



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**ATTUALE ORIENTAMENTO NEL TRATTAMENTO
CHIRURGICO DEL MELANOMA *pT1a* IN RAPPORTO
ALLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E SECONDO IL
PDTA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DELLE MARCHE:
PROPOSTA DI STUDIO RETROSPETTIVO
MONOCENTRICO**

**CURRENT TRENDS IN THE SURGICAL MANAGEMENT
OF *pT1a* MELANOMA AND ADHERENCE WITH
INTERNATIONAL GUIDELINES AND THE MARCHE
UNIVERSITY HOSPITAL PDTA: A RETROSPECTIVE
SINGLE-CENTER STUDY PROPOSAL**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Alessandro Scalise

Tesi di Laurea di:
Miriam Palossi

Correlatore:
Dottor Matteo Torresetti

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

1) INTRODUZIONE.....	1
2) IL MELANOMA.....	3
2.1) DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	3
2.2) FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE.....	9
2.3) DIAGNOSI CLINICA E PATOLOGICA	16
2.4) FATTORI PROGNOSTICI E STADIAZIONE TNM	19
3) TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	29
3.1) TERAPIA CHIRURGICA DEMOLITIVA: ESCISSIONE PRIMARIA ED ALLARGAMENTO.....	29
3.2) BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA.....	33
3.3) TERAPIA CHIRURGICA RICOSTRUTTIVA	40
4) PRESENTAZIONE DELLO STUDIO.....	49
5) MATERIALI E METODI.....	51
5.1) SELEZIONE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E RACCOLTA DATI	51
5.2) CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	52
5.3) VARIABILI RACCOLTE	54
5.4) ENDPOINT DELLO STUDIO	56
5.5) GESTIONE DEI DATI E DATA CLEANING	58
5.6) ASPETTI ETICI E PROTEZIONE DEI DATI	60
5.7) ANALISI STATISTICHE	62
6) RISULTATI ATTESI.....	65
7) DISCUSSIONE	67
8) CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI	70
9) BIBLIOGRAFIA	74

1) INTRODUZIONE

Il melanoma cutaneo è una neoplasia maligna di origine melanocitaria, caratterizzata da elevata aggressività biologica e comportamento clinico estremamente eterogeneo.

Sebbene rappresenti solo il 4-5% di tutti i tumori cutanei, è responsabile della maggior parte dei decessi correlati a neoplasie della pelle, con una marcata tendenza a metastatizzare precocemente.

Negli ultimi decenni, l'incidenza del melanoma è aumentata costantemente a livello globale, soprattutto nelle popolazioni a fototipo chiaro e nei Paesi occidentali. Questo incremento è attribuibile sia a modificazioni dello stile di vita, come l'esposizione solare intermittente ed in età precoce, sia a progressi diagnostici che consentono di identificare precocemente le lesioni in stadi iniziali. I dati GLOBOCAN 2022 indicano che il melanoma rappresenta una delle principali cause di morbilità oncologica tra i 30 e i 60 anni, con diagnosi sempre più frequenti in soggetti giovani.

La prognosi del melanoma è strettamente correlata a parametri istologici fondamentali, come lo spessore di Breslow e la presenza di ulcerazione, che costituiscono i pilastri della stadiazione secondo la VIII edizione dell'AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Nei melanomi "*sottili*" (<1 mm), la sopravvivenza a cinque anni supera il 95%, mentre cala drasticamente con l'aumentare della profondità di invasione.

Tuttavia, anche in questa categoria di pazienti considerati "a basso rischio", una quota significativa può presentare micrometastasi linfonodali occulte, non rilevabili né clinicamente né radiologicamente, ma individuabili attraverso la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB).

Introdotta negli anni '90, la SLNB è oggi il metodo di riferimento per la stadiazione linfonodale precoce del melanoma: la procedura permette di identificare il primo linfonodo di drenaggio della lesione primaria, il cui stato istologico riflette con elevata precisione quello dei linfonodi regionali. La positività del linfonodo sentinella costituisce un importante fattore prognostico indipendente, in grado di guidare le decisioni terapeutiche verso trattamenti adiuvanti immunoterapici o target-based.

Nonostante la rilevanza diagnostica e prognostica della SLNB, l'indicazione al trattamento nei melanomi "sottili", in particolare nei *pT1a* (<0,8 mm, non ulcerati), resta oggetto di dibattito poiché le linee guida internazionali mostrano approcci differenti. Tale disomogeneità genera ambiguità nella pratica clinica e variabilità gestionale tra centri e perfino tra operatori, determinando una zona di incertezza clinico-chirurgica nella selezione dei pazienti candidabili alla procedura. Pur essendo una metodica a basso impatto, la biopsia del linfonodo sentinella comporta costi non trascurabili e un potenziale rischio di complicanze quali sieroma, linfedema, rischi legati all'anestesia generale e falsi negativi, a fronte di una resa diagnostica modesta nei melanomi "sottili".

In tale contesto, la corretta stratificazione del rischio per i pazienti con melanoma *pT1a* assume un valore clinico strategico. Identificare i fattori predittivi indipendenti di positività linfonodale permetterebbe di ottimizzare le indicazioni alla SLNB, riducendo interventi non necessari e focalizzando le risorse su soggetti che ne trarrebbero maggiore beneficio.

2) IL MELANOMA

2.1) DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

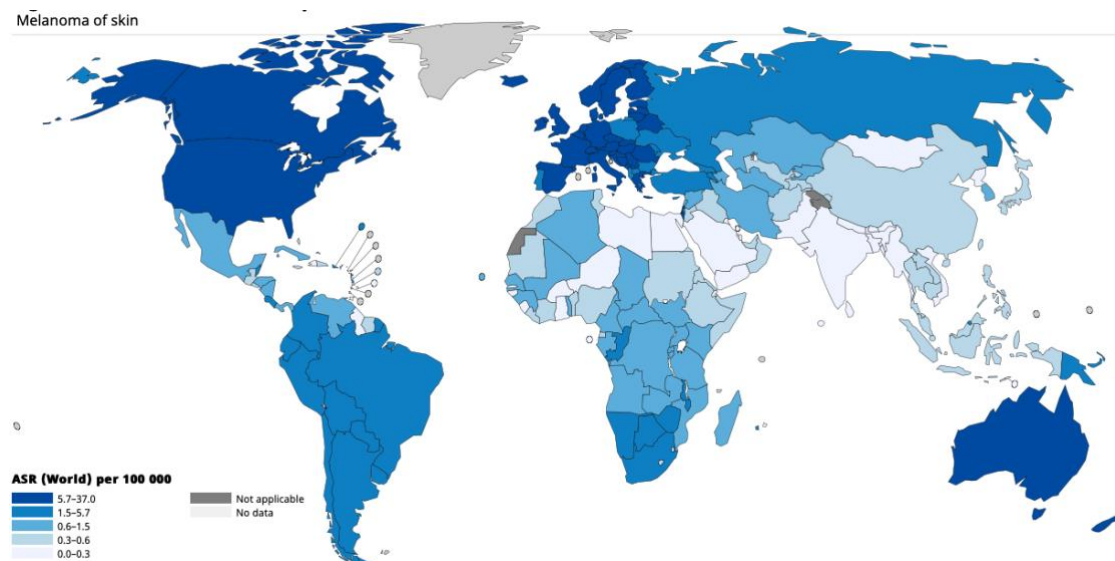
Il melanoma è una neoplasia maligna derivante dalla trasformazione dei melanociti, cellule deputate alla produzione di melanina in seguito a stimolazione con raggi ultravioletti, localizzate prevalentemente nella cute a livello della giunzione dermo-epidermica. Nonostante la forma cutanea rappresenti oltre il 90% è importante ricordare che tale neoformazione può insorgere in qualsiasi tessuto contenga melanociti, per cui non sono esenti le mucose del tratto gastro-enterico (soprattutto in sede oro-nasale ed ano-genitale), la coroide oculare e le leptomeningi.

Secondo i dati GLOBOCAN 2022, il numero globale di nuovi casi di melanoma cutaneo è di 331.722, il tasso di incidenza standardizzato per età ASR (Age-Standardized Rate World per 100.000) è di circa 3,2 per 100.000 persone a livello mondiale ed il numero di decessi è di 58.667 casi annui.

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono attualmente nel mondo interessano le popolazioni di Oceania (ASR pari a 29,8), Nord America (ASR=16,3) ed Europa (ASR=10,4), seguiti da America Latina e Caraibi (ASR=2,4), Africa (ASR=0,90) e Asia con (ASR=0,40).

Tabella 1: Age-Standardized Rate (World) per 100.000, Incidence, Both sexes, in 2022.

Melanoma of Skin.



In Europa è attualmente la quinta neoplasia per incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne mentre in Italia si attesta al settimo posto per incidenza e sedicesimo per mortalità con 12.700 nuove diagnosi nel 2022 ed un trend di incidenza in crescita costante sia negli uomini (+4,4% per anno) che nelle donne (+3,1% per anno) [1]. Particolare attenzione viene rivolta ad uomini e donne di età inferiore ai 50 anni in quanto il melanoma cutaneo rappresenta rispettivamente la seconda e la terza neoplasia più frequente, confermandosi una delle neoplasie più temibili nella popolazione giovane, dato che oltre il 50% delle diagnosi coinvolge soggetti di età inferiore ai 60 anni.

Nel nostro Paese si osserva una notevole variabilità geografica con tendenza decrescente da Nord a Sud: nel Sud Italia si registrano tassi di incidenza fino a due volte più bassi rispetto al Centro-Nord [2]. Ciò è probabilmente legato al diverso fenotipo cutaneo della popolazione italiana, poiché gli individui con fenotipo caucasico, tipico del Nord Italia, hanno un più alto rischio di ustionarsi a causa di una sintesi meno efficiente di melanina rispetto alla popolazione con fenotipo mediterraneo. Sapendo che il numero di ustioni è uno dei fattori di rischio più rilevanti per questa neoplasia, tale ipotesi potrebbe spiegarne l'eterogenea distribuzione geografica.

Se da un lato l'aumento dei tassi di incidenza del melanoma cutaneo può essere ricondotto sia ad una crescente consapevolezza dei rischi associati all'esposizione solare e dunque ad una maggiore attenzione della popolazione nei confronti di comportamenti preventivi, sia al perfezionamento di tecniche diagnostiche nell'individuare lesioni neoplastiche in fase iniziale; dall'altro gli incrementi seppur lievi della mortalità testimoniano che il melanoma cutaneo è effettivamente aumentato nella popolazione mondiale con una rilevante quota di nuove diagnosi (tra il 50 e il 72%) appartenenti alla categoria dei melanomi "sottili" o "thin" (< 1mm) [3]

Uno studio multicentrico su 18 registri tumori europei durante il periodo 1995-2012, il cui database copriva una popolazione di 117 milioni di abitanti europei con circa 415.000 lesioni cutanee, ha registrato un incremento costante e continuo per tutti gli istotipi noti con un significativo incremento delle lesioni invasive, guidate principalmente dai melanomi sottili o "thin" (+10% maschi; +6,2% femmine) [4]. Dati altrettanto rilevanti sono emersi dalla Norvegia, in cui l'incidenza dei T1 è

aumentata con un APC (Annual Percentual Change) del 4,6% negli uomini e del 3,2% nelle donne con un incremento ripido dal 2004-2005 fino al 2019 [5], e dalla Svezia in cui l'incidenza dei melanomi *thin* ha raggiunto un picco intorno al 2013-2016 nei giovani adulti per poi stabilizzarsi, suggerendo un effetto delle campagne di prevenzione primaria [6].

In linea con i dati europei, anche il Registro Tumori Toscano [7] ha analizzato la distribuzione dei casi di melanoma cutaneo nel periodo 1985-2017, registrando 6002 nuove diagnosi, di cui il 63,9% (3834) sono classificati come "*thin*" (con spessore di Breslow < 1mm). Classificando la popolazione in base ad età al momento della diagnosi e al sesso, si è constatato che la percentuale di melanomi cutanei con spessore ≤ 1 mm, 1-4mm e > 4 mm alla diagnosi era rispettivamente del 62,1%, 27,9% e 10,0% tra gli uomini e del 65,1%, 26,8% e 7,3% tra le donne.

In particolare, per i melanomi "*thin*", l'APC (Annual Percentage Changes) è stato pari a +8,3%, +7,8% e +10,3% (per soggetti di età <40, 40-64 e ≥ 65 anni alla diagnosi) tra gli uomini, costantemente al di sopra dei valori calcolati tra le donne (+6,0%, +6,6% e +8,0%, rispettivamente). Lo spessore mediano di Breslow è diminuito significativamente nel tempo in entrambi i sessi per i melanomi con spessore ≤ 1 mm e 1-4 mm, mentre non si è osservata alcuna tendenza temporale significativa nello spessore mediano dei melanomi >4 mm alla diagnosi. Ciò potrebbe essere spiegato dal miglioramento delle tecniche diagnostiche.

Tabella 2: Numero di casi di melanoma cutaneo incidente tra entrambi i sessi, tasso di incidenza standardizzato (con intervalli di confidenza al 95%, CI) e variazioni percentuali annuali (APC) in diversi periodi, stratificati per fascia d'età. Toscana, Italia centrale, 1985-2017.

Age group	Melanoma cases (N)	Standardized incidence rate	95% CI	Trend 1		Trend 2	
				Years	APC	Years	APC ^(a)
<40 years							
≤1 mm	731	3.9	(3.6 - 4.2)	1985-2017	+ 6.7%		
>1-4 mm	227	1.2	(1.1 - 1.4)	1985-2017	+ 2.9%		
>4 mm	36	0.2	(0.1 - 0.3)	1985-2004	+ 11.4%	2004-2017	- 11.7%
40-64 years							
≤1 mm	1,903	14.5	(13.8 - 15.1)	1985-2017	+ 7.3%		
>1-4 mm	727	5.5	(5.1 - 6.0)	1985-2017	+ 1.8%		
>4 mm	153	1.2	(1.0 - 1.4)	1985-2017	ns		
≥65 years							
≤1 mm	1,200	14.9	(14.1 - 15.8)	1985-2017	+ 9.3%		
>1-4 mm	694	8.5	(7.9 - 9.2)	1985-2017	+ 3.2%		
>4 mm	331	4.0	(3.6 - 4.5)	1985-2005	+ 5.6%	2005-2017	- 7.1%
All ages							
≤1 mm	3,834	9.6	(9.3 - 9.9)	1985-2009	+ 9.9%	2009-2017	+ 3.0%
>1-4 mm	1,648	4.1	(3.9 - 4.3)	1985-2017	+ 2.4%		
>4 mm	520	1.3	(1.2 - 1.4)	1985-2007	+ 4.7%	2006-2017	ns

In Italia la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di melanoma è dell'88% per gli uomini e del 91% per le donne [2], ma come, per molte altre neoplasie, anche la prognosi del melanoma dipende dallo stadio di presentazione della malattia.

In generale, il tasso di sopravvivenza diminuisce drasticamente con l'aumento dello spessore di Breslow: la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è del 95,3% per i melanomi "thin" ≤1mm, del 75,7% per lesioni di dimensioni tra 1–4mm e del 40,6% per lesioni >4 mm.

Inoltre, la sopravvivenza è stata costantemente migliore tra le donne rispetto agli uomini, con un divario tra i sessi maggiore per i melanomi >1–4 mm (a 5 anni dalla

diagnosi: 71,4% vs. 79,9%) rispetto ai melanomi più sottili (≤ 1 mm: 93,3% vs. 97,0%) e più spessi (>4 mm: 38,9% vs. 42,8%).

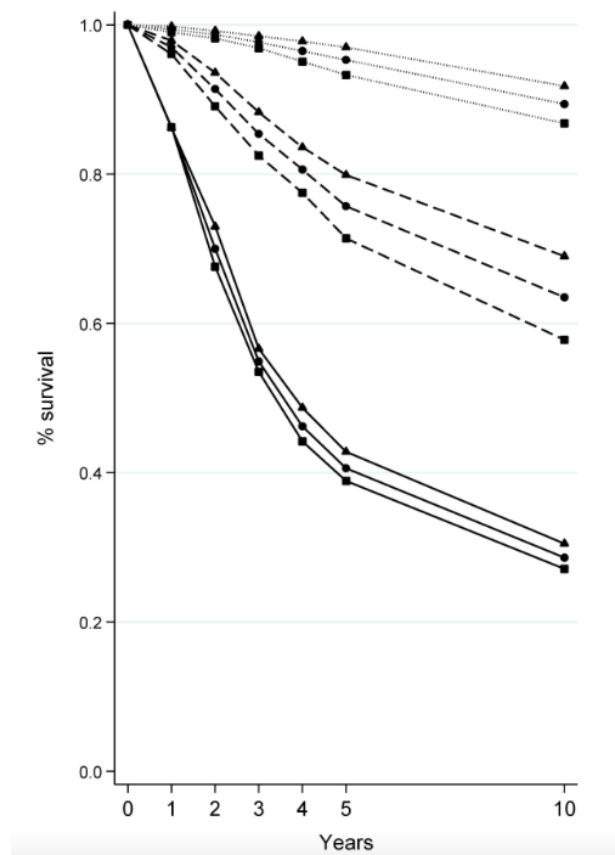
È emerso un chiaro andamento, evidente in entrambi i sessi, secondo cui il contributo delle lesioni di spessore $>1-4$ mm al numero totale di decessi tra i pazienti con melanoma è diminuito nel tempo (dal 59,7% e 59,6% nel 1985–1990 al 40,8% e 44,7% nel 2011–2017 rispettivamente tra maschi e femmine), mentre è stata osservata una tendenza opposta per i melanomi di spessore superiore a 4 mm (dal 28,4% e 21,3% nel 1985–1990 al 44,7% e 42,1% nel 2011–2017 rispettivamente tra maschi e femmine) [Tabella 3] [7].

Tabella 3: Sopravvivenza a 1, 2, 3, 4, 5 e 10 anni dalla diagnosi di melanoma cutaneo in base al sesso e allo spessore di Breslow alla diagnosi. Toscana, Italia centrale, 1985-2017.

Sono stati inclusi solo i melanomi cutanei con spessore di Breslow noto alla diagnosi.

Sesso: ■ maschi; ▲ femmine; ● entrambi i sessi combinati.

Spessore di Breslow alla diagnosi: <1 mm; --- $1-4$ mm; — >4 mm.



Pur vantando una prognosi eccellente, con un tasso di sopravvivenza specifica per melanoma (MSS, Melanoma-Specific Survival) a 5 anni pari al 99% nei T1a (<0,8mm, non ulcerato) e al 97% nei T1b (0,8-1,0mm ± ulcerazione) [8], i melanomi *thin* contribuiscono in modo significativo alla mortalità complessiva per melanoma a causa della loro elevata prevalenza, tanto che lo studio australiano di Lo et Al. del 2025 [3] stima che circa il 25% dei decessi per melanoma a livello mondiale sia attribuibile a tumori T1. Da un punto di vista epidemiologico tale discrepanza è stata soprannominata il “paradosso del carico di mortalità”: se si considerano i numeri assoluti, i T1 generano molti decessi per la loro elevata prevalenza ma, se si considera il rischio individuale, sono la categoria di melanomi meno letali.

Un altro aspetto che caratterizza i melanomi *thin* è il pattern temporale della mortalità dato che la maggior parte dei decessi causati dai T1 avviene tra 5 e 20 anni dalla diagnosi (solo il 29,3% dei pazienti T1 muore entro 5 anni dalla diagnosi) e non si raggiunge un plateau di mortalità melanoma-specifica nemmeno dopo 30 anni, a differenza dei melanomi *thick* (T4 >4mm) in cui la mortalità è massima nei primi 5 anni con un plateau dopo 20 anni [3]. Ciò implica che sia opportuno monitorare i pazienti con melanomi *thin* per un periodo di almeno dieci anni, in modo tale da poter rilevare al più presto un cambiamento dello stato di malattia.

In conclusione, ciò che emerge è l'esigenza di mantenere alta l'attenzione pubblica riguardo tale neoplasia, incoraggiando comportamenti preventivi nei confronti dell'esposizione al sole, promuovendo screening dermatologici annuali.

Solo attraverso tali strategie è possibile garantire una diagnosi precoce di malattia ed un approccio terapeutico mirato e poco invasivo, riducendo l'impatto assistenziale complessivo e le sequele psicofisiche per il paziente oncologico.

2.2) FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

FATTORI DI RISCHIO

Numerose evidenze epidemiologiche e cliniche hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un melanoma è strettamente correlato a fattori genetici (endogeni), come il fototipo e numero e grandezza dei nevi, familiarità, e a fattori ambientali (esogeni), tra cui l'esposizione in maniera sporadica ed intensa ai raggi UV.

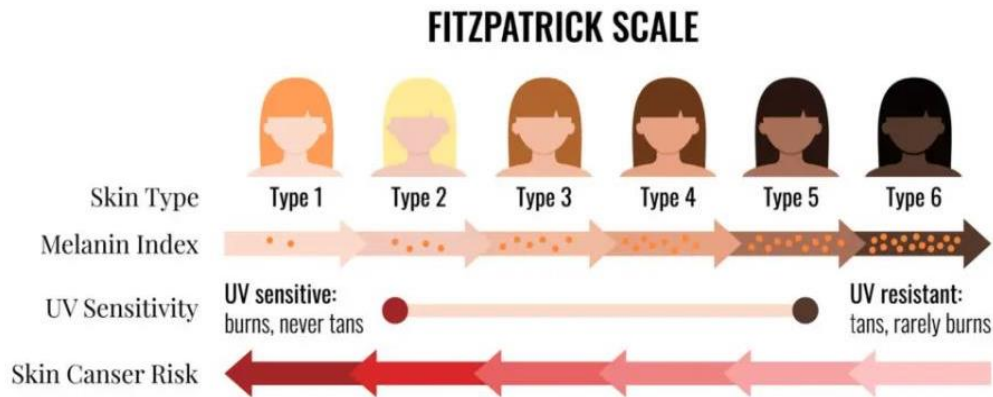
Fattori genetici o endogeni

Pigmentazione cutanea

Il fenotipo cutaneo è un determinante fondamentale del rischio di sviluppare melanoma cutaneo. È comunemente risaputo che i soggetti con pelle chiara, capelli rossi o biondi ed occhi verdi o azzurri non si abbronzano mai e si bruciano più facilmente, a differenza dei soggetti con pelle, occhi e capelli scuri. È documentato che alcune caratteristiche morfologiche - come la pelle chiara, i capelli rossi o biondi e gli occhi verdi o azzurri - si associano ad una ridotta risposta melanogenetica. Una volta esposti ai raggi solari, i soggetti con questo fenotipo, che clinicamente definiamo “chiaro”, producono una quantità minore di melanina per cui hanno un maggior rischio di subire i danni indotti dai raggi UV, accumulare mutazioni nel DNA delle cellule melanocitarie e sviluppare un melanoma cutaneo.

La scala di Fitzpatrick è un indicatore utile nella pratica clinica per classificare i fenotipi cutanei e stimare quindi il rischio di sviluppare patologie dovute all'esposizione solare. In particolare, il fototipo 1 (pelle molto chiara, si scotta sempre, non si abbronzano mai) e il fototipo 2 (pelle chiara, si scotta spesso, si abbronzano poco) sono i più associati al rischio di sviluppare melanoma. Rispetto al fenotipo 4 (pelle olivastria, raramente si scotta, si abbronzano facilmente), il rischio relativo di melanoma per il fototipo 1 è di 2,09 (IC 95%: 1,67-2,58), mentre per il fototipo 2 è di 1,84 (IC 95%:1,43-2,36) [9].

Anche le iperpigmentazioni acquisite (macchie solari o lentigo solari) segnalano una storia di esposizione solare e di vulnerabilità ai raggi UV per cui sono considerate un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di melanoma cutaneo, in particolare per il sottotipo lentigo maligna.



Nevi

I nevi melanocitici sono lesioni ipertrofiche benigne del melanocita.

Sono distinti da un punto di vista eziologico in congeniti ed acquisiti e da un punto di vista istologico in nevo giunzionale, composto o intradermico a seconda che la proliferazione melanocitaria si trovi rispettivamente a livello della giunzione dermo-epidermica, sia a livello giunzionale sia dermico, soltanto a livello dermico.

I *nevi acquisiti* insorgono in genere entro i 20-25 anni, sono presenti nel 90% della popolazione, soprattutto nei fototipi 2-3. Dal punto di vista clinico sono piccole macule o papule, pianeggianti o leggermente rilevate, di forma rotonda/ovalare con limiti netti e pressochè simmetrici, mediamente di dimensioni comprese tra 4-5mm, fino a 1cm.

Il rischio di sviluppare melanoma aumenta in maniera proporzionale al numero totale di nevi: soggetti con più di 100 nevi presentano un rischio relativo fino a 7 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. [2]

I *nevi congeniti* sono presenti alla nascita o insorgono generalmente entro il 3-5° mese di vita. Dal punto di vista clinico sono nevi discromici con base pigmentata con macchie isolate nel contesto della lesione. In genere è un nevo giunzionale ma nel tempo può coinvolgere anche annessi cutanei, derma profondo e sottocute.

Sono classificati in base alle dimensioni in piccoli (<1,5cm), medi (1,5-20cm) e giganti (>20cm) in quanto correlano direttamente al rischio di sviluppare melanoma.

Se per nevi congeniti piccoli o medi il rischio assoluto di trasformazione maligna è basso, circa dello 0,3%, per i nevi giganti il rischio varia tra l'1,25 e il 10% [10] ed è pertanto consigliata una stretta sorveglianza clinica.

I *nevi displastici* sono nevi melanocitici con atipia clinica ed istologica che insorgono tra l'infanzia e la pubertà. Rappresentano sia una lesione pre-neoplastica, perché aumentano il rischio di progressione in melanoma sia una condizione pre-neoplastica, poiché predispongono il paziente a sviluppare un melanoma in altra sede.

Se da un punto di vista clinico ci si può orientare su caratteristiche quali margini irregolari, diametro >6mm, forma più ovalare che rotonda e variazione cromatica, all'esame istologico presenta proliferazione basale di melanociti atipici, atipia citologica lieve-moderata (cellule con aspetto epitelioido), fibrosi lamellare, neovascolarizzazione del derma, alterazione architetturale delle papille.

Il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo aumenta all'aumentare del numero di nevi displastici: soggetti con più di 5 nevi displastici hanno un rischio 11 volte più elevato rispetto alla popolazione generale [2].

Familiarità

Circa il 10% (8-12%) dei pazienti affetti da melanoma ha almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia o da tumore al pancreas (è associato dal punto di vista di suscettibilità genetica). A partire dallo studio di questi casi di melanoma familiare sono stati individuati due geni coinvolti nella via p16-CDK4/Rb che, se mutati, aumentano la predisposizione a sviluppare melanoma: *CDKN2A* e *CDK4*.

La mutazione di *CDKN2A* che codifica per l'oncosoppressore p16, inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti, e per p14ARF, un altro importante oncoinibitore, provoca la perdita di un controllo negativo del ciclo cellulare.

La mutazione di *CDK4*, più rara, provoca un'alterazione del sito d'interazione del target di p16, con analogo risultato sulla proliferazione cellulare.

Alterazioni del gene *CDKN2A* sono state osservate sia in pazienti affetti da melanoma familiare sia in soggetti con melanomi multipli, anche in assenza di storia familiare:

dall'11% nei casi di melanoma multiplo non associato a familiarità, al 44% in casi con melanoma multiplo e familiarità [11].

Fattori ambientali o esogeni

Esposizione al sole

L'esposizione alla radiazione solare è considerata il principale fattore di rischio del melanoma cutaneo, responsabile di circa il 75-95% dei casi nelle popolazioni caucasiche [12].

Ne sono prova la distribuzione globale del melanoma con maggior incidenza nei paesi con popolazioni a fototipo chiaro ed alta esposizione solare come Australia, Nuova Zelanda, Europa Settentrionale e Nord America [13]; la dimostrazione di lesioni del DNA indotte dai raggi UV nelle cellule melanocitiche.

Le modalità con cui l'esposizione al sole aumenta il rischio di melanoma non sono del tutto chiare anche se sembrano esserci due pattern differenti in base alla sede anatomica colpita: l'esposizione intermittente, dovuta ad esposizione ricreativa o a scottature, è associata a melanomi del tronco e degli arti inferiori, tipici di soggetti giovani con molti nevi; mentre l'esposizione cronica, ad esempio professionale, favorisce l'aumento di tumori della cute non melanomatosi, come il carcinoma spinocellulare e il carcinoma basocellulare [14], e con incidenza inferiore i melanomi di testa, collo e arti superiori in soggetti anziani e con pochi nevi [15].

Inoltre, il rischio di sviluppare un melanoma raddoppia in caso di scottature, soprattutto in età infantile e adolescenziale [16] e in caso di esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali (ad esempio lettini abbronzanti o lampade solari) prima dei 35 anni [2].

Esposizione a derivati del petrolio

Dalla letteratura scientifica dell'ultimo ventennio si stanno accumulando dati sempre più rilevanti riguardo la correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e sviluppo di melanoma, specialmente in sedi mai esposte al sole [17].

In Italia dati del progetto "Sentieri" dell'ISS-AIRTUM Working Group hanno

evidenziato un notevole aumento di incidenza del melanoma (+24% uomini e +14% donne) nella popolazione residente in aree limitrofe a fonti di emissione/rilascio di inquinanti ambientali prodotti da industrie chimiche, petrolchimiche e raffinerie, acciaierie, centrali elettriche, miniere e/o cave, aree portuali, discariche e inceneritori [18].

Tabella 4: Fattori di rischio associati a melanoma cutaneo. AIOM, Linee guida 2023

	Fattore di rischio	SRR
Presenza di nevi melanocitici	16-40 nevi comuni	RR: 1,47; 1,36-1,59
	41-60 nevi comuni	RR: 2,24; 1,90-2,64
	61-80 nevi comuni	RR: 3,26; 2,55-4,15
	81-100 nevi comuni	RR: 4,74; 3,44-6,53
	101-120 nevi comuni	RR: 6,89; 4,63-10,25
	1 nevo atipico	RR: 1,60; 1,38-1,85
	2 nevi atipici	RR: 2,56; 1,91-3,43
	3 nevi atipici	RR: 4,10; 2,64-6,35
	4 nevi atipici	RR: 6,55; 3,65-11,75
	5 nevi atipici	RR: 10,49; 5,05-21,76
	Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)	2%
Caratteristiche fenotipiche	Presenza di numerose lentiggini	RR: 2,10; 1,80-2,45
	Fototipo I	RR: 2,09; 1,67-2,58
	Colore rosso o chiaro di capelli	RR: 3,64; 2,56-5,37
	Occhi chiari	RR: 1,47; 1,28-1,69
	Pelle chiara	RR: 2,06; 1,68-2,52
Storia familiare o personale di melanoma, tumori cutanei non melanoma, lesioni cutanee premaligne	Storia familiare di melanoma	RR: 1,74; 1,41-2,14
	Pregresso melanoma in situ	SIR: 4,59; 4,37-4,82
	Pregresso melanoma invasivo	SIR: 5,42; 5,23-5,61
	Pregressi tumori cutanei non-melanoma e lesioni premaligne	RR: 4,28; 2,80-6,55
	Presenza di lentigo attiniche (danno attinico)	RR: 1,61; 1,31-1,99
Pattern di esposizione a radiazioni ultraviolette	Esposizione solare intensa e intermittente	RR: 1,20; 1,08-1,34
	Pregresse ustioni solari	RR: 2,02; 1,24-3,29
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali	RR: 1,87; 1,41-2,48
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali prima dei 35 anni	RR: 2,03; 1,73-2,37

SRR: rischio relativo riassuntivo; RR: rischio relativo (IC95%); SIR: rapporto standardizzato di incidenza (IC95%).

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Prevenzione primaria

La strategia di prevenzione primaria del melanoma cutaneo più efficace è la riduzione dell'esposizione cumulativa ed intensa ai raggi UV con comportamenti protettivi: evitare l'esposizione solare nelle ore di massima intensità (dalle 10 alle 14), indossare abbigliamento protettivo (ad esempio cappellini, occhiali da sole o indumenti nei fototipi più chiari), utilizzare quotidianamente creme solari con SPF>30 e protezione UVA/UVB su tutte le aree fotoesposte, evitare l'utilizzo di lettini abbronzanti e lampade solari, soprattutto prima dei 35 anni. Per quanto riguarda l'utilizzo di creme solari, sebbene il loro impiego per la prevenzione dei melanomi cutanei sia supportato da un solido rationale biologico, le evidenze scientifiche sono ancora lacunose. A tal proposito, disponiamo di un numero limitato di trial randomizzati, mentre gli studi clinici non randomizzati o retrospettivi mostrano risultati eterogenei e contraddittori, soprattutto a causa di fattori confondenti comportamentali [19]. Pertanto, l'uso di creme solari dovrebbe essere considerato parte di una strategia preventiva multimodale [20]. Adottare questi accorgimenti fin dalla nascita riduce drasticamente il rischio di scottature e di presentazione della neoplasia.

La *consulenza genetica* rappresenta una strategia di prevenzione primaria in soggetti che presentano una storia familiare o personale di melanomi cutanei.

Nonostante al momento non ci sia ancora una target therapy mirata contro le mutazioni di CDKN2A e CDK4, il test genetico permette di diagnosticare più precocemente i pazienti portatori di CDKN2A, aumentando l'aderenza ai comportamenti preventivi (fotoprotezione, autoesame) e identificando precocemente le neoplasie associate (melanoma cutaneo, carcinoma pancreatico, tumori delle guaine nervose e sarcomi) [21]. L'International Melanoma Genetics Consortium raccomanda la consulenza genetica in presenza di: 3 o più melanomi nello stesso individuo (melanomi primari multipli); 3 o più diagnosi di melanoma in famiglia (inclusi parenti di primo e secondo grado); 3 o più diagnosi di melanoma invasivo e/o carcinoma pancreatico nell'individuo o in famiglia.

Sulla base dello studio italiano MultiMEL del 2016 in Italia e in Francia è stata adottata la "Regola dei 2", che raccomanda il test genetico anche in presenza di soli 2 melanomi (inclusi i melanomi in situ), indipendentemente dalla storia familiare [11].

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si basa invece sulla diagnosi precoce attraverso l'autoesame regolare della cute e lo screening dermatologico mirato nei soggetti ad alto rischio, cioè con fototipo chiaro (Fitzpatrick 1-2), presenza di numerosi nevi tipici (>100) e atipici (5), storia familiare o personale di melanoma [22].

È fondamentale sottolineare come l'identificazione del melanoma in stadi iniziali, e soprattutto nelle forme sottili, ha consentito negli ultimi decenni ad un netto miglioramento della prognosi individuale e ad una significativa riduzione delle conseguenze cliniche, psicologiche e socioeconomiche associate alla malattia.

Intercettare la lesione prima che acquisisca un maggiore potenziale biologico di disseminazione significa limitare il ricorso a procedure diagnostico-terapeutiche più invasive, ridurre il rischio di progressione linfonodale e sistemica e, di conseguenza, contenere il burden oncologico a lungo termine sul paziente.

2.3) DIAGNOSI CLINICA E PATOLOGICA

Le fasi della diagnosi clinica si articolano in:

Anamnesi

Raccolta dettagliata di informazioni sul fototipo del soggetto, numero e tipo di nevi, storia familiare di melanomi e altre neoplasie, pattern di esposizione solare e scottature, uso di lettini abbronzanti.

In fase di valutazione è utile chiedere al paziente se ha notato nuovi nevi insorti di recente, in quanto è più comune per un melanoma presentarsi de novo piuttosto che evolvere da un nevo pre-esistente.

Esame obiettivo cutaneo

Si valutano mediante un'attenta ispezione tutta la cute e le mucose visibili, prestando particolare attenzione alle regioni inaccessibili all'autoanalisi come padiglione auricolare e regione retroauricolare, cuoio capelluto, congiuntiva oculare, mucosa orale, solco intergluteo e regione perianale, genitali, spazi interdigitali, pianta del piede e letto ungueale.

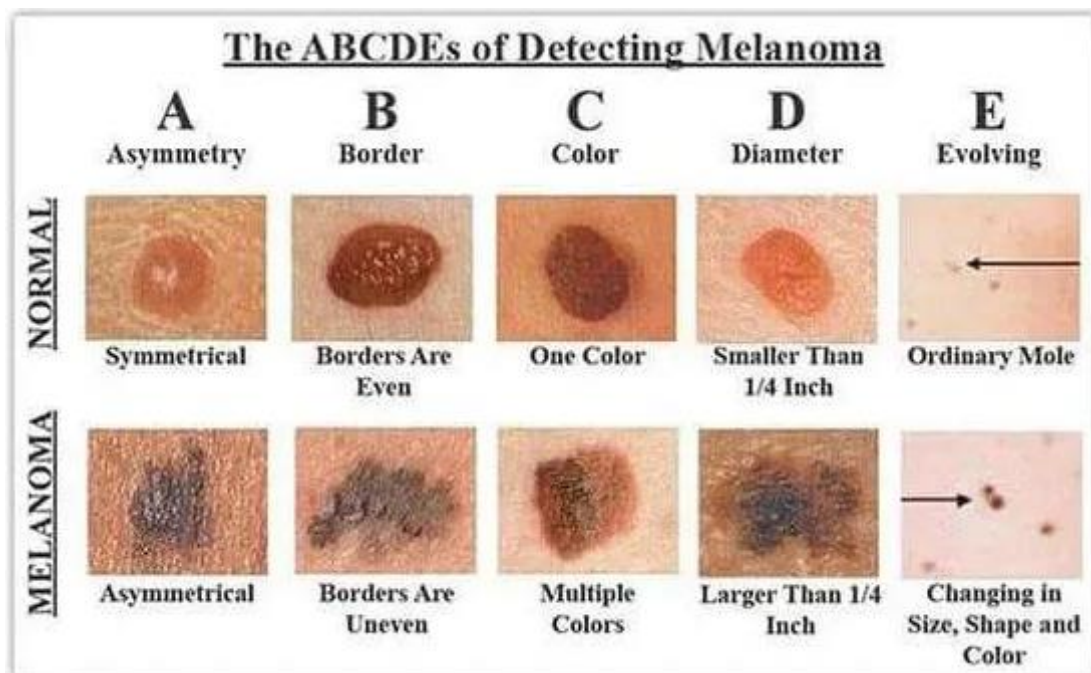
Per facilitare la pratica clinica ed uniformare i criteri diagnostici si utilizza la regola ABCDE, proposta dall'American Cancer Society, e la rilevazione del segno del "brutto anatroccolo". Il *segno del brutto anatroccolo* o "*ugly duckling sign*" si basa sulla visione a colpo d'occhio di un nevo diverso rispetto agli altri. La maggior parte dei nevi tipici di un individuo tende ad avere caratteristiche morfologiche simili, mentre il melanoma spesso si presenta come una lesione "*outlier*" rispetto al pattern personale dei nevi [23]. Secondo la *regola ABCDE* [24] invece è sufficiente uno di questi criteri per porre il sospetto:

- A) Asimmetria: dividendo idealmente il nevo tramite due linee perpendicolari si nota la non sovrapponibilità delle due metà;
- B) Bordi irregolari: i bordi sono frastagliati con digitazioni, protuberanze, indentature...
- C) Colore disomogeneo: può essere nero, uniforme o variegato con sfumature che

vanno dal grigio scuro, al marrone, al bluastro. Nella macchia possono essere presenti zone di cute normalmente pigmentata o un'area depigmentata più chiara. Esistono anche melanomi amelanotici (o acromici).

D) Dimensioni: superiori di 6mm, anche se il riconoscimento in fase precoce consente di rilevare lesioni anche più piccole.

E) Evolutività: modificazione delle quattro caratteristiche precedenti, avvenuta nell'arco di 6 mesi.



Essendo la diagnosi clinica e prevalentemente ispettiva, è molto condizionata dall'esperienza dell'osservatore con una sensibilità che varia tra il 50% e l'85% [25]. Al fine di incrementare l'accuratezza della visita medica ed evitare un potenziale falso negativo, si raccomanda l'uso del dermatoscopio combinato ad un'attenta anamnesi ed esame clinico in soggetti con lesioni cutanee sospette [2]. Il dermatoscopio permette di vedere le caratteristiche morfologiche degli strati superficiali della cute (dal corneo fino al derma superficiale), non altrimenti apprezzabili ad occhio nudo [26]: alcuni parametri dermatoscopici come la presenza di reticolo pigmentario, globuli marroni, strie radiali o presenza di pseudopodi sono più caratteristici di lesione melanocitaria, mentre altri sono presenti anche in lesioni cutanee non melanocitarie.

Nessuno di questi parametri è così specifico da consentire la diagnosi ma possono notevolmente contribuire al miglioramento diagnostico.

Conferma diagnostica mediante biopsia

Tutte le lesioni pigmentate cutanee clinicamente e/o dermoscopicamente sospette per melanoma devono essere sottoposte a valutazione istopatologica.

L'approccio diagnostico di prima scelta è la biopsia chirurgica escissionale, procedura che prevede l'asportazione completa della lesione con margini di cute sana non superiore ai 3mm. La biopsia escissionale garantisce la rimozione dell'intera lesione, riduce il rischio di recidiva locale e preserva il corretto drenaggio linfatico, requisito fondamentale qualora sia indicata la re-escissione della lesione e l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella. Proprio a tale scopo, la losanga di tessuto esciso dovrebbe essere orientata longitudinalmente o assialmente alle estremità in modo che sia parallela rispetto alla rete linfatica sottostante.

I margini della lesione non devono superare i 3mm in quanto è maggiormente associato ad un aumento del rischio di falsi negativi al linfonodo sentinella. Margini più ampi potrebbero interrompere i canali linfatici che drenano dalla sede del tumore primitivo, alterare il pattern di drenaggio linfatico rendendo meno accurata l'identificazione del linfonodo sentinella corretto o compromettere la linfo-scintigrafia pre-operatoria che si basa proprio sull'iniezione del radiotracciante attorno al sito bioptico. Inoltre, renderebbero necessari dei margini di allargamento più ampi in un secondo momento con possibile necessità di procedure ricostruttive più invasive (lambi rotazionali o innesti) a cui si associano morbilità e costi ospedalieri aumentati [27].

Se la lesione interessa il volto, regioni palmari o plantari, area subungueale o l'orecchio o ha dimensioni considerevoli, la biopsia escissionale può risultare difficilmente praticabile, sia sotto il profilo estetico sia funzionale, potendo alterare il drenaggio linfatico locale. In tali casi è indicata la biopsia incisionale, anche mediante punch, eseguita a tutto spessore nel punto di massimo spessore della lesione, o la tecnica shaving che consiste nell'asportazione tangenziale della lesione fino al derma profondo.

2.4) FATTORI PROGNOSTICI E STADIAZIONE TNM

La diagnosi istopatologica si compone di una prima valutazione macroscopica in cui sono analizzate e descritte dimensioni; caratteristiche come forma, colore, configurazione (rilevata, scavata, ulcerata), bordi e margini (netti o frastagliati, piani o elevati), eventuale presenza di noduli satelliti e distanza dai margini di resezione.

Si passa poi alla valutazione istologica con particolare attenzione ai fattori prognostici.

Fattori prognostici

Istotipo

Istologicamente il melanoma è suddiviso in 5 istotipi secondo la Classificazione dei Tumori della Cute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO/IARC) [28]:

1) Melanoma piano o a diffusione superficiale (80%): è l'istotipo più frequente, maggiormente correlato all'esposizione solare intermittente e colpisce prevalentemente soggetti di mezza età. È caratterizzato da una lunga fase di crescita radiale intraepidermica che di norma consente una diagnosi relativamente precoce ed una buona prognosi.

2) Melanoma nodulare (15%): si caratterizza per una rapida crescita verticale fin dalle fasi iniziali con minima o assente componente radiale. Ciò comporta una diagnosi spesso tardiva con prognosi peggiore.

3) Melanoma lentigo maligna (4%): insorge tipicamente su cute cronicamente fotoesposta, soprattutto su collo e viso in persone anziane. Ha una progressione biologica lenta in quanto la fase di crescita orizzontale può durare anni.

4) Melanoma acrale lentiginoso: si localizza alle estremità (palmi delle mani, piante dei piedi e a livello ungueale) ed è indipendente dall'esposizione ai raggi UV. La sede atipica e la maggior incidenza in soggetti con fototipo scuro sono associati ad un ritardo diagnostico.

5) Melanoma desmoplastico: è una variante rara che colpisce prevalentemente zone fotoesposte, come testa e collo. Istologicamente è caratterizzato da abbondante stroma fibroso e spiccato neurotropismo. Clinicamente può essere descritto come un nevo poco

o non pigmentato, motivo per cui può essere confuso con lesioni cicatriziali. Ad oggi l'istotipo non è considerato un fattore prognostico indipendente [29].

Fase di crescita

Le modalità di crescita della neoplasia rappresentano un'importante informazione del referto istopatologico in quanto direttamente correlate all'aggressività biologica e alla prognosi. Si distinguono una fase di crescita radiale e una fase di crescita verticale.

La fase radiale o orizzontale è caratterizzata dalla proliferazione dei melanociti neoplastici all'interno dell'epidermide e della giunzione dermo-epidermica, con estensione laterale e potenziale metastatico minimo o assente.

La fase di crescita verticale ha come proprietà la "tumorigenicità" ovvero la capacità della neoplasia di infiltrare il derma in profondità e la "mitogenicità", la capacità della neoplasia di dividersi formando una massa in espansione [30].

La presenza e la precocità della fase di crescita verticale costituiscono un indicatore prognostico sfavorevole [31].

Spessore di Breslow

Lo spessore di Breslow è il fattore prognostico più importante nella stadiazione del melanoma primitivo, tanto che è il criterio con cui viene misurato il parametro T della stadiazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Rappresenta la profondità massima di invasione del tumore, partendo dallo strato granuloso dell'epidermide o dalla base di un'ulcerazione superficiale, fino alla cellula tumorale più in profondità nel derma, ovvero il punto di massima infiltrazione neoplastica.

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è anch'essa un criterio fondamentale nella stadiazione TNM in quanto permette un "upstaging" del parametro T: ogni categoria di T (T1-T4) viene suddivisa in "a", ovvero assenza di ulcerazione, e "b", presenza di ulcerazione. Ciò ha

l'obiettivo di riflettere il peggioramento della prognosi associato a questa caratteristica dato che un melanoma ulcerato viene trattato come se appartenesse alla categoria successiva [8]. Per essere definita tale è necessario osservare al microscopio la mancanza di epidermide a tutto spessore (compreso lo strato corneo), la presenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina e neutrofili), iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente in assenza di trauma in anamnesi [2].

Livello di Clark

Il livello di Clark descrive la profondità di invasione anatomica del melanoma in base agli strati cutanei interessati, distinguendo cinque livelli progressivi: invasione limitata all'epidermide (livello I), estensione al derma papillare (livello II), riempimento del derma papillare (livello III), infiltrazione del derma reticolare (livello IV) e coinvolgimento del tessuto sottocutaneo (livello V).

Attualmente il livello di Clark non viene più utilizzato nella stadiazione TNM a causa della sua minore accuratezza rispetto allo spessore di Breslow che fornisce invece una misura quantitativa continua e maggiormente correlata alla prognosi e per la riproducibilità limitata, legata alla variabilità anatomica dello spessore dermico nelle diverse sedi corporee e all'elevata soggettività inter-osservatore. Nonostante ciò, il livello di Clark conserva un potenziale ruolo prognostico nei melanomi *thin*: in questo sottogruppo, dove le differenze di spessore sono minime e il rischio metastatico complessivo è basso, un livello di Clark più elevato (IV–V) può individuare una maggiore capacità invasiva e un comportamento biologico più aggressivo.

Indice mitotico

Sebbene anche questo parametro sia stato escluso dalla stadiazione AJCC, la valutazione del numero di mitosi per millimetro quadrato di tessuto tumorale esprime in maniera diretta l'attività proliferativa del melanoma: si valuta a partire dalla regione con maggiore attività mitotica ("*hot spot*"), estendendo poi la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1mm² [2].

Anche l'indice mitotico mantiene un potenziale valore prognostico nei melanomi T1

thin: un'elevata attività mitotica può identificare lesioni biologicamente più aggressive, associate a un maggior rischio di coinvolgimento linfonodale e pertanto potrebbe essere considerato un buon fattore predittivo di positività del linfonodo sentinella.

Linfociti infiltranti il tumore

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (*TILs*) è espressione della risposta immunitaria dell'ospite nei confronti della neoplasia. I *TILs* sono valutati in base alla loro densità e distribuzione all'interno del tumore e sono classificati in modo semi-quantitativo in:

- *TILs* assenti: la mancanza di infiltrato linfocitario in stretto contatto con le cellule neoplastiche indica una risposta immunitaria inefficace o assente nei confronti del tumore. È pertanto associata ad un comportamento biologico più aggressivo e a prognosi sfavorevole.
- *TILs* “*non brisk*”: l'infiltrato linfocitario è presente ma discontinuo con distribuzione isolata, multifocale o segmentale. La risposta immunitaria è quindi parziale e incompleta ed ha un impatto prognostico intermedio.
- *TILs* “*brisk*”: l'infiltrato linfocitario è denso e diffuso nell'intera neoplasia o presente a livello del fronte di crescita dermo-epidermico. Questo pattern riflette una risposta immunitaria attiva ed efficace contro il tumore, ha migliori esiti clinici e minor rischio di metastatizzazione linfonodale.

Pertanto, tale parametro può contribuire a stratificare della prognosi e ad identificare precoce di pazienti maggiormente a rischio di metastasi linfonodali [32].

Regressione

Nel melanoma la regressione istopatologica è definita come il processo di sostituzione (segmentale o completo) delle cellule melanocitarie neoplastiche. La prima fase è caratterizzata dalla presenza di infiltrato infiammatorio mononucleare e neoangiogenesi mentre in fase avanzata la componente linfocitaria scompare, lasciando il posto a melanofagi e fenomeni di fibrosi dermica con obliterazione focale o diffusa della neoplasia [2].

La regressione nel melanoma è uno degli aspetti istopatologici più dibattuti sia in ambito prognostico sia per il ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella.

Da una parte, essendo il melanoma un tumore immunogenico forte, la regressione può essere considerata un marker di efficacia della risposta immunitaria nei confronti della neoplasia: alcuni studi affermano che la risposta T-mediata non soltanto si associa ad un ridotto rischio di progressione nodale ma anche ad un vantaggio in termini di sopravvivenza complessiva [33] e pertanto dovrebbe essere utilizzato come criterio per scegliere i pazienti candidabili alla biopsia del linfonodo sentinella [34].

Dall'altro lato, in particolare nei melanomi *thin* (T1), la regressione potrebbe determinare una sottostima del reale spessore di Breslow: nel caso in cui la porzione più profonda e biologicamente aggressiva del tumore sia andata incontro a regressione, il melanoma potrebbe apparire istologicamente sottile pur avendo avuto una maggiore capacità invasiva, con conseguente rischio di diffusione linfonodale non adeguatamente predetto dallo spessore residuo [35].

Per questo motivo le linee guida dell'AIOM 2023 raccomandano di indicare nel referto l'estensione della regressione come "assente" se inferiore al 75% o come "presente" se superiore al 75% e di considerare i soggetti con melanomi invasivi <1mm con regressione in fase tardiva/avanzata (non infiammatoria) come a maggior rischio di positività al linfonodo sentinella [2].

Microsatellitosi

La microsatellitosi è caratterizzata dalla presenza di metastasi microscopiche cutanee e/o sottocutanee, adiacenti o in profondità rispetto al melanoma primitivo.

Le micrometastasi non devono essere né in continuità con il melanoma primario né separate da fibrosi o infiltrato infiammatorio, altrimenti il pattern sarebbe caratteristico di regressione.

È un fattore prognostico molto sfavorevole in quanto identifica un processo di disseminazione intralinfatico precoce e si associa ad un elevato rischio di metastasi linfonodali e sistemiche. Nella classificazione AJCC la presenza di microsatelliti configura uno stadio clinico III, anche in assenza di linfonodi clinicamente apprezzabili o metastasi in transit [2].

Invasione linfovaskolare

L'invasione linfovaskolare indica la presenza di cellule tumorali all'interno di vasi linfatici o sanguigni peri o intra-tumorali. Sebbene non sia formalmente inclusa tra i criteri di stadiazione TNM, l'invasione linfovaskolare è considerata un importante fattore prognostico aggiuntivo ed un fattore predittivo di incremento del rischio di ricaduta a livello cutaneo e di coinvolgimento linfonodale locale [36].

Stadiazione

La stadiazione del melanoma cutaneo si basa sul sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8° edizione) che integra criteri clinici e istopatologici per fornire una classificazione quanto più dettagliata possibile, includendo lo spessore tumorale, l'ulcerazione della lesione, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza.

Il parametro *T* è rappresentato dallo spessore di Breslow, ovvero la misurazione dell'estensione in profondità del melanoma. Il parametro *T* è suddiviso in due categorie a seconda della assenza (*a*) o presenza (*b*) di ulcerazione della lesione primitiva.

In particolare lo stadio T1 è stato oggetto di revisione nell'8° edizione della stadiazione AJCC nel 2018 al fine di migliorare la stratificazione prognostica e la selezione dei pazienti più adatti a trarre beneficio dalla biopsia del linfonodo sentinella [37].

Le principali novità sono:

- Il cut off di T1 è stato fissato a 0,8mm: *T1a* è definito come un melanoma con spessore <0,8mm senza ulcerazione; *T1b* include invece melanomi con spessore compreso tra 0,8mm e 1mm con o senza ulcerazione e melanomi con spessore <0,8mm con ulcerazione.
- La distinzione tra T1a e T1b ad oggi si basa esclusivamente su spessore e ulcerazione della lesione, escludendo il tasso mitotico, precedentemente incluso, che rimane pur sempre un importante fattore prognostico.
- La misurazione dello spessore di Breslow deve essere riportata al decimo di mm (0,1mm) e non più al centesimo per assicurare maggiore precisione e uniformità nella stadiazione.

Il *parametro N* valuta il coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali, considerando il numero dei linfonodi interessati ed il loro grado di interessamento.

Anche in questo caso si distingue un parametro *a* e uno *b*: “*a*” identifica una malattia clinicamente occulta, identificata esclusivamente all’esame istologico, “*b*” una malattia clinicamente manifesta, con linfonodi aumentati di volume o con alterazioni morfologiche suggestive di infiltrazione metastatica.

Il *parametro M* identifica la presenza o l’assenza di metastasi a distanza e ne considera la sede anatomica. L’inclusione dei livelli sierici della lattato-deidrogenasi (LDH), enzima indicativo di elevato turnover cellulare, ipossia tissutale e necrosi, permette di valutare anche l’aggressività biologica della metastasi, rendendo la classificazione più accurata dal punto di vista prognostico.

Tabella 5: Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° edizione)

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
T1 ≤ 1,0 mm		
T1a	a < 0,8 mm	Assente
T1b	b < 0,8 mm	Presente
	0,8 - 1 mm	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
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

Categoria M	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
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

Tabella 6: Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8a 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
Qualsiasi T, Tis	N ≥ 1	M0	III
Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IV

Tabella 7: Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8a 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 o N2c	M0	IIC
T1a-b/T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a-b/T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0	IIC
T3b/T4a	Qualsiasi N \geq N1	M0	IIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Qualsiasi T, Tis	Qualsiasi N	M1	IV

Modello di refertazione del melanoma cutaneo primitivo

Le linee guida AIOM 2023 raccomandano di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri [2]:

- Parametri minimi obbligatori

1. Spessore secondo Breslow
2. Ulcerazione
3. Stato dei margini

- Parametri fortemente raccomandati

4. Tasso mitotico dermico (numero/mm²)
5. Microsatellitosi
6. Invasione linfovaskolare o perineurale
7. Sottotipo istologico
8. Regressione
9. Neurotropismo
10. Presenza di lesioni satelliti macroscopiche

3) TRATTAMENTO CHIRURGICO

3.1) TERAPIA CHIRURGICA DEMOLITIVA: ESCISSIONE PRIMARIA ED ALLARGAMENTO

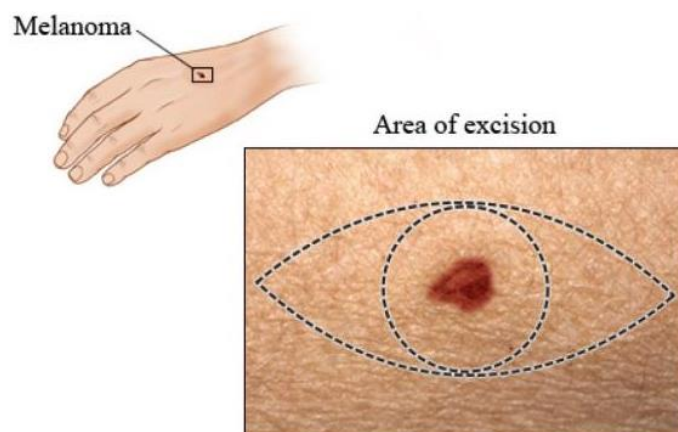
Escissione primaria

La radicalità dell'escissione tumorale rappresenta l'obiettivo cardine della chirurgia oncologica. È ampiamente dimostrato per la maggior parte delle neoplasie che una resezione chirurgica completa con margini istologicamente sani contribuisca significativamente al miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita del paziente.

Nel melanoma cutaneo, tale principio è stato progressivamente affinato attraverso studi randomizzati che hanno permesso di definire margini di resezione efficaci dal punto di vista oncologico ma al tempo stesso conservativi sul piano funzionale ed estetico.

Attualmente l'approccio chirurgico al melanoma è strutturato secondo un algoritmo standardizzato: il primo atto diagnostico-terapeutico è rappresentato dalla biopsia escissionale della lesione sospetta, che deve essere eseguita a tutto spessore, includendo epidermide, derma e tessuto sottocutaneo, con margini laterali ridotti (1–3 mm), al fine di consentire una corretta valutazione istopatologica senza alterare il drenaggio linfatico per un'eventuale successiva mappatura del linfonodo sentinella.

In profondità, la resezione deve estendersi fino al piano adiposo profondo, generalmente fino all'esposizione della fascia muscolare che viene preservata [38].



Il campione chirurgico viene quindi sottoposto ad esame istologico per caratterizzare la lesione secondo la stadiazione TNM e per pianificare il trattamento chirurgico successivo.

Allargamento dell'escissione primaria

L'allargamento dell'escissione primaria, anche detta *Wide Local Excision*, consiste in un secondo intervento chirurgico volto all'eradicazione completa della neoplasia al fine di ottenere margini istologicamente negativi e ridurre il rischio di recidiva locale. In seguito ad un referto biptico con presenza di margini positivi, la *Wide Local Excision* prevede l'asportazione di una losanga di cute comprendente la cicatrice biptica e una corona di tessuto macroscopicamente sano, la cui ampiezza è determinata in base allo spessore di Breslow del melanoma primitivo. In profondità, l'escissione deve includere il tessuto sottocutaneo fino alla fascia muscolare, senza necessità di reseccarla sistematicamente, salvo specifiche indicazioni anatomiche o oncologiche. Attualmente le linee guida internazionali National Comprehensive Cancer Network (NCNN, 2026), American Academy of Dermatology (AAD, 2019), American College of Surgeon (ACS, 2024) e The Medical Journal of Australia (2018) concordano all'unanimità nell'estendere i margini di escissione periferica della lesione primitiva in funzione dello spessore di Breslow, secondo quanto riportato nella Tabella 8.

Tabella 8: Margini periferici raccomandati

Tumor thickness	Recommended clinical margins^a
In situ	0.5–1.0 cm
≤1.00 mm	1.0 cm
1.01–2.00 mm	1–2 cm
2.01–4.00 mm	2.0 cm
≥4.01 mm	2.0 cm

Resezioni più ampie, un tempo considerate standard, sono state progressivamente abbandonate sulla base di studi randomizzati che hanno dimostrato come margini superiori ai 2 cm non determinino un miglioramento della sopravvivenza globale né una

riduzione significativa delle recidive, a fronte di un aumento della morbidità chirurgica e della complessità ricostruttiva: nello specifico la meta-analisi di Hanna et al. del 2021 [39] ha confermato l'assenza di differenze significative tra margini stretti ed ampi per recidiva locoregionale (RR:1,09 IC: 95% [0,98-1,22]), metastasi a distanza (RR:0,95), morte per qualsiasi causa (RR:1,00) e morte per melanoma (RR: 1,11); mentre margini ampi tra 2 e 5cm hanno aumentato significativamente la necessità di ricostruzione chirurgica complessa (RR:0,30; $p < 0,00001$ a favore dei margini stretti).

Al contrario, in sedi anatomiche particolari, quali il distretto cervico-facciale e le sedi acrali (aree digitali ed interdigitali, palmo della mano, pianta del piede) è accettabile adottare margini di resezione ridotti ad 1cm, bilanciando l'adeguatezza oncologica con la preservazione funzionale ed estetica e sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico al fine di poter intercettare un'eventuale recidiva [40].

Nei pazienti con *melanoma pT1a cN0 cM0*, (spessore di Breslow $< 0,8$ mm in assenza di ulcerazione e senza evidenza clinica o radiologica di metastasi linfonodali o a distanza), il rischio di disseminazione metastatica è estremamente basso, per cui la terapia chirurgica può considerarsi conclusa con l'escissione primaria e l'allargamento standard, seguita da un programma di follow-up clinico, senza indicazione routinaria alla biopsia del linfonodo sentinella [8].

Dato che proprio in questa categoria di pazienti l'allargamento standard potrebbe essere l'ultimo intervento terapeutico volto a garantire la radicalità oncologica è interessante notare che nella letteratura internazionale non vi è unanimità riguardo l'ampiezza dei margini raccomandati. Le linee guida europee (EADO/EDF/EORTC) mantengono una posizione di cautela, riflettendo una tendenza conservativa che non esclude il margine di 2 cm in determinati contesti clinici; al contrario, le principali società scientifiche anglosassoni, tra cui l'NCCN americano, le linee guida australiane (Cancer Council) e le raccomandazioni inglesi (NICE), concordano nel ritenere ampiamente sufficiente un margine di 1 cm.

Nonostante la precauzione di non escludere dei margini più ampi di escissione in situazioni cliniche particolari, il trattamento chirurgico del melanoma sta seguendo il percorso di de-escalation già applicato nella chirurgia senologica: fare meno quando è possibile, per trattare meglio. A tal proposito uno studio retrospettivo italiano condotto

dalla Fondazione IRCSS (Istituto Nazionale dei Tumori di Milano) ha confrontato l'utilizzo di margini di 5mm e 10mm in pazienti con pT1a in sedi vicine a strutture critiche come volto e cuoio capelluto, non riscontrando differenze significative né in mortalità-melanoma specifica né in recidiva locale [41].

3.2) BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

Nel melanoma cutaneo una quota non trascurabile di pazienti clinicamente *N0* può presentare micrometastasi linfonodali occulte, non evidenziabili all'esame obiettivo né all'imaging di routine. Il melanoma è un tumore ad elevato linfotropismo e soprattutto nelle fasi iniziali la diffusione metastatica segue la via linfatica con progressione sequenziale: le cellule tumorali migrano dal sito primitivo ai linfonodi loco-regionali, per poi diffondersi successivamente a distanza [42].

Secondo questo principio, il primo linfonodo che riceve il drenaggio linfatico dal sito primitivo di malattia è definito "*linfonodo sentinella*" e rappresenta la prima barriera anatomica e biologica alla disseminazione. È ragionevole supporre che la presenza o l'assenza di metastasi nel linfonodo sentinella rifletta in modo affidabile lo stato dell'intero bacino linfonodale regionale: un linfonodo sentinella istologicamente negativo rende altamente improbabile il coinvolgimento degli altri linfonodi, mentre la sua positività indica un aumentato rischio di disseminazione linfonodale e sistemica [43]. Alla luce di tali evidenze è emersa la necessità di sviluppare approcci chirurgici che garantissero la radicalità oncologica delle stazioni linfonodali.

Negli anni '70 l'approccio chirurgico standard per pazienti ad alto rischio di disseminazione linfonodale prevedeva la resezione del tumore primitivo combinata alla rimozione dei linfonodi tramite linfadenectomia elettiva della prima stazione linfonodale, detta *Complete Regional Lymph Node Dissection (CRLND)*.

In seguito, diversi studi prospettici e randomizzati valutarono l'impatto della CLND elettiva sulla sopravvivenza globale con risultati contrastanti: solo una minoranza dei pazienti sottoposti a CLND elettiva risultava effettivamente portatrice di metastasi linfonodali, con percentuali generalmente inferiori al 20%, evidenziando come la procedura fosse frequentemente eseguita in modo non selettivo [44] a fronte di una significativa morbidità chirurgica (linfedema cronico, complicanze di ferita chirurgica, sieromi, lesioni nervose e complicanze legate all'anestesia [45]).

Un ulteriore limite della CLND elettiva risiedeva nell'incertezza del reale bacino di drenaggio linfatico nei melanomi di tronco, capo e collo, dove il drenaggio è spesso differente da individuo ad individuo. Ciò comportava il rischio di effettuare dissezioni

incomplete o inappropriate, rischiando di non rimuovere la stazione linfonodale effettivamente coinvolta [46].

L'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) nei primi anni '90, descritta da Morton e collaboratori, ha segnato un cambiamento paradigmatico nella gestione del melanoma *cN0* [47]. La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) prevede la rimozione chirurgica selettiva ed esclusiva del primo linfonodo drenante la regione primitiva di malattia, individuato dalla linfo-scintigrafia pre-operatoria.

La linfo-scintigrafia preoperatoria si basa sull'iniezione intradermica o pericicatrizziale nel sito di escissione chirurgica primitiva di un tracciante radioattivo marcato, generalmente un nanocolloide con microaggregati di albumina marcato con Tecnezio-99m, ed uno colorato (con Isosolfato blu) che viene captato dai capillari linfatici e trasportato lungo le vie di drenaggio fisiologiche verso il primo linfonodo drenante la regione [46]. Il Tc-99 emette radiazioni gamma che vengono rilevate e registrate da una gamma-camera con una iniziale fase dinamica per visualizzare il percorso dei collettori linfatici e successivamente con immagini statiche per localizzare con precisione il o i linfonodi in cui il tracciante si accumula, individuando con precisione i linfonodi sentinella [48]. Questa metodica ha dimostrato che il drenaggio linfatico cutaneo è spesso variabile e non sempre prevedibile sulla base dell'anatomia classica, soprattutto nei melanomi di tronco, capo e collo, dove sono frequenti drenaggi multipli o verso stazioni linfonodali inattese [49]. Un ulteriore vantaggio della linfo-scintigrafia è la possibilità di identificare più linfonodi sentinella appartenenti a bacini linfonodali diversi, evenienza clinicamente rilevante per una corretta stadiazione della malattia [50]. Le informazioni ottenute vengono utilizzate per la marcatura cutanea preoperatoria della proiezione del linfonodo sentinella, facilitando l'accesso chirurgico e consentendo incisioni mirate e meno invasive possibili.

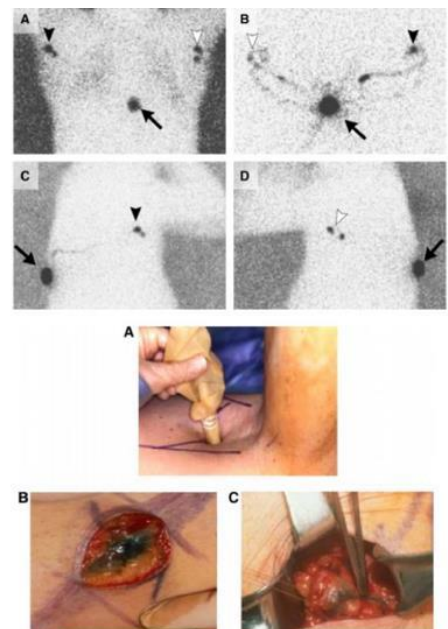
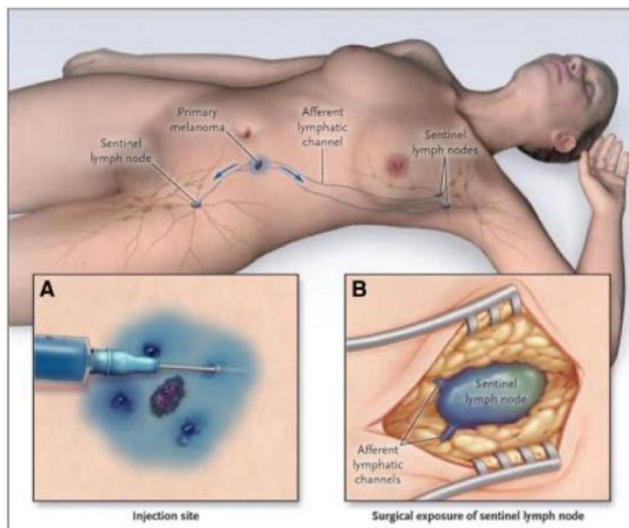
In sala operatoria, la linfo-scintigrafia preoperatoria viene integrata con l'utilizzo di una sonda gamma portatile, che rileva l'emissione del Tecnezio-99m e permette al chirurgo di localizzare con elevata precisione il linfonodo sentinella, talvolta in associazione ad un colorante vitale (*blue dye*). Il tracciante iniettato permette di visualizzare distintamente vasi linfatici e linfonodi durante la procedura chirurgica e, fino agli anni 2000, il dual-mapping veniva considerato la tecnica di riferimento in molti centri. Tuttavia, con il miglioramento della curva d'apprendimento e della performance

chirurgica, l'impiego del colorante è diventato di marginale rilevanza: come dimostrato da un'importante metanalisi, nei centri con elevata esperienza l'utilizzo del tracciante vitale non comporta un aumento della percentuale di successo della procedura di biopsia del linfonodo sentinella [51]. Di contro, il *blue-dye* può indurre reazioni allergiche ed effetti avversi nei pazienti esposti, per cui oggi il dual mapping viene riservato a casi selezionati.

Infine, il linfonodo sentinella viene analizzato da un punto di vista isto-patologico per ricercare la presenza di cellule melanocitarie tumorali.

Nel referto si raccomanda di riportare i seguenti parametri [27]:

- Metastasi: presente/i vs assente/i;
- Sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale, combinata, estesa confluyente o multifocale;
- Dimensione massima del focolaio metastatico maggiore;
- Numero di metastasi: 1, 2-5, 6-10, 11-20 e >20;
- Estensione extracapsulare: assente vs presente
- Presenza di cellule nevice: capsulari e/o trabecolari.



Implicazioni terapeutico-prognostiche

La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) consente una stadiazione linfonodale selettiva e personalizzata, basata sul mappaggio linfatico individuale del tumore primitivo, permette di identificare con elevata accuratezza il primo linfonodo drenante e di sottoporlo a un'analisi istologica approfondita, riducendo drasticamente il numero di dissezioni linfonodali inutili, migliorando il controllo loco-regionale nei pazienti con metastasi linfonodali occulte ed influenzando le raccomandazioni per terapia adiuvante, sorveglianza e frequenza del follow-up [52].

Lo stato del linfonodo sentinella è il più potente fattore prognostico indipendente nel melanoma cutaneo localizzato e la biopsia del linfonodo sentinella è attualmente la scelta terapeutica migliore per il controllo regionale della malattia, in quanto previene la recidiva nel bacino linfonodale regionale in circa l'80% dei pazienti con metastasi sentinella, pur essendo una procedura minimamente invasiva [53].

Gli studi randomizzati MSTL-I e MSLT-II [54] hanno dimostrato che, nei pazienti con linfonodo sentinella positivo, la dissezione linfonodale di completamento immediata (CLND) non determina un miglioramento della sopravvivenza rispetto ad una sorveglianza nodale attiva pur aumentando l'incidenza di linfedema (24,1%) nel gruppo trattato con CLND. Alla luce di tali evidenze, le linee guida NCCN raccomandano la sorveglianza attiva del bacino linfonodale con un'ecografia ogni 4 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni [27].

Mentre il rischio di recidiva nodale dopo una SLNB negativa è basso, mediamente del 3,4%, confermando un valore predittivo negativo complessivo del 96-97,5%, nel melanoma il tasso di falsi negativi si stima tra il 5 e il 21%.

Per cercare di ridurre il più possibile tale valore le raccomandazioni NCCN identificano interventi specifici per ciascuna fase della SLNB:

- Ottimizzazione della medicina nucleare: utilizzare la SPECT/CT come complemento alla linfoscintigrafia planare, specialmente per melanomi della testa/collo e della regione pelvica; eseguire l'imaging di tutti i bacini potenzialmente rilevanti, inclusi siti al di fuori dei bacini nodali riconosciuti (SLN ectopici/in-transit) e se la linfoscintigrafia

viene eseguita il giorno prima dell'intervento, utilizzare una dose più alta di radiotracciante e operare prima possibile il giorno successivo.

- Ottimizzazione chirurgica: eseguire la SLNB prima dell'allargamento per non alterare il drenaggio linfatico; utilizzare la doppia tecnica di localizzazione (radiotracciante + colorante vitale blu); escidere tutti i linfonodi con conta gamma >10% del SLN più caldo e/o colorati di blu; escidere anche i SLN in-transit (ectopici) identificati prossimalmente al bacino di drenaggio. Evitare quando possibile, di eseguire la SLNB dopo escissione ampia, lembi rotazionali o innesti cutanei, poiché l'accuratezza è ridotta.

- Ottimizzazione patologica: sottoporre l'intero linfonodo all'esame istologico; sezionare i linfonodi grandi a intervalli di 2 mm (*breadloafing*); utilizzare sempre l'immunoistochimica (IHC) in aggiunta all'H&E. Usare cautela nel refertare un SLN come positivo basandosi esclusivamente sull'IHC di rare cellule piccole senza atipia cito-morfologica.

Ottenere come risultato un falso negativo in questo setting rappresenta una criticità oncologica di estrema gravità in quanto preclude al paziente l'accesso precoce alle strategie terapeutiche adiuvanti (immunoterapia o target therapy) riservate a soggetti con metastasi regionali esponendolo ad una minore sopravvivenza libera da malattia.

Allo stesso tempo però la biopsia del linfonodo sentinella non è una procedura esente da complicanze che può essere effettuata a tappeto su tutti i pazienti con diagnosi di melanoma. Numerosi studi riportano che la percentuale di complicanze locali si attesta intorno al 10% dei casi con linfedema post-biopsia (6,3%), sieroma o ematoma (5,5%), infezione (4,6%), rischio di separazione di ferita (1,2%), reazione allergica al colorante (0,17%) [55].

Per tale motivo al fine di ottenere un migliore rapporto rischio/beneficio dalla SLNB è necessario selezionare accuratamente i pazienti da sottoporre a tale procedura.

Tabella 9: Correlazione tra SLNB, prognosi e sopravvivenza in funzione dello spessore di Breslow

Spessore di Breslow (AJCC 8 ^a ed.)	Categoria T	Probabilità SLN positivo	Implicazioni prognostiche e di sopravvivenza
< 0,8 mm non ulcerato	T1a	<5%	SLNB non raccomandata di routine; prognosi eccellente. Valore prognostico limitato dello stato del SLN.
< 0,8 mm ulcerato oppure 0,8–1,0 mm	T1b	5-10%	SLNB da considerare; SLN positivo associato a maggiore rischio di recidiva e peggiore melanoma-specific survival.
1,01–2,0 mm	T2	10-15%	SLNB raccomandata per stadiazione; SLN positivo fattore prognostico indipendente per DFS e MSS.
2,01–4,0 mm	T3	15-25%	Elevato rischio nodale; SLNB migliora la stratificazione prognostica e la disease-free survival.
> 4,0 mm	T4	25-40%	Alto rischio di metastasi linfonodali; SLN positivo associato a prognosi sfavorevole e ridotta melanoma-specific survival.

Le linee guida internazionali NCNN del 2026 e le raccomandazioni ASCO/SSO (2018) concordano nel non raccomandare routinariamente la SLNB nei *melanomi pT1a* (spessore di Breslow <0,8 mm in assenza di ulcerazione), in considerazione della bassa probabilità di positività di SLN (circa il 4,5%).

Al contrario, la procedura è fortemente raccomandata nei melanomi *pT1b* e *di stadio superiore*, la cui probabilità di ottenere un linfonodo sentinella positivo alla SLNB sembra perfino essere correlata allo spessore di Breslow. Si stima che la biopsia del linfonodo sentinella possa evitare l'evento recidiva in 7 pazienti su 100 con melanoma di spessore compreso tra 1,2 e 3,5 mm e in 12 pazienti su 100 con melanoma di spessore >3,5 mm [2].

Nonostante le raccomandazioni delle Linee guida, c'è ampio dibattito sull'esecuzione della SNLB nei pazienti con melanoma *thin pT1a*: se da una parte c'è chi sostiene che la SLNB sia una procedura a scarso rendimento diagnostico a causa della bassa percentuale di metastasi linfonodali (4,5%) e a fronte di morbilità intrinseche all'atto di dissezione elettiva; dall'altra c'è chi sostiene l'esigenza di delineare alcune caratteristiche ad alto rischio di progressione metastatica per poter selezionare in maniera più efficace i pazienti che ne trarrebbero un reale vantaggio.

Uno studio del Dipartimento di Chirurgia Plastica del Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) [56] afferma che selezionando i pazienti con melanoma pT1a con presenza di micrometastasi, la probabilità di ottenere un risultato positivo alla biopsia del linfonodo sentinella sale al 7,0% paragonandolo da un punto di vista prognostico-terapeutico ad un paziente con melanoma pT1b.

Analogamente uno studio multicentrico retrospettivo effettuato dall'Ospedale dell'Università della Pennsylvania [57] afferma infatti che i pazienti con melanoma *pT1aN0* con *SNLB negativa* hanno una Disease Specific Survival (DSS) a 55 anni pari al 99%, come riportato anche dall' 8° edizione del AJCC, ma pazienti con melanoma *pT1aN0* con *SNLB+* hanno una DSS pari al 90,7% ed un tasso di sopravvivenza libero da recidiva a 5 anni pari al 81%. Ciò sottolinea l'importanza di una minuziosa sorveglianza nei pazienti con melanoma pT1a con caratteristiche ad alto rischio (in questo studio età < 42 anni, mitosi > 2/mm², invasione linfovaskolare e localizzazione testa-collo), in quanto la scelta di non eseguire una SLNB, potrebbe contribuire alla percezione di una prognosi favorevole, aumentando quindi la probabilità di perdere tali pazienti al follow up.

Proprio in linea con quest'ultimo studio le linee guida NCCN 2026 hanno identificato un gruppo di *pT1a* con caratteristiche "*ad alto rischio*" in cui la SLNB dovrebbe essere discussa e considerata: lesioni T1a con Breslow > 0,5mm associate ad età > 42 anni, sede della lesione localizzata nel testa/collo, invasione linfovaskolare (LVI), indice mitotico ≥ 2/mm², regressione. Il rischio è additivo quando sono presenti più fattori avversi contemporaneamente, portando la probabilità di ottenere un linfonodo sentinella positiva attorno al 5-10% [27].

3.3) TERAPIA CHIRURGICA RICOSTRUTTIVA

Una volta definiti i criteri di escissione, le ampiezze dei margini di sicurezza e la corretta stadiazione diagnostico-terapeutica in base alle caratteristiche istopatologiche della lesione primitiva, la gestione chirurgica del melanoma si proietta verso una fase cruciale e complementare: la risoluzione del difetto residuo.

Se la *Wide Local Excision* e la biopsia del linfonodo sentinella hanno come obiettivo la radicalità oncologica dell'atto chirurgico, la chirurgia ricostruttiva si pone l'obiettivo di restaurare l'integrità cutanea, minimizzando gli esiti cicatriziali e preservando la funzionalità dei distretti anatomici coinvolti. Tale processo non è automatico, ma segue il principio metodologico della "*scala ricostruttiva*" ("*Reconstructive ladder*"), teorizzato da Gottlieb e Krieger e successivamente ampliato da Janis et Al. [58], che impone di prediligere la tecnica ricostruttiva più semplice ed efficace prima di approcciare soluzioni più complesse.

È compito del chirurgo plastico valutare in ogni situazione le seguenti caratteristiche:

- Dimensione e profondità del difetto;
- Sede anatomica e unità estetica coinvolta;
- Lassità cutanea circostante, fondamentale per definire la fattibilità di chiusure dirette o lembi locali;
- Composizione dei tessuti resecati (cute, sottocute, fascia);
- Comorbilità del paziente che possano inficiare la guarigione tissutale (diabete, fumo, terapia anticoagulante, obesità);
- Necessità di mobilizzazione precoce.

La scelta del timing ricostruttivo costituisce il fulcro del dibattito clinico attuale in quanto le evidenze scientifiche non indicano una superiorità sistematica tra la ricostruzione immediata e la ricostruzione differita: esiti estetici, funzionali, tassi d'infezione, complicanze chirurgiche e soddisfazione del paziente non differiscono in modo significativo in base al timing della riparazione [59].

La ricostruzione immediata rappresenta un'alternativa oncologicamente valida alla ricostruzione differita quando i margini sono prevedibilmente negativi (melanomi con bordi ben definiti, margini clinici >1 cm), in difetti piccoli e sedi meno critiche in cui

una chiusura primaria diretta è risolutiva e nei melanomi del distretto testa-collo [60]. Viene effettuata nella stessa seduta chirurgica, subito dopo la biopsia del linfonodo sentinella senza aspettarne l'esito istologico perché raramente la positività del linfonodo richiede uno svuotamento linfonodale radicale immediato. Così facendo si evita il rischio infettivo nel lasciare aperta una ferita e il periodo di deturpazione che ne consegue, si abbattano i costi sanitari (risparmio medio del 38,5%), e si garantiscono risultati estetici e funzionali imminenti [61].

Se l'allargamento è in una zona dove la radicalità oncologica è dubbia (es. volto) o la ricostruzione necessaria è complessa, si preferisce aspettare la conferma istologica della negatività dei margini e del linfonodo [27].

Chiusura primaria diretta

La chiusura primaria diretta consiste nel riavvicinare e suturare i margini della ferita subito dopo l'escissione, in modo da giustapporre i bordi cutanei e lasciare che la cicatrizzazione avvenga naturalmente nell'arco di poche ore. È la tecnica di prima scelta quando la lassità cutanea circostante è sufficiente per accostare i margini senza sottoporli ad una tensione eccessiva: solitamente ciò avviene in difetti di piccole dimensioni, nei melanomi di tronco, coscia e braccio prossimale [62].

Orientare correttamente la biopsia escissionale lungo le linee di tensione cutanea rilassata facilita enormemente la successiva chiusura primaria e minimizza la cicatrice. Le linee di tensione cutanea rilassata (RSTL) corrispondono macroscopicamente all'orientamento predominante delle fibre di collagene del derma e sono un riferimento nella pratica chirurgica moderna in quanto rappresentano le linee di minima tensione nella cute vivente a riposo. L'orientamento delle incisioni lungo le RSTL distribuisce la tensione in modo uniforme, permettendo una chiusura diretta anche con margini ampi (1-2cm), garantisce una migliore guarigione cutanea con cicatrici più sottili e meno visibili poiché sottoposte a minore tensione durante i movimenti con una notevole riduzione di complicanze quali deiscenza delle ferite, cicatrici allargate o ipertrofiche. In generale le linee di tensione cutanea rilassata sono trasversali negli arti e corrispondenti alle pieghe di flessione; orizzontali su dorso, addome e collo (parallele alle pieghe cervicali) e nel volto seguono le pieghe naturali e le rughe di espressione (ad

es. solco nasolabiale, pieghe frontali e periorbitali).

Nella chirurgia del melanoma l'orientamento dell'incisione lungo le linee di tensione cutanea rilassata è preferibile ma secondaria rispetto all'adeguatezza dei margini oncologici: le linee guida NCCN [27] specificano che i margini periferici possono essere modificati per considerazioni anatomiche e funzionali individuali ma non devono essere compromessi per motivi estetici. Nel corso delle escissioni primarie è inoltre necessario tenere in considerazione la direzione del drenaggio linfatico verso il bacino nodale per non interferire con l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.

Innesti cutanei (skin grafts)

Gli innesti cutanei rappresentano storicamente la tecnica ricostruttiva più utilizzata dopo l'escissione ampia del melanoma, soprattutto per i difetti degli arti inferiori in cui la scarsa lassità cutanea rende difficoltosa la chiusura primaria diretta.

Un innesto cutaneo è un segmento di cute completamente separato dal proprio apporto vascolare e trasferito su un letto ricevente da cui dipende interamente per la propria sopravvivenza. A differenza dei lembi che portano con sé il loro peduncolo vascolare, l'innesto cutaneo è un "trapianto libero" per cui è necessario che si stabilisca una connessione vascolare con il letto ricevente.

Un limite importante degli innesti cutanei sta infatti nell'incapacità di attecchire su tessuti scarsamente vascolarizzati come osso e tendine, nella necessità di immobilizzare il sito donatore con morbilità associata sia alla procedura che alla medicazione, ad un tasso di attecchimento incompleto non trascurabile ed una resa estetica spesso subottimale con difetto di contorno persistente e particolarmente evidente nelle sedi esposte.

L'innesto a spessore parziale (*Split Thickness Skin Graft - STSG*) comprende l'epidermide e una porzione variabile del derma. A seconda dello spessore si distingue ulteriormente in sottile (0,15-0,30mm), intermedio (0,30-0,45mm), spesso (0,45-0,60mm). Il prelievo si effettua o con dermatomo elettrico o manuale (lama di Hubby) che consente di ottenere innesti di spessore uniforme e grandi dimensioni.

I siti donatori più comuni sono la coscia anterolaterale, il gluteo e il braccio.

Il vantaggio di tale tecnica sta proprio nel poter prelevare ampie porzioni di tessuto che possono essere ulteriormente espanse con la tecnica di “meshatura”: dopo aver prelevato l’innesto, lo si perfora seguendo un pattern a rete in modo da aumentarne la superficie e consentire il drenaggio di eventuali ematomi o sieromi sottostanti. Per questo motivo è indicato in lesioni di ampie dimensioni localizzati nel tronco o negli arti.

A differenza dell’innesto a tutto spessore, qui la guarigione del sito donatore avviene per riepitelizzazione a partire dagli annessi cutanei residui nel derma, il processo impiega generalmente 2-3 settimane, può essere doloroso e lasciare una cicatrice evidente con compromissione della mobilità dell’arto utilizzato come sito donatore. La resa estetica è inferiore anche nella sede dell’innesto poiché questo può contrarsi e assumere un aspetto lucido e discromico con difetti di contorno [62].

Nella chirurgia del melanoma l’innesto a spessore parziale ha un tasso di attecchimento completo del 32% al primo controllo con una percentuale media di presa dell’80% dei casi e una percentuale di perdita totale nel 6% [63].

L’innesto a tutto spessore (*Full Thickness Skin Graft – FTSG*) comprende l’epidermide e l’intero spessore del derma, inclusi follicoli piliferi, ghiandole sebacee e sudoripare. Il prelievo si effettua con bisturi mediante escissione ellittica della cute donatrice successivamente chiusa per sutura diretta e ciò limita la dimensione massima dell’innesto. I siti donatori più comuni sono la regione retroauricolare e preauricolare (per il volto), regione sopraclaveare, inguinale, piega del gomito e cute sovrastante il linfonodo sentinella.

L’attecchimento è più difficile rispetto all’innesto a spessore parziale per il maggior spessore e la maggiore richiesta metabolica ma, rispetto a quest’ultimo, ha una resa estetica nettamente superiore: minor contrattura secondaria, miglior corrispondenza di colore e texture, miglior contorno e conservazione degli annessi cutanei [64].

Per questo motivo è indicato nelle lesioni del volto, soprattutto in sede periorbitale e nasale, nel dorso della mano e nell’avambraccio distale.

Nella chirurgia del melanoma l’innesto a tutto spessore ha un tasso di attecchimento completo del 65% al primo controllo con una percentuale media di presa del 88% e una percentuale di perdita totale del 5% [63]. Il tasso di successo complessivo può

raggiungere l'89,6% nel caso in cui si effettui un innesto FTSG ritardato (*delayed FTSG*): è necessario attendere 2-3 settimane per avere un risultato ottimale [65]. Un'opzione innovativa nella gestione del timing chirurgico consiste nel prelievo dell'innesto a tutto spessore (FTSG) dalla cute sovrastante il linfonodo sentinella durante la SLNB simultanea, eliminando una terza ferita chirurgica e riducendo notevolmente la morbilità del sito donatore. Tale tecnica è stata approvata nel "American Journal of Surgery" del 2002 [66] e confermata anche da altri gruppi [67] con risultati favorevoli: ha un tasso mediano di presa dell'88% con risultati estetici eccellenti e senza aumento delle recidive peri-innesto (5% vs 10% STSG).

Sostituti dermici

I sostituti dermici sono biomateriali progettati per replicare la struttura e la funzione del derma cutaneo, fornendo uno scaffold (impalcatura) tridimensionale che guidi la rigenerazione tissutale del derma. Hanno il ruolo di indirizzare i meccanismi di infiltrazione cellulare, neoangiogenesi e deposito di nuove fibre collagene ("neoderma") evitando che il processo di guarigione provochi fibrosi e contrazione cicatriziale, come avviene più di frequente negli innesti, e restituendo come risultato estetico finale una cute con tridimensionalità, spessore ed elasticità [68].

L'utilizzo dei sostituti dermici nella chirurgia ricostruttiva delle neoplasie cutanee trova come indicazione elettiva gli scenari clinici complessi in cui la perdita di sostanza interessa aree anatomicamente critiche con scarsa lassità cutanea o l'esposizione di strutture scarsamente irrorate, come periestio, peritoneo e strutture vascolari, che non garantirebbero il giusto apporto vascolare all'innesto cutaneo tradizionale [69].

Tra i vantaggi di tale procedura vi è sicuramente la facilità con cui è possibile rimuovere il sostituto dal letto della ferita nel caso in cui siano necessarie ulteriori escissioni, solitamente per esito istologico positivo dei margini o per necessità di monitorare il fondo della ferita.

I limiti di utilizzo comprendono l'elevato costo dei materiali biologici, la gestione meticolosa delle medicazioni al fine di prevenire infezioni e soprattutto un letto ricevente privo di residui necrotici o contaminazioni batteriche in quanto potrebbero provocare il fallimento del processo di integrazione della matrice [70].

Attualmente per le ricostruzioni complesse in due tempi si utilizza Integra®, un sostituto dermico bilaminare composto da uno strato di matrice di collagene bovino e condroitina solfato ed uno strato esterno di silicone semipermeabile. Tradizionalmente richiede una procedura in due tempi: in seguito al posizionamento della matrice si attendono circa 3 settimane per la vascolarizzazione del neoderma, si rimuove poi lo strato di silicone e si applica un innesto a spessore parziale sottile. Risultati ottimali si ottengono in casi complessi che richiedono stabilità e protezione del letto della ferita, come nel caso di un difetto nel cuoio capelluto con periostio rimosso.

Nel caso in cui invece si voglia minimizzare il trauma chirurgico e massimizzare l'elasticità cutanea in aree esteticamente o funzionalmente sensibili, è consigliato *Matriderm*®, un sostituto dermico monolaminare composto da collagene bovino ed elastina. I tempi di guarigione inferiori di circa 4 settimane rispetto ad Integra e la procedura di impianto in un unico tempo [71] lo rendono una valida alternativa in situazioni cliniche a basso rischio di positività dei margini in cui si vuole ridurre la morbilità associata all'intervento chirurgico.

Lembi

Nonostante i notevoli miglioramenti nell'impiego di innesti cutanei e sostituti dermici, il lembo rimane il gold standard nella chirurgia ricostruttiva post-melanoma, prediligendo i lembi locali fasciocutanei ed i lembi pedunculati in difetti più complessi degli arti inferiori.

Il lembo, essendo trasferito con il proprio peduncolo vascolare, garantisce una sopravvivenza del tessuto pressoché ottimale ed una guarigione più rapida poiché viene meno il rischio di necrosi in letti non ottimali.

Con lembo si definisce una porzione di tessuto (cute, sottocute, fascia, muscolo o osso) che viene trasferita da un'area donatrice ad un'area ricevente mantenendo una propria vascolarizzazione autonoma, detta peduncolo vascolare. Ciò garantisce una maggiore percentuale di successo nel coprire difetti cutanei anche localizzati in aree scarsamente vascolarizzate [69].

I lembi possono essere classificati secondo diversi criteri [72]:

- In base alla composizione tessutale:
 - Cutanei: composti solo da cute e derma.
 - Fascio-cutanei: includono la fascia profonda, migliorando l'apporto ematico grazie alla presenza dei vasi perforanti.
 - Mio-cutanei: includono una porzione di muscolo, utili per colmare ampi deficit di volume o fornire una base molto vascolarizzata.
 - Osteo-cutanei: comprendono anche una porzione di osso (es. lembo di fibula per ricostruzioni mandibolari).
- In base alla vicinanza
 - Locali: prelevati da zone immediatamente adiacenti al difetto. Sono i più usati nel melanoma perché garantiscono una perfetta affinità di colore e spessore [73].
 - Regionali: prelevati dalla stessa area anatomica ma non adiacenti (es. lembo di pettorale per il collo).
 - A distanza: prelevati da aree lontane (es. lembo dall'addome per la mano).
- In base al movimento
 - Di avanzamento: il tessuto viene fatto scorrere linearmente verso il difetto.
 - Di rotazione: il lembo ruota attorno a un perno (pivot) per coprire una lesione adiacente di forma semicircolare.
 - Di trasposizione: il lembo viene sollevato e "scavalca" una porzione di tessuto sano per raggiungere il difetto (es. lembo a Z o lembo romboide di Limberg) [72].
- In base al tipo di vascolarizzazione
 - Randomizzati: la vascolarizzazione deriva dal plesso dermico e sottodermico, senza un vaso arterioso principale identificato.
 - Assiali: il lembo è centrato su un'arteria e una vena specifiche e note (es. arteria temporale superficiale).
 - Liberi: il lembo viene completamente staccato dal corpo; i suoi vasi vengono tagliati e poi ricollegati tramite microchirurgia ai vasi dell'area ricevente.

Dal punto di vista estetico e funzionale i lembi regionali utilizzano tessuti adiacenti al difetto con stesse caratteristiche di colore, consistenza, spessore, distribuzione pilifera e

resistenza alla trazione, garantendo così un mimetismo cicatriziale superiore rispetto alla discromia tipica degli innesti. L'utilizzo dei lembi locali soprattutto nella ricostruzione di difetti nel volto rispetta il principio delle “*unità estetiche*”: il volto viene concettualmente scomposto in aree anatomiche delimitate da solchi naturali e accumulate dalle stesse proprietà tissutali, come spessore, lassità e tipo di annessi cutanei. Seguendo questa suddivisione è possibile eseguire ricostruzioni tecnicamente definite “*like-to-like*” (simile con simile), ovvero rispettando e preservando le proprietà del tessuto di origine, con notevole guadagno estetico e funzionale [74].

Inoltre la ricostruzione viene completata in un unico tempo chirurgico, evitando la necessità di una seconda procedura, riducendo i costi sanitari complessivi e il disagio psicologico del paziente legato a medicazioni prolungate o alla gestione di dispositivi sintetici esposti [70].

Nel trattamento del melanoma la tipologia di lembo regionale maggiormente utilizzata è il lembo “*keystone*”, un lembo fasciocutaneo a isola basato su un apporto ematico multi-perforante proveniente dal letto muscolare sottostante e mantenuto integro nel sollevamento con un orientamento longitudinale, parallelo al difetto. È stato descritto da Behan nel 2003 ed è attualmente considerato la tecnica di riferimento per la ricostruzione di difetti medio-ampi da melanomi dell'arto inferiore secondo il “Sydney Melanoma Unit” [75].

Il grande limite di questa tecnica sta nella necessità di garantire la radicalità oncologica del letto della ferita prima di effettuare la ricostruzione o si incorre nel rischio di “occultare il campo operatorio”: un lembo è un tessuto spesso e vascolarizzato che può mascherare visivamente e palpatariamente [76] eventuali residui tumorali o recidive locali precoci, rendendo tardiva e complessa la diagnosi di fallimento chirurgico [69]. Inoltre, un'eventuale successiva escissione sarebbe molto demolitiva perché il sollevamento di un lembo locale comporta un esteso scollamento dei piani tissutali adiacenti, con il rischio di contaminare aree originariamente sane con cellule neoplastiche (“*seeding*” tumorale) [72]. L'utilizzo dei lembi è controindicato quando i margini di resezione appaiono macroscopicamente dubbi, in presenza di varianti istologiche ad alta aggressività o crescita infiltrante (come il melanoma desmoplastico) che richiedono la conferma istologica definitiva prima della chiusura [77]. In tali

scenari, la prudenza oncologica impone di optare per medicazioni avanzate, sostituti dermici o innesti cutanei sottili, che consentono un monitoraggio diretto e continuo del letto della ferita senza precludere futuri interventi di bonifica.

Un altro punto critico nell'esecuzione del lembo locale sta nella sua relazione con la biopsia del linfonodo sentinella. È imperativo che la biopsia del linfonodo sentinella sia eseguita prima di qualsiasi manovra ricostruttiva che comporti lo spostamento di lembi cutanei [27]: il sollevamento di un lembo può provocare l'interruzione dei vasi linfatici circostanti la lesione o può deviare il drenaggio linfatico naturale, rendendo inattendibile la mappatura scintigrafica per il rischio di un falso negativo o di identificare un linfonodo sentinella errato.

Pertanto la ricostruzione, indipendentemente che sia immediata o ritardata, rappresenta cronologicamente l'ultimo atto dell'iter chirurgico, dovendo sottostare alle necessità della stadiazione linfonodale e della radicalità dei margini.

4) PRESENTAZIONE DELLO STUDIO

Nei pazienti affetti da melanoma in stadio iniziale la corretta stadiazione loco-regionale costituisce un elemento fondamentale per indirizzare il successivo percorso terapeutico e per definire accuratamente la prognosi.

Se per la gestione locale della neoplasia, la sequenza *biopsia – escissione primaria – allargamento dei margini*, si è rivelata essere la procedura più corretta per garantire la radicalità chirurgica, per l'identificazione delle metastasi linfonodali occulte è tuttora oggetto di ampio dibattito l'utilizzo della biopsia del linfonodo sentinella (*Sentinel Lymph Node Biopsy*, SLNB) nei melanomi *pT1a* (spessore di Breslow < 0,8mm e assenza di ulcerazione). Sebbene le attuali linee guida internazionali tendano a non raccomandare di routine la SLNB nei pazienti affetti da melanomi *pT1a*, poiché ritenuti a prognosi generalmente favorevole, l'evidenza di una quota non trascurabile di casi con coinvolgimento linfonodale subclinico suggerisce cautela nell'escludere a priori l'esecuzione di tale procedura diagnostica. La mancata identificazione di metastasi occulte potrebbe infatti tradursi in una sottostadiazione della malattia, compromettendo la completezza del percorso diagnostico e la definizione di una strategia terapeutica oncologicamente adeguata.

Alla luce di queste considerazioni, il presente progetto di studio si pone l'obiettivo di analizzare in maniera retrospettiva l'attuale orientamento chirurgico del melanoma cutaneo *pT1a* presso la Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

Lo scopo primario della proposta di studio consiste nel determinare la frequenza di positività del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da melanoma *pT1a* sottoposti alla procedura, per poter definire la reale frequenza di metastasi linfonodali occulte in una popolazione generalmente considerata "a basso rischio" di progressione linfonodale. L'obiettivo secondario della proposta di studio è rappresentato dall'analisi dei principali fattori clinici, demografici ed istopatologici potenzialmente associati alla positività del linfonodo sentinella, valutandone il ruolo predittivo e la loro utilità come criteri per migliorare la selezione dei pazienti candidabili alla procedura. Attraverso questa analisi, la proposta di studio si propone di contribuire al dibattito scientifico attuale sulle raccomandazioni all'esecuzione della SLNB nei melanomi *pT1a*, fornendo dati in grado

di supportare decisioni cliniche più consapevoli ed una gestione terapeutica sempre più orientata verso il paziente (*tailored therapy*).

Ulteriore finalità della proposta di studio consiste nel verificare la coerenza dell'attuale pratica clinico-chirurgica con le principali linee guida internazionali e con il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) adottato dall'Azienda Ospedaliera delle Marche [78], con particolare attenzione ai criteri utilizzati per selezionare i pazienti da sottoporre alla procedura ed identificando eventuali criticità decisionali migliorabili con nuovi parametri di standardizzazione.

Lo studio è strutturato nelle seguenti fasi:

- 1) Identificazione della popolazione in studio, revisionando in maniera retrospettiva i pazienti con diagnosi istologica di melanoma cutaneo *pT1a* sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella presso il centro di riferimento;
- 2) Creazione del database clinico attraverso raccolta e anonimizzazione dei dati provenienti dai sistemi informatici ospedalieri con registrazione delle principali caratteristiche della popolazione analizzata;
- 3) Raccolta delle caratteristiche cliniche ed istopatologiche della lesione primaria, comprendendo sede anatomica, spessore di Breslow, indice mitotico, numero di mitosi, livello di Clark ed ulteriori parametri prognostici rilevanti;
- 4) Analisi dell'esito della biopsia del linfonodo sentinella, valutando la presenza o l'assenza del coinvolgimento metastatico linfonodale;
- 5) Stratificazione dei pazienti in relazione alle caratteristiche clinico-patologiche della neoplasia, confrontando tra soggetti con linfonodo sentinella positivo e negativo;
- 6) Valutazione dell'associazione tra i fattori di rischio selezionati e la positività linfonodale, al fine di identificare possibili fattori predittivi indipendenti di metastatizzazione occulta;
- 7) Confronto dell'approccio terapeutico adottato con le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali, con particolare attenzione alle indicazioni riguardanti la SLNB nei melanomi *pT1a*;
- 8) Analisi statistica dei dati.

5) MATERIALI E METODI

5.1) SELEZIONE DEI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E RACCOLTA DATI

L'identificazione della popolazione in studio è stata effettuata mediante la revisione retrospettiva delle cartelle cliniche cartacee, dei registri operatori ospedalieri e dei referti istopatologici mediante i sistemi informatici aziendali *Ormaweb* e *Galileo*, includendo tutti i pazienti con diagnosi clinica ed istologica di melanoma cutaneo *pT1a*, giunti all'osservazione della Clinica di Chirurgia Plastica presso l'Azienda Ospedaliera delle Marche nel periodo compreso tra gennaio 2018 e dicembre 2025.

Ormaweb rappresenta il gestionale ospedaliero dedicato alla registrazione delle informazioni cliniche e chirurgiche di tutti i pazienti trattati presso il centro di riferimento, e per poter estrarre dal database la popolazione di nostro interesse, abbiamo prima effettuato una scrematura per anno, inserendo appunto il periodo compreso tra gennaio 2018 e dicembre 2025, e poi per diagnosi di melanoma cutaneo mediante specifici codici diagnostici (ICD-9):

- ICD-9 172.0: Melanoma maligno della cute del labbro;
- ICD-9 172.1: Melanoma maligno della cute della palpebra, incluso canto;
- ICD-9 172.2: Melanoma maligno della cute dell'orecchio e del condotto uditivo esterno;
- ICD-9 172.3: Melanoma maligno di altre parti del viso;
- ICD-9 172.4: Melanoma maligno della cute del cuoio capelluto e del collo;
- ICD-9 172.5: Melanoma maligno della cute del tronco;
- ICD-9 172.6: Melanoma maligno della cute dell'arto superiore, inclusa la spalla;
- ICD-9 172.7: Melanoma maligno della cute dell'arto inferiore, inclusa anca;
- ICD-9 172.8: Melanoma maligno della cute con sedi continue/sovrapposte;
- ICD-9 172.9: Melanoma maligno della cute, sede non specificata.

Per essere più precisi nell'identificazione preliminare della popolazione abbiamo incluso anche i pazienti con "anamnesi personale di melanoma maligno cutaneo", contrassegnati con il codice V10.82.

Partendo da un numero complessivo di 407 pazienti trattati presso il nostro Centro di riferimento, utilizzando *Ormaweb* è stato possibile identificare i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per diagnosi di melanoma, ovvero 86 pazienti, raccogliendone i principali dati clinici e procedurali associati: ID paziente, età (anni), sesso, BMI, sede del melanoma, lato corporeo (destra o sinistra), data in cui è stata effettuata la SLNB, numero di linfonodi asportato, esito della biopsia del linfonodo sentinella (positivo/negativo), numero di linfonodi sentinella positivi, dimensioni della metastasi del SLN, sede linfonodale, presenza di recidiva linfonodale (si/no), recidiva locale (si/no), recidiva in transit (si/no), metastasi a distanza (si/no), follow up (mesi). Successivamente abbiamo utilizzato *Galileo*, archivio informatizzato dei referti anatomo-patologici aziendali, per reperire e verificare i referti istologici relativi sia alla lesione primaria sia alla biopsia del linfonodo sentinella. Per i casi antecedenti al 2020, anno in cui si è iniziato ad utilizzare Galileo presso il nostro centro di riferimento, l'acquisizione dei dati istologici è stata integrata mediante consultazione della documentazione clinica cartacea archiviata.

Grazie al referto istologico della lesione stadiale mediante biopsia abbiamo individuato i pazienti affetti da melanoma con stadio *pT1a* e ne abbiamo raccolto le caratteristiche istopatologiche: sottotipo istologico, spessore di Breslow (dimensioni in mm e categoria), livello di Clark, ulcerazione (si/no), numero di mitosi per mm², percentuale di regressione, presenza di linfociti infiltranti il tumore TILs (si/no), microsatellitosi (si/no), fase di crescita verticale (si/no), infiltrazione perineurale e linfovaskolare (si/no), mutazioni di BRAF, NRAS, TERT.

5.2) CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

La selezione dei partecipanti è stata effettuata applicando specifici criteri di inclusione ed esclusione.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti trattati nel periodo temporale definito dalla proposta di studio, con diagnosi istologica confermata di melanoma primitivo in stadio *pT1a*, con disponibilità del referto istologico completo della lesione primaria e della biopsia del linfonodo sentinella, nonché con disponibilità minima dei dati clinico-anatomopatologici necessari all'analisi.

Sono stati esclusi i pazienti affetti da melanoma leptomeningeo, da melanoma di origine ignota o da melanomi multipli sincroni, con presenza di metastasi linfonodali clinicamente o radiologicamente evidenti al momento della diagnosi, con metastasi a distanza dalla diagnosi, con recidiva di malattia o malattia persistente. Sono stati esclusi anche i casi caratterizzati da dati clinici o anatomo-patologici incompleti o non verificabili e i soggetti che abbiano espresso opposizione documentata all'utilizzo dei propri dati sanitari per finalità di ricerca.

Tabella 10: Criteri di inclusione ed esclusione

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Età \geq 18 anni	Melanoma in situ
Diagnosi istologica di melanoma cutaneo invasivo pT1a secondo AJCC VIII edizione	Melanoma pT1b o superiore
Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) eseguita presso Ospedali Azienda Universitario-Ospedaliera delle Marche	Melanoma mucosale
Melanoma primitivo cutaneo	Melanoma oculare/uveale
Disponibilità del referto istologico completo del melanoma primitivo	Melanoma leptomeningeo
Disponibilità del referto istologico completo del linfonodo sentinella	Melanoma di origine ignota
Disponibilità minima dei dati clinico-anatomopatologici necessari all'analisi	Presenza di metastasi linfonodali clinicamente/radiologicamente evidenti alla diagnosi
Pazienti trattati nel periodo temporale definito dal protocollo	Presenza di metastasi a distanza alla diagnosi
	Recidiva di melanoma o malattia persistente
	Melanomi multipli sincroni
	Dati clinici o anatomopatologici incompleti/non verificabili
	Opposizione documentata all'utilizzo dei dati sanitari per finalità di ricerca

Una volta identificata la popolazione eleggibile, sarà costruito un database elettronico dedicato, all'interno del quale saranno registrati in maniera sistematica il codice identificativo anonimo del paziente, le caratteristiche demografiche, cliniche, istopatologiche, molecolari, chirurgiche e di follow-up.

Prima dell'analisi statistica, il database sarà sottoposto a controllo di completezza, coerenza interna e qualità del dato, verificando in particolare la congruenza tra numero di linfonodi sentinella positivi ed esito complessivo della SLNB.

5.3) VARIABILI RACCOLTE

Le variabili raccolte saranno organizzate in diverse categorie in relazione alla loro natura e alla loro potenziale rilevanza rispetto all'outcome primario dello studio, rappresentato dalla positività del linfonodo sentinella.

Variabili demografiche e cliniche

Saranno raccolte le principali caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, comprendenti età al momento della diagnosi, sesso e indice di massa corporea, espresso come BMI. Tali variabili consentiranno di descrivere la popolazione in studio e di valutare eventuali differenze tra pazienti con linfonodo sentinella positivo e pazienti con linfonodo sentinella negativo.

Saranno inoltre registrate la sede anatomica del melanoma e il lato corporeo interessato. La sede della lesione sarà classificata secondo categorie anatomiche predefinite, quali testa-collo, tronco, arto superiore, arto inferiore, sede acrale o altra sede. La localizzazione della lesione rappresenta una variabile di interesse clinico, poiché può influenzare sia il drenaggio linfatico sia la complessità della procedura di identificazione del linfonodo sentinella.

Variabili istopatologiche della lesione primaria

Per ciascun paziente saranno raccolte le principali caratteristiche istopatologiche del melanoma primitivo. In particolare, saranno registrati il sottotipo istologico, lo spessore di Breslow espresso in millimetri, la categoria di Breslow, il livello di Clark, la presenza o assenza di ulcerazione, il numero di mitosi per mm², la presenza di regressione istologica, la percentuale di regressione, la presenza e il pattern dei linfociti infiltranti il tumore, l'eventuale invasione linfovaskolare, la microsatellitosi e la presenza di fase di crescita verticale.

Lo spessore di Breslow rappresenterà una delle variabili istopatologiche principali. Pur trattandosi di una popolazione limitata ai melanomi *pT1a*, definiti da Breslow < 0,8 mm e assenza di ulcerazione, lo spessore tumorale sarà considerato sia come variabile

continua, espressa in millimetri, sia come variabile categoriale. Le categorie di Breslow potranno essere definite come $\leq 0,40$ mm, 0,41–0,59 mm, 0,60–0,79 mm e 0,80 mm, al fine di valutare se, anche all'interno della categoria *pT1a*, valori più elevati di spessore siano associati a maggiore probabilità di positività linfonodale.

L'ulcerazione sarà raccolta principalmente come variabile di verifica della corretta eleggibilità dei pazienti, poiché la presenza di ulcerazione non è compatibile con la definizione di melanoma *pT1a*.

Analogamente, le informazioni relative a microsatellitosi, invasione linfovaskolare e fase di crescita verticale saranno registrate quando disponibili, in quanto potenziali indicatori di comportamento biologico più aggressivo.

La variabile *TILs*, relativa ai linfociti infiltranti il tumore, sarà preferibilmente codificata secondo le categorie riportate nel referto istologico, distinguendo tra “assenti”, “non-brisk” e “brisk”, qualora tale informazione sia disponibile. In alternativa, nei casi in cui il referto non permetta una classificazione dettagliata, la variabile potrà essere ricondotta a una codifica binaria “presenza/assenza”.

Variabili molecolari

Quando disponibili, saranno raccolte le informazioni relative allo stato mutazionale di BRAF, NRAS e TERT. Tali variabili saranno codificate come “mutato”, “wild type” o “non testato”.

La raccolta di questi dati avrà finalità prevalentemente descrittiva ed esplorativa, poiché non tutti i pazienti potrebbero essere stati sottoposti ad analisi molecolare, soprattutto nei casi diagnosticati negli anni meno recenti.

Variabili chirurgiche e linfonodali

Saranno raccolte le informazioni relative alla biopsia del linfonodo sentinella, comprendenti la data della procedura, il numero totale di linfonodi asportati, il numero di linfonodi sentinella positivi, l'esito complessivo della SLNB, la sede linfonodale e, quando disponibile, la dimensione della metastasi nel linfonodo sentinella espressa in millimetri.

L'esito della biopsia del linfonodo sentinella rappresenterà la variabile principale dello studio. La positività del linfonodo sentinella sarà definita come presenza di almeno un linfonodo sentinella metastatico tra quelli asportati. Pertanto, la variabile "SLN positivo" sarà codificata come "Sì" in presenza di almeno un linfonodo positivo e come "No" in assenza di coinvolgimento metastatico linfonodale.

Per garantire la coerenza interna del database, l'esito binario della SLNB sarà verificato rispetto al numero di linfonodi sentinella positivi. In particolare, i casi con numero di SLN positivi pari a zero dovranno risultare classificati come SLN negativi, mentre i casi con almeno un SLN positivo dovranno risultare classificati come SLN positivi.

Variabili di follow-up

Saranno infine raccolte le informazioni relative al follow-up clinico, comprendenti la durata del follow-up espressa in mesi e l'eventuale comparsa di recidiva linfonodale, recidiva locale, recidiva in-transit e metastasi a distanza. Qualora disponibile, sarà registrato anche il tempo intercorso tra la diagnosi e la prima recidiva.

Le variabili di follow-up saranno utilizzate per descrivere l'evoluzione clinica della popolazione in studio e, ove il numero di eventi lo consenta, per analisi esplorative sugli endpoint secondari. Sarà inoltre possibile definire una variabile composita di recidiva complessiva, o *any recurrence*, considerata positiva in presenza di almeno uno tra recidiva locale, recidiva linfonodale, recidiva in-transit o metastasi a distanza.

5.4) ENDPOINT DELLO STUDIO

L'endpoint primario dello studio sarà rappresentato dalla positività del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da melanoma cutaneo *pT1a* sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella presso la Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche.

La positività del linfonodo sentinella sarà definita come la presenza di metastasi melanoma-correlata in almeno un linfonodo sentinella asportato. Operativamente, l'endpoint sarà codificato come variabile dicotomica, distinguendo i pazienti con SLNB negativa dai pazienti con SLNB positiva. In particolare, un paziente sarà considerato

positivo in presenza di almeno un linfonodo sentinella metastatico all'esame istopatologico.

L'endpoint primario consentirà di calcolare la frequenza di positività del linfonodo sentinella nella popolazione inclusa nello studio, definita come il rapporto tra il numero di pazienti con SLNB positiva e il numero totale di pazienti con melanoma cutaneo *pT1a* sottoposti a SLNB. Tale impostazione è coerente con l'obiettivo principale dello studio, finalizzato a valutare l'incidenza di positività linfonodale nei pazienti *pT1a* sottoposti alla procedura nel periodo 2018–2025.

Gli endpoint secondari dello studio comprenderanno sia le variabili linfonodali e oncologiche di follow-up sia le principali caratteristiche cliniche ed isto-patologiche della lesione.

In particolare, come variabili linfonodali e oncologiche di follow-up saranno considerati:

- Numero di linfonodi sentinella positivi;
- Dimensione della metastasi linfonodale, se presente;
- Recidiva linfonodale;
- Recidiva locale;
- Recidiva in-transit;
- Metastasi a distanza;
- Durata del follow-up;
- Stato clinico all'ultimo follow-up, se disponibile.

Il numero di linfonodi sentinella positivi e la dimensione della metastasi linfonodale permetteranno di descrivere in modo più dettagliato il grado di coinvolgimento linfonodale nei pazienti con SLNB positiva.

Le variabili di follow-up saranno utilizzate per descrivere l'evoluzione clinica successiva alla procedura, con particolare attenzione alla comparsa di recidiva locale, linfonodale, in-transit o metastasi a distanza. Tali variabili saranno interpretate con finalità prevalentemente descrittiva ed esplorativa, considerando la natura retrospettiva dello studio e la prevedibile bassa frequenza degli eventi oncologici in una popolazione con melanoma *pT1a*.

Come ulteriore endpoint secondario, lo studio valuterà l'eventuale associazione tra la positività del linfonodo sentinella e le principali caratteristiche clinico-istopatologiche della lesione primaria, tra cui età, sesso, BMI, sede anatomica del melanoma, sottotipo istologico, spessore di Breslow, livello di Clark, indice mitotico, regressione, *TILs*, invasione linfovaskolare e perineurale, microsatellitosi e fase di crescita verticale. Questa analisi avrà lo scopo di individuare possibili fattori associati alla positività linfonodale e, qualora la numerosità campionaria lo consenta, potenziali predittori indipendenti mediante regressione logistica, come previsto dal protocollo dello studio.

5.5) GESTIONE DEI DATI E DATA CLEANING

Prima dell'analisi statistica, il database sarà sottoposto a un processo di controllo della qualità del dato, finalizzato a verificare completezza, coerenza interna e correttezza della codifica delle variabili raccolte. Tale fase avrà lo scopo di ridurre il rischio di errori di trascrizione, duplicazioni, incongruenze tra variabili correlate e classificazioni non omogenee.

In primo luogo, sarà verificata l'unicità del codice identificativo anonimo attribuito a ciascun paziente, al fine di evitare la presenza di duplicati. Nei casi in cui lo stesso paziente risulti presente più volte nel database, la documentazione clinica sarà rivalutata per distinguere eventuali registrazioni duplicate da procedure o eventi clinici differenti. Qualora non fosse possibile ricostruire in modo affidabile la sequenza degli eventi, il caso sarà considerato non adeguatamente verificabile.

Le variabili numeriche saranno controllate per identificare valori mancanti, valori fuori range o non plausibili. In particolare, saranno verificati età, BMI, spessore di Breslow espresso in millimetri, percentuale di regressione, numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi sentinella positivi, dimensione della metastasi linfonodale e durata del follow-up. I valori anomali non saranno corretti automaticamente, ma saranno rivalutati confrontandoli con il referto o con la documentazione clinica originale.

Le variabili categoriche saranno ricodificate secondo categorie predefinite, al fine di garantire uniformità nell'analisi. Le variabili dicotomiche saranno codificate come "Sì" o "No"; le variabili molecolari, quali BRAF, NRAS e TERT, saranno codificate come "Mutato", "Wild Type" o "Non testato"; le variabili anatomiche e istologiche saranno

ricondotte alle categorie definite nel database dello studio. I valori non riportati nel referto o non ricostruibili dalla documentazione clinica saranno considerati dati mancanti, mentre la categoria “Non testato” sarà utilizzata solo quando l’esame non sia stato eseguito o non fosse previsto nella pratica clinica.

Particolare attenzione sarà riservata alla verifica della corretta eleggibilità dei pazienti inclusi nello studio. Sarà controllata la coerenza tra classificazione *pT1a*, spessore di Breslow e assenza di ulcerazione della lesione primitiva. Eventuali casi con classificazione non coerente con i criteri di inclusione saranno rivalutati e, se non confermabili, esclusi dall’analisi finale.

Sarà inoltre effettuato un controllo specifico sulle variabili relative alla biopsia del linfonodo sentinella. La variabile “positività del linfonodo sentinella” dovrà essere coerente con il numero di linfonodi sentinella positivi: i pazienti con almeno un linfonodo sentinella positivo saranno classificati come SLNB positiva, mentre i pazienti con nessun linfonodo positivo saranno classificati come SLNB negativa. Sarà inoltre verificato che il numero di linfonodi sentinella positivi non sia superiore al numero totale di linfonodi asportati. La dimensione della metastasi linfonodale sarà considerata applicabile solo nei pazienti con SLNB positiva.

Per le variabili di follow-up sarà valutata la coerenza temporale tra data della SLNB, durata del follow-up ed eventuale comparsa di recidiva o metastasi. Gli eventi oncologici registrati saranno considerati validi solo se successivi alla procedura e documentati nella cartella clinica o nei referti disponibili. In caso di informazioni discordanti tra diverse fonti, sarà privilegiata la documentazione clinica più completa e temporalmente più aggiornata.

La presenza di dati mancanti sarà valutata per ciascuna variabile e sarà riportata indicando il numero di osservazioni disponibili. Le analisi principali saranno condotte sui casi completi per le variabili considerate, senza imputazione dei dati mancanti nell’analisi principale, in accordo con la proposta dello studio. Qualora la quota di dati mancanti risulti rilevante per variabili clinicamente importanti, potranno essere considerate analisi descrittive aggiuntive o analisi di sensibilità.

Al termine del processo di data cleaning, sarà prodotto un database finale contenente esclusivamente i casi eleggibili e le variabili validate. Tale database costituirà la base

per le successive analisi descrittive, comparative e, qualora la numerosità degli eventi lo consenta, multivariate.

5.6) ASPETTI ETICI E PROTEZIONE DEI DATI

Lo studio ha natura osservazionale, retrospettiva e non interventistica. Non comporta modifiche al percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti né l'esecuzione di procedure aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica. L'analisi sarà condotta esclusivamente su dati già disponibili nella documentazione clinica e nei referti istopatologici aziendali. La raccolta e il trattamento dei dati saranno effettuati nel rispetto dei principi di riservatezza, minimizzazione e protezione dei dati personali. A ciascun paziente incluso nello studio sarà attribuito un codice identificativo anonimo o pseudonimo, al fine di impedire l'identificazione diretta del soggetto durante le fasi di costruzione del database e analisi statistica. L'accesso ai dati sarà consentito esclusivamente al personale autorizzato coinvolto nello studio.

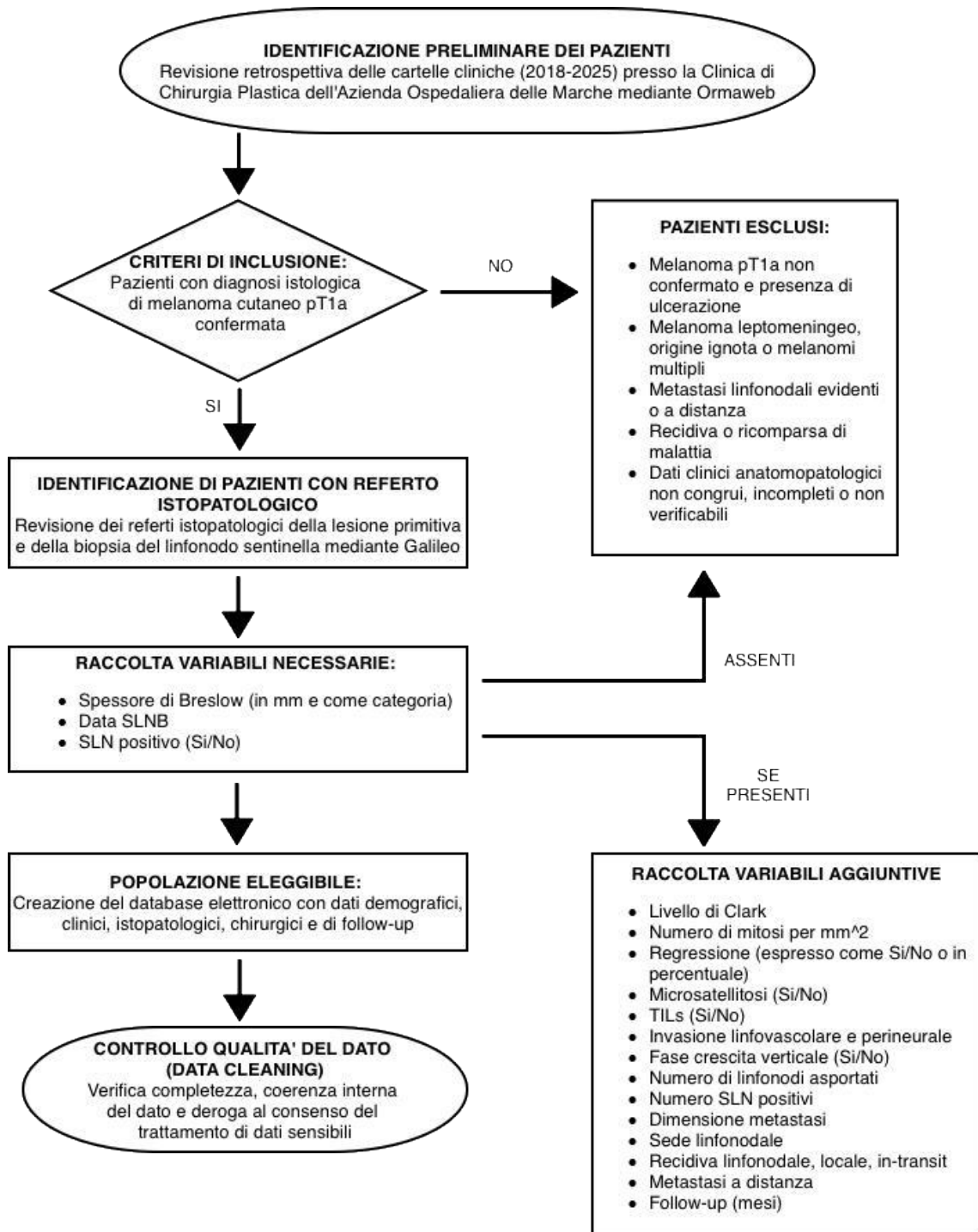
I dati raccolti saranno utilizzati unicamente per le finalità scientifiche previste dal protocollo e saranno conservati secondo le modalità stabilite dalla normativa vigente e dalle procedure aziendali. Il trattamento dei dati personali sarà effettuato in conformità al Regolamento UE 2016/679 - GDPR [79] - e al D.Lgs. 196/2003 [80].

In base a quanto previsto dall'art. 110 del Codice Privacy e dal recente Provvedimento del Garante n. 298 del 9 maggio 2024 [81], si ritiene che il ricontatto sistematico di ciascun interessato comporterebbe uno sforzo organizzativo sproporzionato. Trattandosi infatti di uno studio osservazionale retrospettivo e no-profit, incentrato sul riutilizzo di dati clinico-assistenziali già archiviati, la ricerca copre un arco temporale di diversi anni e coinvolge una popolazione di pazienti potenzialmente vasta, eterogenea e, in molti casi, non più rintracciabile o difficilmente contattabile. Imporre il ricontatto individuale non solo sarebbe gravoso a livello logistico, ma introdurrebbe anche il rischio concreto di un bias di selezione, compromettendo la completezza del campione e, di conseguenza, la validità scientifica dell'intero studio.

Per garantire la conformità alle disposizioni vigenti, sono comunque implementate misure specifiche volte a ridurre il rischio residuo a una soglia valutabile come bassa o

accettabile. Si precisa, infine, che l'avvio formale dello studio resta subordinato all'ottenimento del parere favorevole da parte del Comitato Etico competente.

Tabella 10: Flowchart di selezione dei pazienti



5.7) ANALISI STATISTICHE

L'analisi statistica avrà l'obiettivo di descrivere la popolazione in studio, stimare la frequenza di positività del linfonodo sentinella e valutare l'eventuale associazione tra le caratteristiche clinico-istopatologiche raccolte e l'esito della biopsia del linfonodo sentinella.

In una prima fase sarà condotta un'analisi descrittiva dell'intera popolazione inclusa nello studio.

Le variabili continue, quali età, BMI, spessore di Breslow, numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi sentinella positivi, dimensione della metastasi linfonodale e durata del follow-up, saranno descritte mediante media e deviazione standard oppure mediante mediana e intervallo interquartile, in base alla distribuzione dei dati.

La distribuzione delle variabili continue sarà valutata mediante ispezione grafica e, ove opportuno, mediante test di Shapiro-Wilk [82].

Le variabili categoriche, quali sesso, sede anatomica del melanoma, sottotipo istologico, categoria di Breslow, livello di Clark, ulcerazione, mitosi, regressione, TILs, invasione linfovaskolare, microsatellitosi, fase di crescita verticale, stato mutazionale di BRAF, NRAS e TERT, positività del linfonodo sentinella ed eventi di follow-up, saranno riportate come frequenze assolute e percentuali.

L'analisi principale riguarderà l'endpoint primario dello studio, rappresentato dalla positività del linfonodo sentinella. La frequenza di positività sarà calcolata come rapporto tra il numero di pazienti con SLNB positiva e il numero totale di pazienti con melanoma cutaneo *pT1a* sottoposti a SLNB inclusi nello studio. Il risultato sarà espresso come percentuale, eventualmente accompagnata da intervallo di confidenza al 95%.

Successivamente, la popolazione sarà suddivisa in due gruppi:

- pazienti con SLNB negativa;
- pazienti con SLNB positiva.

Le caratteristiche demografiche, cliniche e istopatologiche saranno quindi confrontate tra i due gruppi. Per le variabili continue sarà utilizzato il test t di Student per campioni indipendenti in caso di distribuzione approssimativamente normale, oppure il test di Mann-Whitney in caso di distribuzione non normale. Per le variabili categoriche sarà

utilizzato il test chi-quadrato o, qualora le frequenze attese nelle celle risultino ridotte, il test esatto di Fisher. [82]

L'endpoint secondario riguardante l'associazione tra i potenziali fattori di rischio e la positività del linfonodo sentinella sarà inizialmente valutata mediante analisi univariate. Per ciascuna variabile di interesse potrà essere stimato l'odds ratio con relativo intervallo di confidenza al 95% e p-value, utilizzando modelli di regressione logistica binaria con esito SLNB positiva/negativa.

Qualora la numerosità campionaria e il numero di eventi lo consentano, sarà successivamente costruito un modello di regressione logistica multivariata al fine di identificare possibili predittori indipendenti di positività del linfonodo sentinella. Le variabili candidate per il modello multivariato saranno selezionate sulla base della rilevanza clinica e dei risultati delle analisi univariate, evitando l'inclusione di un numero eccessivo di covariate rispetto al numero di eventi osservati.

Considerata la prevedibile bassa frequenza di positività del linfonodo sentinella nei melanomi *pT1a*, l'analisi multivariata sarà interpretata con cautela e considerata esplorativa qualora il numero di eventi risulti limitato.

In presenza di un basso numero di eventi o di problemi di separazione dei dati, l'analisi potrà essere limitata a modelli univariati, analisi descrittive stratificate o, se appropriato, modelli logistici penalizzati [83]. In ogni caso, l'interpretazione dei risultati privilegerà la rilevanza clinica delle associazioni osservate, evitando conclusioni definitive in assenza di adeguata potenza statistica.

L'endpoint secondario relativo al follow-up, comprendente recidiva linfonodale, recidiva locale, recidiva in-transit e metastasi a distanza, sarà descritto mediante frequenze assolute e percentuali. Qualora siano disponibili informazioni temporali adeguate, come durata del follow-up e tempo alla comparsa del primo evento, potranno essere condotte analisi esplorative del tempo all'evento. Tuttavia, tali analisi saranno considerate secondarie e interpretate con prudenza, in considerazione della natura retrospettiva dello studio e della probabile bassa numerosità degli eventi oncologici. Per ciascuna analisi sarà riportato il numero di osservazioni effettivamente disponibili. Le analisi principali saranno condotte sui casi completi per le variabili considerate, senza imputazione dei dati mancanti. Eventuali dati mancanti saranno descritti in

termini di frequenza e percentuale, in modo da rendere trasparente la completezza del database. Il livello di significatività statistica sarà fissato a $p < 0,05$ [82].

Tuttavia, considerando la finalità esplorativa dello studio e il possibile numero limitato di eventi, i risultati saranno interpretati non solo sulla base della significatività statistica, ma anche in relazione alla dimensione dell'effetto, alla precisione delle stime e alla plausibilità clinica dell'associazione osservata. Le analisi saranno condotte mediante software statistico dedicato.

Tabella 12: Analisi Statistiche previste

Obiettivo	Analisi prevista
Descrivere la popolazione	Media \pm DS, mediana [IQR], n (%)
Stimare la positività SLNB	Percentuale di SLNB positive sul totale
Confrontare SLNB+ vs SLNB-	t-test/Mann-Whitney, chi-quadrato/Fisher
Valutare fattori associati	Regressione logistica univariata
Identificare predittori indipendenti	Regressione logistica multivariata, se eventi sufficienti
Analizzare follow-up	Analisi descrittive/esplorative

6) RISULTATI ATTESI

Sulla base del razionale della proposta di studio e delle evidenze disponibili in letteratura, ci si attende che la positività del linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma cutaneo *pT1a* sottoposti a SLNB sia complessivamente bassa, ma non del tutto trascurabile. Tale risultato sarebbe coerente con il presupposto dello studio, secondo cui anche all'interno di una popolazione generalmente considerata a basso rischio può esistere un sottogruppo selezionato di pazienti con metastasi linfonodali occulte. La presenza di tassi di positività del linfonodo sentinella, infatti, si attesta intorno al 4-5% nei melanomi *pT1a*, pur in un contesto di indicazioni chirurgiche ancora da definire.

Il principale risultato atteso sarà quindi la stima della frequenza di positività della SLNB nella casistica monocentrica analizzata. Tale frequenza sarà calcolata come rapporto tra il numero di pazienti con almeno un linfonodo sentinella positivo e il numero totale di pazienti *pT1a* sottoposti alla procedura. Pur trattandosi di una popolazione selezionata, poiché costituita solo da pazienti in cui la SLNB è stata effettivamente eseguita, questo dato potrà fornire una misura utile nell'indicare sia l'esperienza del centro sia l'effettivo riscontro di metastasi linfonodali occulte nei pazienti sottoposti alla procedura.

Un ulteriore risultato atteso riguarda la descrizione delle caratteristiche demografiche, cliniche e istopatologiche della popolazione inclusa. In particolare, lo studio permetterà di descrivere la distribuzione di variabili quali età, sesso, BMI, sede anatomica del melanoma, sottotipo istologico, spessore di Breslow, livello di Clark, indice mitotico, regressione, TILs, invasione linfovascolare e perineurale, microsatellitosi e fase di crescita verticale. Tale descrizione consentirà di delineare il profilo dei pazienti *pT1a* selezionati per SLNB presso il centro di riferimento.

Ci si attende inoltre di osservare eventuali differenze tra pazienti con SLNB positiva e pazienti con SLNB negativa. In particolare, è ipotizzabile che la positività linfonodale possa risultare più frequente nei pazienti con caratteristiche istopatologiche suggestive di maggiore aggressività biologica, quali spessore di Breslow più elevato nell'ambito della categoria *pT1a*, indice mitotico aumentato, presenza di invasione perineurale e linfovascolare, microsatellitosi, regressione significativa o specifici pattern di *TILs*. Tali associazioni saranno tuttavia considerate esplorative e dovranno essere interpretate con cautela, soprattutto in presenza di un numero limitato di eventi. Qualora la

numerosità campionaria e il numero di casi con SLNB positiva lo consentano, lo studio potrà inoltre valutare possibili predittori indipendenti di positività del linfonodo sentinella mediante regressione logistica. Tuttavia, considerando la prevedibile bassa frequenza dell'endpoint primario, l'analisi multivariata potrebbe risultare limitata o non sufficientemente stabile. In tal caso, i risultati avranno principalmente valore descrittivo ed esplorativo, contribuendo comunque a generare ipotesi utili per studi futuri. Per quanto riguarda il follow-up oncologico, è ragionevole ipotizzare che gli eventi oncologici durante il follow-up, quali recidiva locale, recidiva linfonodale, recidiva in-transit e metastasi a distanza, siano poco frequenti, in linea con la prognosi generalmente favorevole dei melanomi *pT1a*. La loro analisi potrà comunque fornire informazioni preliminari sull'evoluzione clinica dei pazienti inclusi e sull'eventuale relazione tra positività linfonodale iniziale e successivi eventi di malattia.

Nel complesso, i risultati attesi dello studio potranno contribuire a descrivere l'esperienza monocentrica nella gestione chirurgica del melanoma *pT1a* e a valutare se specifiche caratteristiche clinico-istopatologiche possano supportare una selezione più accurata dei pazienti con melanoma *pT1a* candidabili alla biopsia del linfonodo sentinella.

7) DISCUSSIONE

Il trattamento chirurgico del melanoma cutaneo in stadio iniziale sta attraversando un'era di profonda ridefinizione, guidata dal principio della *de-escalation* terapeutica, ovvero dal tentativo di ridurre l'invasività delle procedure laddove non sia dimostrato un reale beneficio in termini di sopravvivenza. In questo panorama, il presente studio si inserisce in un ambito clinico ancora caratterizzato da profonda incertezza decisionale: il trattamento chirurgico e, più in particolare, la selezione dei pazienti affetti da melanoma *pT1a* candidabili a biopsia del linfonodo sentinella (SLNB).

Sebbene la categoria *pT1a* (spessore di Breslow <0,8 mm in assenza di ulcerazione) sia storicamente associata a una prognosi eccellente, con una sopravvivenza melanoma-specifica a 5 anni superiore al 99%, l'elevata prevalenza epidemiologica di questi tumori "*thin*" genera il cosiddetto "paradosso del carico di mortalità": in termini assoluti, circa il 25% dei decessi globali per melanoma è riconducibile a lesioni *pT1* [3].

Di conseguenza, escludere *a priori* la stadiazione linfonodale in base soltanto allo spessore di Breslow e alla presenza di ulcerazione espone una quota non trascurabile di pazienti al rischio di una sottostadiazione e, conseguentemente, alla perdita di opportunità terapeutiche adiuvanti precoci.

La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) costituisce uno strumento di stadiazione fondamentale nell'identificare un eventuale coinvolgimento linfonodale non clinicamente evidente. Tuttavia, nei melanomi *pT1a*, il basso rischio assoluto di positività rende fortemente controversa la sua applicazione sistematica: da un lato, la SLNB permette una stadiazione più accurata e può orientare tempestivamente il successivo percorso terapeutico; dall'altro, comporta costi significativi per il Servizio Sanitario, possibili complicanze chirurgiche, quali sieromi, infezioni o linfedemi, e un concreto rischio di sovra-trattamento in pazienti con una probabilità basale molto bassa di coinvolgimento linfonodale.

Il presente disegno di studio retrospettivo monocentrico, focalizzato sulla casistica della Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche nel periodo 2018-2025, si inserisce nel vivo di questo dibattito internazionale, cercando di sottolineare il delicato processo decisionale basato sul

rapporto rischi/benefici della procedura, confrontandosi con le principali linee guida del settore.

Le raccomandazioni internazionali mostrano infatti una parziale disomogeneità strutturale nell'approccio al paziente *pT1a*. Da un lato, le linee guida NCCN [27] e le raccomandazioni ASCO/SSO (2018) concordano nel non raccomandare routinariamente la SLNB nei melanomi (spessore di Breslow <0,8 mm in assenza di ulcerazione), in considerazione della bassa probabilità complessiva di positività del linfonodo sentinella, stimata attorno al 4,5%.

Sul fronte nazionale, le linee guida AIOM (2023) attribuiscono un peso prognostico cruciale al parametro della regressione, introducendo criteri di standardizzazione anatomopatologica estremamente rigorosi. AIOM raccomanda infatti di indicare esplicitamente nel referto istologico l'estensione della regressione, classificandola come “assente” se inferiore al 75% della lesione o come “presente” se superiore al 75%. Inoltre pongono l'accento sul fatto che i soggetti con melanomi invasivi con spessore <1 mm che presentano una regressione in fase tardiva/avanzata (di tipo non infiammatorio) devono essere considerati a maggior rischio di positività del linfonodo sentinella. La regressione avanzata, infatti, può mascherare e sottostimare lo spessore biologico reale e originario del tumore primitivo [2].

In questo scenario normativo e scientifico, il vero punto di forza della gestione clinica presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche risiede nell'attività strutturata della propria *Skin Cancer Unit*, regolata dal PDTA aziendale [78].

A differenza di altre realtà sanitarie nazionali e internazionali, dove l'iter terapeutico del melanoma *pT1a* si esaurisce spesso con il semplice allargamento chirurgico dei margini, il nostro Centro prevede un approccio maggiormente interventistico, in accordo con le raccomandazioni cliniche di AIOM [2].

Il PDTA aziendale prevede infatti che tutti i casi con diagnosi di *pT1a* e caratteristiche "ad alto rischio", quali la presenza di regressione superiore al 75% e un indice mitotico > 3/mm², vengano collegialmente analizzati con cadenza settimanale all'interno della *Skin Cancer Unit*.

Di fronte a questi specifici indicatori di aggressività biologica, la *Unit* adotta in linea generale una strategia chirurgica invasiva, ovvero l'esecuzione della SLNB. Questa

impostazione centralizzata mira a tutelare il paziente, offrendo una stadiazione radicale e tempestiva che previene il rischio di sotto-trattamento e intercetta tempestivamente quella quota di pazienti *pT1a* con prognosi sfavorevole a lungo termine.

A supporto di questo impianto clinico, la proposta di studio si distingue per l'elevata robustezza e qualità del disegno statistico. La pianificazione rigorosa delle variabili, l'accuratezza nella definizione degli endpoint primari e secondari e la strutturazione dei modelli di analisi multivariata permettono di isolare i reali fattori di rischio indipendenti con un alto grado di confidenza statistica. La solidità metodologica impostata garantisce una raccolta dati standardizzata, riducendo al minimo i *bias* di rilevazione e conferendo ai risultati una precisione analitica fondamentale per validare scientificamente l'efficacia delle nostre scelte terapeutiche. La nostra analisi statistica si propone quindi di verificare se l'algoritmo decisionale e l'approccio interventistico applicati dalla *Skin Cancer Unit* abbiano effettivamente ottimizzato la sensibilità diagnostica e terapeutica nella regione Marche, dimostrando come la centralizzazione multidisciplinare offra un reale vantaggio prognostico rispetto a strategie puramente conservative.

La robustezza delle conclusioni derivanti da questa proposta di studio deve essere valutata alla luce di intrinseci limiti metodologici.

In primo luogo, la natura retrospettiva e monocentrica dello studio limita la generalizzabilità dei risultati.

In secondo luogo, sussiste un limite legato alla transizione dei sistemi informatici aziendali: il passaggio all'applicativo *Galileo* nel 2020 ha imposto per gli anni antecedenti (2018-2019) il ricorso alla documentazione cartacea d'archivio, aumentando il rischio di dati incompleti o eterogeneità nella refertazione istopatologica originale.

Un ulteriore e rilevante limite biologico è rappresentato dal pattern temporale della mortalità dei melanomi *thin*: la maggior parte dei decessi in questa categoria avviene tra i 5 e i 20 anni dalla diagnosi originaria. Il *window-period* del nostro follow-up potrebbe non essere sufficientemente ampio per catturare la reale *Overall Survival* e le recidive tardive della coorte più recente, richiedendo prudenza nell'interpretazione dei dati di sopravvivenza a lungo termine.

8) CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il presente progetto di studio retrospettivo nasce con l'obiettivo fondamentale di fare chiarezza su uno dei nodi più complessi e dibattuti della moderna oncologia cutanea: l'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) nei melanomi *pT1a*, ovvero lesioni sottili (<0,8 mm) e non ulcerate. Sebbene queste neoplasie presentino statisticamente una prognosi eccellente, l'elevata incidenza nella popolazione generale genera un numero assoluto non trascurabile di recidive e decessi tardivi.

Attraverso l'analisi della casistica raccolta tra il 2018 e il 2025 presso la Clinica di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, questa ricerca permetterà di tracciare un bilancio accurato circa l'impatto clinico della stadiazione linfonodale in una coorte storicamente considerata a basso rischio, valutando al contempo il grado di aderenza del Centro ai più avanzati standard scientifici internazionali.

L'estrazione e l'elaborazione dei dati evidenzieranno il valore aggiunto di un modello organizzativo d'eccellenza basato sulla centralizzazione e sulla discussione collegiale. Il lavoro della *Skin Cancer Unit* marchigiana, basata sulle linee guida AIOM 2023 [2], dimostrerà come la valutazione settimanale multidisciplinare dei casi *pT1a* ad alto rischio – identificati secondo il PDTA aziendale [78] dalla presenza di regressione superiore al 75% e un indice mitotico $> 3/\text{mm}^2$ – rappresenti uno strumento di tutela imprescindibile contro il rischio di sotto-trattamento. Questo approccio mirato, orientato in linea generale verso una strategia chirurgica interventistica ed estensiva, permetterà di confermare sul campo l'efficacia di percorsi assistenziali strutturati e condivisi, capaci di offrire come opzione la stadiazione chirurgica laddove sussistano indicatori di aggressività biologica. La validazione di questa strategia coniugherà l'esigenza di accuratezza prognostica con i principi di precisione della moderna chirurgia oncologica.

Inoltre si pone enfasi sul fatto che questo progetto non costituisce una mera proposta teorica o una speculazione astratta, bensì il protocollo d'intesa è già stato formalmente messo al vaglio del Comitato Etico competente per l'ottenimento dell'autorizzazione definitiva. Questa imminente approvazione formale consentirà di avviare immediatamente la fase operativa di raccolta e analisi statistica dei dati.

La prontezza operativa del disegno scientifico testimonia la concretezza della ricerca, la sua immediata fattibilità nel breve termine e la solidità dell'impianto metodologico ed etico che ne guida l'esecuzione.

Sviluppi futuri

Gli scenari delineati da questa proposta di studio si configurano non come un punto di arrivo ma come un trampolino di lancio capace di aprire nuove e promettenti strade alla ricerca scientifica nel settore dei melanomi *thin*.

La standardizzazione metodologica e la qualità statistica della nostra proposta di studio permetteranno ai risultati di superare i confini del singolo Centro, offrendo una base di dati robusta e rigorosa che potrà essere integrata in future revisioni sistematiche e analisi metanalitiche. In un ambito clinico ancora orfano di un consenso univoco, la nostra casistica potrà fornire quel tassello di evidenza "*real-world*" indispensabile per alimentare i futuri macro-studi cooperativi e per contribuire all'eventuale affinamento delle linee guida.

Su base locale e nazionale, la prima evoluzione naturale consisterà nella strutturazione di studi multicentrici prospettici: coinvolgendo più aziende ospedaliere che condividano il medesimo filtro multidisciplinare e i medesimi percorsi di selezione del PDTA, si potranno generare curve di sopravvivenza su campioni numericamente rilevanti, capaci di estendersi oltre i 10 anni di follow-up per comprendere a fondo la cinetica biologica a lungo termine delle lesioni *pT1a*.

Sul piano dell'innovazione tecnologica, i dati clinici e istopatologici raccolti guideranno l'integrazione di strumenti diagnostici digitali e molecolari d'avanguardia, concepiti per superare i limiti della stadiazione morfologica tradizionale.

Da un lato, l'introduzione di algoritmi di Intelligenza Artificiale applicati alla patologia digitale (*digital pathology*) permetterà l'identificazione automatizzata di micro-pattern predittivi di aggressività biologica, azzerando la variabilità inter-osservatore nel calcolo delle mitosi o della regressione [84].

Dall'altro, il vero cambio di paradigma sarà guidato dall'applicazione clinica dei profili di espressione genica (*Gene Expression Profiling* - GEP). L'impiego di pannelli

multigenici direttamente sul tessuto bioptico [85], affiancato alla discussione collegiale della *Skin Cancer Unit*, consentirà di mappare con precisione molecolare la reale capacità metastatica del singolo melanoma *pT1a*, traghettando definitivamente l'indicazione alla SLNB verso le frontiere della medicina personalizzata e di precisione assoluta.

9) BIBLIOGRAFIA

- 1) International Agency for Research on Cancer (IARC). *Cancer Today: Global Cancer Statistics 2026*. Lyon: IARC; 2026. Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/today>
- 2) AIOM. *Linee guida Melanoma Cutaneo – Edizione 2023*. [Internet]. 2023. Disponibile su: <https://www.aiom.it>.
- 3) Lo SN, et al. *Risk of death due to melanoma and other causes in patients with thin cutaneous melanomas*. JAMA Dermatol. 2025;161(2):167-174.
- 4) Sacchetto L, et al. *Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe*. Eur J Cancer. 2018;92:108-118.
- 5) Rimal A, et al. *Trends in invasive melanoma thickness in Norway 1983-2019*. Acta Derm Venereol. 2024;104:adv18523.
- 6) Helgadóttir H, et al. *Melanoma incidence and mortality trends among patients aged 59 years and younger in Sweden*. JAMA Dermatol. 2024;160(4):410-418.
- 7) Manneschi G, et al. *The burden of thin melanomas in Tuscany, Italy 1985-2017: Age- and sex-specific temporal trends in incidence and mortality*. Reg Cancer Registry Rep. 2024.
- 8) Gershenwald JE, et al. *Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492.
- 9) Fitzpatrick TB. *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI*. Arch Dermatol. 1988;124(6):869-871.
- 10) Pastore LM, et al. *Congenital melanocytic nevi and risk of melanoma*. Pediatrics. 2025;155(1).
- 11) Bruno W, et al. *Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup*. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):325-332.
- 12) Schadendorf D, et al. *Cutaneous melanoma*. Lancet. 2023;401(10381):1024-1038.
- 13) Arnold M, et al. *Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projection to 2040*. JAMA Dermatol. 2022;158(5):495-503.

- 14) Gloster HM Jr, et al. *The epidemiology of skin cancer*. Dermatol Surg. 1996;22(3):217-226.
- 15) Ghiasvand R, et al. *Association of phenotypic characteristics and UV radiation exposure with risk of melanoma on different body sites*. JAMA Dermatol. 2019;155(1):39-49.
- 16) Lergenmuller S, et al. *Lifetime sunburn trajectories and associated risks of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma among a cohort of Norwegian women*. JAMA Dermatol. 2022;158(12):1377-1385.
- 17) Mehlman MA, et al. *Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma*. Ann N Y Acad Sci. 2006;1076:822-8.
- 18) Comba P, et al. *Cancer incidence in Italian contaminated sites*. Ann Ist Super Sanita. 2014;50(2):186-191.
- 19) Saes da Silva E, et al. *Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Dermatol. 2018 Apr 1;28(2):186-201.
- 20) Green AC, et al. *Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up*. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):257-63.
- 21) Primiero CA, et al. *A systematic review on the impact of genetic testing for familial melanoma I: primary and secondary preventive behaviours*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(1):65-78.
- 22) Lauters S, et al. *Melanoma: Diagnosis and Treatment*. Med Clin North Am. 2024;108(5):915-928.
- 23) Grob JJ, et al. *The "ugly duckling" sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening*. Arch Dermatol. 1998;134(1):103-4.
- 24) Abbasi NR, et al. *Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria*. JAMA. 2004;292(22):2771-6.
- 25) Duff CG, et al. *A 6-year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in a pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often*. Br J Plast Surg. 2001;54(4):317-21.

- 26) Vestergaard ME, et al. *Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting*. Br J Dermatol. 2008;159(3):669-76.
- 27) NCCN. National Comprehensive Cancer Network. *Melanoma: Cutaneous. Version 1.2026*. [Internet]. 2026. Disponibile su: <https://www.nccn.org>.
- 28) Elder DE, et al., eds. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. Lyon: IARC; 2018.
- 29) Callender GG, et al. *Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker*. Am J Surg. 2011;202(6):659-64.
- 30) Elder DE, et al. *Melanoma in situ and low-risk pT1a melanoma: Need for new diagnostic terminology*. Clin Dermatol. 2024;42(1):15-22.
- 31) Clark WH, et al. *Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression*. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1893-904.
- 32) Azimi F, et al. *Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma*. J Clin Oncol. 2012;30(21):2678-83.
- 33) Gualano MR, et al. *Prognostic role of histologic regression in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol. 2024;190(2):160-171.
- 34) Ribero S, et al. *Association of histologic regression in primary melanoma with sentinel lymph node status: A systematic review and meta-analysis*. JAMA Dermatol. 2015;151(12):1301-7.
- 35) Rubinstein JC, et al. *Regression in thin melanoma is associated with nodal recurrence after a negative sentinel node biopsy*. Cancer Med. 2016;5(10):2832-2840.
- 36) Egger ME, et al. *Lymphovascular invasion as a prognostic factor in melanoma*. Am Surg. 2011;77(8):992-7.
- 37) Keohane SG, et al. *The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, UK*. Br J Dermatol. 2018;179(3):567-577.
- 38) Michielin O, et al. *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous melanoma*. Ann Oncol. 2022;33(12):1254-1273.

- 39) Hanna S, et al. *Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol. 2021;47(7):1558-1574.
- 40) Maurichi A, et al. *Local recurrence and survival in patients with melanoma >2mm in thickness at difficult sites treated with 1-cm versus 2-cm margins*. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(1):45-53.
- 41) Maurichi A, et al. *Association of excision margin size with local recurrence and survival in patients with T1a melanoma at critical structures*. JAMA Dermatol. 2023;159(11):1221-1228.
- 42) Reintgen D, et al. *The orderly progression of melanoma nodal metastases*. Ann Surg. 1994;220(6):759-67.
- 43) Cochran AJ, et al. *Sentinel lymph node show the way in melanoma*. Ann Surg Oncol. 2000;7(6):405-6.
- 44) Balch CM, et al. *Patterns of melanoma nodal metastasis: a computer-assisted study*. Ann Surg. 1981;193(6):724-32.
- 45) Cochran AJ, et al. *Morbidity of lymph node dissection*. Ann Surg Oncol. 2000;7(9):638-639.
- 46) Uren RF, et al. *Lymphatic drainage patterns of the skin in patients with cutaneous melanoma and implications for sentinel node biopsy*. J Nucl Med. 2003;44(8):1248-55.
- 47) Morton DL, et al. *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg. 1992;127(4):392-9.
- 48) Mariani G, et al. *Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a critical review*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2001;28(10):1551-71.
- 49) Thompson JF, et al. *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: anatomic considerations and optimization of the technique*. Ann Surg. 1999;229(2):177-81.
- 50) Ross MI, et al. *Multiple sentinel nodes in cutaneous melanoma*. Ann Surg. 2004;240(4):666-72.
- 51) Kang T, et al. *Does Blue Dye Contribute to Success of Sentinel Node Mapping for Breast Cancer?* Ann Surg Oncol. 2010 Oct;17 Suppl 3:280-5
- 52) Morton DL, et al. *Sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma (MSLT-I)*. N Engl J Med. 2014;370(7):599-609.

- 53) Varey AHR, et al. *Assessment of survival benefit from sentinel node biopsy for melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol. 2026 [In press].
- 54) Faries MB, et al. *Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma*. N Engl J Med. 2017;376(23):2211-2222.
- 55) Walker MS, et al. *Predictors of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma: an international multi-institutional collaboration*. Ann Surg Oncol. 2022;29(8):4862-4875.
- 56) Huang G, et al. *Predictive values of pathological and clinical risk factors for positivity of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Front Oncol. 2022;12:938747.
- 57) Shannon AB, et al. *Sentinel lymph node biopsy in patients with T1 cutaneous malignant melanoma: A multicenter cohort study*. J Am Acad Dermatol. 2022;87(3):589-597.
- 58) Janis JE. *Essentials of Plastic Surgery*. 2nd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2014. p. 13.
- 59) Chen K, et al. *Evidence-based clinical practice guideline: Reconstruction after skin cancer resection*. J Am Acad Dermatol. 2021;85(6):e363-e376.
- 60) Quimby AE, et al. *Immediate versus delayed reconstruction of head and neck cutaneous melanoma*. Laryngoscope. 2018;128(11):2518-2523.
- 61) Karanetz I, et al. *Melanoma extirpation with immediate reconstruction: The oncologic safety and cost savings of single-stage treatment*. Plast Reconstr Surg. 2016;138(1):254-261.
- 62) Moncrieff MD, et al. *Reconstruction after wide excision of primary cutaneous melanomas: part II—the extremities*. Lancet Oncol. 2009;10(7):710-5.
- 63) Ariyan S. *Reconstructive surgery in melanoma patients*. Surg Oncol Clin N Am. 1996;5(1):169-83.
- 64) Moncrieff MD, et al. *Reconstruction after wide excision of primary cutaneous melanomas: part I—the head and neck*. Lancet Oncol. 2009;10(6):608-15.
- 65) Shah VV, et al. *Delayed full-thickness skin grafting after skin cancer resection: A systematic review*. Dermatol Surg. 2026 [In press].

- 66) Lewis KG, et al. *Full-thickness grafts procured from skin overlying the sentinel lymph node basin: reconstruction of primary cutaneous malignancy excision defects*. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):833-41.
- 67) Dresel D, et al. *Sentinel node biopsy site used as full thickness graft donor for cutaneous melanoma*. *Am J Surg*. 2002;184(6):621-3.
- 68) Burke JF, et al. *Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury*. *Ann Surg*. 1981;194(4):413-28.
- 69) Thorne CH, et al. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
- 70) Iaccarino A, et al. *Dermal substitutes in the reconstruction of skin defects after melanoma excision*. *J Surg Oncol*. 2017;116(3):362-368.
- 71) Bottcher-Haberzeth S, et al. *Matriderm Imm versus Integra single layer 1.3mm for one-step closure of full thickness skin defects: a comparative experimental study in rats*. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(2):171-7.
- 72) Mathes SJ. *Plastic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
- 73) Zitelli JA. *Tips for a better flap*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1987;13(1):11-2.
- 74) Burget GC, et al. *The subunit principle in nasal reconstruction*. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76(2):239-47.
- 75) Behan FC. *The Keystone design island flap: an alternative to free flaps*. *ANZ J Surg*. 2003;73(3):112-20.
- 76) Hancke K, et al. *Reconstruction after excision of cutaneous tumors*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(11):913-24.
- 77) Brodland DG. *Advanced reconstruction: Flaps and grafts*. *Dermatol Clin*. 2001;19(2):297-322.
- 78) Azienda ospedaliera delle marche. *PDTA-Gestione paziente affetto da melanoma* [Internet]. Ancona: Azienda ospedaliera delle marche; 2016. Disponibile su: https://portale.ospedaliriuniti.marche.it/archivio2_focus-e-primipiani_0_423.html.
- 79) Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati

- (Regolamento generale sulla protezione dei dati). Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L 119. 4 maggio 2016
- 80) Codice della Privacy (D.Lgs. 196/2003): Italia. Codice in materia di protezione dei dati personali e successive modifiche e integrazioni (s.m.i.). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 174 (Suppl. Ord. n. 123). 29 luglio 2003.
- 81) Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento n. 298 del 9 maggio 2024: Prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati per finalità di ricerca scientifica [Internet]. 2024. Disponibile su: <https://www.garanteprivacy.it>
- 82) Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 8th ed. Boston: Cengage Learning; 2015.
- 83) Vittinghoff E, et al. *Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models*. 2nd ed. New York: Springer; 2012
- 84) Hekler A, et al. *Deep learning outperformed 11 dermatopathologists in concluding tissue images of melanoma*. *Eur J Cancer*. 2019;118:91-96
- 85) Gastman BR, et al. *Validation of a 31-gene expression profile for identifying clinicopathologic factor-negative melanoma patients at high risk of metastasis*. *Anticancer Res*. 2019 Dec;39(12):6453-6461.

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più profonda gratitudine al Relatore, Professor Alessandro Scalise, per avermi guidato con estrema competenza, pazienza e autorevolezza lungo tutto il mio percorso di ricerca e stesura di questo lavoro di tesi. La Sua costante disponibilità e le Sue preziose indicazioni sono state fondamentali per la mia crescita accademica e professionale.

Un ringraziamento speciale va al Dr. Matteo Torresetti e al medico specializzando Dr. Alessandro Mossoni per il supporto quotidiano, il costante confronto clinico e l'aiuto indispensabile fornito durante tutte le fasi di raccolta dei dati e di sviluppo del progetto.

Rivolgo inoltre un sincero ringraziamento alla Dr.ssa Marida Nancy Pellegrino per il suo prezioso e fondamentale aiuto nella stesura della revisione statistica e nella gestione metodologica dei dati, il cui contributo ha permesso di dare rigore e valore scientifico a questo studio.