

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

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO MELANOMA CUTANEO

Redazione	Verifica	Approvazioni	Autorizzazioni
Data 31.01.2019	Data 31.01.2019	Data	Data
Responsabile di S.C. Melanoma e Sarcoma: Dr. Mario Santinami Referente Qualità CMS: Dr. Roberto Patuzzo Responsabile di S.S. Oncologia Medica Melanomi: Dr. Michele Del Vecchio Gruppo di lavoro*	Direttore S.C. SQFP: Dr.ssa Anna Roli	Direttore Dipartimento Chirurgia: Dr. R.Salvioni	Direttore Sanitario f.f. Dr. G.Galmozzi: Direttore Scientifico Dr. Giovanni Apolone

Descrizione	Data di emissione
Aggiornamento generale PDT	

* Dr A. Maurichi, Dr. G. Gallino, Dr I. Mattavelli, Dr C. Barbieri, Dr L. Di Guardo, Dr C. Cimminiello, Dr. B. Valeri, 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
UNA VISITA FINALIZZATA ALLA DIAGNOSI DEL MELANOMA CUTANEO ESIGE, PER ESSERE CONDOTTA IN MODO CORRETTO, L'OSSERVAZIONE DELLE SEGUENTI NORME.	6
3.2 DERMATOSCOPIA:.....	6
3.3 CONFERMA DIAGNOSTICA ISTOLOGICA NEI CASI DUBBI:.....	7
3.4 DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA	7
3.5 MELANOMA SINCRONO.....	9
3.6 MELANOMA METACRONO	9
4. TRATTAMENTO	10
4.1 MELANOMA IN SITU:	10
4.2 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW FINO AI 0,74 MM.....	10
4.3 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW $\geq 0,75 \text{ MM} \leq 2 \text{ MM}$	10
4.4 MELANOMA INVASIVO IN FASE DI CRESCITA VERTICALE CON BRESLOW $> 2 \text{ MM}$	10
4.5 LINFONODO SENTINELLA.....	13
4.5.1 <i>Anatomia patologica: procedura di allestimento del linfonodo sentinella</i>	15
5. STRATEGIA TERAPEUTICA	17
5.1 LINFONODO SENTINELLA NEGATIVO PER METASTASI	17
5.2 LINFONODO SENTINELLA POSITIVO PER METASTASI.....	17
5.3 ADENOPATIA CLINICA O STRUMENTALE DA MELANOMA.....	17
5.4 LA DISSEZIONE LINFONODALE REGIONALE	18
6. TRATTAMENTI LOCOREGIONALI	20
6.1 MELANOMA RECIDIVANTE	20
6.2 METASTASI IN TRANSIT.....	20
6.3 PERFUSIONE IPERTERMICO ANTIBLASTICA IN CEC CON ALKERAN E/O TNF:	20
6.4 ELETTROCHEMIOTERAPIA (ECT):.....	22
7. LA CHIRURGIA DEL IV STADIO	24
7.1 TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL IV STADIO.....	24
8. STADIAZIONE	25
8.1 STADIAZIONE CLINICO/STRUMENTALE INIZIALE	28
9. TRATTAMENTO MEDICO ADIUVANTE	30
9.1 STUDI IN SETTING ADIUVANTE CONDOTTI CON IMMUNOTERAPIE:	30
9.2 STUDI IN SETTING ADIUVANTE CONDOTTI CON TARGET THERAPY NEI PAZIENTI CON MELANOMA E MUTAZIONE BRAF V600	31
10. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA	32
10.1 IMMUNOTERAPIA.....	32
10.2 TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE	33
10.3 LE METASTASI ENCEFALICHE	34



10.4	RADIOTERAPIA SULLE METASTASI A DISTANZA	34
11.	TRIAL CLINICI ATTIVATI O IN CORSO DI ATTIVAZIONE	36
12.	TERAPIA ADIUVANTE	37
12.1	TERAPIA DI PRIMA LINEA	37
12.2	TERAPIA DI SECONDA LINEA	38
13.	FOLLOW-UP	40
13.1	STADIO IA	41
13.2	STADIO IB-IIA	41
13.3	STADIO IIB-IIC-III	42
13.4	FOLLOW-UP CLINICO	42
13.5	ESAMI STRUMENTALI (PER I PRIMI 5 ANNI)	42
	BIBLIOGRAFIA.....	44
	ALLEGATI	48
	LISTA DI DISTRIBUZIONE.....	48



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, come la maggior parte delle patologie oncologiche, fin dalle prime fasi 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.

Un 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 Chirurgia del Melanoma ogni mercoledì mattina dalle 10.30 in poi: nel corso di tale riunione un componente del gruppo, espone un caso complesso 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, considerando che, una volta presi in carico, può avvenire che da un ambulatorio possano passare ad un altro:

- Ambulatori SSN Chirurgia Generale: prima visita di Oncologia Cutanea.
- Ambulatori SSN Terapie sperimentali Melanoma (Chirurgia): prima visita di Chirurgia generale
- Ambulatori SSN di Oncologia medica: prima visita di Oncologia Medica
- Ambulatori 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 devono applicare il percorso suggerito da questo PDT



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 ad 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.

Si tratta di uno dei principali tumori che insorge 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 14.000 i nuovi casi attesi nel 2017 (con una lieve preponderanza nei maschi). 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 un evidente trend 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 stabile [1]. Nel 2014 in Italia vi sono stati 2018 decessi per melanoma cutaneo, circa l'1% di tutti i decessi per neoplasia in entrambi i sessi (1)

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 regredito [2].

	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 deve essere effettuato 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.

3.2 *Dermatoscopia*

La dermatoscopia, conosciuta anche come dermoscopia, microscopia cutanea di superficie, microscopia a luce riflessa, microscopia ad epiluminescenza (ELM) e diascopeia 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 starti 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 dermatoscopico [3].

3.3 Conferma diagnostica istologica nei casi dubbi

Biopsia escissionale: E' 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'estetica [4-6].

E' 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 linfovascolare
11. Neurotropismo
12. Componente nevica associata
13. Stato dei margini laterale e profondo
14. Stadiazione

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 *in situ*
 - I. Melanoma invasivo con evidenza di fase di crescita orizzontale:
 1. Melanoma maligno, NAS
 2. Melanoma a diffusione superficiale
 3. Melanoma in lentigo maligna
 4. Melanoma tipo acrale-lentiginoso
 - II. Melanoma invasivo senza evidenza di fase di crescita orizzontale:
 1. Melanoma nodulare
 - III. Melanomi invasivi rari:
 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:

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

3.5 *Melanoma sincrono*

Il riscontro contestuale di due o più melanomi ne determina la definizione di melnaoma sincrono. 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.



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 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.

4.3 *Melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow $\geq 0,75$ mm ≤ 2 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 > 2mm*

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 **a 2cm dai margini**.

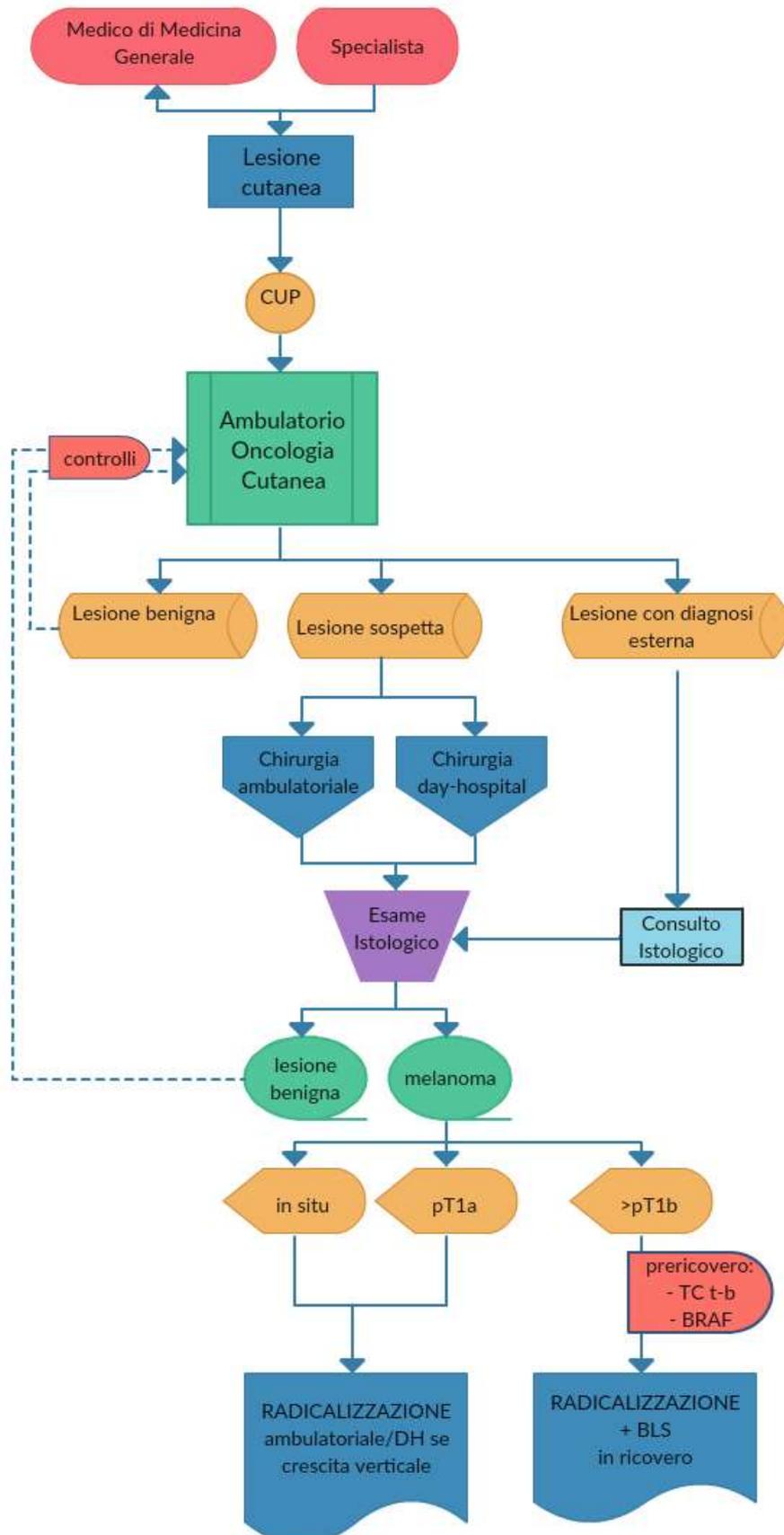
	FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI	PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO MELANOMA CUTANEO	PDT-MELANOMA
---	--	--	---------------------

Gli studi eseguiti hanno dimostrato in questi casi, allargando l'exeresi, un maggiore controllo sulle recidive locali ma non sulla sopravvivenza globale.

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.





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 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 [11, 12].

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.

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-dorsal.
- 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 pericicatriziale, 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, mediante l'ausilio di un marker di ⁵⁷Co, dei linfonodi visualizzati. Tale tatuaggio 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 perilesionale 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 linfonodo [13].



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%±1,8% vs 64,7±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 linfoadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del 62,1±4.8% rispetto al 41,5±5.6% di quelli sottoposti a linfoadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up [14].

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti con melanoma primitivo pT1b (vedi raccomandazione AIOM). In particolare, è raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm). Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) per 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±4% vs 40,5±4.7% OS a 10 anni; $p=0.03$).

Nei melanomi T1a con estesa regressione e numero di mitosi per $\text{mm}^2 > 2$, può essere discussa con il paziente l'indicazione a biopsia del linfonodo sentinella, valutando la probabilità di positività del linfonodo sentinella (vedi raccomandazioni AIOM) [15].

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 [16,17].

Nei pazienti con tumore di Spitz atipico la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione [18].

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.



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 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 istopatologia: 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)

- 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
---	---	--	---------------------

5. STRATEGIA TERAPEUTICA

5.1 *Linfonodo sentinella negativo per metastasi*

Il paziente non necessita ulteriori trattamenti chirurgici ma rientra nelle normali procedure di follow-up differenziato per stadio. Alcuni casi selezionati possono entrare a far parte di protocolli clinici sperimentali.

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 terapia adiuvanti previa attenta valutazione Multidisciplinare.

5.2 *Linfonodo sentinella positivo per metastasi*

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

I dati della recente letteratura [21-22] 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.

Complessivamente, valutati gli attesi benefici soprattutto in termini di controllo locale di malattia e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica si stima incerto il rapporto rischio/beneficio della linfadenctomia di completamento. Può essere corretto informare il paziente della possibilità, in casi selezionati, di affidarsi al semplice follow up.

Nella discussione con il paziente al fine di decidere se effettuare o no la dissezione di completamento, riteniamo utile considerare tutti i fattori di rischio che entrano in gioco nella possibilità di avere ulteriori linfonodi metastatici nella stazione linfonodale di pertinenza: Breslow del primitivo, sede anatomica del primitivo, numero dei linfonodi asportati rispetto ai linfonodi sentinella metastatici, dimensione e sede del focus metastatico.

Questi parametri possono identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di una dissezione radicale (vedi Linee Guida AIOM) [23].

Attualmente vengono presi in considerazione per la dissezione di completamento, pazienti portatori all'esame istologico di un deposito metastatico nel linfonodo sentinella ≥ 1 mm.

Ulteriori dati raccolti dalla ricerca internazionale potranno modificare questo approccio terapeutico.

5.3 *Adenopatia clinica o strumentale da melanoma*

In tutti i casi in cui si documenta a livello clinico o patologico la presenza di una metastasi linfonodale regionale da melanoma è essenziale eseguire una dissezione linfonodale radicale della stazione interessata

Le sedi linfonodali interessate sono:

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

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

- epitrocleare (stazione linfonodale intermedia - rara)

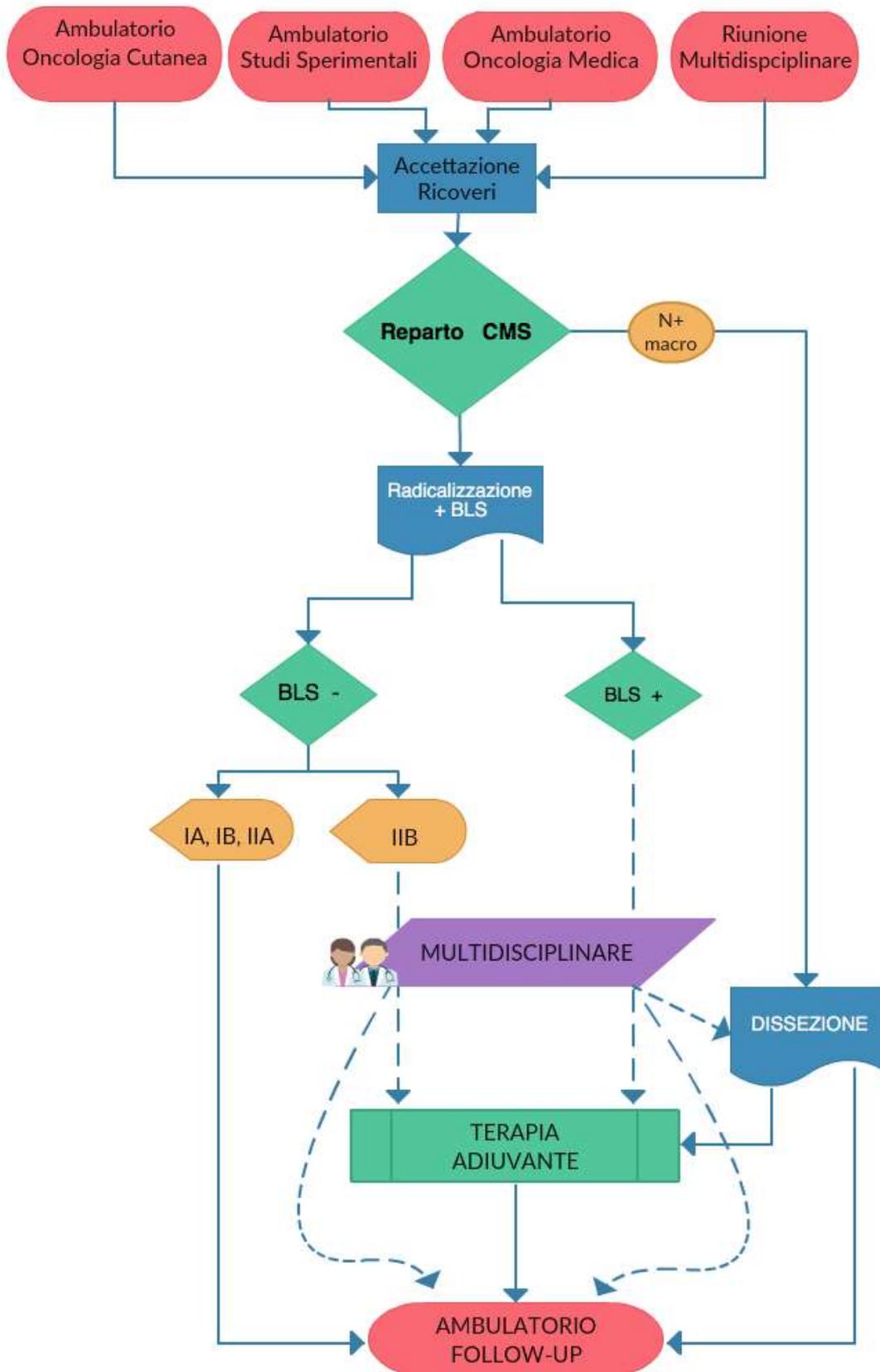
5.4 La dissezione linfonodale regionale

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 sottomandibolare [24].

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
---	---	--	---------------------

6. TRATTAMENTI LOCOREGIONALI

6.1 *Melanoma recidivante*

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 3 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 indicata l'esecuzione di una biopsia del linfonodo sentinella da effettuarsi con gli stessi criteri utilizzati per il primitivo.

6.2 *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.

6.3 *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 10 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 incannulati. I due cateteri sono connessi al circuito extracorporeo composto da un 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 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 la 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 predispongono 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 antiblastici. E' 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 continua[27-29].

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:

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

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.

6.4 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.

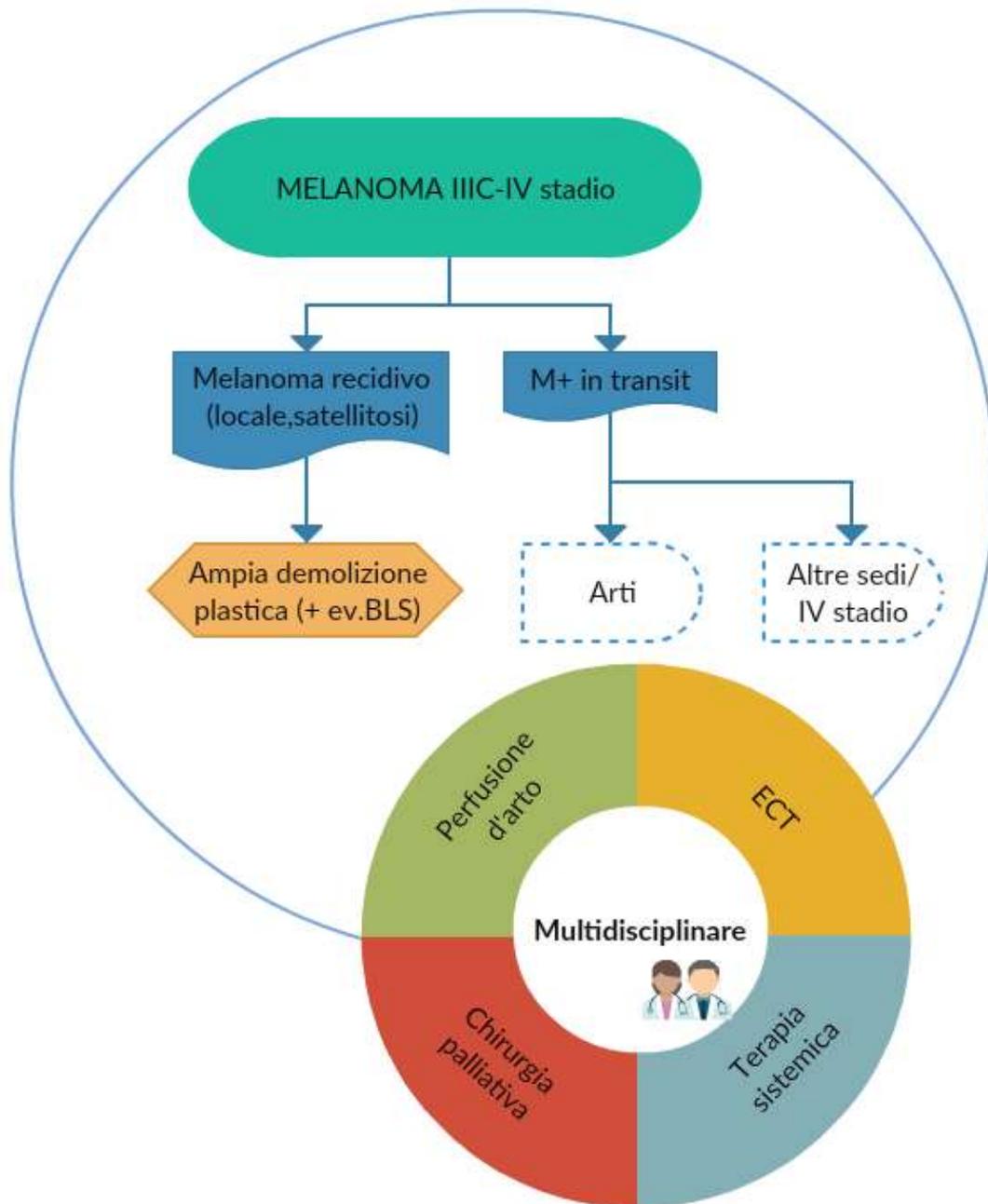
Con l'ECT possono essere trattati pazienti con lesioni singole o multiple, utilizzando anestesia generale.

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 vita [30].

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.





7. La Chirurgia del IV Stadio

7.1 *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.
- **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 morbilità 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 neoplasia [31-36].

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.



8. STADIAZIONE

Il melanoma dovrebbe essere stadiato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione [37] 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	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Presente Assente/Presente
T2 >1,0-2,0 mm		
T2a	a: >1,0-2,0 mm	Assente
T2b	b: >1,0-2,0 mm	Presente
T3 >2,0-4,0 mm		
T3a	a: >2,0-4,0 mm	Assente
T3b	b: >2,0-4,0 mm	Presente
T4 > 4,0 mm		
T4a	a: > 4,0 mm	Assente
T4b	b: > 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	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	



N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
Categoria N	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti
Sede	Sede Anatomica	LDH
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: 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
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b(0)		Non elevato
M1b(1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato

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

M1c(0)		Non elevato
M1c(1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		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.

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 \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

8.1 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**

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

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 IV di malattia è consigliato un accertamento bioptico (con ago-sottile 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.



9. TRATTAMENTO MEDICO ADIUVANTE

In considerazione dei dati disponibili in letteratura, risulta molto promettente l'applicazione di un trattamento medico adiuvante.

Detto questo, le caratteristiche per le quali può essere preso in considerazione un trattamento di immunoterapia adiuvante sono:

- spessore > 4 mm con ulcerazione (Rischio elevato)
- N + loco regionali (IIIB, IIIC)
- Secondarismi resecati (M + NED, Rischio molto elevato)

Le opzioni che si possono considerare sono:

-il solo controllo clinico;

-terapia medica, preferibilmente nell'ambito di un Trial clinico.

9.1 Studi in setting adiuvante condotti con immunoterapie

- **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 mesi (14). Lo studio di fase III, doppio cieco, ha arruolato in totale 906 pazienti. Il primary endpoint era la RFS. Ad un follow-up minimo di 18 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 70.5% (95% CI 66.1-74.5) e del 60.8% (95% CI 56.0-65.2) con un HR=0.65 (97.56% CI = 0.51-0.83, p<0.001) nel braccio con nivolumab vs ipilimumab, 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 45.6% 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. Al meeting ASCO 2018 sono stati presentati i dati aggiornati a 24 mesi: il trattamento con nivolumab si è confermato superiore con una RFS del 63% vs 50% (139). Non sono ancora a disposizione dati di OS.
- **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** (15). 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 15.1 mesi, la RFS a 12 mesi nel braccio di trattamento attivo vs placebo era di 75.4% (95% CI, 71.3-78.9) vs 61.0% (95% CI, 56.5-65.1) con un HR=0.57(98.4% CI, 0.43-0.74; P<0.001). Nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 positivo (n=853) la RFS a 12 mesi è stata del 77.1% vs 62.6% nel braccio pembrolizumab e placebo, rispettivamente; il trattamento si è dimostrato efficace anche nel sottogruppo PD-L1 negativo e nel sottogruppo PD-L1 non determinato.

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

9.2 Studi in setting adiuvante condotti con target therapy nei pazienti con melanoma e mutazione BRAF V600

- **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 e presenza di mutazione BRAF V600E/K (16). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere **dabrafenib 150 mg x2 die + trametinib 2 mg die per 12 mesi vs placebo**, dopo chirurgia radicale. Ad un follow-up minimo di 2.5 anni (mediana 2.8 anni), la RFS (primary endpoint dello studio) stimata a 3 anni è stata del 58% vs 39% nel gruppo di terapia vs placebo, rispettivamente. Il rischio di ripresa di malattia è stato ridotto del 53% nel braccio che ha ricevuto terapia rispetto al gruppo di controllo (HR= 0.47, 95% CI 0.39-0.58, p<0.001). 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 trattamento,



10. 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.

10.1 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.

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. E' basso il tasso di interruzione del trattamento con anti PD-1 per tossicità (range negli studi esaminati del 3-8%),[38, 39].

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 termine di risposte obiettive, di PFS e OS a lungo termine. Questo vantaggio è stato dimostrato nei confronti dell'ipilimumab; tuttavia gli studi non permettono di stabilire un confronto statistico tra la combinazione e il nivolumab single agent. 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 sembra inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto).



Studi in corso stanno valutando la combinazione di nivolumab o pembrolizumab con ipilimumab ad un dosaggio di ipilimumab più basso, 1 mg/kg, al fine di ridurre la tossicità della combinazione.

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIc non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, il trattamento con anti PD-1 deve essere preso in considerazione come opzione di prima scelta .

In questi pazienti il trattamento con nivolumab + ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti PD-1 o ipilimumab.

Attualmente la combinazione di nivolumab e ipilimumab ha ricevuto il parere positivo dell'EMA ma alla data del 10.09.2018 non è approvata in Italia. La combinazione di nivolumab e ipilimumab è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti

10.2 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 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% [40-43]

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 (es. lesioni iperproliferative). Tuttavia è da segnalare un modesto incremento del rischio di tossicità oculare, diarrea e ipertensione 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.

Considerato il beneficio in sopravvivenza e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento con BRAF+MEKinibitore rispetto al solo BRAF inibitore appare favorevole

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

Sono in corso studi che valutano la combinazione delle terapie, la loro sequenza o l'integrazione con altri trattamenti disponibili (es. radioterapia).

Nella pratica clinica, la scelta del trattamento 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.



10.3 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 oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, deve essere indicata l'integrazione di radioterapia stereotassica con anti PD-1

Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 deve essere preso in considerazione il trattamento con target therapy

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

10.4 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 abscopal, 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.

Eccezionale l'attività della combinazione nivolumab-ipilimumab, anche se, attualmente in Italia, non praticabile. La combo-targeted in pazienti BRAF mutati è stata capace di indurre una percentuale di risposte intracraniche del 55% con, generalmente, concordanza con la risposta a livello di sedi extracraniche di malattia. La sopravvivenza ad un anno è e sembra leggermente migliore in pazienti pretrattati con Radioterapia, anche se il numero dei pazienti è contenuto e merita certamente un approfondimento su una più ampia casistica di pazienti.



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
---	---	--	---------------------

11. TRIAL CLINICI ATTIVATI O IN CORSO DI ATTIVAZIONE

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).

- Clinical Study Protocol PH-L19IL2TNF-02/15. A pivotal Phase III, open-label, randomized, controlled multi-center study of the efficacy of L19IL2/L19TNF neoadjuvant intratumoral treatment followed by surgery versus surgery alone in clinical stage III B/C melanoma patients. (Responsabile Dott. M. Santinami) - INT Milano
- Protocollo di studio osservazionale DiRe: Diagnosi precoce di recidiva di malattia mediante biomarcatori ematici in pazienti con melanoma operati con chirurgia radical". (Responsabile Dott. G. Gallino – Dott.ssa M. Rodolfo) – INT Milano
- Studio DIGEST. Impatto di un intervento dietetico (dieta "mima-digiuno") sull'immunità tumorale in pazienti con tumore mammario e melanoma: lo studio DigesT. (Responsabile Dott. F. de Braud, Dott. C.Vernieri, Dott.ssa L.Rivoltini, referente melanoma: Dott. R.Patuzzo) – INT Milano

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

12. TERAPIA ADIUVANTE

In caso di mutazione B-RAF presente (45-50% dei pazienti con melanoma avanzato/metastatico), Stadio III

- **COMBI-APlus:** “Open-label, phase IIIb study of dabrafenib in COMBInation with trametinib in the Adjuvant treatment of stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma after complete resection to evaluate the impact on pyrexia-related outcomes of an adapted pyrexia AE-management algorithm (Plus)”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano
- **Attivo per uso nominale out trial anche combinazione dabrafenib e trametinib nello stesso subset di pazienti anche alla chiusura del trial e fino ad approvazione definitiva della rimborsabilità da parte di AIFA.**

Indipendentemente dallo stato mutazionale BRAF, stadio II:

- **KEYNOTE 716:** “Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

12.1 Terapia di prima linea

In caso di mutazione B-RAF presente (45-50% dei pazienti con melanoma avanzato/metastatico)

- **Trial SECOMBIT :** “A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

Si tratta di uno studio di fase II volto a definire la migliore sequenza terapeutica in pazienti con melanoma avanzato BRAF mutato: è meglio partire con la combo-targeted (BRAF + MEK inibitore) e poi passare alla combo-immunoterapia (nivolumab + ipilimumab) alla progressione di malattia; o viceversa; o è meglio iniziare con la combo-targeted fino alla migliore risposta (8 settimane) seguito da immunoterapia, con switch successivo alla Targeted therapy di nuovo in caso di progressione di malattia (scheda “sandwich”).

- **Trial T-WIN:** ““Pattern of response/progression to first line treatment with Dabrafenib and Trametinib in patients with Unresectable or Metastatic BRAF Mutation-Positive Cutaneous Melanoma: the T-WIN study” (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano (INT – Centro Coordinatore in Italia)

Si tratta di uno studio che si propone di descrivere i patterns risposta/progressione ad un trattamento di prima linea con combo-targeted terapia con dabrafenib e trametinib in pazienti BRAF-mutati con malattia “bulky” versus malattia limitata. Lo studio è anche volto

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

all'identificazione di biomarkers potenzialmente correlati alla risposta/progressione del tumore a seguito di trattamenti di prima e seconda linea.

- **Trial BeyPro2:** “An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

Questo studio ha come obiettivo di dimostrare, per la prima volta in uno studio prospettico, l'efficacia del *treatment beyond progression* con combo-targeted therapy in associazione con terapia loco-regionale (chirurgia/radioterapia) versus il cambio della strategia terapeutica (immunoterapia) in caso di progressione focale di malattia.

In caso di negatività per mutazione BRAF, i pazienti potranno entrare in uno dei seguenti studi:

- **Trial MK3475-022 parte 4 e 5 (fase I):** ““A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib in Subjects with Advanced Melanoma”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano.

Vi è una serie di evidenze che indicano come il MEK inibitore sia in grado di espletare attività immunomodulante. Pertanto, si ritiene che il trametinib possa sinergizzare con l'anticorpo anti-PD1, aumentandone l'attività.

- **CA 224-047:** “A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

Questo trial consente di valutare il potenziale incremento di attività consistente nella combinazione di due anticorpi che bloccano due diversi recettori co-inibitori, consentendo di contrastare due diversi freni che mandano in uno stato di anergia funzionale i linfociti.

- **CA 209-895:** “Identificazione di biomarcatori predittivi di resistenza al blocco del pathway PD-1 in pazienti affetti da melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV”. (PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

Protocollo spontaneo disegnato da dr. Del Vecchio e dr. Anichini (U.O. Immunobiologia dei Tumori Umani

Si tratta di uno studio spontaneo con supporto BMS volto all'identificazione, su materiale tissutale pre- e post- terapia (alla proessione di malattia) con anti-PD1, di potenziali fattori del tumor microenvironment associati a risposta/resistenza al blocco dell'engagement PD1-PDL1 in pazienti con melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV.

12.2 Terapia di seconda linea

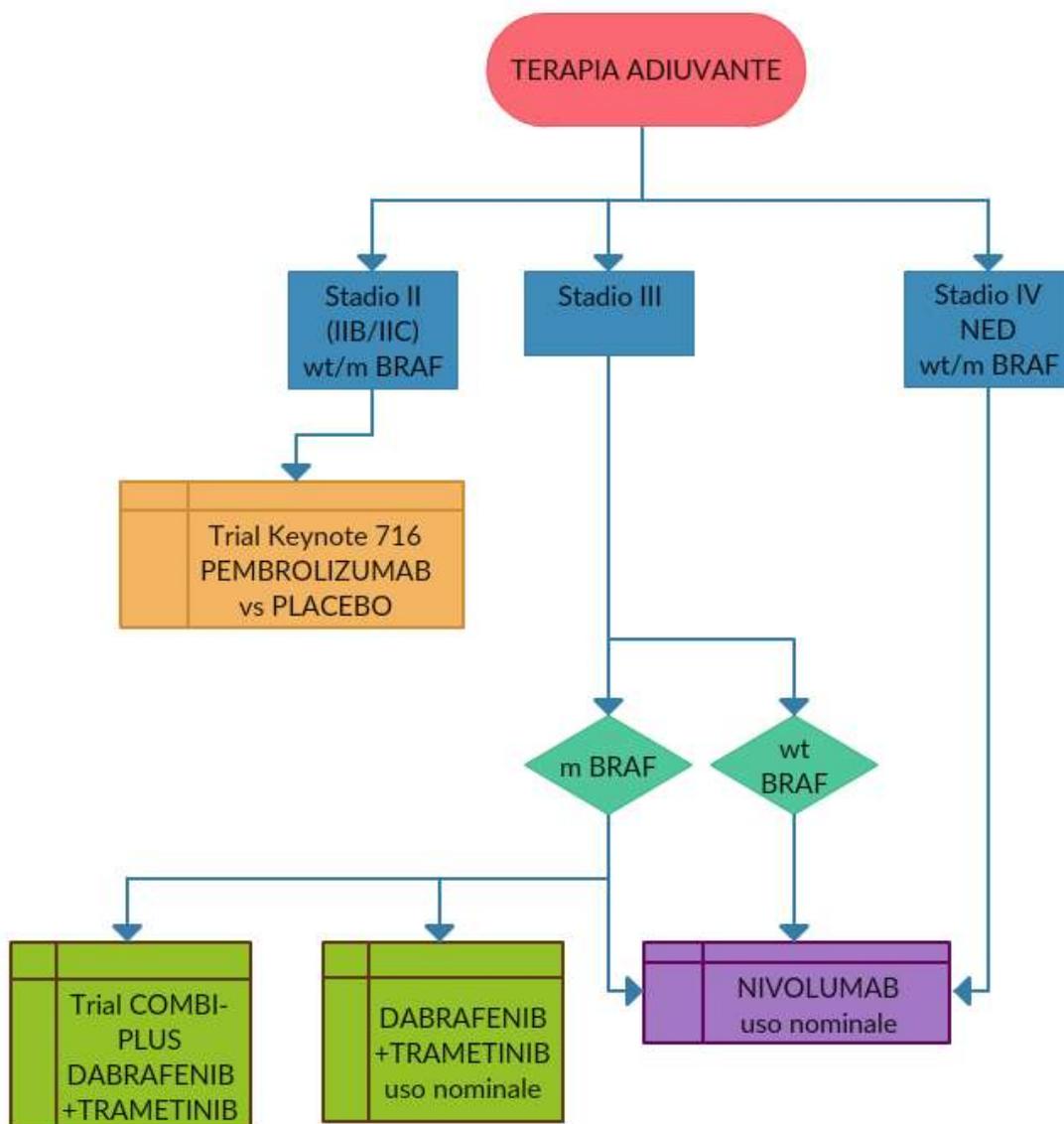
Indipendentemente dalla mutazione BRAF

- **Oncology Clinical Protocol CPDR001J2201:** “A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab



(PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma”
(PI - Responsabile Dott. M. Del Vecchio) – INT Milano

I pazienti possono essere trattati con la combinazione di PDR001 (anticorpo anti-PD1) con anti-LAG-3 (LAG525), inibitore di c-MET (Capmatinib) o con inibitore di IL-1 β (Canakinumab), l'obiettivo è quello di modulare le caratteristiche del microambiente, cercando di revertire la resistenza agli immune checkpoint blockers e di restaurare la funzione delle cellule T.



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

13. 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.

Tuttavia è 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 fotoprotezione da effettuare in caso di esposizione al sole

Per tutti i pazienti è importante eseguire un controllo clinico che prevede la valutazione dermatoscopica di tutta la cute del paziente con l'eventuale utilizzo della dermatoscopia (essendo tali soggetti a rischio per lo sviluppo di un secondo melanoma).

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 stadio.

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 nella pratica clinica specialistica.

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).

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

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

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

13.2 Stadio IB-IIA

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. Visita specialista della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio deve essere associata alla visita clinica; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si puo' programmare una valutazione semestrale anche negli anni successivi a discrezione del medico.

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

Esami strumentali (per i primi 5 anni): Rx Torace ed ecografia epatica (ogni 12 mesi fino al 10° anno); ecografia delle stazioni linfonodali (ogni 6 mesi fino al 10° anno).

13.3 Stadio IIB-IIC-III

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.

13.4 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. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico ad ogni controllo; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale anche dopo il quinto anno su indicazione medica

13.5 Esami strumentali (per i primi 5 anni)

TAC Torace-addome-encefalo alternata 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 ed Rx torace ogni 12 mesi. La valutazione LDH può essere richiesta su indicazione specialistica (opzionale).

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 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, comorbidità o compliance. 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 (ecografia e radiografia del torace) e solo eccezionalmente a esami di II livello (TAC o PET/TAC).

Nei pazienti con melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV si dovrebbe effettuare una stadiazione mediante TAC Total body o PET/TAC e altre indagini se clinicamente indicate (RMN, Scintigrafia ossea, etc.).

In questi pazienti, tenuto conto del possibile controllo a lungo termine della patologia, è consigliato un programma personalizzato: 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; visita specialistica della cute annuale; TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica). In caso di trattamento con ipilimumab, considerato il pattern di risposta, si raccomanda di eseguire la rivalutazione strumentale



(TAC/RMN) dopo 16 settimane dal trattamento; in caso di sospetta PD si consiglia una TAC di conferma dopo 4 settimane.

TABELLA SINTETICA DI FOLLOW UP

Stadio	Visita Clinica	Eco linfonodi regionali	Eco addome completo	Rx T	TAC mdc Torace addome encefalo	PET TB+ RMN encefalo	Esami ematologici LDH
In situ	6 m opzionale 12m fino al 3a						
IA	6m fino al 5a	6m <i>opzionale</i>					
	12m fino al 10° <i>opzionale</i>	12m fino al 10° <i>opzionale</i>					
IB- IIA	6m fino al 5a	6m fino al 10a	12m fino al 10a	12m fino al 10a			
	12m fino al 10a						
IIB-IIC IIIABC	6m fino al 5a				6m <i>alternata con PET+RMN encefalo</i>	6m <i>alternata con TAC</i>	<i>opzionale</i>
	12m fino al 10a	12m	12m	12m			<i>opzionale</i>



BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRT 2017 . www-AIRTUM.it
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (1);9-29.
3. Vestergaard M.E, Macaskill P, Holt P.E, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669–676.
4. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-86
5. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al. Melanoma. National Comprehensive Cancer Network. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(7):666-84
6. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(1):43-52. Review
7. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol*. 2011 Apr;5(2):124-36.
8. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC 2nd, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg*. 2011 Dec;202(6):659-64;
9. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4)
10. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 melanoma. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
11. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
12. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
13. 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 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5
14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
15. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2479-85
16. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, Grossman D, Anker C, Florell SR, Bowen A, Duffy KL, Leachman SA, Noyes RD. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):689-96



17. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):78-83
18. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz Tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):e178-83
19. Cook MG, Green MA, Anderson B., et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200(3):314-9
20. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, et al. 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. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2736-42.
21. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
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. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-67
23. Rossi C.R, Mocellin S, Campana L.G, et al. Prediction of Non-sentinel Node Status in Patients with Melanoma and Positive Sentinel Node Biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) Study. *Ann Surg Oncol*. 2018 25(1):271-279.
24. Patuzzo R, Maurichi A, Camerini T, Santinami M. et al Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *J Surg Res*. 2014 Apr;187(2):518-24. doi: 10.1016/j.jss.2013.10.037. Epub 2013 Oct 23.
25. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A et al, Number of Excised Lymph Nodes as a Quality Assurance Measure for Lymphadenectomy in Melanoma. *JAMA Surg*. 2014 May 7.
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.. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):240-6.
27. Lejeune FJ¹, Kroon BB, Di Filippo F, Hoekstra HJ, Santinami M, Liénard D, Eggermont AM. Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am*. 2001 Oct;10(4):821-32, ix
28. Di Filippo F, Giacomini P, Rossi CR, Santinami M et al. Prognostic factors influencing tumor response, locoregional control and survival, in melanoma patients with multiple limb in-transit metastases treated with TNFalpha-based isolated limb perfusion. *In Vivo*. 2009 Mar-Apr;23(2):347-52
29. Papadia F, Basso V, Patuzzo R, Maurichi A, Di Florio A, Zardi L, Ventura E, González-Iglesias R, Lovato V, Giovannoni L, Tasciotti A, Neri D, Santinami M, Menssen HD, De Cian F. 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. *J Surg Oncol*. 2013 Feb;107(2):173-9. doi: 10.1002/jso.23168. Epub 2012 Jun 4.
30. Campana LG¹, Edhemovic I², Soden D³, Perrone AM⁴, Scarpa M⁵, Campanacci L⁶, Cemazar M⁷, Valpione S⁸, Miklavčič D⁹, Mocellin S¹⁰, Sieni E¹¹, Sersa G⁷. Electrochemotherapy - Emerging applications technical advances, new



- indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Dec 1. pii: S0748-7983(18)32021-3. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.023. [Epub ahead of print]
31. Cohen S, Boland GM The Role of Surgery for Melanoma in an Era of Effective Systemic Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2017 Mar;19(3):17. doi: 10.1007/s11912-017-0575-8.
 32. 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;104:111–5.
 33. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:743–8.
 34. Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:614–20.
 35. 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;117:4740–6.
 36. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JA, 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;13:5.
 37. AJCC cancer staging, 8th edition.
 38. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1345-1356.
 39. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
 40. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JBAG, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Mohr P, Probstachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, Davies MA, Lane SR, Legos JJ, Mookerjee B, Grob JJ. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631-1639.
 41. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D.



- Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30-9.
42. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30.
43. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. 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. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1315-1327. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):e509.
44. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
45. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, Armstrong B, Thompson JF, Irwig L. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4641-6.

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

ALLEGATI

Non presenti

LISTA DI DISTRIBUZIONE

Funzione	Copia controllata	Pubblicazione
S.C. Melanoma e Sarcoma	Server MCQ	/
S.C. SQFP	/	INTranet
Direzione Strategica	/	INTranet
Direttori e RGQ Strutture Complesse e Semplici	/	INTranet

La distribuzione in forma controllata avviene attraverso la rete INTranet oppure tramite la cartella di struttura "Vigenti", con informazione a mezzo posta elettronica delle funzioni individuate nella lista di distribuzione dell'avvenuto inserimento o modifica del documento.



PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
MELANOMA CUTANEO

Redazione	Verifica	Approvazioni	Autorizzazioni
Data 31.01.2019	Data 31.01.2019	Data 07.02.2019	Data 07.02.2019
Responsabile di S.C. Melanoma e Sarcoma: Dr. Mario Santinami 	Direttore S.C. SQFP: Dr.ssa Anna Roli 	Direttore Dipartimento Chirurgia: Dr. R. Salvigni 	Direttore Sanitario f.f. Dr. G. Galmozzi: Direttore Scientifico Dr. Giovanni Apolone
Referente Qualità CMS: Dr. Roberto Patuzzo 			
Responsabile di S.S. Oncologia Medica Melanomi: Dr. Michele Del Vecchio Gruppo di lavoro*			

Descrizione	Data di emissione
Aggiornamento generale PDT	12-02-2019

* Dr A. Maurichi, Dr. G. Gallino, Dr I. Mattavelli, Dr C. Barbieri, Dr L. Di Guardo, Dr C. Cimminiello, Dr. B. Valeri, Dr. M. Maccauro.