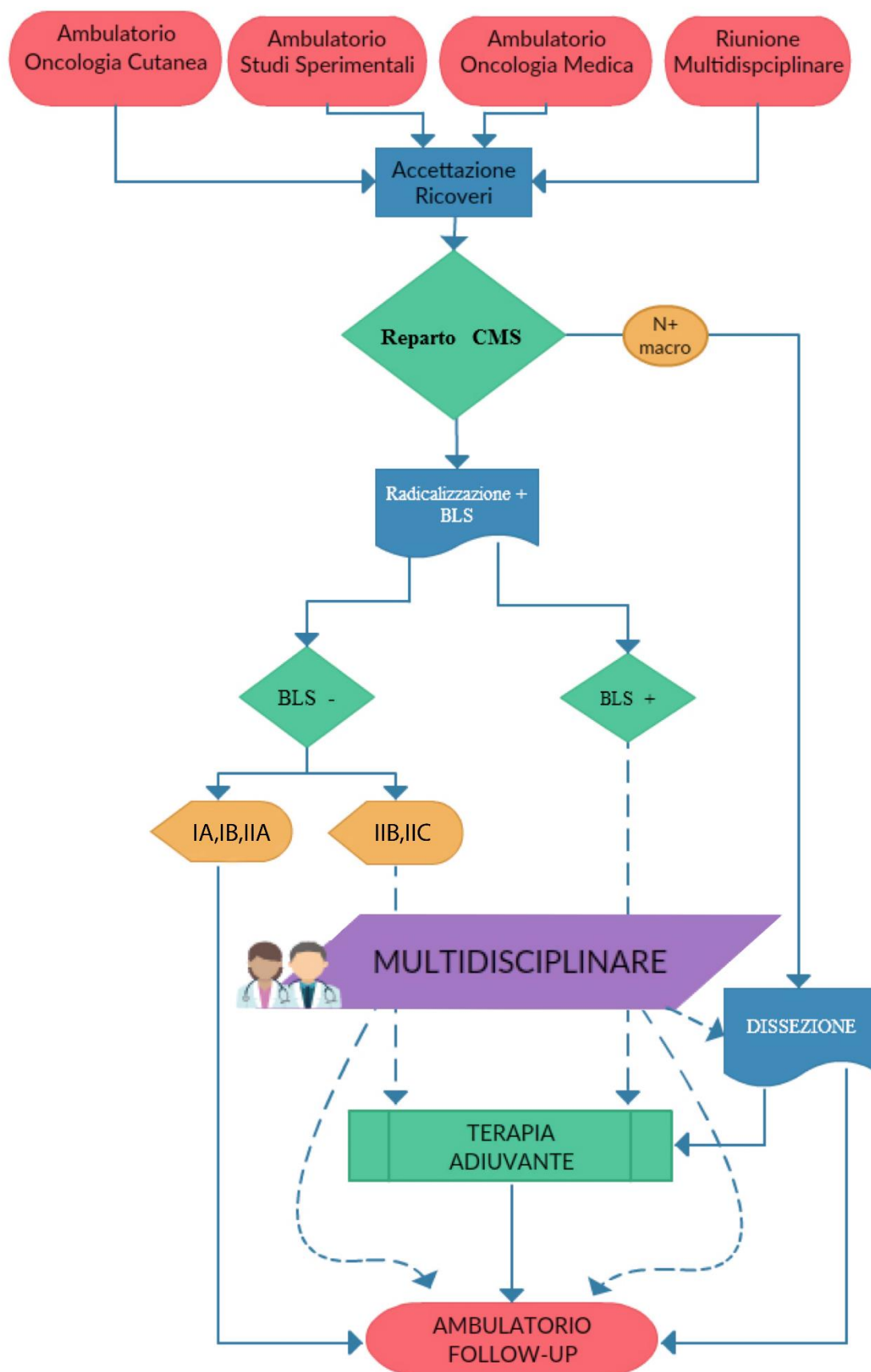
4.9 La dissezione linfonodale regionale

La linfadenectomia del collo deve comprendere i linfonodi laterocervicali e sovraclaveari e, nei melanomi che hanno insorgenza al volto e alla regione temporale, ove sia dimostrato interessamento linfonodale specifico deve essere completata con la parotidectomia (conservativa del nervo facciale) e la stazione sottomandibolare²⁴.

La linfadenectomia ascellare comprende i linfonodi dei tre livelli ascellari con risparmio del fascio toraco dorsale e del nervo di Bell. Il sacrificio del muscolo piccolo pettorale non è obbligatorio ma è importante asportare tutti i linfonodi anche a questo livello.

La linfadenectomia inguinale deve comprendere oltre alla completa stazione inguino-crurale superficiale (con asportazione del primo tratto di vene safena e la sua legatura alla Cross) anche la stazione iliaco esterna-otturatoria fino alla biforcazione dell'iliaca comune omolaterale che si ottiene per via extraperitoneale. È importante che venga dissecata anche questa stazione linfonodale perché almeno un 20% dei pazienti che hanno metastasi linfonodali inguinali superficiali presentano anche questa stazione profonda interessata.

L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da sottoporre a linfadenectomia; la descrizione dell'estensione della dissezione e il numero dei linfonodi esaminati definiscono l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica. I risultati dell'analisi di una recente casistica IMI consigliano di asportare il seguente numero minimo di linfonodi, a seconda della sede della dissezione: 7 linfonodi per quella laterocervicale (≤ 3 livelli), 14 linfonodi per quella laterocervicale (≥ 4 livelli), 12 per quella ascellare (3 livelli), 6 per la sola dissezione inguinale e 13 per quella inguino-iliaco otturatoria^{25,26}.



 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

5. TRATTAMENTI LOCOREGIONALI

5.1 *Melanoma recidivo*

In caso di comparsa di una prima recidiva locale o satellitosi macroscopica (nodulo recidivo nel tessuto circostante la pregressa exeresi del primitivo per un raggio di 2 cm) viene eseguita una seconda ampia demolizione locale della sede interessata con eventuale plastica.

Se il paziente non ha mai eseguito dissezione linfonodale radicale della stazione regionale interessata, è proponibile l'esecuzione di una biopsia del linfonodo sentinella da effettuarsi con gli stessi criteri utilizzati per il primitivo²⁷.

5.2 *Metastasi in transit*

In caso di lesioni dermiche e sottocutanee secondarie, che si presentano alla prima osservazione in numero limitato e chirurgicamente asportabili per dimensioni e sede, l'exeresi è il trattamento d'elezione.

In presenza di metastasi in transit agli arti, plurirecidue o inoperabili per numero e grandezza, possono essere presi in considerazione diversi trattamenti loco regionali.

Una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto dei rischi e benefici per il singolo caso, potrà indicare la migliore strategia terapeutica associando i diversi trattamenti disponibili: terapia sistemica, chirurgia, elettrochemioterapia, perfusione loco regionale.

5.3 *Perfusione ipertermico antiblastica in CEC con alkeran e/o TNF:*

Tale metodica consiste nell'isolare la circolazione dell'arto interessato, di regola a livello dei vasi iliaci esterni per gli arti inferiori e dei vasi ascellari per quelli superiori, e nel collegarla ad una macchina cuore-polmoni cui è associato uno scambiatore di calore in grado di consentire una temperatura di 40-41,5° C a livello del tessuto tumorale. In questo circuito isolato viene iniettata una dose di farmaco circa dieci volte superiore alla dose massima tollerata dopo somministrazione per via sistemica.

L'ipertermia agisce in senso antineoplastico con molteplici azioni. Essa provoca un danno diretto e selettivo sulla cellula tumorale legato alla incapacità funzionale della vascolarizzazione del tessuto canceroso di adattarsi all'incremento della temperatura aumentando il flusso sanguigno e quindi disperdendo il calore. I principali meccanismi sinergici fra ipertermia ed antitumorali sono l'aumento della permeabilità di membrana della cellula neoplastica che favorisce l'ingresso del farmaco antiblastico, ed il doppio attacco sulle vie di riparazione del DNA compiuto per l'appunto dall'ipertermia e da alcune classi di antineoplastici che impediscono una corretta duplicazione del DNA, tale azione è particolarmente efficace sulle cellule tumorali la cui principale caratteristica è quella della rapida replicazione.

Arti Superiori: Si isolano tutti i vasi collaterali dell'arteria e della vena ascellare per ridurre il leakage (perdita del farmaco dal circuito di perfusione al circolo sistemico). Quindi al paziente viene somministrata Eparina sistemica ed i vasi ascellari sono clampati ed incanulati. I due cateteri sono connessi al circuito extracorporeo composto da un

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

ossigenatore, uno scambiatore di calore ed una pompa da C.E.C. La circolazione extracorporea incomincia ad un flusso minimo che aumenta gradualmente fino a raggiungere un equilibrio sul deflusso venoso cosicché il livello dell'ossigenatore rimane costante. Si applica un tourniquet alla radice dell'arto; il laccio blocca la circolazione superficiale ed aiuta a ridurre il leakage. La temperatura dello scambiatore di calore a viene aumentata finché si raggiunge la temperatura desiderata del tessuto tumorale. Per gli arti superiori sono inserite termocoppie ad aghi, nella pelle, nei muscoli del braccio e dell'avambraccio, nei noduli neoplastici e nella vena ed arteria del circuito vicino ai cateteri. L'arto è inoltre avvolto in una coperta termica ad aria calda per evitare il termo dispersione. Quando si è raggiunta la temperatura desiderata, il farmaco antineoplastico è introdotto nel circuito perfusionale. Al termine dopo l'introduzione del farmaco, il circuito viene lavato per rimuovere ogni residuo del farmaco e possibili prodotti tossici dall'arto perfuso. Dopo il lavaggio vengono rimossi i cateteri venoso ed arterioso e sono suturati i vasi.

Arti Inferiori: Per l'arto inferiore l'approccio preferito è quello iliaco perché permette di perfondere anche la porzione più prossimale dell'arto. In casi particolari (seconda perfusione o pregressa linfadenectomia) può anche essere utilizzata la via femorale. La perfusione per via iliaca prevede la linfadenectomia iliaca esterna ed otturatoria con preparazione dei vasi iliaci interni ed esterni. Nel caso siano presenti metastasi linfonodali inguino-crurali l'intervento inizia con una linfadenectomia inguino-iliaco-otturatoria in blocco). Dopo l'eparinizzazione del paziente si chiudono con tourniquet i vasi iliaci interni ed esterni; su questi ultimi si praticano un'arteriotomia ed una venotomia e si introducono le cannule in modo che le estremità dei due cateteri raggiungano i vasi femorali comuni subito dopo il legamento inguinale. Iniziata la circolazione extracorporea con out-flow per caduta dalla vena, viene apposto un tourniquet alla radice dell'arto). Si predispone il monitoraggio delle temperature per mezzo di termocoppie inserite in corrispondenza del circuito arterioso, della cute e dei muscoli dell'arto, e nello spessore delle localizzazioni neoplastiche, tutte debitamente collegate ad un lettore poligrafico automatico, si aumenta la temperatura nel circuito fino a 42 C° e, con valori di 39-40,5 C °nell'arto perfuso, si riduce a 42°C la temperatura del circuito e si iniettano nella linea arteriosa i farmaci antitumorali. È di grande importanza monitorare l'ECG, la pressione venosa centrale (PVC), le temperature, i flussi di perfusione e la diuresi, oltre al *leakage* come già accennato. Per tutta la durata del trattamento l'arto perfuso rimane avvolto in una coperta termica, con il duplice scopo di evitare fenomeni di termodispersione e di agevolare il riscaldamento di eventuali noduli cutanei. Al termine della perfusione il circuito si "lava" con soluzione fisiologica prima di rimuovere il *tourniquet* e le cannule vascolari e di procedere, previa verifica dei flussi, alla chiusura delle incisioni venosa ed arteriosa con sutura continua²⁸⁻³⁰.

Questa metodica complessa non è applicabile in molti centri e necessita di una grande esperienza, di numerose ore di sala operatoria e quindi i pazienti devono essere selezionati attentamente:

tempo di ricomparsa della malattia, assenza di malattia sistemica, sede dei noduli trattabili, età e condizioni generali, sono tra le voci fondamentali per identificare il target giusto.

La comparsa di valide terapie sistemiche e di alternative di trattamento loco regionale di più facile applicazione ha reso questa metodica praticabile solo in casi limitati, previa discussione multidisciplinare.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

5.4 Elettrochemioterapia (ECT):

L'elettrochemioterapia è un'opportunità terapeutica efficace e di facile applicazione per il trattamento locale di neoplasie cutanee e sub-cutanee indipendenti dall'istologia.

L'Elettrochemioterapia è il risultato della combinazione di due effetti:

somministrazione di dosi ridotte di farmaco ed elettroporazione delle membrane cellulari.

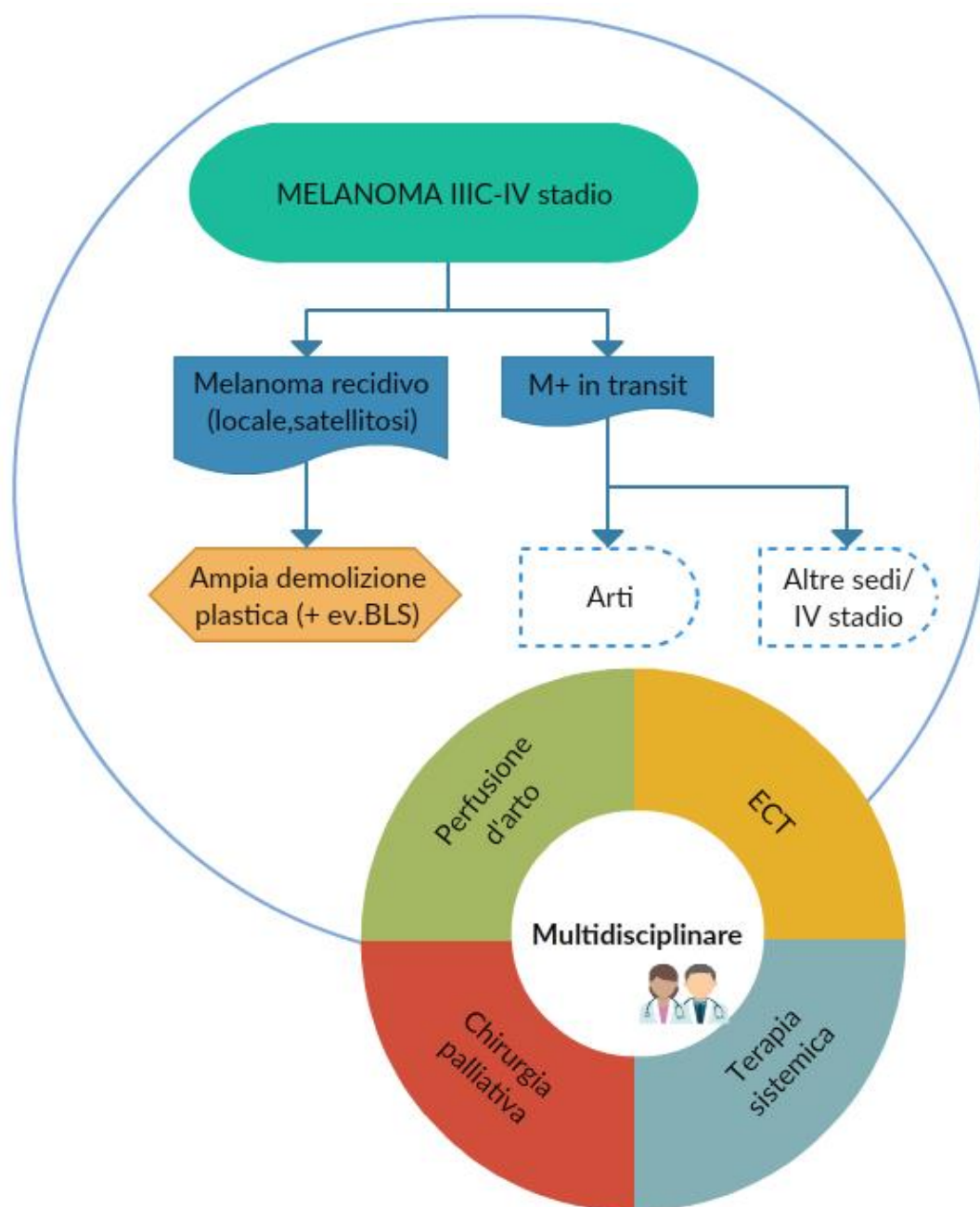
L'elettroporazione, si basa sull'applicazione locale di brevi ed intensi impulsi elettrici che permeabilizzando reversibilmente la membrana cellulare, agevolano l'ingresso del farmaco (generalmente non permeante o scarsamente permeante) nella cellula tumorale, potenziandone quindi l'effetto cito-tossico limitatamente ai tessuti esposti agli impulsi stessi. Con l'ECT possono essere trattati pazienti con lesioni singole o multiple, utilizzando anestesia generale.

I dati raccolti in tutto il mondo hanno infatti dimostrato l'efficacia di questa tecnica, che alle volte supera efficacia della chemioterapia classica e spesso permette di evitare la chirurgia. Con l'ECT si è dimostrato che i noduli emorragici smettono di sanguinare immediatamente dopo il trattamento, il dolore della lesione risulta notevolmente ridotto, l'estetica del paziente migliora favorendo le interazioni sociali ad essa connesse.

Gli effetti collaterali di questo trattamento sono minimi e si limitano ad una contrazione muscolare durante l'erogazione degli impulsi elettrici causata al passaggio di corrente nella zona trattata.

Questa terapia dovrebbe perciò essere offerta ai pazienti affetti da noduli e lesioni tumorali cutanee e sub-cutanee (di misura non superiore ai 3-4 cm), anche sanguinanti, dolorose, ulcerate, lesioni che compromettono la funzionalità di un organo e patologie che compromettono l'estetica, per migliorare la qualità della loro vita durante il decorso della malattia indipendentemente dall'aspettativa di vita³¹.

La metodica è facilmente ripetibile e può essere integrata agevolmente alle terapie sistemiche più innovative. Un potenziamento degli effetti terapeutici della immunoterapia sembra essere tra i possibili benefici di questa tecnica.



 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

6. LA CHIRURGIA DEL IV STADIO

6.1 *Trattamento chirurgico del IV stadio*

Il trattamento chirurgico della malattia al IV stadio è stato molto discusso in questi anni. Una attenta analisi della letteratura dimostra però un ruolo non secondario della chirurgia anche in questo stadio.

Quando si prende in considerazione un paziente metastatico per il trattamento chirurgico bisogna prima di tutto individuare l'obiettivo:

- **Intento curativo:** allungamento del “tempo libero da malattia” (DFS); allungamento della sopravvivenza; possibile attivazione di terapia adiuvante.
- **Intento palliativo:** miglioramento della qualità di vita; controllo di complicanze severe (sanguinamento, dolore, occlusione).
- **Intento sperimentale:** prelievo di materiale tumorale al fine di identificare alterazioni genetiche o espressioni di antigeni tumore/associati, suscettibili di un approccio terapeutico mirato (nell'ambito di protocolli sperimentali in corso).

In caso di intento curativo è importante selezionare pazienti che siano portatori di tumore a bassa aggressività biologica (lungo intervallo libero di malattia), che abbiano un numero limitato di lesioni e in sedi accessibili. L'intervento deve essere macroscopicamente radicale per avere un impatto sulla sopravvivenza.

Le lesioni secondarie che hanno dimostrato buoni risultati sulla sopravvivenza con la chirurgia radicale sono le metastasi cutanee e sottocutanee, le adenopatie non regionali e le metastasi polmonari (M1a, M1b)

In caso di intento palliativo l'obiettivo che si vuole ottenere deve essere chiaro al paziente e ai suoi familiari; l'intervento deve essere possibile con limitata ospedalizzazione, minima morbidità e minimo rischio.

Le lesioni secondarie del tratto gastroenterico e le grosse lesioni ulcerate della cute e del sottocute rientrano elettivamente in questo gruppo. Per raggiungere l'obiettivo palliativo l'intervento può essere anche una semplice citoriduzione o debulking.

Il paziente portatore di melanoma al IV stadio merita una valutazione chirurgica in un'ottica multidisciplinare e integrata.

Il vantaggio terapeutico si esprime interrompendo la cascata metastatica e la diffusione ematogena delle cellule tumorali in altre sedi

La citoriduzione limita la immunosoppressione tumore-indotta e favorisce le difese immunitarie endogene e le eventuali terapie immunitarie adiuvanti.

In conclusione, si può affermare che la chirurgia per il melanoma al IV stadio è una buona opzione terapeutica che deve essere presa in considerazione previa attenta selezione dei pazienti e delle caratteristiche biologiche e predittive della neoplasia³²⁻³⁷.

La possibilità di eseguire le nuove terapie in setting adiuvante anche nel paziente al IV stadio reso NED, ha favorito l'approccio chirurgico a questi pazienti, sempre previa discussione multidisciplinare.

7. STADIAZIONE

Il melanoma dovrebbe essere stadiato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione³⁸ riportata per esteso in Tabella 3 (questo sistema di stadiazione è entrato in vigore dal gennaio 2018).

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

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

Categoria N	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
N1b	1 linfonodo dimostrato clinicamente	Assenti
N1c	Linfonodi regionali non coinvolti	Presenti

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

N2		
	N2a 2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis con 1 linfonodo regionale coinvolto 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
	N2b 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	Assenti
	N2c 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	Presenti
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosis	
	N3a 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	Assenti
	N3a 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
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
	M1a Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
	M1a(0)	Non elevato
	M1a(1)	Elevato

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

M1b M1b(0) M1b(1)	Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o 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 valutato o 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 valutato o non specificato
		Non elevato
		Elevato

Nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma *in situ*.

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

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

La 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. L’aggregato neoplastico deve essere in discontinuità rispetto al melanoma primitivo ma non separato da fibrosi o cellularità infiammatoria, in quanto questi

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

ultimi possono indicare la presenza di fenomeni di regressione. La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit²⁸. Nella classificazione AJCC 2018, la presenza di microsatelliti, anche in assenza di linfonodi clinicamente apprezzabili o metastasi in transit configura uno stadio clinico III.

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

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

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

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

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

7.1 Stadiazione clinico/strumentale iniziale

Riteniamo fondamentale eseguire una stadiazione strumentale nei pazienti che giungono alla nostra osservazione con diagnosi di melanoma.

A seconda delle caratteristiche del tumore primitivo e/o della presentazione clinica, le linee Guida AIOM esprimono una indicazione differenziata per l'utilizzo degli esami strumentali di stadiazione.

Bisogna sottolineare che queste indicazioni hanno poca evidenza scientifica per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

Nell'applicazione delle linee guida all'interno del nostro Percorso Diagnostico Terapeutico noi preferiamo adottare una formula più lineare e uniforme: **tutti i pazienti che devono essere sottoposti a trattamenti medici e/o chirurgici presso il nostro Istituto devono avere una completa stadiazione di partenza: TAC torace addome encefalo con mdc deve essere eseguita prima di ogni ricovero e/o trattamento medico indipendentemente dallo stadio.**

Sono esclusi ovviamente i melanomi T1a che eseguono un percorso ambulatoriale o in regime di Day hospital.

L'Istituto Nazionale dei Tumori è un Istituto a carattere scientifico e tutti nostri pazienti potrebbero beneficiare di protocolli sperimentali: riteniamo quindi utile che il primo accesso di ricovero sia completo da un punto di vista stadiativo.

Per il Follow up successivo al trattamento saranno applicate indicazioni personalizzate relative allo stadio conclusivo.

Nei pazienti con sospetto stadio III o IV di malattia è consigliato un accertamento bioptico (con ago-sottile, tru-cut o incisionale) della lesione metastatica, soprattutto se TAC o PET/TAC non sono dirimenti. Qualora non si abbia a disposizione alcun campione per la determinazione dello status mutazionale del paziente, è indicata la biopsia della lesione metastatica per l'analisi mutazionale dei geni *BRAF*, *NRAS* e/o *c-KIT*. Una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	--------------

8. TRATTAMENTO MEDICO ADIUVANTE

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED una terapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

In considerazione delle caratteristiche mutazionali della malattia si deciderà il trattamento più indicato, **mono immunoterapia con anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) o terapia target con dabrafenib/Trametinib in setting adiuvante.**

I melanomi in stadio IIB e IIC (melanomi senza interessamento linfonodale ma con elevato rischio di ripresa per le caratteristiche del primitivo >4 mm di spessore con/senza ulcerazione) potrebbero essere presi in considerazione per protocolli di adiuvante futuri.

8.1 Immunoterapia in setting adiuvante:

Checkmate 238: pazienti in stadio IIIB-IIIC o IV NED (secondo AJCC 7), dopo exeresi chirurgica venivano randomizzati a ricevere **ipilimumab 10 mg/Kg** q21 per 4 dosi e poi ogni 12 settimane oppure **nivolumab 3 mg/Kg** q14, la durata totale del trattamento per entrambi i bracci era di 12 mesi³⁹. Lo studio di fase III, doppio cieco, ha arruolato in totale 906 pazienti. Il primary endpoint era la RFS. Ad un follow-up di **60 mesi, la RFS è stata del 50% (52% a 4 anni) versus il 39% (41% a 4 anni) con un HR=0.72 (95%CI = 0.60-0.86, p 0.0003)** nel braccio con nivolumab vs ipilimumab, rispettivamente. A 5 anni la DMFS (sopravvivenza libera da metastasi a distanza) è stata del 58% vs 51% con HR di 0.79 (0.63-0.99). La RFS a 5 anni è stata del 50% negli stadi III e 49% nello stadio IV. Nei pazienti con metastasi in-transit la magnitudine del beneficio da nivolumab era maggiore in pazienti con concomitante coinvolgimento linfonodale. A 4 anni la sopravvivenza mediana è stata di 61 (95% CI 42.5-NR) vs 24.1 mesi (16.6 - 35.1), rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento è stata pari al 14.4% nel braccio con nivolumab e del 45.9% nel braccio con ipilimumab. Il tasso di interruzione anticipata del trattamento a causa di eventi avversi è stato del 9.7% e del 42.6% nel braccio con nivolumab e ipilimumab, rispettivamente. Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 ad insorgenza tardiva sono stati riportati in 3 pazienti (1%) dei 452 pazienti nel braccio nivolumab (diarrea, chetoacidosi diabetica e polmonite), uno per ciascun paziente. La Sopravvivenza Globale a 4 anni è stata del 77.9% (95% CI 73.7-81.5%) con nivolumab e 76.6% (72.2 – 80.3) con ipilimumab³⁹.

Da novembre 2018 a giugno 2019 abbiamo trattato 611 pazienti con melanoma resecato stadio III/IV con nivolumab all'interno di un **EAP Italiano**. Il 20% dei pazienti era in stadio IIIA ed il 23% in stadio IV NED. I dati in real life hanno confermato i dati del trial Checkmate 238: a 2 anni la RFS è stata del 58% con una mediana non raggiunta, mentre la DMFS è stata del 70% con una mediana non raggiunta.

EORTC 1325/Keynote-54, studio randomizzato di fase III, in cui pazienti in stadio IIIA (se N1a con metastasi linfonodali > 1mm), IIIB e IIIC (secondo AJCC 7), dopo exeresi chirurgica venivano randomizzati a ricevere **pembrolizumab 200 mg** q21 per 18 dosi **vs placebo**⁴⁰. Lo studio, in doppio cieco ha arruolato 1019 pazienti. Il primary endpoint era la RFS nella popolazione ITT e nel sottogruppo PD-L1 positivo. Ad un follow-up mediano di 3.5 anni, la RFS nel braccio di trattamento attivo vs placebo era di 59.8% (55.3-64.1) vs 41.4% (37.0-45.8) con un HR=0.59 (0.49-0.70; P<0.001). Nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 positivo (n=853) la RFS a 36 mesi è stata del 65.3% vs 52.2% nel braccio pembrolizumab e placebo,

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

rispettivamente; il trattamento si è dimostrato efficace anche nel sottogruppo PD-L1 negativo e nel sottogruppo PD-L1 non determinato⁴⁰.

8.2 Target therapy in setting adiuvante in pazienti con mutazione BRAF V600

Lo studio COMBI-AD, di fase III randomizzato, in doppio cieco, ha arruolato 870 pazienti in stadio IIIA (con una metastasi linfonodale superiore a 1 mm), IIIB o IIIC (secondo AJCC 7), e presenza di mutazione BRAF V600E/K⁴¹. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere **dabrafenib 150 mg x2 die + trametinib 2 mg die per 12 mesi vs placebo**, dopo chirurgia radicale. A 5 anni la RFS (primary endpoint dello studio) è stata del 52% vs 36% nel gruppo di terapia vs placebo, rispettivamente. Il rischio di ripresa di malattia è stato ridotto del 49% nel braccio che ha ricevuto terapia (mediana non raggiunta) rispetto al gruppo di controllo (mediana 16.6 mesi) (HR= 0.51 95% CI 0.42-0.61). La OS stimata a 3 anni è stata del 86% vs 77% nei due gruppi, con un HR=0.57 (95% CI 0.42-0.79, p=0.0006) a favore del braccio di trattamento⁴¹.

Con un modello matematico chiamato “cure-rate model” è stato dimostrato che con la targeted therapy è possibile determinare la guarigione di un 16% di pazienti in più rispetto al placebo.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

9. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA

Le linee guida a livello mondiale suggeriscono caldamente che il paziente con malattia metastatica venga riferito, prima della pianificazione dell'iter terapeutico, a centri che abbiano disponibilità di studi sperimentali. Infatti, molti dei nuovi farmaci che stanno emergendo in questi anni vengono ormai proposti come trattamento di prima linea. Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che 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 progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab, dei farmaci anti PD1 o dei farmaci BRAF e MEK inibitori.

9.1 Immunoterapia.

Negli ultimi anni l'introduzione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunologici ha rappresentato una svolta molto importante nell'immunoterapia del melanoma.

Il primo farmaco che si è reso disponibile in clinica è stato l'ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4, presente sui linfociti T attivati e che regola fisiologicamente la risposta immunitaria.

Ipilimumab è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato e la scheda di trattamento è per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni.

Più recentemente sono stati introdotti in clinica anticorpi diretti contro il checkpoint inibitorio PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) che nel corso del 2016 hanno ottenuto la rimborsabilità dell'AIFA nel trattamento del melanoma avanzato (stadio IV o III non resecabile). Questi anticorpi immunomodulanti si sono dimostrati superiori in termini di efficacia e tollerabilità rispetto a ipilimumab^{42,43}.

Il trattamento con farmaci anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) presenta un profilo di tollerabilità accettabile, migliore rispetto ad ipilimumab e nettamente diverso dal trattamento chemioterapico. In genere la maggior parte degli eventi avversi sono di tipo immunomediato, gestibili con terapia sintomatica o immunomodulante (es. steroidi) a seconda del grado e della durata dell'evento. È basso il tasso di interruzione del trattamento con anti PD-1 per tossicità (range negli studi esaminati del 3-8%)^{39,40}.

Considerato il beneficio in sopravvivenza e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento con anti PD-1 rispetto a ipilimumab o chemioterapia è favorevole.

Il vantaggio della combinazione di nivolumab e ipilimumab sembra essere il potenziale beneficio in termini di risposte obiettive, di PFS e OS a lungo termine. Questo vantaggio è stato dimostrato nei confronti dell'ipilimumab nel trial 067; tuttavia lo studio era stato disegnato statisticamente per dimostrare la superiorità dell'immunoterapia contenente anti-PD1 (nivolumab o nivolumab + ipilimumab) rispetto alla mono immunoterapia con ipilimumab. Pertanto, lo studio non aveva la potenza statistica per confrontare direttamente la combo-immunoterapia nivo/ipi con la mono immunoterapia con nivolumab; lo studio non permette quindi di stabilire un confronto statistico diretto tra la combinazione e il nivolumab single agent. Tuttavia, in tale trial si è evidenziato che la combo immuno è in grado di indurre il 58% di risposte obiettive vs 45% del nivolumab da solo (23% risposte complete vs 19%), la cui durata mediana non è stata raggiunta. A 6.5 anni la sopravvivenza globale è pari al 49% (vs 42%) con una mediana di 72.1 mesi (vs 36.9). Le curve a 5 anni sono

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

sostanzialmente sovrapposte quando i livelli di espressione tumorale di PDL1 sono $\geq 1\%$ (54 e 52%), laddove si divaricano significativamente (50 vs 36%) quando i livelli di PDL1 sono $< 1\%$. In pazienti con melanoma BRAF mutato a 6.5 anni la sopravvivenza globale è del 57% (vs 43%). L'intervallo libero da trattamento a seguito della discontinuazione della terapia è stato di 27.6 mesi per la combinazione vs 2.3 e 1.9 mesi per le mono immunoterapie con nivolumab ed ipilimumab, rispettivamente⁴⁴.

Si rileva comunque un incremento della tossicità con la combinazione rispetto ai trattamenti single agent, con una maggiore frequenza d'interruzione precoce del trattamento (benché l'interruzione per evento avverso non sembri inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto).

Studi di sequenza (DREAMSeq, Secombit) sembrano indicare una superiorità in termini di outcomes temporali iniziando con la combo immunoterapia in pazienti con BRAF mutato.

Pertanto, nei pazienti con melanoma in stadio IIIC non operabile o stadio IV con livelli di PDL1 $< 1\%$, indipendentemente dallo stato mutazionale BRAF, in assenza di controindicazioni legate a particolari comorbidità o a condizioni generali debilitate/scadute, il trattamento con anti PD-1/anti-CTLA4 deve essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

9.2 Terapie a bersaglio molecolare

Attualmente la disponibilità della immunoterapia e della terapia a bersaglio molecolare nel caso di melanomi con mutazione del gene *BRAF* apre nuove potenzialità di cura in uno scenario molto complesso che ha richiesto e richiede ulteriori studi.

In pazienti con melanoma avanzato/metastatico BRAF mutato la combo-targeted therapy consente di ottenere fino al 70% di risposte obiettive (19% di risposte complete) con una Progression-free Survival mediana di 11-14.9 mesi ed una Sopravvivenza Globale a 3 anni del 44-47%^{45,46}.

La Sopravvivenza Globale a 5 anni con Dabrafenib e Trametinib è del 34%, del 37% a 4 anni, raggiungendosi pertanto un plateau delle curve.

Il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitore presenta un buon profilo di tollerabilità, con una generale riduzione degli eventi avversi cutanei tipici del trattamento con BRAF inibitore in monoterapia (es. lesioni iperproliferative). Tuttavia, è da segnalare un modesto incremento del rischio di tossicità oculare, e cardiaco nel braccio di combinazione; inoltre, il trattamento con dabrafenib-trametinib si associa ad un incremento del rischio di piressia, mentre il trattamento con vemurafenib-cobimetinib presenta maggiore fotosensibilità e aumento delle transaminasi, laddove encorafenib e binimetinib è associato aumento di CPK e γ GT.^{47,48}

Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore quando il paziente è sintomatico in presenza di bulky disease con l'obiettivo di migliorare rapidamente le condizioni cliniche, soprattutto quando il livello di espressione tumorale del PDL1 è $\geq 1\%$.

Peraltro, in pazienti con limitato carico di malattia (livelli sierici baseline di LDH normali, meno di 3 sedi anatomiche di localizzazione metastatica di malattia) la percentuale di risposte complete può salire al 42% (83% le risposte obiettive).

La PFS a 5 anni in tali pazienti è pari al 31% con dabrafenib e trametinib, mentre la OS a 5 anni sale al 55%.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	---------------------

Ciò rende la targeted therapy in questo sottogruppo di pazienti una valida opzione. Nella pratica clinica, la scelta del trattamento nel setting metastatico dipende dalla estensione di malattia, dalla necessità o meno di una rapida risposta obiettiva, dalla possibilità di ottenere risposte durevoli, da eventuali comorbidità, nonché dalle preferenze del paziente. Anche la rivalutazione della malattia dovrà tener conto della tipologia delle risposte osservate in corso di immunoterapia rispetto alla terapia target e/o alla chemioterapia, ciò ovviamente in relazione al differente meccanismo d'azione delle diverse strategie terapeutiche. L'utilizzo degli anticorpi immunomodulanti ha dimostrato che in corso di immunoterapia è possibile osservare risposte non convenzionali, caratterizzate da un iniziale aumento del carico tumorale o comparsa di lesioni, con successiva risposta tardiva e duratura. Indipendentemente dalla tipologia di trattamento, è fondamentale il timing di switch da una terapia all'altra al fine di poter utilizzare in ogni singolo paziente entrambi gli approcci terapeutici.

9.3 Le metastasi encefaliche

Rappresentano nel melanoma un problema di grande rilevanza per la prevalenza e l'impatto nella storia naturale della malattia. In tali circostanze, si prende in considerazione una delle possibili opzioni terapeutiche:

- A) Intervento neurochirurgico, in caso di lesione cerebrale isolata ed in assenza di malattia extracranica, soprattutto in caso di buon intervallo libero dalla chirurgia sul melanoma primario o sulle metastasi linfonodali regionali: eventualmente, si valuta l'opportunità di radioterapia cerebrale successiva all'intervento e di chemioterapia sistemica con agente in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (temozolomide/fotemustina)
- B) Radioterapia stereotassica (in caso di ≤ 3 lesioni di diametro ≤ 3 cm) o panencefalica (lesioni multiple o di diametro superiore a 4 cm), con eventuale terapia con temozolomide a dosi radio sensibilizzanti (75 mg/m^2 continuativamente durante il trattamento radiante e, a seguire, alla dose di 150 mg/m^2 ogni 4 settimane).

Nei pazienti con melanoma con metastasi cerebrali asintomatiche, la combo-immunoterapia nivolumab/ipilimumab deve rappresentare la terapia sistemica di prima scelta indipendentemente dallo stato mutazionale BRAF.

Infatti, nei due studi Checkmate 204 e ABC (australiano), l'OS a 3 anni e 5 anni è stata del 72% e del 51%, rispettivamente con oltre il 50% di risposte intracraniche (30% di risposte complete), corrispondenza tra risposta in sede intra- ed extracranica, e con una durata mediana di risposta intracranica non raggiunta^{49,50}.

In pazienti con metastasi encefaliche asintomatiche (impossibilitati ad effettuare combo-immunoterapia per co-morbidità o condizioni generali) e metastasi cerebrali sintomatiche, in presenza di mutazione BRAF V600 è indicato il trattamento con target therapy

La combo-targeted in pazienti BRAF mutati è stata capace di indurre una percentuale di risposte intracraniche superiore al 50% con, generalmente, concordanza con la risposta a livello di sedi extracraniche di malattia.

Certamente minore è, rispetto alla combo-immunoterapia, l'impatto del target sugli outcomes temporali. La sopravvivenza ad un anno sembra leggermente migliore in pazienti pretrattati

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

con Radioterapia, anche se il numero dei pazienti è contenuto e merita certamente un approfondimento su una più ampia casistica.

Considerando la sintomaticità e attività delle metastasi cerebrali in pazienti BRAF wt e la necessità di terapia corticosteroidea a dosi sostenute (>10 mg di prednisone o equivalenti), si può valutare anche l'impiego di agenti chemioterapici in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (Temozolomide, Fotemustina).

9.4 Radioterapia sulle metastasi a distanza

Le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente.

Inoltre, la radioterapia sembra avere un effetto abscopale, con attività anche a distanza rispetto alla sede irradiata, legata all'induzione di morte cellulare immunogenica, rilascio di materiale antigenico e cross-priming.

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante pan-encefalico a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerato una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti.

La radioterapia stereotassica o γ -knife su una o più lesioni ≤ 4 cm è oggi preferita, in relazione all'attività anche a livello intracranico delle nuove terapie biologiche.

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura. Il beneficio, tuttavia, deriva da dati estrapolati da studi che comprendono lesioni ossee derivanti da differenti tumori solidi, tra cui anche il melanoma. Una dose di 8 Gy in singola frazione appare superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse; la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy. Oltre che nelle lesioni encefaliche ed ossee la radioterapia può essere impiegata a scopo palliativo sintomatico e/o per aumentare il controllo locale su diverse localizzazioni secondarie come: linfonodali addominali/pelviche/mediastiniche che possono provocare dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni polmonari, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti. Potrebbero essere utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (> 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

10. TRIAL CLINICI ATTIVATI

La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano è una Istituzione a carattere scientifico e, come tale, ha l'obiettivo di migliorare lo standard terapeutico attuale, attraverso la promozione di studi sperimentali basati sull'impiego di nuove molecole che agiscono in modo mirato sulle neoplasie che presentano particolari caratteristiche biologiche.

In tutti questi studi vengono utilizzate comunque molecole già testate e con un favorevole indice terapeutico globale (rapporto efficacia-effetti collaterali).

10.1 Trial clinici e preclinici:

- Protocollo PH-L19IL2TNF-02/15. Studio multicentrico di fase III, in aperto, randomizzato e controllato sull'efficacia del trattamento intratumorale neoadiuvante con L19IL2/L19TNF seguito da chirurgia rispetto alla sola chirurgia in pazienti con melanoma in stadio clinico IIIB e IIIC. Pazienti candidabili: pazienti con melanoma localmente avanzato e completamente resecabile con/senza precedente terapia e presenza di lesioni cutanee e/o sottocutanee o nodali iniettabili. (Responsabile Dott. M.Santinami).
- Protocollo di studio osservazionale DiRe: Diagnosi precoce di recidiva di malattia mediante biomarcatori ematici in pazienti con melanoma operati con chirurgia radicale". (Responsabile Dott. G. Gallino – Dott.ssa M. Rodolfo).
- Immuno-ECT: studio prospettico per la valutazione dell'attivazione del sistema immunitario a seguito di trattamento di Elettro Chemio Terapia (ECT); Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'effetto sistemico dell'ECT in base all'effetto prodotto sulle cellule immunitarie circolanti. Verranno arruolati tutti quei pazienti che verranno indirizzati a ricevere un trattamento con ECT per lesioni cutanee o sottocutanee (Responsabile Dott. R.Patuzzo).
- Studio osservazionale: Analisi dei fattori clinici e patologici nei pazienti con melanoma cutaneo di stadio IIIA per identificare più accuratamente i gruppi a maggiore e minore rischio di progressione di malattia. **Obiettivo principale ed endpoint:** L'obiettivo dello studio è identificare tutti i possibili fattori prognostici e predittivi di ripresa di malattia attraverso l'analisi retrospettiva di pazienti con una diagnosi di melanoma cutaneo di stadio IIIA – secondo la più recente versione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system. **Rilevanza Clinica** La finalità dello studio sarà quella di ottenere una stratificazione dei pazienti con stadio IIIA sulla base del rischio relativo, in modo da poter avere una base più consolidata su cui fondare le indicazioni cliniche, proponendo un trattamento adiuvante al gruppo a maggior rischio, e l'osservazione clinico-radiologica nell'ambito di un attento follow up per il gruppo a minor rischio (Responsabile Dott. A. Maurichi).
- Studio osservazionale: Analisi dei fattori clinico-patologici, bio-molecolari e genetici correlati alla progressione del melanoma, finalizzata ad una migliore predizione del rischio nei pazienti con melanoma primitivo ad elevato spessore e nei pazienti con melanoma e linfonodo sentinella positivo. **Obiettivi principali:** I risultati che si attendono dalla ricerca sono rappresentati dall'identificazione di nuovi markers biomolecolari con valore prognostico, che potranno essere impiegati nella pratica

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	---------------------

Clinica quotidiana e determinare una più accurata definizione dello stato della malattia per ogni paziente con diagnosi di melanoma, unitamente ad una più efficace programmazione terapeutica. **Rilevanza Clinica:** La finalità dell'analisi condotta sui pazienti dei quali siano disponibili sia il follow up clinico che il materiale biologico paraffinato, si propone di individuare dei markers biomolecolari che possano rivestire un ruolo prognostico, integrando i già noti parametri clinico-patologici, per individuare con maggiore accuratezza e più tempestivamente i pazienti a maggior rischio di ripresa di malattia, in modo che possano essere candidabili a trattamenti terapeutici personalizzati e più idonei a contrastare efficacemente le caratteristiche mostrate dalla neoplasia (Responsabile Dott. A. Maurichi).

10.2 Studi di terapia adiuvante

- **PIVOT 12:** studio di fase III, randomizzato, in aperto, per pazienti con melanoma cutaneo completamente resecato di stadio III/IV – 2 bracci di trattamento: NKTR-214 0,006 mg/kg + Nivolumab 360 mg Q3W vs Nivolumab 480 mg Q4W (PI – Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano NKTR-214 (Bempegaldesleukin) è una forma pegilata dell'IL-2 umana ricombinante, che mantiene la sua capacità di attivare ed indurre la proliferazione di cellule T e cellule NK, ma con un importante contenimento della sua tossicità, soprattutto in termini di capillary (vascular) leak syndrome, che richiedeva una gestione della terapia in regime di terapia intensiva. Lo studio si propone di valutare se la combinazione ha un impatto superiore, rispetto alla monoterapia con Nivolumab, in termini di RFS.
- **CA224-098:** studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, per pazienti con melanoma cutaneo/mucosale completamente resecato di stadio III/IV - 2 bracci di trattamento: Relatlimab + Nivolumab (160 mg/480 mg) Q4W vs Nivolumab 480 mg Q4W (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano Centro Coordinatore in Italia. Relatlimab è un anticorpo anti-LAG3. Nel trial di fase III RELATIVITY 047 nel setting metastatico la combinazione ha dimostrato di incrementare la PFS a 12 mesi dal 36 al 47,7% (mediana di 10.12 vs 4.63 mesi). Lo studio si propone di valutare se la combinazione ha un impatto superiore in termini di RFS in setting adiuvante.

10.3 Studi di Terapia di prima linea

Indipendentemente dallo stato mutazionale BRAF:

- **CA030-001:** studio di fase I/II per pazienti con melanoma metastatico (i pazienti non devono aver fatto terapia in adiuvante con anti-PD1) – 2 bracci di trattamento: BMS-986249 IV Q8W + 480mg Nivolumab IV Q4W vs ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W + 1mg/kg nivolumab IV Q3W per 4 dosi e dopo 3 settimane Nivolumab in monoterapia 480 mg (fase di mantenimento) (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano Si tratta di uno studio di fase I/II volto ad identificare una combinazione anti-PD1/anti-CTLA4 (Nivolumab/BMS-986249) caratterizzata da un migliore profilo di tossicità. Infatti, BMS-986249 è una versione peptide-mascherata dell'ipilimumab, che viene "smascherata" da proteasi associate al tumore. Questo consentirebbe una maggiore attività a livello tumorale con contenimento della tossicità sistemica.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

- **MK3475-U02B:** studio di fase I/II per pazienti con melanoma non resecabile/metastatico di stadio III/IV (pazienti BRAF mutato possono aver fatto target therapy in 1 linea) – 4 bracci di trattamento: Pembrolizumab 200 mg + MK7684 (anti-TIGIT); Pembrolizumab 400 mg; MK1308A (MK3475+MK1308); MK1308A (MK3475+MK1308) + Lenvatinib (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano. Si tratta di uno studio che si propone di valutare l'attività di varie combinazioni contenenti pembrolizumab con anti-TIGIT, anti-CTLA4, o lenvatinib nel trattamento di prima linea del melanoma metastatico.

10.4 Studi di Terapia di seconda linea

Indipendentemente dallo stato mutazionale BRAF:

- **MK3475-U02A:** studio di fase I/II per pazienti con melanoma non resecabile/metastatico di stadio III/IV in progressione a precedente trattamento con anti-PD1 in monoterapia o in combinazione con altri checkpoint inibitori o altre terapie (non più di 3 linee di terapia nel setting metastatico) – 2 bracci di trattamento: MK3475 Q3W + MK7684 Q3W + MK1308 Q6W vs MK3475 Q3W + MK7684 Q3W + Lenvatinib (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano. Si tratta di uno studio che si propone di valutare l'attività di varie combinazioni contenenti pembrolizumab con anti-TIGIT, anti-CTLA4, o lenvatinib nel trattamento di pazienti con melanoma metastatico a seguito del fallimento di anti-PD1.

10.5 Studi di Neo-adiuvante

NEOTIM: studio di fase II randomizzato per pazienti con melanoma resecabile o metastatico stadio III/IV per pazienti BRAF mutato: Vemurafenib 960 mg BID + Cobimetinib 60 mg per 6 settimane → chirurgia → Atezolizumab 1200 mg per 52 settimane (ARM A) vs Vemurafenib 720 mg BID + Cobimetinib 60 mg per 6 settimane + Atezolizumab 840 mg per 6 cicli → chirurgia → Atezolizumab 1200 mg per 52 settimane; per pazienti BRAF wild type: Cobimetinib 60mg per 6 settimane + Atezolizumab 840 mg per 2 cicli → chirurgia → Atezolizumab 1200 mg per 52 settimane. Si tratta di uno studio di terapia neo-adiuvante che si propone di valutare l'attività della combo-targeted therapy (Vemurafenib/Cobimetinib) ± Atezolizumab in pazienti con melanoma BRAF mutato e della immuno-targeted therapy Atezolizumab + Cobimetinib in pazienti con melanoma BRAF wild type.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

11. FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti con melanoma occupa una quota notevole delle risorse in questo settore e deve essere eseguito in modo regolare con precisi obiettivi:

- Ottimizzazione performance diagnostico-terapeutica
- Valutazione costi-benefici
- Implicazioni medico-legali
- Ottenimento di casistiche omogenee

Lo scopo del follow-up nel paziente con diagnosi di melanoma è l'individuazione precoce di ripresa di malattia, la diagnosi di seconde neoplasie (con particolare attenzione alla cute) e la prevenzione mediante l'adozione di stili di vita corretti.

Non vi sono ad oggi evidenze scientifiche che il follow-up possa avere un impatto favorevole sulla prognosi del paziente trattato radicalmente per melanoma. L'indicazione ad eseguire esami strumentali e la frequenza delle visite periodiche dipende dal rischio di ripresa di malattia (stadio di malattia).

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita, in quanto la ricaduta nei soggetti con pregressa diagnosi di melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni ed esistono delle possibili riprese di malattia tardive; tuttavia, il time to cure, definito come la probabilità > 95% che il paziente sopravviva ulteriori 5 anni, varia da un minimo di 6 a un massimo di 10 anni^{51,52}.

Si considera giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita, in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma, stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

Dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale che potrà seguire il paziente assieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno; è importante sensibilizzare il medico di medicina generale sul rischio di sviluppare nuove lesioni cutanee sospette o recidive di melanoma anche a distanza di tempo, inviando nel qual caso in tempo rapido il paziente al centro di riferimento. Dal decimo anno il paziente potrà essere seguito solo dal medico curante, fatto salvo la visita specialistica della cute annuale per tutta la vita. Tutti i pazienti devono essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio di sviluppare ulteriori melanomi e devono quindi essere educati sull'adeguata foto protezione da effettuare in caso di esposizione al sole.

Per tutti i pazienti è importante eseguire un controllo clinico che prevede la valutazione di tutta la cute del paziente con l'eventuale utilizzo della dermatoscopia.

Riteniamo importante intensificare il follow up nei pazienti a rischio, oltre che per problemi medico legali anche perché la letteratura internazionale ha modificato le indicazioni chirurgiche anche nel IV stadio⁵².

Si è visto infatti che il trattamento chirurgico precoce di metastasi singole, soprattutto le linfonodali, polmonari, spleniche e sottocutanee, ha impattato favorevolmente sia sulla qualità di vita che sulla prognosi.

La radiografia del torace molto utilizzata in passato ha mostrato molti limiti nell'identificazioni di secondarismi iniziali e viene spesso preferita la TAC torace senza mdc nella pratica clinica specialistica.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	---------------------

Attualmente per pazienti con melanomi in stadio correlato ad un più elevato rischio di ripresa, viene utilizzata la TAC torace addome encefalo con mdc e la PET total body (associata alla RMN cerebrale) in sostituzione agli esami standard.

La PET è più utile per informazioni sulle localizzazioni dei tessuti molli e linfonodali.

Dosi e rischio di esposizione:

Per quanto riguarda la dose di esposizione ad una TAC total body le pubblicazioni riportano valori medi tra i 10 e 20 mSv.

Come dati comparativi possiamo ricordare che il limite annuale di esposizione per i lavoratori esposti è di 20 mSv e per i lavoratori non esposti 1 mSv.

L'esposizione di una mammografia di screening è di circa 0.2 mSv, una lastra al torace di circa 0.1, una TAC low dose torace per screening 1 mSv ed una TAC torace a dose piena 6-7 mSv.

Per quanto riguarda la PET i valori pubblicati dall'Associazione di Medicina Nucleare Italiana (AIMN) riferiscono di 6-7 mSv a cui va aggiunta la dose della TAC cd "trasmissiva" a bassa dose (1 mSv).

La frequenza dei controlli della cute dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo.

Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, deve essere sempre associata alla visita clinica di follow up.

Nel **melanoma in situ** i pazienti dovrebbero eseguire una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio associata ad eventuale visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

11.1 Stadio IA

Follow-up clinico: dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali, alla sede del primitivo ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi.

Controllo clinico ogni 6 mesi a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali opzionali fino al 10° anno.

Esami strumentali:

T1a: solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali e dell'addome (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).

T1b: Ecografia addome superiore ed ecografia delle stazioni linfonodali ad ogni visita fino al 5° anno; TAC torace senza mezzo di contrasto annuale fino al 10° anno.

11.2 Stadio IB-IIA-IIIA (con depositi tumorale del LS<1mm)

Come classe di rischio il terzo stadio A è includibile in questo gruppo se il deposito tumorale (Tumor Burden) identificato nel linfonodo sentinella è <1mm (pazienti non includibili in terapia adiuvante).

Follow-up clinico: dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali, alla sede del primitivo ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi per i primi 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno.

Esami strumentali: TAC Torace senza mezzo di contrasto ed ecografia epatica, ecografia delle stazioni linfonodali (ogni visita).

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	--------------

11.3 Stadio IIB-IIC- IIIA (con deposito tumorale del LS>1mm) -IIIB-IIIC-IIID

Abbiamo deciso per ragioni scientifiche e semplificative di accorpare tutti gli stadi a medio ed alto rischio: attualmente, infatti, lo stadio IIB viene preso in considerazione in alcuni protocolli di adiuvante insieme al IIC ed ai terzi stadi e pertanto viene accorpato a questo gruppo.

Il terzo stadio A è compreso in questo gruppo se il deposito tumorale (TB) identificato nel linfonodo sentinella è >1mm (pazienti candidabili a terapia adiuvante).

Follow-up clinico: dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi per i primi 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno.

Esami strumentali: TAC Torace-addome-encefalo con mdc alternata (opzionale) alla PET total body (associata sempre alla RMN cerebrale), ogni 6 mesi per i primi 5 anni. Dopo il 5° anno: ecografia epatica, ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e TAC torace senza mezzo di contrasto ogni 12 mesi.

La valutazione LDH può essere richiesta su indicazione specialistica.

Per questo gruppo di pazienti abbiamo previsto anticipazione della **prima visita dopo chirurgia**: i pazienti alla dimissione vengono programmati per una prima visita a 4 mesi dalla chirurgia con esame strumentale maggiore deciso dal medico.

Per i pazienti pediatrici e per i pazienti anziani e/o fragili non sono raccomandate procedure di follow-up diverse da quelle riportate, fatto salvo nel caso di pazienti con particolari condizioni generali scadute, comorbidità severe o compliance ridotta. In questi ultimi casi la schedula di follow-up può essere adattata secondo il giudizio clinico. Per questi pazienti si potrebbe suggerire il solo controllo clinico, eventualmente associato a esami di I livello (ecografie specifiche) e solo eccezionalmente a esami di II livello (TAC o PET/TAC).

Ovviamente tutte queste raccomandazioni, come in ogni linea guida e/o protocollo clinico, sono indicazioni che possono prevedere eccezioni e deviazioni dopo attenta valutazione medica del singolo paziente.

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

TABELLA SINTETICA DI FOLLOW UP

Stadio	Visita Clinica	Eco linfonodi regionali	Eco addome completo	TC torace senza mdc	TC TB mdc	PET TB + RMN encefalo
IA	6m fino al 5a (T1a-T1b)	6m fino al 5a (T1b) <i>opzionale per T1a</i>	6 m fino al 5a (T1b) <i>opzionale per T1a</i>			
	12m fino al 10a (T1b)	12m fino al 10a (T1b)	12m fino al 10a (T1b)	12m fino al 10a (T1b)		
IB-IIA IIIA (D*<1mm)	6m fino al 5a	6m fino al 5a	6m fino al 5a	6m fino al 5a		
	12m fino al 10a	12m fino al 10a	12m fino al 10a	12m fino al 10a		
IIB-IIC IIIA (D*>1mm) III B-C-D	4-6m fino al 5a				4-6m <i>alternata</i> fino al 5a	6m <i>alternata</i> fino al 5a
	12m fino al 10a	12m fino al 10a	12m fino al 10a	12m fino al 10a		

*D: dimensioni del teposito tumorale nel linfonodo sentinella

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIC, IIID, resi NED e/o inoperabili e nello stadio IV si dovrebbe effettuare un follow up personalizzato mediante TAC Total body o PET/TAC e altre indagini se clinicamente indicate (RMN, ECO specifiche etc.):

Follow-up clinico: eventuale controllo clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno fino al 10° anno controlli clinici annuali.

Esami strumentali: TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica).

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
--	---	---------------------

BIBLIOGRAFIA

1. *I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017*. www.aiom.it
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(1):9-29. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21208>
3. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(3):669-676. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x>
4. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):579-586. doi:10.1067/mjd.2001.117044
5. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al. Melanoma Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(7):666. doi:10.6004/jnccn.2006.0057
6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. New TNM melanoma staging system: Linking biology and natural history to clinical outcomes. *Seminars in Surgical Oncology*. 2003;21(1):43-52. doi:<https://doi.org/10.1002/ssu.10020>
7. Scolyer RA, Long G v, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol*. 2011;5(2):124-136. doi:10.1016/j.molonc.2011.03.002
8. Callender GG, Egger ME, Burton AL, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg*. 2011;202(6):659-664; discussion 664-5. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.06.048
9. Sladden MJ BCBDBDFATHSLMB, Thompson JF. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4). doi:10.1002/14651858.CD004835.pub2
10. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin Stage I Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(18):1159-1162. doi:10.1056/NEJM198805053181804
11. Bono A, Bartoli C, Baldi M, et al. Narrower Surgical Margins Might be Sufficient in Invasive Horizontal Growth Phase Melanoma. *Tumori Journal*. 2004;90(5):464-466. doi:10.1177/030089160409000504
12. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I Melanoma of the Limbs. Immediate versus Delayed Node Dissection. *Tumori Journal*. 1980;66(3):373-396. doi:10.1177/030089168006600311
13. McCarthy W, Shaw H, Cascinelli N, Santinami M, Belli F. Elective lymph node dissection for melanoma: Two perspectives. *World J Surg*. 1992;16:203-213. doi:10.1007/BF02071522
14. Mandalà M, Galli F, Patuzzo R, et al. Timing of sentinel node biopsy independently predicts disease-free and overall survival in clinical stage I-II melanoma patients: A multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). *Eur J Cancer*. 2020;137:30-39. doi:10.1016/j.ejca.2020.07.001
15. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*. 1999;230(4):453-465. doi:10.1097/00000658-199910000-00001

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

16. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa1310460
17. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of Survival in Patients With Thin Melanoma: Results From a Multi-Institution Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2479-2485. doi:10.1200/JCO.2013.54.2340
18. Andtbacka RHI, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):689-696. doi:10.1245/s10434-012-2633-7
19. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(9):1348-1351. doi:10.1093/annonc/mdh355
20. van Akkooi ACJ, Spatz A, Eggermont AMM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: The sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *European Journal of Cancer*. 2009;45(16):2736-2742. doi:10.1016/j.ejca.2009.08.015
21. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2211-2222. doi:10.1056/NEJMoa1613210
22. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):757-767. doi:10.1016/S1470-2045(16)00141-8
23. 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. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(1):271-279. doi:10.1245/s10434-017-6143-5
24. Patuzzo R, Maurichi A, Camerini T, et al. Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *Journal of Surgical Research*. 2014;187(2):518-524. doi:10.1016/j.jss.2013.10.037
25. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. Number of Excised Lymph Nodes as a Quality Assurance Measure for Lymphadenectomy in Melanoma. *JAMA Surgery*. 2014;149(7):700-706. doi:10.1001/jamasurg.2013.5676
26. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Annals of Oncology*. 2014;25(1):240-246. doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdt510
27. Mattavelli I, Maurichi A, Galeone C, et al. The role of sentinel lymph node status performed in melanoma patients with local recurrence or in transit metastasis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(5):1152-1156. doi:10.1016/j.ejso.2020.10.028
28. Papadia F, Basso V, Patuzzo R, et al. Isolated limb perfusion with the tumor-targeting human monoclonal antibody–cytokine fusion protein L19-TNF plus melphalan and mild hyperthermia in patients with locally advanced extremity melanoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107(2):173-179. doi:https://doi.org/10.1002/jso.23168

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

29. di FILIPPO F, GIACOMINI P, ROSSI CR, et al. Prognostic Factors Influencing Tumor Response, Locoregional Control and Survival, in Melanoma Patients with Multiple Limb In-transit Metastases Treated with TNF α -based Isolated Limb Perfusion. *In Vivo*. 2009;23(2):347. <http://iv.iiarjournals.org/content/23/2/347.abstract>
30. Ferdinand F, Lejeune F, Hoekstra H, Santinami M. *Isolated Limb Perfusion: The European Experience Article in Surgical Oncology Clinics of North America.*; 2001. <https://www.researchgate.net/publication/11710651>
31. Campana LG, Edhemovic I, Soden D, et al. Electrochemotherapy – Emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(2):92-102. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.023>
32. Raigani S, Cohen S, Boland GM. The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(3):17. doi:10.1007/s11912-017-0575-8
33. Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol*. 2011;104(2):111-115. doi:10.1002/jso.21903
34. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Vol 103. ; 1992:743-750. doi:10.1016/s0022-5223(19)34957-8
35. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(7):614-620. doi:10.1016/j.ctrv.2008.05.003
36. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer*. 2011;117(20):4740-4746. doi:10.1002/cncr.26111
37. Morton DL MNTJ et al. An international, randomized, double-blind, phase 3 study of the specific active immunotherapy agent, Onmelatucel-L (Canvaxin), compared to placebo as post-surgical adjuvant in AJCC stage IV melanoma. . *Ann Surg Oncol*; . 2006;13 (2 suppl):5s.
38. Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed*. 8th ed. (Cancer AJC on, ed.). Springer; 2017.
39. Ascierto PA, del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(11):1465-1477. doi:10.1016/S1470-2045(20)30494-0
40. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
41. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
42. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1824-1835. doi:10.1056/nejmoa1709030

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

43. Schachter J, Ribas A, Long G v, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
44. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
45. Long G v, 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. *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1631-1639. doi:10.1093/annonc/mdx176
46. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*. 2014;372(1):30-39. doi:10.1056/NEJMoa1412690
47. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-1260. doi:10.1016/S1470-2045(16)30122-X
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1315-1327. doi:10.1016/S1470-2045(18)30497-2
49. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(12):1692-1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3
50. Long G v, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):672-681. doi:10.1016/S1470-2045(18)30139-6
51. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma, January 27–29, 1992. *The American Journal of Dermatopathology*. 1993;15(1). https://journals.lww.com/amjdermatopathology/Fulltext/1993/02000/National_Institute_s_of_Health_Consensus.6.aspx
52. Turner RM, Bell KJL, Morton RL, et al. Optimizing the Frequency of Follow-Up Visits for Patients Treated for Localized Primary Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(35):4641-4646. doi:10.1200/JCO.2010.34.2956

 FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	---	---------------------

ALLEGATI

 **Vedi MOD-PRO-Q-02-01 Elenco Documenti Qualità**

 ***Lista di distribuzione***

Funzione	Numero copia controllata	Firma per avvenuta ricezione
Referente Qualità Aziendale	1	
Direttori Generale, Scientifico, Amministrativo, Sanitario	INTranet	
Direttori e RGQ Strutture Complesse e Semplici	INTranet	