

INDICE

INTRODUZIONE.....	Pag. 3
--------------------------	---------------

CAPITOLO 1: IL MELANOMA

Epidemiologia.....	Pag. 4
Fattori di rischio.....	Pag. 8
Clinica.....	Pag. 15
Diagnosi.....	Pag. 21
Diagnosi differenziale	Pag. 32
Fattori prognostici.....	Pag. 34
Stadiazione.....	Pag. 44
Prognosi.....	Pag. 53

CAPITOLO 2: TERAPIA E FOLLOW-UP DEL MELANOMA

Linee guida AIOM 2019.....	Pag. 55
Linee guida americane AAD 2018 (American Academy of Dermatology) E NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network).....	Pag. 82
Linee guida europee ESMO 2019 (European Society for Medical Oncology).....	Pag. 97

**CAPITOLO 3: MONITORAGGIO E AUDIT CLINICO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MELANOMA,
OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA**

La Clinical Governance..... Pag. 109

Il sistema di monitoraggio dei PDTA..... Pag. 114

Materiali e metodi..... Pag. 123

Risultati..... Pag. 126

BIBLIOGRAFIA..... Pag. 135

INTRODUZIONE

Il melanoma è fra le neoplasie più maligne nell'uomo e la più maligna in ambito cutaneo. Il melanoma della cute rappresenta la più frequente localizzazione di questo tumore, che trae origine dai melanociti.

In particolare, il melanoma può svilupparsi dai melanociti presenti in sede basale epidermica o da cellule melanocitarie particolari (nevociti o cellule nevice di nevi congeniti o acquisiti) o, secondo recenti acquisizioni, da cellule staminali melanomatose epidermiche, follicolari o dermiche.

Il melanoma primitivo nel 15% circa dei casi origina da melanociti o cellule nevice extracutanee presenti nella vagina, nel canale rettale, nell'esofago, nell'occhio (in particolare congiuntiva e corioide), nei linfonodi, nei bronchi, nella vescica e nelle meningi.

Il tumore, se non viene asportato precocemente, metastatizza rapidamente per via linfatica ed ematica; pertanto, è importante effettuare la diagnosi in fase iniziale [1].

I PDTA (declinazione italiana degli Integrated Care Pathways di matrice anglosassone) sono piani interdisciplinari di cura creati per rispondere a specifici problemi clinici di diagnosi o di terapia.

La possibilità di utilizzare le più innovative metodiche per la diagnosi ed il trattamento del melanoma, integrata con l'esperienza della ricerca clinica nel settore e la collaborazione con professionisti di varie discipline, è destinata a generare positivi riflessi per la comunità. Significativo il vantaggio clinico per i pazienti, cui viene offerta una diagnostica integrata con un percorso terapeutico rapido ed efficiente, e diverse le opportunità di sviluppo della ricerca scientifica e tecnologica nel territorio di riferimento.

Attraverso l'audit clinico, una metodologia che consente di valutare in modo strutturato e sistematico, mediante il calcolo di specifici indicatori, le performance di una procedura/percorso/servizio sanitario, possiamo migliorare la qualità delle prestazioni offerte nell'ambito del PDTA del melanoma cutaneo degli Ospedali Riuniti di Ancona.

L'audit viene condotto dai Professionisti coinvolti nella prestazione oggetto di valutazione; attraverso il confronto tra i risultati ottenuti dal calcolo degli indicatori con i valori standard forniti dalla letteratura. In questo modo i professionisti identificano gli scostamenti dei loro risultati rispetto agli standard previsti dal gruppo di lavoro e indagano le possibili cause degli scostamenti concordando le azioni di miglioramento da intraprendere.

CAPITOLO 1: IL MELANOMA

EPIDEMIOLOGIA

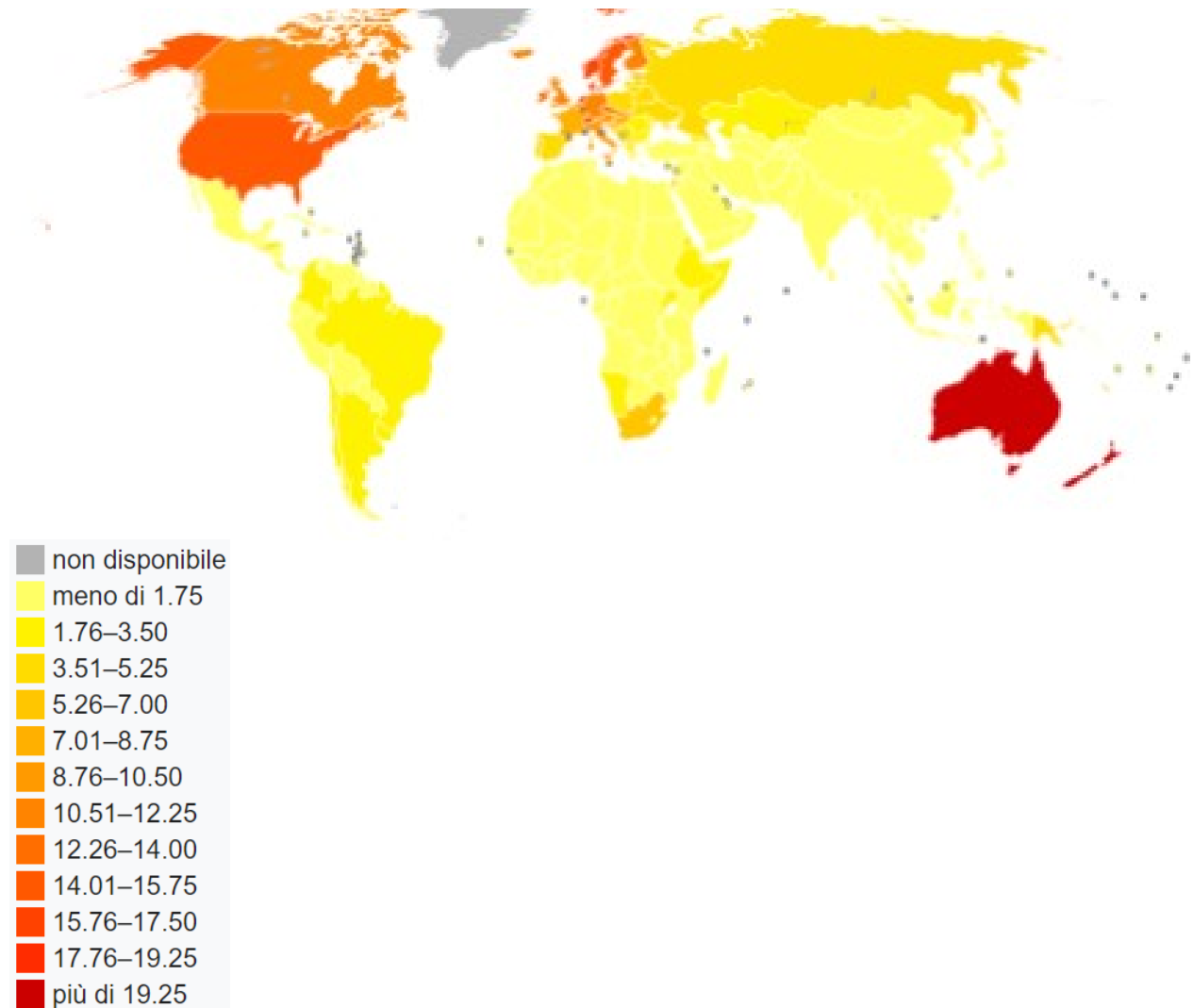


Figura 1: Nuovi casi per anno (incidenza) standardizzati in base all'età di melanoma cutaneo per 100.000 abitanti. Anno 2008 [1].

L'incidenza del melanoma è in continuo aumento. In Italia fino agli anni Novanta essa era valutata inferiore a 9-10 casi ogni 100.000 abitanti, mentre successivamente è salita a 11-12 casi ogni 100.000 persone [2].

Il trend d'incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+ 4.4% per anno), sia nelle donne (+ 3.1% per anno), sia per i casi invasivi (+4.0% uomini, +3.0% donne) sia in situ (+7.7% uomini, +6.2% donne).

Tale aumento di incidenza può essere conseguenza di un reale aumento dei fattori di rischio ma anche di un miglioramento sostanziale delle metodiche diagnostiche [3].

L'aumento delle lesioni invasive è guidato principalmente da melanomi sottili, ovvero inferiori a 1 mm di spessore (+10% uomini, +8.3% donne), anche se l'incidenza è in maniera costante e continua per tutti gli istotipi noti come mostrato nella Figura 2 [4]:

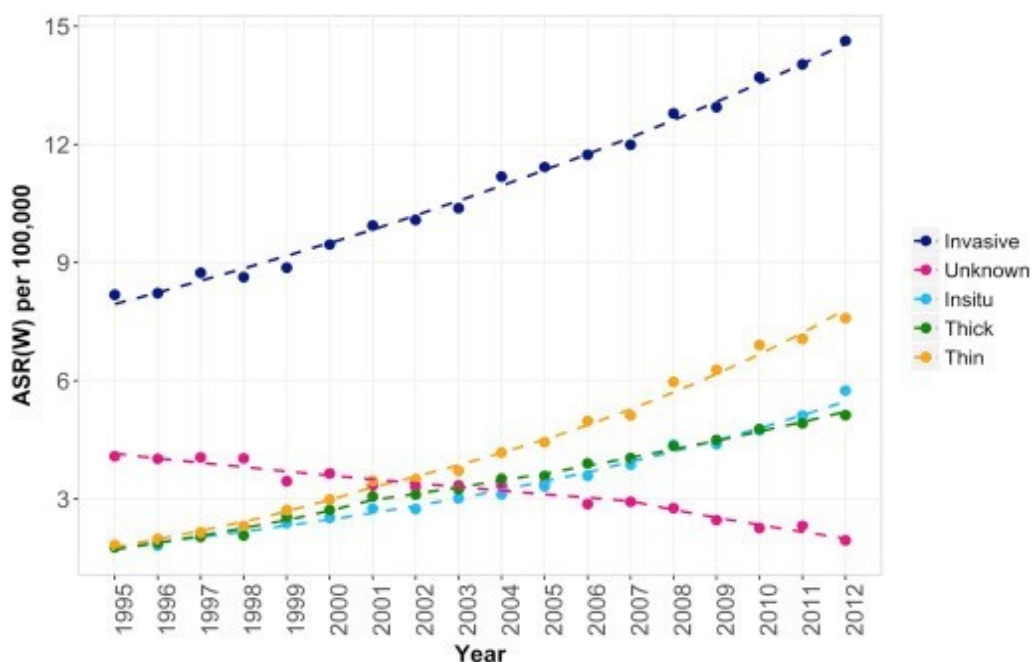


Figura 2: incidenza del melanoma durante il periodo 1995-2012 - il database copriva una popolazione di oltre 117 milioni di abitanti e comprendeva circa 415.000 lesioni cutanee, registrate da 18 CR europei [4].

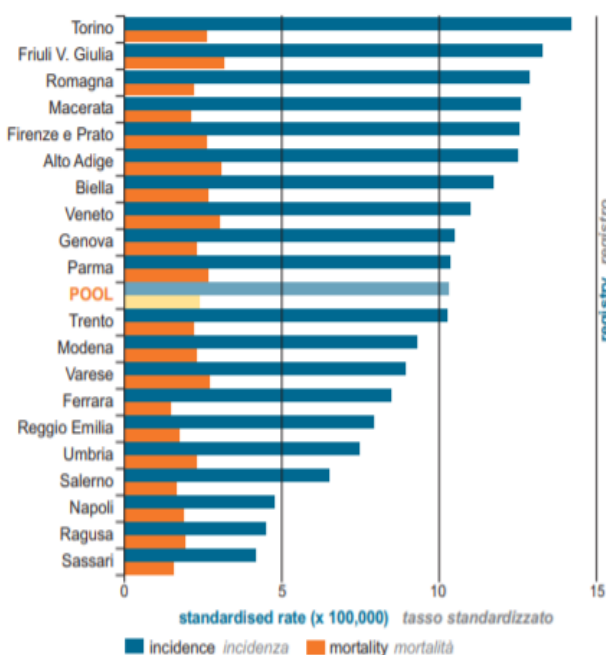
Il melanoma rappresenta in Europa il 2-3% di tutti i tumori maligni (esclusi i carcinomi cutanei) ed è al nono posto tra i tumori maligni nel mondo. L'incidenza è maggiore nel Nord Europa (14 casi ogni 100.000 persone) e minima in Africa (0,5 casi ogni 100.000 persone) [2]. Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. L'incidenza è infatti maggiore nella razza caucasica. [5]

In Australia (dove si registrano i valori di incidenza di melanoma più alti nella popolazione caucasica), l'attuazione sistematica e continua di programmi di prevenzione primaria, che si sono concentrati sulla protezione solare dei bambini e sulla introduzione stabile di politiche nei centri per l'infanzia e nelle scuole per rafforzare i comportamenti di protezione ai raggi ultravioletti durante l'attività all'aperto nel corso degli ultimi decenni, ha fatto registrare - per la prima volta a livello mondiale - un significativo declino del melanoma sottile invasivo in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni [6].

In Italia, sono quasi 12.300 i nuovi casi attesi nel 2019 (con una lieve preponderanza nei maschi). Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: i tassi di incidenza sono fino a due volte più bassi nel Sud Italia (6 casi per 100.000) rispetto a quelli nelle aree del Centro-Nord Italia (15 casi per 100.000) [3].

Le Marche si attestano tra le regioni con tassi maggiori, compresi tra 12,5 e 13.

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females

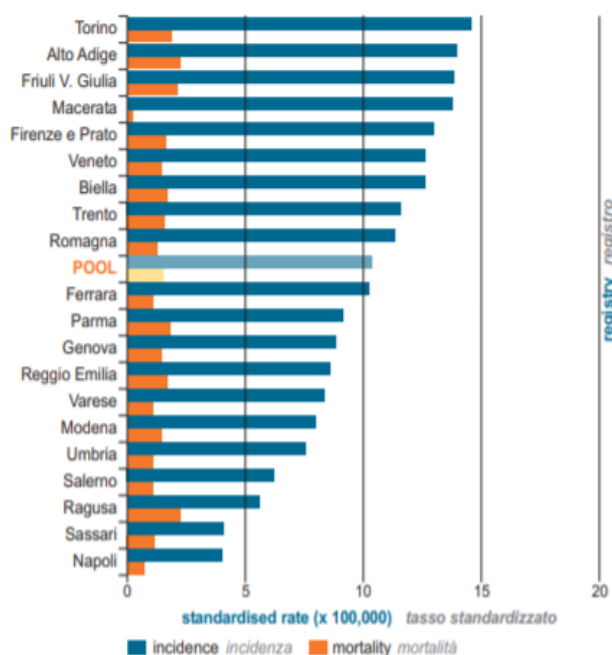


Figura 3: incidenza del melanoma in Italia [7]

A livello globale, nel 2012, il melanoma ha colpito 232.000 persone e ha provocato 55.000 decessi [8]. Nel 2016 in Italia vi sono stati 2028 decessi per melanoma cutaneo, circa l'1% di tutti i decessi per neoplasia in entrambi i sessi [9].

Sebbene sia uno dei tumori della cute meno frequente (5%) è sicuramente il più aggressivo tra tutti, soprattutto se non viene diagnosticato nelle fasi iniziali. Esso provoca la maggioranza (75%) dei decessi legati ai tumori della pelle [10]. Il melanoma cutaneo inoltre rappresenta la causa principale di morte nelle giovani donne (25-30 anni) [11].

In molti Paesi Occidentali, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile grazie ad una maggiore percentuale di melanomi diagnosticati in fase precoce [12].

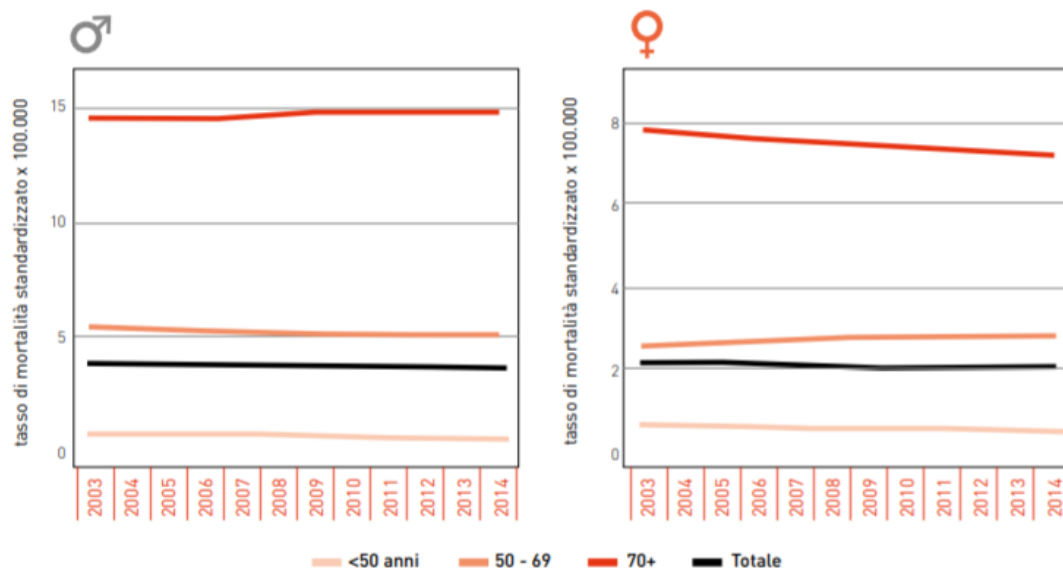


Figura 4: trend temporali di mortalità 2003-2014, per fascia di età. Tassi standardizzati popolazione europea 2013 [9].

La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi cutanei in Italia è pari all'87%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrato nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+). La sopravvivenza a 10 anni è pari all'86% [9].

Il melanoma è uno dei principali tumori che insorge in giovane età; in termini d'incidenza, nella popolazione italiana costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni. Rarissimo prima della pubertà, il melanoma colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 ed i 60 anni. [3]

FATTORI DI RISCHIO

FATTORI GENETICI

- Storia familiare di melanoma
- Anamnesi personale per melanoma e carcinomi cutanei
- Mutazione geni CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERF2IP, ACD, TERT, MITF, MC1R, ATM, PALB2, RAS, BRAF, XP, BRCA2

FATTORI FENOTIPICI

- Fototipo cutaneo chiaro
- Elevato numero totale di nevi e presenza di nevi atipici
- Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)

FATTORI AMBIENTALI

- Esposizione a raggi UV (eritemi solari ripetuti soprattutto nel corso dell'età infantile)
- Esposizione a lampade abbronzanti soprattutto in età <30 anni
- Prodotti chimici usati in agricoltura
- Benzene
- Inquinanti ambientali

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi: tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi e in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A) e di una lunga serie di alterazioni genetiche determinanti una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o legati alla produzione di melanina (recettore della melanocortina-1, alterazioni del gene della tirosinasi). Anche gli stati di immunodeficienza costituiscono un fattore di rischio personale [9].

Circa il 10% dei pazienti affetti da melanoma presentano almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia (per un totale di almeno due affetti o due eventi di melanoma in famiglia, includendo anche il tumore al pancreas che è associato dal punto di vista della suscettibilità genetica). Un familiare di primo grado affetto (genitori, fratelli o sorelle, figli) raddoppia il rischio di sviluppare melanoma. Di questi casi famigliari, circa il 20% sono portatori di una mutazione in geni di suscettibilità al melanoma, tra cui il gene *CDKN2A* che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 [13,14].

In rare famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene *CDK4* che altera il sito d'interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare [14]. In definitiva, circa il 2% dei melanomi risultano attribuibili ad un difetto genetico ereditato a carico di geni di suscettibilità noti.

Lo studio pubblicato da Bruno et al nel 2016 [15], studio caso-controllo, multicentrico su base nazionale ha dimostrato che il tasso di mutazioni predisponenti nel gene *CDKN2A*, il principale gene di suscettibilità al melanoma, è significativamente più alto nei pazienti con melanoma multiplo, anche in assenza di storia familiare (varia dall'11% nei casi con melanoma multiplo non associato a familiarità al 44% nei casi con melanoma multiplo associato a familiarità). Pertanto, la soglia del 10% di probabilità, stabilita dall'American Society of Clinical Oncology [16] per l'accesso ai test genetici per predisposizione oncologica è ampiamente superata nel gruppo dei melanomi multipli, e tale criterio è da ritenersi sufficiente per l'offerta del test in Italia.

L'identificazione di pazienti con mutazione germinale in *CDKN2A* non ha impatto clinico, ma indirizza le famiglie di tale probandi, ad alto rischio di malattia, a percorsi di prevenzione primaria e secondaria; per tale motivo il bilancio rischio/beneficio dell'esecuzione del test appare favorevole ma va discusso con il paziente [3].

Recentemente, sono state definite diverse sindromi di predisposizione al melanoma non associate solo ai geni *CDKN2A* e *CDK4* [17].

Sulla base di queste nuove evidenze, nei pazienti:

- affetti da melanoma con storia familiare positiva (almeno due membri affetti nella stessa famiglia) o storia personale suggestiva (caso di melanoma multiplo);
- affetti da melanoma con storia personale o familiare positiva per una delle seguenti neoplasie: adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali;

- con storia personale positiva per escissione di nevi di Spitz atipici; con criteri diagnostici per sindromi associate a rischio di melanoma (in particolare sindromi amartomatose associate a mutazioni del gene *PTEN* e sindrome *BAP1*);

dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di un test genetico multigenico (con particolare riferimento a *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD*, *TERT*, *MITF*, *MC1R*, *ATM*, *PALB2*) [3].

Davies et al. ha segnalato per la prima volta nel 2002 una mutazione somatica nel gene *BRAF* nel 66% dei melanomi [18]. B-raf è una serina / treonina chinasi, che è uno dei principali attori del signalling Ras-Raf-Mek-Erk (MAPKinasi), via di trasduzione che regola la crescita cellulare, la proliferazione e la differenziazione in risposta a vari fattori di crescita, citochine e ormoni. Gli stimoli attivano la proteina G Ras inducendo attivazione di Raf. Raf fosforila e attiva Mek, che a sua volta fosforila MAPK (cioè Erk). Questa cascata di segnali intracellulari serve ad amplificare segnali extracellulari mediati da fattori di crescita. Esistono tre proteine Raf funzionali nell'uomo, A-raf, B-raf e C-raf. B-raf ha un'attività chinasica basale molto più elevata rispetto a A-raf o C-raf, e mutazioni somatiche di B-raf avvengono con frequenza da moderata a alta nel melanoma, nei carcinomi tiroidei, coloretali e ovarici. Le mutazioni *BRAF* sono significativamente più comuni nei melanomi che si verificano su cute soggetta a esposizione solare intermittente, con ben l'81 per cento di melanomi su cute senza danni solari cronici con mutazioni *BRAF* o *NRAS*. D'altra parte, la maggior parte dei melanomi acrali (palmo della mano, pianta dei piedi, ungueali), o della cute cronicamente danneggiata dal sole non presentano tale mutazione in entrambi i geni [19].

Lo xeroderma pigmentoso (XP) è una rara genodermatosi autosomica recessiva. Lo XP è dovuto alle mutazioni degli 8 geni XP implicati nella riparazione del DNA. Pertanto, i difetti ereditari di questi geni portano ad un aumento della mutagenesi e della carcinogenesi precoce. I pazienti con XP presentano un rischio aumentato da 600- a 1000 volte per il cancro della pelle, incluso il melanoma cutaneo [19].

I portatori del gene di suscettibilità al cancro al seno, *BRCA2*, sembrano avere un rischio maggiore di sviluppo di melanoma [19].

Una pregressa storia di melanoma aumenta il rischio di sviluppo di un secondo melanoma primario con un 5-15% di individui che sviluppano melanomi primari multipli. In pazienti con melanoma primario multiplo circa la metà lo sviluppa nella stessa regione anatomica del precedente. Inoltre la metà lo sviluppa nel primo anno dalla diagnosi iniziale. Tuttavia possono

svilupparlo anche dopo decenni dalla lesione iniziale. Questo ci fa comprendere la necessità di una sorveglianza a lungo termine [19].

Infine un'anamnesi positiva per cheratosi attinica o tumori cutanei non melanoma conferisce un discreto aumento del rischio di sviluppare melanoma [3].

	Fattore di rischio	SRR
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 invasive	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

Tabella 1: SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95%CI); SIR: Standardized incidence ratio (95%CI) [3]

Per quanto riguarda i fattori fenotipici la presenza di 50 - 100 nevi aumenta di 3 volte il rischio di sviluppare melanoma rispetto al resto della popolazione. Questo perché il melanoma molto spesso nasce da un nevo preesistente. Il rischio sale a 6 volte per la presenza di più di 100 nevi. Il rischio è invece aumentato di 2-10 volte per la presenza di nevi atipici [3].

Il fototipo 1 è caratterizzato da carnagione lattea con lentiggini, occhi chiari, capelli rossi o chiari ed ha un RR di 2.

Le mutazioni del recettore della melanocortina-1 (MCiR) hanno dimostrato di contribuire fortemente al fenotipo capelli rossi / pelle chiara. Pertanto, è stato dimostrato che anche le mutazioni germinali del gene MCiR aumentano il rischio di melanoma di circa due – quattro volte rispetto alla popolazione generale conferendo anche rischio di tumori cutanei-non melanoma. La prevalenza delle mutazioni MCiR è piuttosto elevata nella popolazione bianca [19]

	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

Tabella 2: SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95%CI); SIR: Standardized incidence ratio (95%CI)

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale) con rischio marcatamente maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori. L'esposizione a raggi UV, che globalmente conferisce un rischio doppio di sviluppare un melanoma rispetto ai non esposti, aumenta marcatamente negli individui a fototipo chiaro [9].

Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata [20, 21].

Ancora contraddittorio appare il ruolo protettivo delle creme a schermo solare, sia per il lungo follow-up necessario agli studi sia per la tendenza ad aumentare l'esposizione solare in coloro che ne fanno uso. Tuttavia, un ampio studio prospettico ha rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma in una popolazione australiana [9]. In caso non si possa evitare l'esposizione prolungata alla luce solare, l'utilizzo di creme con filtro solare o altro metodo di foto-protezione dovrebbe essere preso in considerazione sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti [22].

Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti; diversi sono gli studi pubblicati che evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età. Questi dati supportano infatti le indicazioni della IARC secondo cui fonti artificiali di raggi UV quali lampade e/o lettini per l'abbronzatura sono cancerogeni per l'uomo (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età) e pertanto tali esposizioni andrebbero evitate per ridurre il rischio di insorgenza del melanoma [9].

Utilizzando i dati di prevalenza delle indagini di GLOBOCAN 2008 [23], i nuovi casi di melanoma cutaneo diagnosticati nell'anno 2008 nei 15 Paesi appartenenti alla Comunità Europea e ai tre Paesi appartenenti all'European Free Trade Association sono stati 63.942. Di questi si stima che 3.438 (5.4%) si possano attribuire all'utilizzo dei solarium. Le donne sono la maggioranza, con 2.341 casi (6.9% di tutti i casi di melanoma nelle donne) contro i 1.096 casi che si sono verificati negli uomini (il 3.7% di tutti i casi negli uomini). Questa stima è limitata ai paesi dell'Europa occidentale a causa della mancanza di informazioni sull'uso del solarium nei paesi dell'Europa centrale.

Altro fattore di rischio è rappresentato dal numero di ustioni solari (danno acuto da esposizione a fonti naturali o artificiali di UV) e dalla quantità totale di esposizione agli UV nel corso della vita. Quest'ultima sembra essere particolarmente legata allo sviluppo di melanomi nella regione di testa e collo, mentre le lesioni del tronco appaiono più legate al numero di nevi presenti nel soggetto [9].

La distribuzione anatomica del melanoma dimostra che le aree cutanee esposte in modo intermittente presentano i più alti tassi di melanoma [19].

Negli uomini, il tronco, in particolare la parte superiore della schiena, è il sito più comune per il melanoma. Nelle donne, la parte inferiore delle gambe, seguita dal tronco, sono i siti più comuni. Queste aree esposte in modo intermittente sono le aree più comuni per sviluppare melanoma nelle persone più giovani [19].

Nelle persone anziane, vi è una maggiore incidenza di melanomi localizzati su aree esposte cronicamente con la massima esposizione solare cumulativa. Il viso è infatti il luogo più comune per il melanoma nelle persone anziane, con l'aggiunta del collo, del cuoio capelluto e anche delle orecchie [19].

	Fattore di rischio	SRR
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

Tabella 3: SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95%CI); SIR: Standardized incidence ratio (95%CI)

Da ricordare anche alcuni fattori di rischio professionali, come i prodotti chimici usati in agricoltura associati a sviluppo di melanoma acrale che si sommano ai rischi di esposizione ad UV degli agricoltori. L'alterazione dello strato di ozono atmosferico ha concorso negli ultimi anni ad un aumento di irradiazione UV e in prospettiva è pronosticabile un ruolo maggiore di questo fenomeno in relazione ai gas dannosi rilasciati in atmosfera [9].

In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e lo sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole [24, 25]. Peraltro, agenti quali lo stesso

benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma [26].

In Italia dati recenti del progetto SENTIERI dell'ISS-AIRTUM Working Group hanno evidenziato un notevole aumento di incidenza del melanoma (+ 24% maschi e + 14 % donne) nella popolazione residente nelle aree in prossimità di fonti ambientali di emissione/rilascio di inquinanti ambientali prodotti da industrie chimiche, prodotti petrolchimici e raffinerie, acciaierie, centrali elettriche, miniere e/o cave, aree portuali, discariche e inceneritori [27].

Anche la dieta potrebbe avere un ruolo nel rischio di sviluppare il melanoma; infatti il consumo di caffè, tè verde, pomodori o broccoli potrebbe ridurre l'incidenza della malattia, mentre il consumo di agrumi (specialmente pompelmo) sembrerebbe associato ad un incremento del rischio [28, 29].

CLINICA

Si distinguono clinicamente quattro entità principali di melanoma, che possono definirsi varianti clinico-evolutive: superficiale, nodulare, lentigo maligna-melanoma, melanoma lentiginoso acrale. A queste si aggiungono molte altre varianti, che sono tuttavia più rare [2].

Melanoma piano-superficiale (SSMM, Superficial Spreading Malignant Melanoma): La lesione è inizialmente una macula pigmentata, impalpabile, cui corrisponde la fase di crescita radiale (ossia confinata all'epidermide e al derma papillare); successivamente, se non asportata, essa può divenire palpabile con tendenza a rilevarsi sul piano cutaneo, cui corrispondono la fase di crescita verticale (ossia esteso coinvolgimento dermico) e l'evoluzione nella forma piano-cupoliforme [2]. Il melanoma ha forma irregolare, asimmetrica e in genere dimensioni superiori a 5-6 mm. Il colore del melanoma piano è variabile dal marrone variegato al nero, ma può mostrare anche aree rosate (neoangiogenesi) o bianco-grigiastre (regressione), spesso il colore è disomogeneo, con alternanza di aree brune e nerastre. I contorni sono spesso indentati. A volte è presente eritema perilesionale. Rappresenta la forma più frequente (70%), con uno spessore di Breslow favorevole ed un'evoluzione lenta, soprattutto se paragonata a quella del melanoma cupoliforme [19].

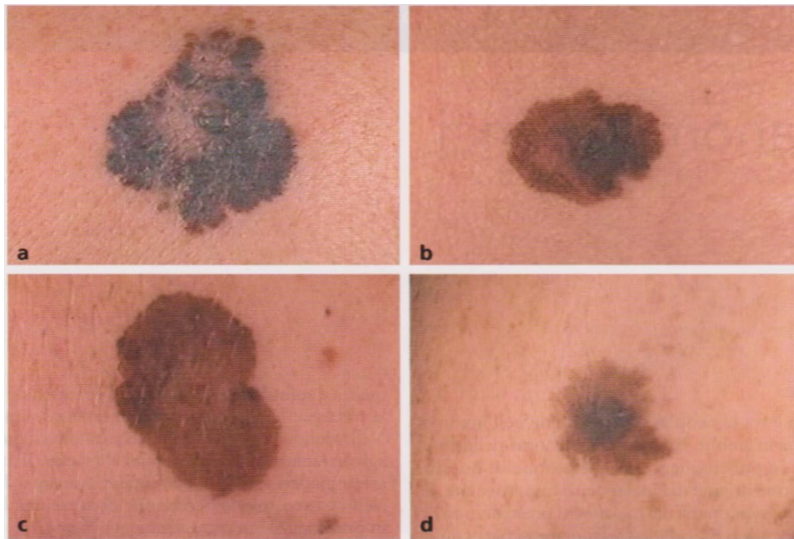


Figura 5: Varianti cliniche di melanoma piano a diffusione superficiale in fase di crescita radiale (melanoma piano-superficiale) localizzate al tronco (a, c) e agli arti (b, d) [2]

Melanoma cupoliforme o nodulare: Si riscontra in circa il 15-20% dei casi e le sue sedi di localizzazione più frequenti sono il dorso, la testa e il collo. La neoplasia ha rapida crescita verticale, senza esser preceduta da una lesione piana (melanoma nodulare d'emblée). È il melanoma con maggiore tendenza invasiva in profondità, in assenza di apparente fase di crescita radiale, e si presenta come un nodo emisferico a base sessile, raramente peduncolato, delle dimensioni iniziali di un pisello, a rapida crescita; la consistenza è carnosa e il colore varia dal bruno scuro al nero, al bluastro. Talora la superficie è erosa, rossa, finemente granulosa ed emorragica e si ricopre di squamo-croste ematiche. Il "melanoma nodulare amelanotico" è una rara variante non pigmentata [2].

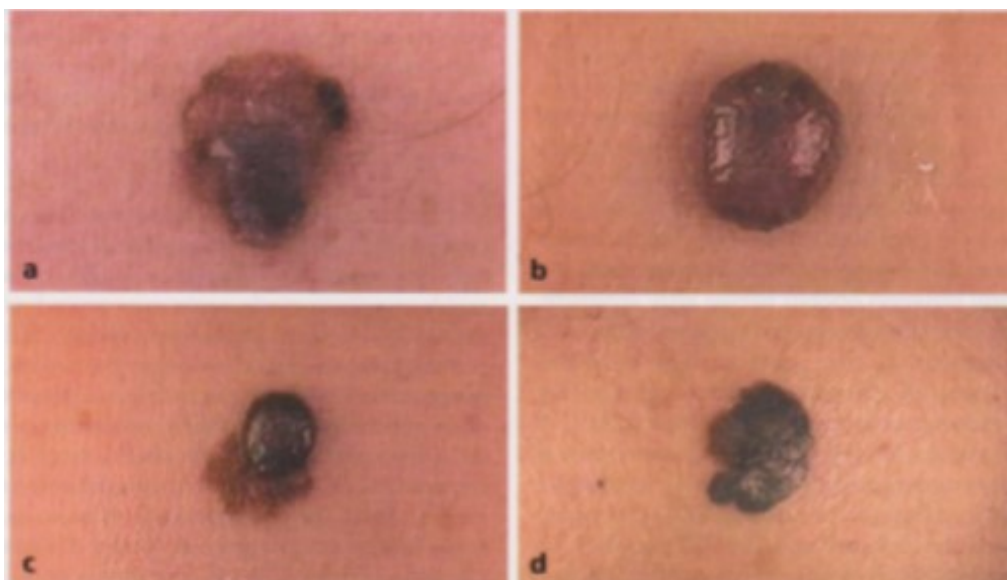


Figura 6: Varianti cliniche di melanoma nodulare. Si noti in particolare l'evoluzione nodulare all'interno della lesione piana (melanoma piano-cupoliforme) (c) [2].

Lentigo maligna-melanoma su melanosi di Dubreuilh: Si localizza prevalentemente all'estremo cefalico in soggetti anziani e rappresenta il 4-15% di tutti i melanomi. Questa varietà clinica di melanoma inizia come una chiazza irregolarmente configurata e pigmentata, che si estende con molta lentezza alla periferia, mantenendo una crescita superficiale.

Dopo molti anni la lesione raggiunge dimensioni anche notevoli, ed è lievemente palpabile, di un colore bruno-nerastro, disomogenea, con bordi frastagliati, "a carta geografica". L'evoluzione è lenta e il decorso è meno aggressivo rispetto agli altri melanomi [2].

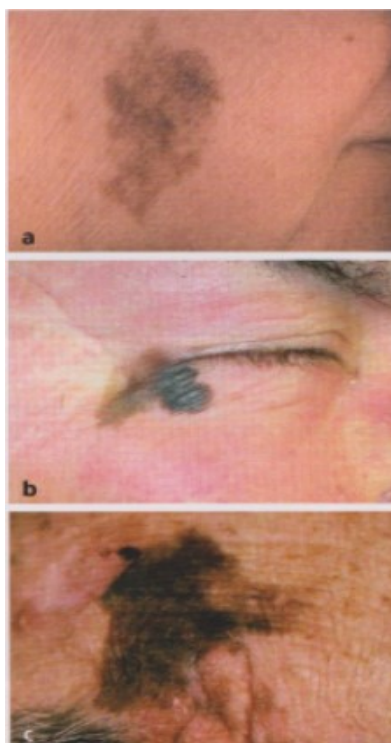


Figura 7: Melanosi di Dubreuilh del volto confermate istologicamente (a, b) e lentigo maligna-melanoma in regione frontale (c) [2].

Melanoma acrale lentiginoso: Questo tipo di melanoma di solito origina dalla matrice ungueale, più raramente dal letto o dalla piega ungueale. Talvolta insorge sulla cute palmare o plantare. Le sedi topografiche di localizzazione sono principalmente le dita e soprattutto l'alluce o il pollice. Rappresenta il 5% di tutti i melanomi. Morfologicamente questa varietà di melanoma inizia sotto forma di macula pigmentaria, a crescita lenta con frequente presenza di aree di regressione. Dopo molto tempo è possibile apprezzare una formazione nodulare a evoluzione ulcerativa. Le lesioni localizzate nell'area della piega ungueale tendono a provocare una diffusione periungueale della pigmentazione (segno di Hutchinson). Solo una biopsia in tali sedi può confermare la diagnosi. La neoplasia, particolarmente aggressiva, è più comune nei soggetti con pelle scura [2].

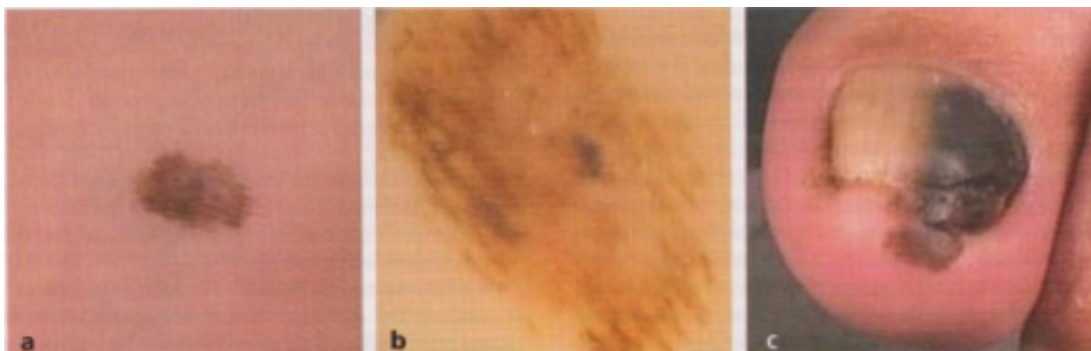


Figura 8: Aspetto clinico (a) e videodermatoscopico (b) di un melanoma acrale sottile (spessore secondo Breslow <1 mm, Il livello di Clark) e aspetto clinico di un melanoma acrale lentiginoso del primo dito del piede (c) [2].

Melanoma amelanotico: variante più rara, è caratterizzato da totale assenza di melanina, e dal melanoma ipomelanotico, in cui sono presenti modeste quantità di melanina. Queste due varietà complessivamente rappresentano il 2-8% di tutti i melanomi maligni e in genere colpiscono zone fotoesposte di pazienti anziani. Dal punto di vista clinico si tratta di macchie, placche o noduli esofitici, di colore roseo o rosso acceso, talvolta asimmetrici e ulcerati [2].



Figura 9: Aspetto clinico (a) e videodermatoscopico (b) di un melanoma amelanotico piano e aspetto clinico di un melanoma amelanotico nodulare (c) [2].

Melanoma Desmoplastico (DM): è un tipo non comune di melanoma che è localmente aggressivo con alti tassi di recidiva locale. Si sviluppa più comunemente nelle persone anziane, di solito nella sesta-settima decade, e ha una prevalenza maschile (2:1). Le regioni di testa e collo esposte al sole sono i siti più comuni. Le lesioni hanno tipicamente un'aumentata consistenza con un'abbondanza di matrice fibrosa e metà sono amelanotiche.

Molti DM sono profondamente invasivi alla diagnosi e hanno una propensione a infiltrarsi perineuralmente, (melanoma neurotropico).

Il neurotropismo aumenta la probabilità di recidiva locale. Sebbene profondamente invasivo, il DM è associato a tassi metastatici inferiori rispetto ad altri sottotipi di melanoma comparato per la profondità dell'invasione. Un recente studio ha dimostrato che le lesioni con cellule tumorali fusiformi e / o epitelioidi avevano un tasso metastatico più elevato rispetto a quelle con DM puro con solo componente fibroso. I risultati di un piccolo studio che ha coinvolto 10 campioni dei quali hanno studiato il profilo dell'espressione genica, hanno dimostrato un profilo di espressione molecolare diverso tra DM e melanoma non-desmoplastico. La diagnosi differenziale risulta difficile, poiché assomiglia al nevo melanocitico sclerotizzante (benigno) e ad altre lesioni cutanee non-melanocitiche come cicatrici, fibrosi, cisti [19].



Figura 10: *Melanoma desmoplastico.*

Melanoma mucosale: Raramente il melanoma può insorgere sulle superfici delle mucose. I siti più comuni sono la testa e il collo (congiuntivale, intranasale, seni paranasali e cavità orale), vulva, anrettale o persino uretrale. Con l'eccezione della congiuntiva, i pazienti presentano più spesso una diagnosi tardiva con presenza di una lesione spesso profondamente pigmentata, sanguinante o ulcerata. Poiché la maggior parte di queste lesioni presenta una fase di crescita radiale qualsiasi area sospetta in questi siti dovrebbe essere sottoposta a biopsia. Le lesioni della congiuntiva sono facilmente visibili e sono più frequenti nei pazienti con nevo atipico [19].



Figura 11: A. Melanoma irregolarmente del labbro superiore che si estende sulla mucosa. B. Melanoma congiuntivale. C. Melanoma anale profondamente invasivo ulcerato con sanguinamento rettale erroneamente diagnosticato come emorroidi interne [19].

Melanoma nevoide: gruppo eterogeneo di rare lesioni che istologicamente assomigliano ai nevi comuni per la loro simmetria e apparente maturazione. Hanno dunque un maggiore potenziale di diagnosi errata. Clinicamente si presenta come una papula o nodulo marrone chiaro, più spesso > 1 cm di diametro su un giovane adulto [19].

Melanoma Spitzoide: sottotipo di melanoma che assomiglia clinicamente e istologicamente a un nevo di Spitz, ma tende ad essere più grande e presenta asimmetria e colorazione irregolare. La distinzione tra i due è talvolta estremamente difficile, soprattutto nei pazienti più giovani con presenza di mitosi che favoriscono una diagnosi di melanoma. In questo tumore, la dimensione della lesione, maggiore di 1 cm di diametro, lo spessore della componente invasiva, ben oltre 2 mm e numerose mitosi di cui molte atipiche, sono elementi utili per identificare queste lesioni. Il ruolo di BRAF o NRAS è meno chiaro nella patogenesi del melanoma spitzoide [19].



Figura 12: Melanoma Spitzoide confermato istologicamente.

Altri rari tipi di melanoma: melanoma metaplastico, melanoma a cellule balloniformi, melanoma a cellule ad anello con castone, melanoma mixoide, melanoma rabdoide, melanoma a deviazione minima, melanoma di tipo animale, nevo blu maligno [19].

DIAGNOSI

Esame obiettivo

L'esame cutaneo deve essere condotto in condizioni di illuminazione ottimale e deve comprendere l'intero tegumento cutaneo, inclusi cuoio capelluto, occhio / congiuntiva, mucosa orale, genitali, glutei, palmo della mano e pianta del piede. I melanomi nei siti anatomici nascosti sono associati a tumori più spessi (invasivi) alla diagnosi, spesso a causa di una diagnosi ritardata. Dovrebbe essere svolta una valutazione globale della pelle di un individuo, incluso il numero di nevi, tipici e atipici, e la distribuzione dei nevi [19].

La fotografia dell'intera superficie corporea può essere utile in pazienti ad alto rischio con numerosi nevi ma questo non deve esimere il medico da un esame obiettivo attento e completo e non basato solamente sullo scrutinamento di nevi sospetti [19].

Se una lesione sospetta di melanoma viene rilevata all'esame obiettivo, deve essere eseguita la palpazione dei linfonodi regionali per valutare eventuale linfadenopatia [19].

La diagnosi precoce è la chiave per migliorare la prognosi nel melanoma. Sebbene il melanoma possa avere un aspetto caratteristico, non esiste una singola caratteristica clinica che assicuri o escluda una diagnosi di melanoma. Anche tra i dermatologi esperti, la diagnosi clinica del melanoma può essere fatta solo in circa l'80-90% dei casi [19].

Il noto acronimo ABCD per il rilevamento del melanoma è stato sviluppato nel 1985 e continua a essere uno strumento utile per la diagnosi clinica [19].

A sta per asimmetria (metà lesione non è identica all'altra metà della lesione);

B per bordo (bordi irregolari, dentellati, smerlati, sfilacciati o mal definiti rispetto ai bordi lisci e diritti di un nevo benigno);

C per colore (con sfumature variabili da un'area all'altra e spesso irregolarità dello stesso);

D per diametro (cioè maggiore di 6 mm), secondo altre teorie la D sta per "differenza" (vale a dire, un cambiamento nell'aspetto o sintomatologia nel tempo o differenza rispetto alle altre lesioni, simile al segno "brutto anatroccolo");

E per evoluzione quando, nell'arco di poche settimane o mesi si verificano modificazioni nella forma, nel colore, nelle dimensioni del nevo, quando la lesione cutanea diviene rilevata e palpabile (cioè passandovi sopra il polpastrello si può apprezzare al tatto un rilievo rispetto alla superficie cutanea), oppure quando sanguina spontaneamente [19].

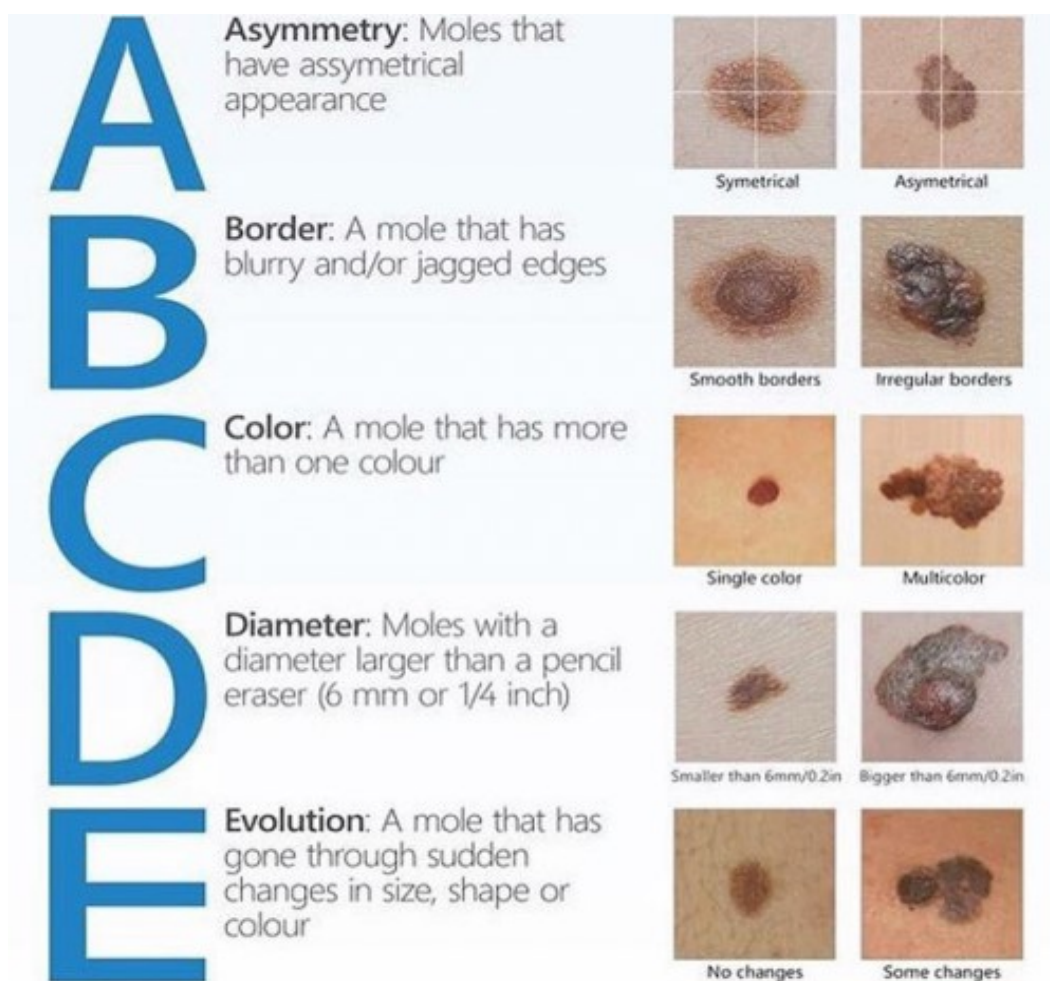


Figura 13: Recap dell'ABCDE [30].

Le lesioni con queste caratteristiche possono potenzialmente essere rappresentative di melanoma. Vari studi hanno determinato che la sensibilità dell'ABCDE checklist rientra nell'intervallo dal 90 al 100%, ma la specificità molto inferiore.

Nevi melanocitici tendono invece ad avere bordi lisci, essere uniformemente colorati e sono di piccole dimensioni (meno di 6 mm) soprattutto nella fase iniziale [19].

Un altro aiuto diagnostico che è utile per rilevare il melanoma è il segno del "brutto anatroccolo". Una lesione pigmentata che differisce dalle altre lesioni pigmentate per le sue caratteristiche cromatiche e "geometriche" su un particolare individuo dovrebbe essere associata a un alto indice di suscettibilità per lo sviluppo di melanoma. Questo si basa sul presupposto che in un individuo i nevi dovrebbero condividere globalmente un aspetto comune o una somiglianza. Anche in un individuo con nevi multipli atipici, i nevi dovrebbero essere morfologicamente simili [19].

Il cambiamento di colore e l'aumento delle dimensioni (o una nuova lesione) sono le due caratteristiche precoci più comuni rilevate dai pazienti che possono essere utili per discriminare tra melanoma e altre lesioni benigne. Oltre al cambiamento di colore, dimensione, o forma/elevazione, anche il prurito perilesionale persistente è un sintomo precoce (anche se non specifico); ulcerazione e sanguinamento generalmente indicano una lesione primaria più avanzata. Pertanto, è importante chiedere ai pazienti se le lesioni sono cambiate nel tempo e prestare particolare attenzione al cambiamento o alle lesioni sintomatiche [19].

Rimane infine lo "zoccolo duro" rappresentato dall'identificazione del melanoma nodulare che, per la rapida crescita e le caratteristiche biologiche, è aggressivo e con prognosi infausta. Nel caso di lesioni rilevate sospette (papulose o nodulari), in particolare negli anziani, i parametri di valutazione sono: recente insorgenza, rapida crescita, consistenza dura della lesione ed elevazione. Questi parametri sono sintetizzati nell'acronimo anglosassone di EGF (Elevated, Growth, Firm) [31].

In generale lo sviluppo di una nuova lesione pigmentata, specialmente in un individuo oltre i 40-50 anni di età e in un sito anatomico senza lesioni simili, è degno di sospetto [19].

E' dunque evidente come l'anamnesi e l'esame obiettivo siano molto importanti nella valutazione di una lesione. Fattori di rischio quali una storia familiare o personale di melanoma o nevi atipici precedentemente sottoposti a biopsia, devono essere annotati [19].

La dermatoscopia e i nuovi strumenti diagnostici

La dermatoscopia (nota anche come microscopia a epiluminescenza) è una tecnica in vivo semplice e non invasiva in cui un liquido, solitamente olio minerale, viene applicato sulla lesione, che viene quindi esaminata con dermatoscopio ottico, un piccolo strumento manuale basato su una lente, in grado di fornire ingrandimenti prevalentemente compresi tra le 10 e le 20 volte, appositamente illuminata con luce incidente. In mani esperte, migliora sia la sensibilità che la specificità per la diagnosi clinica del melanoma e di altre lesioni pigmentate e non pigmentate [19].

Le caratteristiche morfologiche che altrimenti non sono visibili ad occhio nudo sono osservate usando questa tecnica. Il suo uso in aggiunta all'esame clinico è in aumento sia tra i dermatologi sia tra i non dermatologi. Il campo della dermoscopia è in continua crescita con sforzi da parte della comunità scientifica per migliorare, affinare e standardizzare la terminologia e semplificare le categorie diagnostiche delle lesioni cutanee pigmentate [19].

Tale metodica permette di visualizzare caratteristiche morfologiche degli strati superficiali della cute (dal corneo fino al derma superficiale) non altrimenti apprezzabili a occhio nudo correlabili con specifiche strutture istologiche [32].

Il primo orientamento nel corso d'esame dermoscopico è legato alla valutazione del colore, del grado di pigmentazione e della sua relativa distribuzione nell'ambito della lesione pigmentata.

La melanina rappresenta il pigmento più importante nel determinare differenti pattern strutturali e cromatici. Secondo la localizzazione del pigmento melanico nei vari strati cutanei la lesione pigmentata osservata assume una colorazione differente. Altri colori visualizzati durante l'esame dermoscopico sono le tonalità del bianco indicative di regressione e del rosso correlate prevalentemente alla vascolarizzazione [33].

<i>Sede del pigmento</i>	<i>Colore della lesione in ELM</i>
Strati superficiali: corneo, spinoso	Nero
Zona giunzionale	Marrone chiaro o marrone scuro in rapporto alla concentrazione del pigmento
Derma papillare	Blu ardesia
Derma reticolare	Blu acciaio

Tabella 4. Il colore della melanina in relazione alla localizzazione epidermica e dermica. ELM= microscopia in epiluminescenza [34].

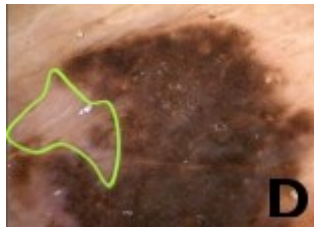
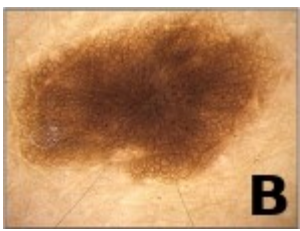
Nei nevi melanocitici il colore di base è regolare, omogeneo, a limiti sfumati, più addensato al centro della lesione [33].

Nel melanoma e talora nei nevi in regressione invece le aree di pigmentazione sono disomogenee, asimmetriche, irregolari, policrome, localizzate a volte alla periferia della lesione (policromia asimmetrica interna) [33].

La presenza di numerose tonalità di colore (più di tre colori), la marcata disomogeneità ed una interruzione improvvisa del disegno pigmentario in periferia possono rappresentare un criterio cromatico importante per la diagnosi di melanoma [33].

Il grado maggiore di atipia melanocitica (sospetto melanoma) è strettamente correlato al numero di strutture, alla loro irregolare distribuzione ed alla presenza di policromia disomogenea (3 colori). In particolare, l'asimmetria dermoscópica, il reticolo atipico e le strutture di regressione sono risultati i più specifici criteri dermoscópici per la diagnosi precoce del melanoma [33].

Tabella 5: tabella riassuntiva delle differenze diagnostiche all'analisi dermoscópica tra un nevo normale e il melanoma [33]

Nevo melanocitico (normale)	Melanoma cutaneo
Struttura reticolare (reticolo tipico)	Strutture irregolari con area di regressione eccentrica (fig. D)
Colore omogeneo (fig. A)	Policromia asimmetrica (fig. C)
Bordi a limiti sfumati (fig. B)	Interruzione netta del disegno pigmentario in periferia
	
	

La dermatoscopia digitale rappresenta un progresso nella tecnologia non invasiva; consente di recuperare ed esaminare immagini digitali dermoscópiche computerizzate in modo da poter effettuare confronti e rilevare le modifiche nel tempo [19].

La dermoscopia sequenziale digitale potrebbe essere impiegata per monitorare nevi melanocitici multipli, piani, non palpabili, che mostrano caratteri di atipia ma senza evidenza di criteri melanoma specifici, con rivalutazione e confronto delle potenziali modifiche a breve termine (3-6 mesi) o a lungo termine (> 6 mesi).

L'uso corretto della dermoscopia digitale ci permette di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili [35].

Tuttavia, in questi studi è evidente la limitata riproducibilità dei gruppi di popolazione, della selezione e della tipologia di lesioni selezionate per il campionamento. Inoltre, il ricorso a tale metodica è da limitarsi a casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare una biopsia escissionale inutile) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma). Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione [3].

La Total Body Photography (TBP) è utilizzata per creare un archivio completo della superficie cutanea del paziente per la valutazione di nuove lesioni o l'identificazione dei cambiamenti in una lesione pre-esistente. Questa applicazione multimodale dovrebbe essere associata alla dermoscopia digitale sequenziale e limitata a pazienti ad alto rischio di melanoma con numerosi nevi melanociti [36].

Infine, tra le nuove tecniche abbiamo il microscopio confocale (Reflectance Confocal Microscopy, RCM). RCM è un recente strumento diagnostico non invasivo, che produce immagini tissutali in vivo con una risoluzione quasi istologica (biopsia ottica digitale). L'RCM impiega un raggio laser a bassa potenza (830 nm, vicino all'infrarosso) che scansiona la pelle orizzontalmente producendo dettagliate immagini in bianco e nero, dall'epidermide al derma papillare superiore con uno spessore che arriva fino a 200-300 µm. Il contrasto delle immagini RCM è dovuto prevalentemente alla differenza nella riflettanza dei componenti tissutali e della melanina citoplasmatica, e le lesioni melanocitiche (nevi e melanomi) rappresentano il tessuto più appropriato per tale metodica. L'RCM ha permesso inoltre di correlare in vivo i parametri dermoscopici con gli aspetti citoarchitetturali delle lesioni melanocitiche e non melanocitiche [33].

Gli aspetti caratteristici del confocale sono generalmente analizzati a tre 3 diversi livelli della struttura cutanea: strato epidermico superficiale, giunzione dermo-epidermica e derma superficiale. È necessaria la richiesta del dermatologo con le specifiche della lesione (sede e caratteristiche cliniche) prima di poter eseguire un esame di microscopia confocale [33].

La microscopia confocale può avere un ruolo potenziale nella pratica clinica particolarmente per l'identificazione delle lesioni difficili da diagnosticare a livello clinico (ispezione visiva) e dermoscópico, dove le evidenze suggeriscono che la microscopia confocale può essere più sensibile e specifica rispetto alla dermoscopia.

I risultati presentati richiedono ulteriori conferme in studi prospettici confrontando la microscopia confocale con la dermoscopia in un *real world setting* ed in una popolazione rappresentativa [37].

Anatomia Patologica

Il gold standard per la diagnosi di melanoma si basa sulla valutazione istopatologica del reperto biotico, valutato preferibilmente da un patologo esperto di lesioni pigmentate [19].

Pazienti con una lesione cutanea sospetta devono essere inviati ad un chirurgo/dermatologo per l'escissione chirurgica, che dovrà essere, preferenzialmente, di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano di 1-2 mm [38].

Per sedi particolari o per lesioni primitive ampie può essere preferibile una biopsia incisionale o punch o shaving che pur offrendo una incompleta valutazione dei fattori prognostici, non interferisce con la prognosi stessa; l'escissione integrale della lesione senza ricostruzione o mediante innesto cutaneo sottile, rimandando l'ulteriore allargamento e la ricostruzione al tempo della biopsia del linfonodo sentinella; l'esecuzione contestuale dell'escissione chirurgica del tumore primitivo e della biopsia del linfonodo sentinella [3, 39, 40].

L'escissione contenuta in 1-2 mm ed orientata longitudinalmente alla rete linfatica non influisce sull'eventuale indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella poiché non altera il tessuto linfatico. Studi comparativi sull'estensione dell'escissione del tumore primitivo, hanno evidenziato un aumento del rischio di falsi negativi al linfonodo sentinella quando l'escissione della lesione primitiva è stata eseguita con margini superiori a 2 cm [42, 43].

L'integrità del materiale inviato all'anatomopatologo permette la corretta stadiazione del tumore e la possibilità di descrivere i parametri prognostici utili alla programmazione del trattamento successivo [3].

Vi è una certa discordanza, anche tra gli esperti, nella diagnosi istologica di melanomi e lesioni melanocitiche, in particolare di melanomi precoci, tuttavia la percentuale di casi in cui vi è discordanza nel definire la benignità o la malignità della lesione o dei casi in cui ciò si tradurrebbe in una consistente modifica della terapia o della prognosi, è piccola [19].

La diagnosi istologica del melanoma si basa sulla valutazione di una costellazione di reperti, tra cui le caratteristiche architettoniche e citologiche del tessuto esaminato [19].

Per la classificazione istopatologica del melanoma si fa riferimento alle categorie diagnostiche della Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC). L'istotipo non è considerato oggi un fattore prognostico indipendente [3].

Classification of Melanoma (Modified From 2018 WHO Classification)	
A. Melanomas typically associated with CSD	Pathway I. Superficial spreading melanoma/low-CSD melanoma
	Pathway II. Lentigo maligna melanoma/high-CSD melanoma
	Pathway III. Desmoplastic melanoma
B. Melanomas not consistently associated with cumulative solar damage (no CSD)	Pathway IV. Spitz melanomas
	Pathway V. Acral melanoma
	Pathway VI. Mucosal melanomas
	Pathway VII. Melanomas arising in congenital nevi
	Pathway VIII. Melanomas arising in blue nevi
	Pathway IX. Uveal melanoma (not considered further in this review)
	C. Nodular melanoma (may occur in any or most of the pathways)

Abbreviation: CSD, cumulative solar damage.

Tabella 6: *Classificazione del melanoma (modificata rispetto alla classificazione WHO 2018)* [43]

L'atipia citologica, che si riferisce all'aumento delle dimensioni cellulari e nucleari, al pleomorfismo nucleare, all'ipocromasia dei nuclei, alla variabilità nucleolare e alla presenza di mitosi soprattutto se profonde nel derma, è considerata necessaria per una diagnosi di melanoma [19].

Le principali caratteristiche architettoniche del melanoma includono asimmetria, scarsa circoscrizione della lesione (ovvero, le cellule ai margini della lesione tendono ad essere piccole e sparse) e le grandi dimensioni (> 5-6 mm) [19].

I nidi di melanociti nello strato inferiore dell'epidermide e nel derma tendono a variare molto in termini di dimensioni e forma e tendono ad essere confluenti. Vi è mancanza di maturazione dei nidi nella loro discesa nel derma [19].

La diffusione pagetoide di grandi melanociti epidermici solitari è di solito considerata diagnostica di melanoma, tuttavia deve essere valutata con cautela nel contesto di altri reperti, poiché la diffusione pagetoide può trovarsi anche in lesioni benigne tra cui nevi di Spitz, nevi a cellule fusate, nevi vulvari e nevi acrali [19].

I diversi sottotipi di melanoma presentano anche differenze istopatologiche.

Il melanoma a diffusione superficiale è caratterizzato da melanociti che appaiono uniformemente atipici [19].

La lentigo maligna-melanoma è caratterizzata da melanociti atipici singoli e a nidi, prevalentemente confinati allo strato basale dell'epidermide, che confluiscono senza diffusione pagetoide, in cute danneggiata dalla fotoesposizione .

Le cellule possono inoltre estendersi lungo i follicoli piliferi. L'epidermide risulta sottile e atrofica, con perdita delle creste epidermiche [19].

Il melanoma acrale-lentiginoso è caratterizzato istopatologicamente, oltre che da un'acantosi dell'epidermide, da una proliferazione sia basale sia intra-epidermica di melanociti atipici senza formazione di clusters. Il termine "lentiginoso" è dovuto al particolare pattern di crescita di questo tipo di melanoma, che istopatologicamente è caratterizzato da uno strato di melanociti maligni disposti lungo lo strato basale dell'epidermide [19].

Il melanoma nodulare mostra scarsa tendenza alla crescita intraepidermica e una più spiccata crescita dermica di melanociti atipici. E' caratterizzato da cellule fusate che spesso infiltrano profondamente [19].

Il melanoma neurotropico costituisce un sottogruppo di melanoma nodulare in cui le cellule invadono perineuralmente e formano pattern che ricordano i nervi [19].

Nella valutazione istopatologica di una proliferazione melanocitaria ambigua i parametri morfologici che vengono presi in considerazione a favore di una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico sono numerosi e si diversificano tra loro nel contesto di specifiche diagnosi differenziali [3].

Nei casi di maggiore complessità si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, preferibilmente in ambito regionale [3].

Nei casi dubbi, in supporto della diagnosi morfologica, può essere indicato l'utilizzo di un pannello di indagini immunoistochimiche ed ibridazione in situ fluorescente (FISH), la cui lettura richiede operatori esperti ed appropriate linee guida per l'interpretazione. Sebbene la aCGH (l'ibridazione genomica comparativa su microarray) offra sensibilità e specificità maggiore rispetto alla FISH nella diagnosi di melanoma, il suo utilizzo è attualmente confinato a laboratori specializzati [3].

L'immunoistochimica può essere utile per la diagnosi del melanoma, specialmente nelle neoplasie scarsamente differenziate con pigmento debole o assente (cioè melanomi amelanotici), tumori a cellule fusate o con diffusione pagetoide [19].

La proteina S100 è espressa praticamente da tutti i melanomi, ma anche da nevi melanocitici, cellule di Langerhans e tumori neurali cutanei [19].

HMB-45 è un anticorpo monoclonale con elevata specificità per le cellule di melanoma, sebbene sia spesso negativo nel melanoma desmoplastico.

I melanomi desmoplastici mostrano comunemente positività a vimentina e a S100 [19].

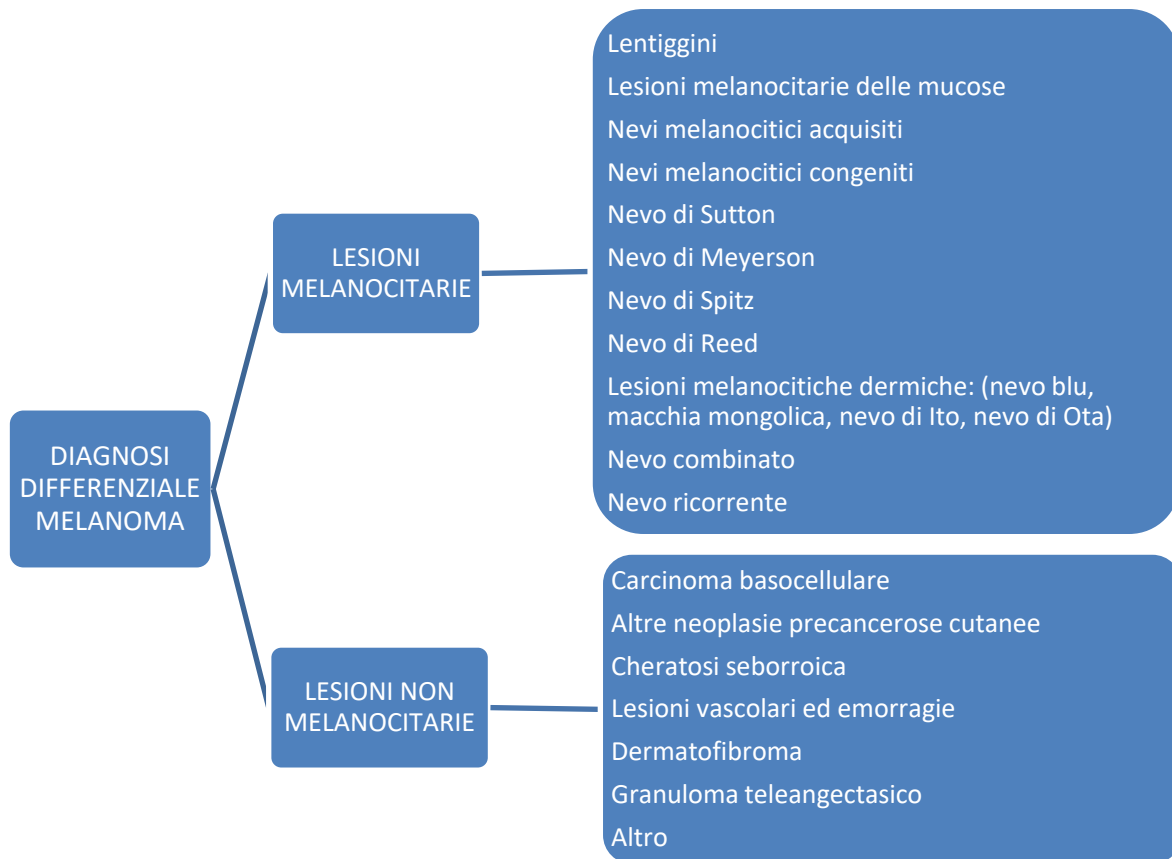
Melan-A e MART-1 (antigene proprio del melanoma riconosciuto da cellule T) sono antigeni di differenziazione melanocitari espressi nella cute e nella retina ma non in altri tessuti normali. Il melan-A è ampiamente espresso in lesioni melanocitarie benigne e maligne, ma non nella maggior parte dei melanomi desmoplastici. È più sensibile di HMB-45 [19].

Un numero di lesioni melanocitarie certamente non trascurabile presenta, anche a patologi esperti, problemi interpretativi per cui la diagnosi finale può manifestare una relativa soggettività.

In considerazione dell'attuale sistema di stadiazione e nell'ottica di poter implementare nel futuro modelli prognostici personalizzati, il panel raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri [3]:

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

DIAGNOSI DIFFERENZIALE



I nevi melanocitici sono le principali lesioni in diagnosi differenziale con il melanoma.

Un nevo melanocitico presente dalla nascita (nevo congenito) o insorto durante l'infanzia, l'adolescenza o in età adulta (nevo acquisito), dopo un periodo di lenta crescita rimane stazionario. La distribuzione omogenea del colore, la regolarità delle caratteristiche geometriche e le scarse variazioni temporali del nevo sono indicatori di benignità [44].

E' necessaria una particolare attenzione ai pazienti che presentano numerosi nevi melanocitici acquisiti di diametro > 5 mm e nevi clinicamente atipici. La presenza o la modificazione dei parametri ABCDE nel contesto di un nevo acquisito consiglia l'invio presso un Centro specialistico per la valutazione clinico-strumentale [44].

Nel caso di un nevo congenito è sospetta la comparsa sul bordo di una macchia nerastra o l'insorgenza di un nodulo acromico o pigmentato nel contesto della lesione nevica [44].

Per lesioni melanocitarie delle mucose si intendono le lentiggini, che, seppur raramente, si possono osservare anche a livello del cavo orale (palato, gengiva e labbra), le melanosi vulvari (molto frequenti) ed i nevi melanocitici acquisiti comuni [44].

Il termine “lesioni melanocitiche dermiche” include un ampio gruppo di lesioni (macchia mongolica, nevo di Ota, nevo di Ito, nevo blu, nevo blu maligno, amartoma melanocitico dermico, melanoma metastatico simil-nevo blu, facomatosi pigmento vascolare ed amartoma neurocristico cutaneo), quali possibili diagnosi differenziali del melanoma [44].

Per quanto riguarda le lesioni non melanocitarie, la lentigo senile o solare, quando assume una colorazione molto intensa, con diametro > 2-3 cm, forma irregolare e bordi mal definiti, rende molto difficile la diagnosi differenziale con la lentigo maligna [45].

La cheratosi seborroica, comune neoformazione cheratosica, si può confondere con il melanoma, quando è policroma, o si allarga rapidamente, sanguina, o se si ulcera e forma una crosta con o senza prurito [45].

Il dermatofibroma simula il melanoma per la presenza di un nodulo scuro con alone infiammatorio, ma la palpazione rileva la durezza della lesione e la localizzazione dermica “a pastiglia” [45].

Altre lesioni in diagnosi differenziale sono: la cheratosi attinica pigmentata, il carcinoma basocellulare pigmentato, il carcinoma spinocellulare, il granuloma piogenico e le lesioni vascolari (emangioma trombizzato, angiocheratoma, ematoma subungueale, emorragia intra-epidermica) [45].

Ogni lesione pigmentata di non chiaro inquadramento diagnostico e/o a rapida insorgenza e/o con modifiche cromatiche recenti deve essere sottoposta ad approfondimento specialistico con asportazione chirurgica ed esame istologico [45].

FATTORI PROGNOSTICI

Istotipo

Originariamente, è stata avanzata l'idea che ciascun principale istotipo del melanoma fosse associato ad un peculiare comportamento clinico e ad una diversa prognosi [47, 48]. Tuttavia, questa ipotesi iniziale non è stata confermata negli studi successivi, tra cui la recente valutazione di un'ampia casistica effettuata dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Taskforce [49, 50].

Attualmente, la prognosi di un paziente con melanoma primitivo con malattia clinicamente localizzata dipende principalmente dallo spessore del tumore, sebbene altri parametri, tra i quali l'attività mitotica, la presenza di ulcerazione, la sede anatomica e, in minor misura, caratteristiche cliniche del paziente quali l'età ed il sesso, abbiano mostrato un significato prognostico indipendente [44].

Al contrario, i principali istotipi del melanoma non hanno un significato prognostico indipendente. L'istotipo in base alla classificazione WHO non è un parametro che influenza il trattamento, né per melanoma primitivo né per quello metastatico [50, 51].

Fase di crescita

La prima fase di crescita orizzontale è caratterizzata, istologicamente, da una proliferazione intra-epiteliale di melanociti atipici (melanoma in situ) o da un'iniziale infiltrazione del derma papillare. In tale fase, il melanoma anche se invasivo mostra una buona prognosi [44].

La fase di crescita verticale è caratterizzata da una proliferazione espansiva dermica, che non è una semplice estensione della neoplasia in profondità, ma è la comparsa di un nuovo aspetto morfologico e di nuove caratteristiche biologiche nel melanoma, il quale acquista nuove capacità tumorigeniche con possibilità di diffusione a distanza [44].

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi [52, 53].

La fase di crescita verticale infatti rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva [3].

Il referto istopatologico dovrebbe pertanto contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale [3].

Spessore di Breslow

La correlazione tra spessore di Breslow del melanoma primitivo e la prognosi è stata ampiamente riconosciuta. Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo [53, 54].

Lo spessore secondo Breslow viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dalla base dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione [3].

E' attualmente il parametro utilizzato per la stadiazione TNM del melanoma.

Livello di Clark

Il livello di Clark non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) sebbene il parametro debba essere riportato nel referto istopatologico. In alcuni studi su casistiche di melanoma con spessore di Breslow <1 mm, il livello di Clark ha dimostrato valore prognostico. Il parametro è considerato oggi scarsamente riproducibile in particolare a causa della difficoltà di riconoscere l'interfaccia tra derma papillare e derma reticolare in presenza di marcata elastosi solare dermica [55, 56].

Elenchiamo lo stesso per puro motivo storico tale classificazione:

- Livello I: la lesione coinvolge solo l'epidermide (tumore in situ)
- Livello II: invasione del derma papillare ma non raggiunge l'interfaccia papillare-reticolare
- Livello III: l'invasione si espande nel derma papillare ma non penetra il derma reticolare
- Livello IV: invasione del derma reticolare ma non dei tessuti sottocutanei
- Livello V: invasione dei tessuti sottocutanei [57].

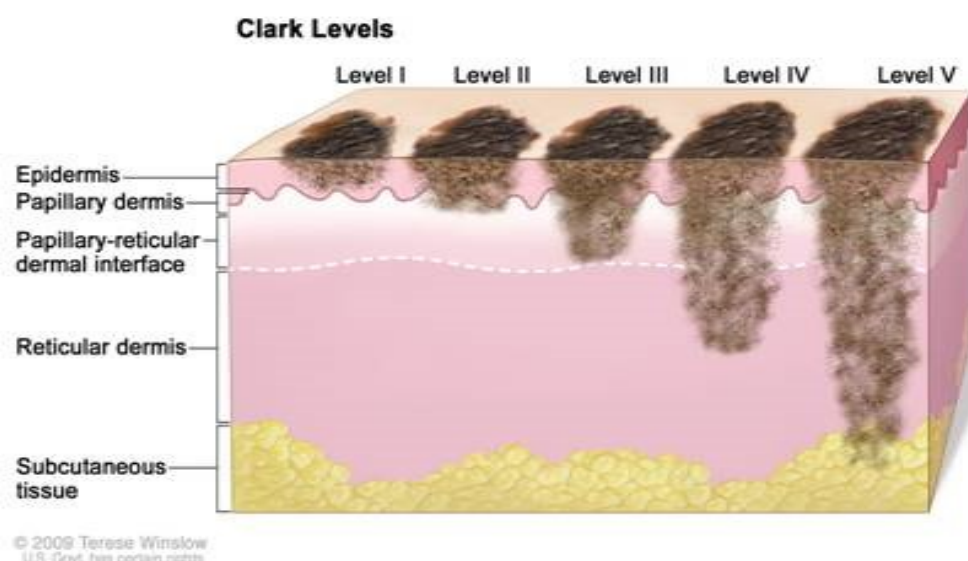


Figura 14: Livelli di Clark.

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto ed è compresa nell'attuale stadiazione [58].

La presenza di ulcerazione deve essere valutata al microscopio e viene definita dalla presenza delle seguenti caratteristiche: 1) mancanza dell'epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo; 2) evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili); 3) iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di trauma in anamnesi.

Recentemente, è stato suggerito che l'estensione dell'ulcerazione (misurata sia come diametro che come percentuale rispetto all'ampiezza del tumore) possa aggiungere informazioni prognosticamente rilevanti rispetto alla sola presenza dell'ulcerazione, tuttavia la valutazione di tali parametri non è attualmente inclusa nel sistema di stadiazione AJCC. La presenza di ulcerazione microscopica deve essere sempre annotata nel referto istopatologico [59].

Indice mitotico

L'indice mitotico è valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dall'area con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm². Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale, si seleziona un campo dove sia presente una mitosi e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm² [3].

La conta delle mitosi deve essere effettuata sulle sezioni originali colorate con ematossilina ed eosina. Non è necessario allestire sezioni seriate aggiuntive rispetto a quelle di *routine* per diagnosi [3].

Sebbene nell'ultima edizione del sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) la valutazione del numero di mitosi/mm² non sia più utilizzata nell'ambito della categoria T1 per distinguere pT1a da pT1b, in considerazione del suo significato prognostico in tutte le categorie di spessore ed al fine di poter implementare in futuro modelli prognostici personalizzati si raccomanda di riportare sempre il numero di mitosi/mm² nel referto istopatologico dei melanomi T1-T4 [3].

Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è associata a prognosi favorevole sebbene in alcuni studi pregressi questo parametro non abbia mostrato significato prognostico in analisi multivariata [60].

Negli ultimi anni si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella [61] e sopravvivenza [62].

Pertanto, attualmente è consigliato l'inserimento del parametro TILs nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi, ed in particolare: 1) TILs "assenti" (non sono presenti linfociti o, se presenti, non sono in contatto con le cellule neoplastiche; 2) TILs "non brisk" (focali aree contenenti infiltrati linfocitari intratumorali, possono essere isolate, multifocali o segmentali); 3) TILs "brisk" (infiltrato linfocitario a livello del fronte di crescita del tumore o permeazione diffusa del tumore) [3].

Sistemi alternativi di grading di TIL (basati su una combinazione di densità e distribuzione di linfociti) ed utilizzati in studi più recenti non sono stati ad oggi validati [63].

La recente classificazione del melanoma a cura del *The Cancer Genome Atlas Network* ha inoltre indirettamente confermato il significato prognostico dei TILs in quanto la presenza di un cosiddetto “immune” subtype è risultato associato statisticamente ad una prognosi più favorevole, indipendentemente dal tipo di mutazione presente [64].

Regressione

Nel melanoma, si definisce “regressione” istopatologica la sostituzione/obliterazione parziale (segmentale) o completa delle cellule tumorali associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica [3].

Il significato prognostico della regressione ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella sono ampiamente dibattuti.

E' stato dimostrato che nei melanomi in fase di crescita radiale la presenza di fenomeni di regressione influenzi negativamente la prognosi in analisi multivariata ma ciò non è stato confermato in altri studi [52].

E' stato suggerito che la presenza di estesi fenomeni di regressione possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo.

Sebbene l'interpretazione degli studi pregressi non sia ad oggi conclusiva a causa della scarsa standardizzazione dei criteri istopatologici utilizzati e della bassa riproducibilità interosservatore [65], si raccomanda di riportare nel referto anatomico-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva) estesa ($\geq 75\%$ in estensione orizzontale, secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2017) [66].

Nel caso in cui gli estesi fenomeni di regressione siano associati ad una residua componente di melanoma intraepidermico il referto anatomico-patologico dovrebbe indicare esplicitamente “Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma *in situ*” poiché la terminologia “melanoma *in situ* con fenomeni di regressione” potrebbe essere meno suggestiva del reale potenziale biologico della lesione [3].

Microsatellitosi ed invasione linfovascolare

La microsatellitosi è diagnosticata istologicamente ed è definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente od in profondità rispetto al melanoma primitivo [3].

L'aggregato neoplastico deve essere in discontinuità rispetto al melanoma primitivo ma non separato da fibrosi o cellularità infiammatoria, in quanto questi ultimi possono indicare la presenza di fenomeni di regressione [3].

La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit [67].

Nella classificazione AJCC 2018, la presenza di microsatelliti, anche in assenza di linfonodi clinicamente apprezzabili o metastasi in transit configura uno stadio clinico III.

L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit [68].

L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovascolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo (secondarismi in transit) che di coinvolgimento linfonodale locale [3].

Classificazione molecolare

Il melanoma cutaneo presenta un'alta prevalenza di mutazioni somatiche, sia nelle lesioni primarie che – e in misura maggiore - nelle lesioni metastatiche, con un tasso medio di mutazioni stimato essere superiore a 20 mutazioni per megabase [69].

Circa tre quarti (range, 70-80%) di queste varianti sono rappresentate da sostituzioni C>T, che risultano essere strettamente dipendenti da un effetto mutageno dei raggi ultravioletti (cosiddetta “UV signature”) [70].

Nel corso degli ultimi anni sono state identificate specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale delle chinasi RAS/RAF/MEK/ERK (Mitogen Activated Protein Kinases; MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione, invasione e sopravvivenza cellulare. Attualmente, sulla base di analisi mutazionali più approfondite mediante approcci di next-generation sequencing (NGS), vengono considerati i seguenti distinti sottotipi molecolari sulla base degli assetti mutazionali:

1. casi con mutazioni attivanti il gene *BRAF*
2. casi con mutazioni attivanti i geni *RAS* (inclusendo le tre isoforme: HRAS, KRAS e, soprattutto, NRAS)
3. casi senza mutazioni in questi due geni (con prevalenza di mutazioni inattivanti il gene *NF1* - che determinano attivazione funzionale dei geni *RAS*; le mutazioni in *NF1* sono tuttavia presenti – a minor frequenza - anche negli altri due sottogruppi) [71].

Le analisi NGS hanno chiaramente indicato che le mutazioni a carico dei geni *BRAF*, *NRAS* e *c-KIT* sono in genere mutualmente esclusive (<3% di casi con coesistenza di mutazioni in *BRAF* e *NRAS*), confermando i dati precedenti ottenuti con le analisi mutazionali convenzionali.

Qui di seguito è riportata la tabella con i tre principali sottotipi mutazionali del melanoma e la coesistenza di geni mutati più o meno frequentemente ovvero portatori di riarrangiamenti genomici.

Sottotipo	Geni più frequentemente mutati (≥10% dei casi)	Geni meno frequentemente mutati (<10% dei casi)	Geni con riarrangiamenti genomici
<i>BRAF</i> mutato	TP53, CDKN2A, PTEN, ARID2	PPP6C, NF1, MAP2K1, RAC1, IDH1, DDX3X, SNX31, TACC1, CTNNB1, PREX2, PIK3CA, STK19, EZH2, FBXW7, RB1, WT1	CDKN2A-del, CCND1-ampl, PTEN-del, MITF-ampl, TERT-ampl
<i>RAS</i> mutato	CDKN2A, TP53, ARID2, NF1, PPP6C	DDX3X, RAC1, IDH1, PTEN, MAP2K1, RB1, TACC1, PREX2, CTNNB1, FBXW7, PIK3CA, STK19, WT1	CDKN2A-del, PTEN-del, CCND1-ampl, TERT-ampl, MITF-ampl, KIT-ampl, CDK4-ampl
<i>non-BRAF/non-RAS</i> mutato	NF1, TP53, ARID2, RAC1	KIT, CDKN2A, PTEN, IDH1, MAP2K1, RB1, SNX31, PPP6C, PIK3CA, STK19, EZH2, WT1, PREX2	CDKN2A-del, CCND1-ampl, PTEN-del, TERT-ampl, CDK4-ampl, KIT-ampl, MITF-ampl

Tabella 7: principali sottotipi mutazionali del melanoma. *Del*, gene deletion; *ampl*, gene amplification)[3].

Nel melanoma, il gene *BRAF* è mutato nel 45-50% dei casi; la mutazione più diffusa (85-90% dei casi) è rappresentata dalla sostituzione di una valina con acido glutammico al codone 600 (V600E) [3].

Le rimanenti mutazioni *BRAF* si verificano spesso allo stesso codone: V600K (la più frequente; <10% dei casi), V600D e V600R; le mutazioni in codoni diversi da V600 non sono comuni (tra questi, K601 è quella più prevalente) [3].

L'attivazione oncogenica costitutiva di *BRAF* promuove la stimolazione continua e incontrollata della proliferazione cellulare.

Esiste una relazione inversa tra la prevalenza della mutazione *BRAF* e l'età di insorgenza del melanoma: più del 50% dei pazienti <30 anni e solo il 25% dei pazienti con più di 70 anni presenta un melanoma con *BRAF* mutato. Inversamente, mutazioni non-V600E (incluse quelle V600K) sono state trovate in <20% dei pazienti <50 anni e >40% in quelli ≥70 anni [72].

La dimostrazione che il *BRAF* è mutato nella maggioranza (>50%) dei nevi comuni suggerisce che la sua attivazione oncogenica è una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del melanoma (che è infatti considerata evento di iniziazione nella trasformazione in senso neoplastico dei melanociti) [73].

La mutazione BRAF-V600 ha oggi un significato prevalentemente predittivo nella gestione del paziente con melanoma, in quanto identifica una potenziale sensibilità al trattamento con la combinazione di BRAF e MEK inibitori (*target therapy*) [3].

Pertanto la determinazione dello stato mutazionale di BRAF è utile per la pianificazione della strategia terapeutica del paziente e nei pazienti con melanomi in stadio III o IV dovrebbe essere sempre presa in considerazione la sua determinazione. In particolare, per la valutazione dello stato mutazionale nei melanomi in stadio IV si suggerisce di selezionare in prima istanza i tessuti di melanoma metastatico, in quanto essi possono sia rappresentare le lesioni tumorali di più recente sviluppo sia essere costituiti da una preponderante popolazione cellulare neoplastica [3].

Laddove questo non fosse possibile e nei melanomi in stadio III è indicato eseguire l'indagine mutazionale sul campione tessutale del melanoma primitivo. In tal senso, è stata dimostrata una buona concordanza nel pattern mutazionale dei geni *BRAF* tra lesioni metastatiche e tumore primitivo nei pazienti con melanoma in stadio avanzato, anche con le metodiche di analisi molecolare più innovative.

Tuttavia, in considerazione dell'eterogeneità intertumorale, qualora l'analisi molecolare fosse stata effettuata sul tessuto primitivo con risultato *wild-type*, va considerata l'opportunità di ripetere l'analisi mutazionale di *BRAF* sulle metastasi accessibili [74, 75, 76].

Generalmente, sono sottoposti ad analisi mutazionale campioni di archivio di tessuti fissati in formalina ed inclusi in paraffina, previa sparaffinatura e purificazione del DNA genomico mediante protocolli standard. Fondamentale è l'arricchimento del campione tissutale e la percentuale di cellule neoplastiche presenti nel tessuto da inviare ad analisi molecolare non dovrebbe mai essere inferiore al 50% [3].

In caso di melanoma associato a nevo è cruciale che nella fase di arricchimento del campione sia posta attenzione nell'isolare una popolazione pura di cellule di melanoma, in quanto i nevi melanocitici possono essere portatori di mutazioni nel gene *BRAF* (alla stessa frequenza riscontrata nei melanomi) [3].

Lo stato mutazionale di *BRAF* può essere valutato mediante metodiche con diverso grado di sensibilità e specificità.

L'analisi mutazionale si può basare su metodiche di screening a livello proteico (quali il test immunoistochimico) e metodiche di tipo molecolare su DNA genomico quali: sequenziamento nucleotidico mediante approccio convenzionale basato su metodo Sanger e mediante approccio innovativo di *next-generation sequencing* (NGS), il pirosequenziamento, la Real-Time PCR e la spettrometria di massa (Sequenom) [3].

La valutazione immunoistochimica ha dimostrato elevata sensibilità (limite di rilevazione di alleli mutati pari a 3-5%) ed elevata specificità (98%) per un rapido riconoscimento della sola mutazione BRAF-V600E [77, 78].

Dati recenti indicano che la combinazione dell'analisi immunoistochimica per il riconoscimento della mutazione BRAF-V600E, come metodo di screening rapido e affidabile, con un test mutazionale di tipo molecolare – che rimane la metodica standard di riferimento (obbligatoria)-, sia in grado di fornire il massimo livello di sensibilità e specificità nell'identificazione dei casi mutati [79, 80, 81, 82].

Nel caso di discordanza tra le due metodiche utilizzate, viene effettuata ulteriore analisi molecolare con una metodica molecolare aggiuntiva.

Le metodiche molecolari comunemente utilizzate sono:

- il sequenziamento diretto con metodo Sanger, che presenta la minore sensibilità diagnostica (limite di rilevazione pari a 15-20%), ma riesce ad identificare tutte le mutazioni presenti nelle regioni genomiche analizzate (specificità pari a 100%; *comprehensive*);
- il sequenziamento mediante *next-generation sequencing* (NGS), che è generalmente basato sull'impiego di pannelli multigenici che consentono il rilevamento simultaneo di migliaia di varianti nei principali geni candidati, utilizzando quantità limitate di DNA e con una elevata sensibilità diagnostica (limite di rilevazione pari a 1-2%) e la capacità di identificare tutte le mutazioni presenti nelle regioni genomiche analizzate (specificità pari a 100%; *comprehensive*)
- il pirosequenziamento, che presenta una maggiore sensibilità (limite di rilevazione pari a 5-8%) ed una elevata copertura mutazionale (specificità pari a 90%; *near comprehensive*);
- la *real-time* PCR che presenta la più elevata sensibilità (limite di rilevazione pari a 2-3%) ma riesce ad identificare un numero limitato di mutazioni nelle regioni genomiche analizzate, dipendente dal set di primers utilizzati nella PCR (specificità per singola variante pari a 98%) [77, 79, 81, 82]

Le mutazioni del gene NRAS più frequentemente riportate nel melanoma sono quelle a carico del codone 61 (Q61K/L/R/H) e, a minor prevalenza, quelle nel codone 12 (G12C/R/S/A/D/V) e 13 (G13D). Ad oggi, il rilievo della mutazione di NRAS, può essere utile per l'inserimento di pazienti in studi clinici. Dunque nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile ed assenza di mutazioni *BRAF* può essere presa in considerazione la determinazione dello stato mutazionale di *NRAS* [69, 70, 71].

Considerata la frequenza della mutazione di *c-KIT* nei sottotipi di melanomi (1-3% dei melanomi totali; 20% melanomi mucosali; 15% melanomi acrali, 3% melanomi su cute cronicamente fotoesposta, quasi totale assenza nei melanomi in aree cutanee non esposte cronicamente), la valutazione dello stato mutazionale di *c-KIT* è indicata nei melanomi acrali e mucosali - dopo la valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* (sempre in base al dato che entrambe le mutazioni sono mutualmente esclusive) [83, 84, 85].

Tra le mutazioni di *c-KIT*, quelle più frequentemente associate al melanoma sono rappresentate dalla mutazione L576P nell'esone 11 e dalla mutazione K642E nell'esone 13 (altre mutazioni del gene *c-KIT* descritte nel melanoma sono V599A, D816H, D820Y) [83, 84, 85].

Nei melanomi avanzati con mutazione di *c-KIT* è indicato il trattamento con immunoterapia.

STADIAZIONE

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

Tabella 8: Stadiazione TNM del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)[3].

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
T1 $\leq$ 1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm	Presente
	0,8-1,0 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 microsatellitosis
N1	• 1 linfonodo coinvolto • oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	• 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	• 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	• Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	• 2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	• 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	• 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	• 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
N3	• 4 o più linfonodi coinvolti • oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis con 2 o più linfonodi regionali coinvolti • oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosis	
N3a	• 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	• 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente • oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	• 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti

Sede	Sede Anatomica	LDH
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	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	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	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	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 9: Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione) [3].

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
Qualunque T, Tis	≥N1	M0	III
Qualunque T	Any N	M1	IV

Tabella 10: Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione) [3].

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

Per quanto riguarda il parametro T, nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm) [3].

Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma *in situ* [3].

Linfonodo sentinella

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma [86].

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi: in un melanoma con spessore <1 mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi ed aumenta fino al 60% per melanomi con spessore superiore a 4 mm [87, 88].

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo stato di coinvolgimento linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili o candidati a dissezione linfonodale completa [3].

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare [3].

Nell'ambito del MSLT group (the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial) è stato condotto un trial di validazione della tecnica della biopsia di linfonodo sentinella che ha confrontato la tecnica del blue dye da solo con la tecnica che combina il blue dye con il radiocolloide: l'utilizzo del radiocolloide si è dimostrato superiore nella ricerca del linfonodo sentinella (99.1 vs 95.2%) [89].

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

Nel report finale del trial randomizzato in aperto MSLT-1 si è osservato che pazienti con melanomi di spessore compreso tra 1,2 e 3,5 mm, sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentavano una DFS (Disease Free Survival - sopravvivenza libera da malattia) più elevata se veniva eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non veniva eseguita ($71,3\pm1,8\%$ vs $64,7\pm2,3\%$ DFS a 10 anni; $p=.0.01$) [86].

Differenze statisticamente significative nella sopravvivenza sono state evidenziate tra i pazienti con metastasi linfonodali, per cui i pazienti con linfonodo sentinella positivo sottoposti a precoce linfadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del $62,1\pm4.8\%$ rispetto al $41,5\pm5.6\%$ di quelli sottoposti a linfadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up [86].

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti con melanoma primitivo con spessore superiore 1 mm, indipendentemente dalle altre caratteristiche istopatologiche associate, oppure nei melanomi pT1b ovvero con spessore di Breslow <0.8 mm ma con ulcerazioni o con spessore 0.8-1 mm in presenza o assenza di ulcerazione [86].

In particolare, è raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm) [86].

Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) per una più accurata stadiazione e facilitare il controllo loco-regionale della malattia. Nel report finale del trial MSLT-1 si è osservato che pazienti con melanomi di spessore $> 3,9$ mm sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentavano una DFS più lunga se veniva eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non veniva eseguita ($50,7\pm4\%$ vs $40,5\pm4.7\%$ Overall Survival a 10 anni; $p=.0.03$) [86].

Mitteldorf et al. in uno studio retrospettivo condotto su una corte di 931 pazienti con melanomi a diverso spessore sottoposti a BLS, di cui 210 con spessore ≤ 1 mm, hanno analizzato diversi potenziali fattori predittivi dello stato del LS. Lo studio ha evidenziato nei melanoma con spessore ≤ 0.75 mm e con regressione un significativo aumento della positività del linfonodo sentinella ($p = 0.075$) [90].

Considerati i potenziali benefici derivanti da una corretta stadiazione e valutazione prognostica del melanoma con regressione attraverso la biopsia del linfonodo sentinella e valutati i potenziali rischi derivanti dalla procedura stessa, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole, dunque nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione $> 75\%$ può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella [3].

La ricerca del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione anche in corso di gravidanza (dopo il terzo mese di gravidanza e senza colorante vitale quale blu di metilene) dopo una attenta valutazione con la paziente. Infatti i coloranti vitali come il blu di metilene hanno un basso rischio di eventi anafilattici (<1%) ma possono avere effetti teratogeni [91, 92, 93].

Nei pazienti con diagnosi di tumore di Spitz atipico ovvero nevo di Spitz marcatamente atipico (proliferazione melanocitaria atipica epitelioidale ad incerto potenziale biologico, neoplasia epitelioidale melanocitica borderline, tumori non chiaramente classificati come nevo di Spitz benigno o melanoma maligno) in relazione all'assenza di dati favorevoli sull'outcome e visti i possibili rischi legati alla procedura chirurgica, il rapporto rischio/beneficio per la biopsia del linfonodo sentinella è stimato sfavorevole. Specialmente nella popolazione pediatrica, appare ragionevole eseguire una asportazione completa della lesione ed un attento follow-up clinico e radiologico [94].

Previa discussione in ambito multidisciplinare, la biopsia del linfonodo sentinella potrebbe essere suscettibile di impiego in casi selezionati nei quali, in virtù della particolare complessità diagnostica, non sia possibile escludere con certezza una diagnosi di melanoma [3].

Per il protocollo di campionamento, immunocolorazione e refertazione del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group. Si sottolinea che secondo l'attuale sistema di stadiazione, il linfonodo sentinella è considerato positivo anche in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche quali pS100, Melan A/MART-1, o SOX-10 [95].

Nel referto del linfonodo sentinella si raccomanda di riportare i seguenti parametri:

- Metastasi (presente/i vs. assente/i)
- Sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale, combinata (sottocapsulare e parenchimale), estesa confluyente, estesa multifocale;
- Dimensione massima del focolaio metastatico maggiore (misurato in millimetri con approssimazione al 0,1 mm e specificando la sede);
- Numero di metastasi: 1, 2-5, 6-10, 11-20 o >20
- Estensione extracapsulare (assente vs. presente);
- Presenza di cellule nevice (capsulari e/o trabecolari) [3].

Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente” [3].

Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto “*tumor burden*”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sottoclassificazione della categoria N [3].

Satelliti e Metastasi in transit

I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo [3].

Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali [3].

Stadiazione clinico-strumentale

Nel melanoma in situ i pazienti non dovrebbero eseguire alcuna stadiazione [3].

Nel melanoma in Stadio IA la stadiazione può essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati [3].

Nel melanoma in Stadio IB-IIA la stadiazione può essere eseguita con ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati [3].

Nel melanoma in Stadio IIB la stadiazione può essere eseguita con TAC torace, ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati [3].

Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile la stadiazione può essere eseguita con TAC o PET/TAC, ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati [3].

Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV la stadiazione può essere eseguita con TAC o PET/TAC; una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico; dosaggio LDH Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati [3].

PROGNOSI

Stadio I e II: i tassi di MSS (melanoma specific survival) a 5 e 10 anni variano rispettivamente dal 99% e dal 98% nei pazienti con melanoma in stadio IA, all'82% e al 75% in quelli con malattia in stadio IIC [96].

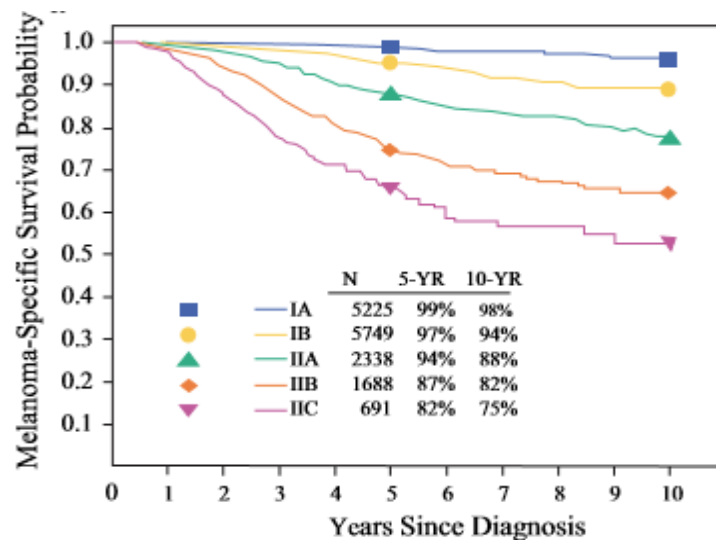


Figura 15: prognosi dello stadio I e II secondo AJCC 8th edition [96].

Stadio III: nella stadiazione AJCC 8a edizione, gli 8 sottogruppi dello stadio 3 sono stati combinati per creare 4 sottogruppi prognostici di stadio III. La percentuale di MSS a 5 anni per i sottogruppi dello stadio III varia dal 93% nei pazienti con malattia di stadio IIIA al 32% per quelli con malattia in stadio IIID. Varia da 88% a 24% invece nella MSS a 10 anni [96].

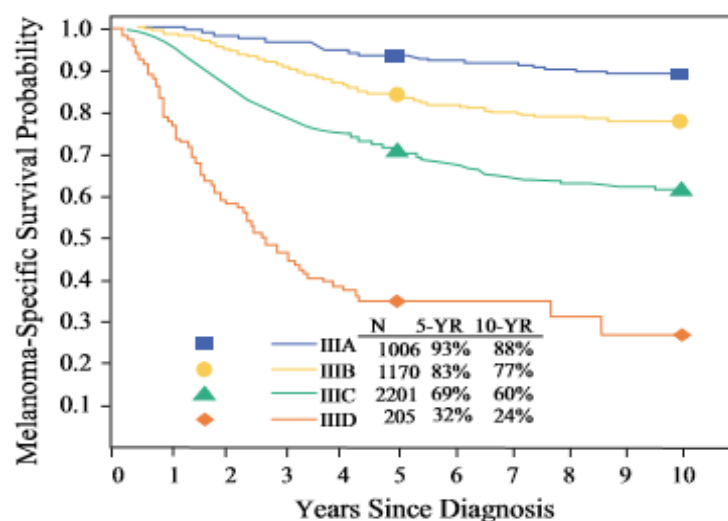


Figura 16: prognosi dei 4 sottogruppi dello stadio III secondo AJCC 8th edition [96].

Stadio IV: secondo la stadiazione AJCC 7th edition, nei pazienti con metastasi a distanza, i siti di metastasi e livelli sierici elevati di LDH sono utili per delineare lo stadio M1 in tre categorie M: M1a, M1b e M1c. I tassi di sopravvivenza a un anno tra 7.972 pazienti in stadio IV sono stati del 62% per M1a, 53% per M1b e 33% per melanomi M1c [97].

Nella AJCC 8th edition non sono stati proposti sottogruppi prognostici per questo stadio. Questo perché la disponibilità di dati è limitata e perché le differenze di sopravvivenza tra i pazienti con melanoma in stadio IV erano solitamente piccole (prima della recente rivoluzione nel trattamento del melanoma avanzato). Si prevede che, man mano che le terapie sistemiche introdotte recentemente prendono piede nel repertorio terapeutico dei pazienti con malattia avanzata e diventano disponibili modalità di trattamento ancora migliori, i risultati della sopravvivenza nello stadio IV continueranno a migliorare [96].

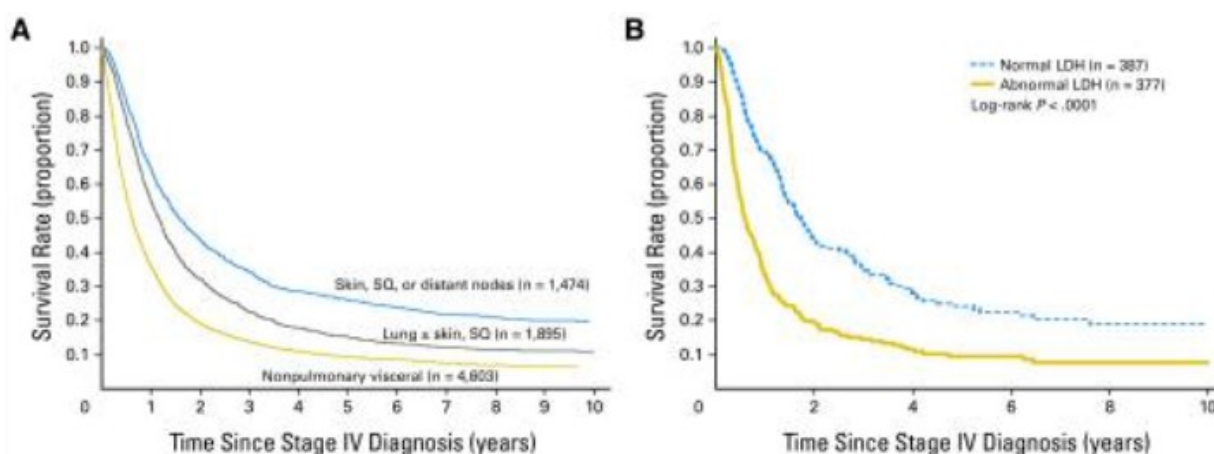


Figura 17: Curve di sopravvivenza di 7.635 pazienti con melanomi metastatici (stadio IV) suddivisi per (A) il sito di metastasi e (B) livelli di lattato deidrogenasi (LDH) nel siero. I valori di LDH non sono usati per stratificare i pazienti. Le curve in (A) si basano solo sul sito di metastasi. SQ=sottocutaneo [97].

CAPITOLO 2: TERAPIA E FOLLOW-UP DEL MELANOMA

LINEE GUIDA AIOM 2019

Trattamento della malattia iniziale

Con “malattia iniziale” si intendono tutti gli stadi fino al IIIB incluso. Rimangono fuori il lo stadio IIIC inoperabile e IV che sono considerati malattia avanzata.

Chirurgia del melanoma primitivo

L'asportazione di tutti i melanomi con un'escissione chirurgica la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo, dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione [1].

I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva:

- melanoma in situ: 5 mm
- melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm
- melanoma con spessore > 2,00 mm: 2 cm [2].

Può essere giustificato un'escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione estetico- funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico [2].

Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna (variante di melanoma in situ a lento decorso, che colpisce maggiormente con estese lesioni il volto degli anziani), stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitaria giunzionale atipica che talora si estende per parecchi centimetri oltre il limite clinicamente visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma essi non sono impiegati routinariamente [3, 4].

Una recente survey proposta a 3308 dermatologi membri dell'Associazione Europea dei Dermatologi e Venereologi (EADV) ha evidenziato che al di sotto dei 60 anni è maggiormente preferito il trattamento chirurgico delle lesioni (94.9% contro il 66.8% della fascia d'età superiore ai 70 anni), nei pazienti al di sopra di 70 anni sono invece proporzionalmente maggiormente utilizzate opzioni non chirurgiche quali la radioterapia (17%), l'imiquimod topico (30.6%) o il semplice follow up delle lesioni (19.6%) [5].

Una revisione sistematica della letteratura riguardante il trattamento della lentigo maligna mediante applicazione topica di imiquimod ha dimostrato una remissione clinica completa delle lesioni nel 78.3% dei pazienti mentre nel 16.8% dei pazienti si è avuta una remissione clinica parziale con persistenza di pigmentazione residua [6].

Infine nel 4.9% dei pazienti non si è invece avuta alcuna risposta. E' stata effettuata una biopsia a seguito del trattamento che ha evidenziato una completa clearance istologica nel 77% dei casi e assenza di clearance istologica nel 23% [6].

Secondo tale revisione inoltre l'applicazione topica di imiquimod dovrebbe essere effettuata 6-7 volte alla settimana [6].

Nell'1.8% dei casi si è avuta l'evoluzione della lesione in lentigo maligna melanoma a distanza in media di 3.9 mesi dal completamento del trattamento. In caso di mancata risposta al trattamento topico con imiquimod è sempre raccomandata l'escissione chirurgica della lesione. E' inoltre raccomandato un lungo follow up (di almeno 5 anni) al termine del trattamento con imiquimod [6].

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia [7].

Nel caso di melanomi sottili (stadio IA), alla biopsia escissionale della lesione primitiva segue un intervento di radicalizzazione mediante ampliamento del piano cicatriziale [7].

Nei casi di melanoma primitivo con uno spessore maggiore di 0,8 mm, oppure in presenza di ulcerazione anche se con spessore inferiore a 0,8 mm (pT1b), contestualmente all'ampliamento del piano cicatriziale si effettua la biopsia del linfonodo sentinella. Il valore di 0,8 mm, nella nuova classificazione AJCC recentemente pubblicata, va a sostituire quello di 1 mm (come valore soglia per l'effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella), mentre, sempre nella nuova versione della stessa classificazione, le mitosi nella lesione primaria non costituiscono più un valore di riferimento per la valutazione del pT [7].

Dissezione linfonodale completa

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione [2].

La valutazione sull'opportunità o meno della dissezione linfonodale di completamento non appare avere un'impatto sull'equità di accesso alle cure, mentre l'intervento potrebbe porre problematiche di accettabilità e fattibilità dello stesso [2].

Complessivamente, valutati i benefici e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica si stima sfavorevole il rapporto rischio/beneficio della dissezione linfonodale di completamento [2].

Lo studio pubblicato da Faries et al nel 2017, studio sperimentale, randomizzato di fase III, condotto su un campione di 1934 pazienti con melanoma e biopsia del linfonodo sentinella positivo ha evidenziato che a 3 anni di follow-up mediano la dissezione linfonodale rispetto alla sola osservazione non ha determinato una differenza statisticamente significativa in termini di MSS (melanoma-specific survival) ($68 \pm 1.7\%$ vs $63 \pm 1.7\%$, rispettivamente, $p=0.05$) [8].

La DFS (disease-free-survival) era invece a favore del gruppo che aveva ricevuto dissezione linfonodale con un miglioramento del controllo locale di malattia ($92 \pm 1.0\%$ vs $77 \pm 1.5\%$, rispettivamente, $p < 0.001$) soprattutto nei pazienti con positività istologicamente determinata del linfonodo sentinella [8].

La DMFS (distant metastasis-free survival) non era significativamente diversa tra i due bracci di trattamento [8].

Per quanto riguarda gli eventi avversi associati all'intervento di dissezione linfonodale viene segnalato un tasso di linfedema pari al 24.1% nel gruppo interventistico vs 6.3% nel gruppo osservazionale; il linfedema era lieve nel 64% dei casi, moderato nel 33% dei casi e severo nel 3% dei casi [8].

Lo studio pubblicato da Leiter et al. nel 2016, randomizzato di fase III condotto su un campione di 483 pazienti con diagnosi di melanoma con spessore ≥ 1 mm e diagnosi di micrometastasi al linfonodo sentinella, ha mostrato dati simili allo studio Faries et al. concernenti la DMFS a 5 e 10 anni. In questo studio è stata calcolata anche la OS (Overall Survival) a 10 anni che risultava simile tra i due bracci (62.8% vs 61.9% nel braccio osservazione e interventistico, rispettivamente) [9].

Nella discussione con il paziente riguardo alla indicazione o meno alla dissezione linfonodale di completamento può essere preso in considerazione il "nomogramma" dello studio multicentrico IMI. La raccolta dei dati dei principali centri italiani dei casi con linfonodi sentinella positivi, sottoposti alla dissezione linfonodale di completamento, ha permesso di analizzare i possibili

fattori prognostici correlati con il rischio di ulteriore malattia linfonodale nel bacino linfonodale interessato [10].

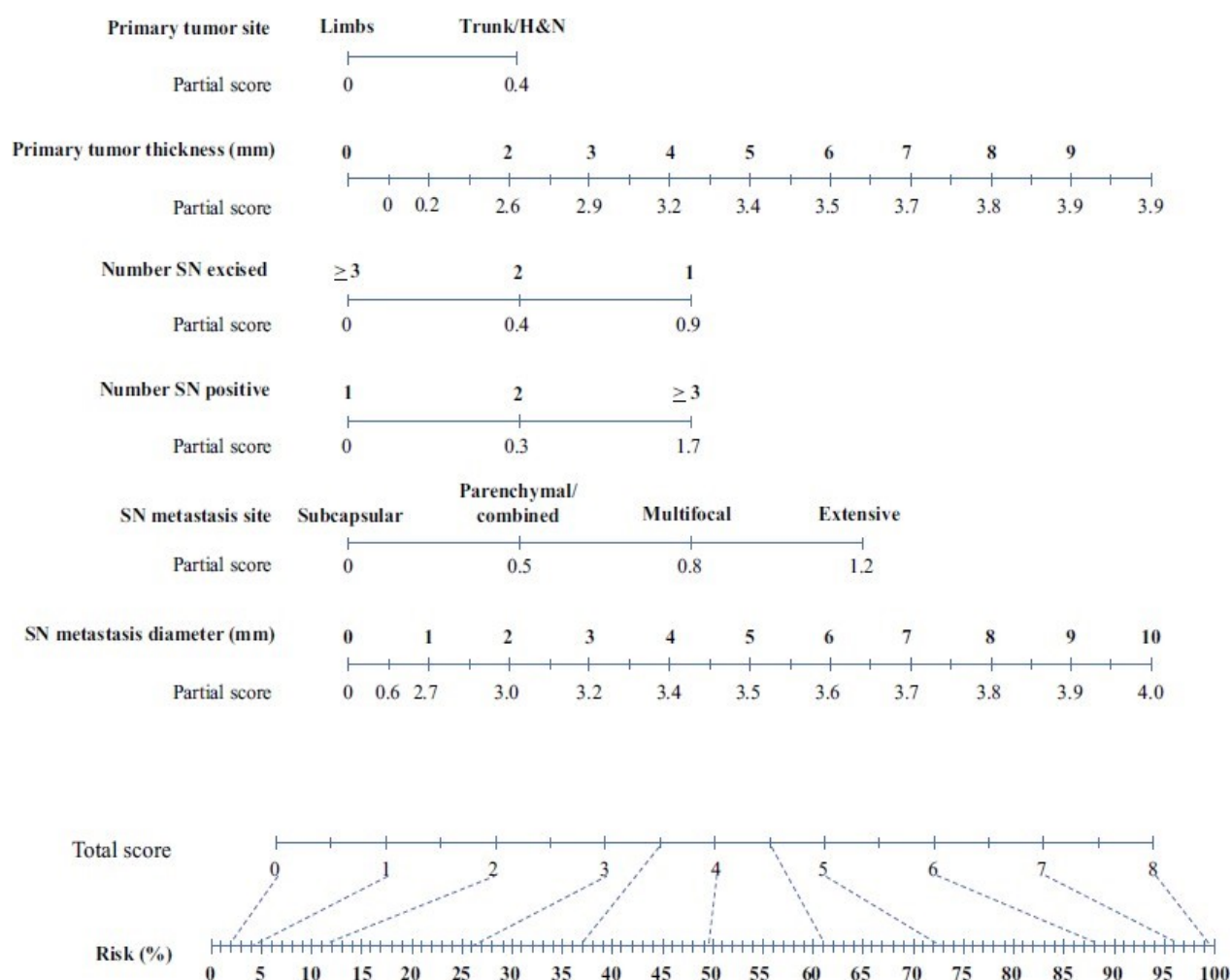


Figura 1: Nomogramma per la predizione della positività di linfonodi extra linfonodo sentinella, estratto da Rossi CR et al, Ann Surg Oncol 2018 [10].

La presenza di metastasi linfonodali clinicamente patologiche, accertate mediante citologia o biopsia chirurgica, è un evento che si manifesta in relazione allo spessore della lesione primitiva e rappresenta un evento peggiorativo della prognosi [2].

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biptico). Nella diagnosi di un linfonodo sospetto l'esame citologico rappresenta la scelta da preferire rispetto alla biopsia chirurgica, per non alterare le strutture anatomiche in caso di dissezione linfonodale [2].

L'intervento chirurgico di linfadenectomia radicale rappresenta in questi casi la terapia di prima scelta, anche se non esistono evidenze scientifiche derivanti da studi randomizzati, ma tale indicazione è supportata da numerose analisi retrospettive e/o prospettiche [2].

Il tempo intercorso tra la diagnosi e la chirurgia definitiva tuttavia non sembrerebbe incidere sulla prognosi (almeno per lo stadio II e III) [11, 12].

In un'analisi retrospettiva di Balch et al su circa 200 pazienti con metastasi linfonodali, l'importanza del trattamento chirurgico era dimostrata dalla possibilità terapeutica dell'intervento, nonché dalla necessità di stadiare la malattia per un'eventuale terapia adiuvante. A distanza di 40 anni le indicazioni al trattamento chirurgico sono ancora le stesse [13].

Lo stato linfonodale è infatti il fattore prognostico più importante nello studio di Morton et al., studio retrospettivo in cui sono stati valutati 1134 pazienti con metastasi linfonodali trattati presso una singola istituzione negli anni dal 1971 al 1989 con una sopravvivenza a 10 anni di circa il 40% dei casi con il solo trattamento chirurgico [14].

Il coinvolgimento linfonodale identificava un gruppo eterogeneo di pazienti con una sopravvivenza variabile dal 14% al 79% ed il numero dei linfonodi metastatici era il più importante fattore prognostico [14].

Il trattamento chirurgico dei linfonodi regionali metastatici permetteva una migliore stadiazione e l'opportunità di eventuali ulteriori trattamenti adiuvanti seppur in epoche con limitate possibilità terapeutiche sistemiche [14].

Lo studio di Rossi et al, un'analisi retrospettiva multicentrica italiana di 2507 casi di pazienti con metastasi linfonodali, ha valutato come obiettivo il ruolo prognostico della linfadenectomia [15].

Ad una mediana di follow-up di 54 mesi, il numero di linfonodi resecati si è dimostrato una variabile significativamente associata alla melanoma-specific survival in analisi multivariata (HR=0.85, 95% CI 0.76- 0.94) [15].

Un numero adeguato di linfonodi asportati permette una migliore stadiazione della malattia.

I casi con meno di 11 linfonodi asportati avevano una sopravvivenza inferiore ai pazienti in cui venivano escissi almeno 11 linfonodi. In base a questo studio è consigliato asportare il seguente numero minimo di linfonodi a seconda della sede della dissezione: 7 linfonodi per quella laterocervicale (≤ 3 livelli), 14 linfonodi per quella laterocervicale (≥ 4 livelli), 12 per quella ascellare (3 livelli), 6 per la sola dissezione inguinale e 13 per quella inguino-iliaco otturatoria [15].

Terapia adiuvante

Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III) [16].

Per quanto riguarda il trattamento con l'interferone (INF- α) il beneficio assoluto in termini di sopravvivenza (indipendentemente dal dosaggio e dallo schema di somministrazione) è del 3% [riduzione del rischio relativo del 18% per disease free survival (DFS) e dell'11% per sopravvivenza totale (OS)] [17].

Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3 mUI per tre volte alla settimana sottocute per 2 anni) non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica alla luce delle terapie attualmente disponibili in setting adiuvante .

Può tuttavia essere preso in considerazione nei casi con melanoma ulcerato e in stadio IIB o IIC, per i quali non sono disponibili terapie adiuvanti di nuova generazione (immunoterapia o target therapy) [2].

Nessuno studio clinico preso singolarmente aiuta ad identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto.

Infatti nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20 mUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10 mUI/m² sottocute tiw per 11 mesi) non deve essere preso in considerazione come trattamento adiuvante [2].

In vari studi inoltre sono stati valutati eventi avversi quali fatigue di grado 3 e 4 e la depressione. Queste tossicità sono state osservate in una minoranza di pazienti e riportate rispettivamente per il 16.7% e 5.5% nel braccio di INF alpha ad alte o intermedie dosi rispetto allo 0.7% e 1.0% nel braccio di confronto. La tossicità è regredita dopo l'interruzione del trattamento [2].

Tuttavia, indipendentemente da tali parametri o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva, e in minor misura del rischio di morte, è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN, la terapia andrebbe dunque valutata caso per caso [2].

L'immunoterapia ha cambiato la storia del melanoma metastatico e sta cambiando anche quella delle fasi più "precoci" della malattia.

L'immunoterapia si basa sull'interazione con molecole di superficie che svolgono un ruolo critico nella regolazione della risposta immunitaria naturale, realizzando un aumento della risposta delle cellule T contro le cellule tumorali, andando così a promuovere una potente risposta immunitaria contro il tumore.

I protagonisti dell'immunoterapia del melanoma sono gli inibitori dei checkpoint immunologici (immune checkpoint inhibitors; ICI), in particolare, due recettori sono stati finora meglio descritti per il loro ruolo in questo sistema di regolazione immunitaria: CTLA-4 e PD-1.

I recettori CTLA-4 e PD-1 sono regolatori negativi della funzione immunitaria delle cellule T; l'inibizione di questi bersagli determina di conseguenza l'aumento dell'attivazione del sistema immunitario. La regolazione della risposta immunitaria delle cellule T avviene attraverso il recettore CTLA-4, principalmente negli organi linfoidi, ed attraverso il recettore PD-1, principalmente all'interno dei tessuti periferici e nel microambiente tumorale.

Gli eventi avversi che si verificano con l'utilizzo degli inibitori dei recettori CTLA-4 e PD-1 si manifestano principalmente a livello cutaneo, gastrointestinale, epatico e del sistema endocrino, includendo prurito, rash, nausea, diarrea e tiroiditi. Questi ultimi eventi sono più frequentemente associati al trattamento con anticorpi anti-PD-1 (pembrolizumab e nivolumab), mentre la colite e l'ipofisite con gli anticorpi anti-CTLA-4 (ipilimumab).

I checkpoint inhibitors impiegati nella terapia del melanoma sono:

- **Ipilimumab:** un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega al CTLA-4, bloccandone la sua attività inibitoria, e promuovendo, di conseguenza, l'attivazione immunitaria.
- **Nivolumab:** un anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro il recettore PD-1; è stato il primo della sua classe ad essere testato in uno studio di fase I su 107 pazienti con melanoma metastatico [Sosman, et al, 2012]
- **Pembrolizumab:** anticorpo monoclonale anti PD-1 umanizzato.

Anche se i risultati dello studio con ipilimumab (anticorpo monoclonale anti-CTLA-4) sul trattamento adiuvante del melanoma III stadio sono stati di per sé molto interessanti, malgrado la notevole tossicità emersa [miglioramento della OS rispetto al braccio con placebo con una riduzione del rischio di morte del 28% (HR 0,72)] [18], sono stati successivamente pubblicati i

risultati preliminari dello studio di confronto tra il nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD-1) e l'ipilimumab nel trattamento adiuvante dei pazienti ad alto rischio (stadio IIIB-C e IV NED) [19].

Ad un follow-up minimo di 24 mesi, la RFS (recurrence-free survival) a 24 mesi è stata del 66% nel braccio con nivolumab e del 53% nel gruppo trattato con ipilimumab (HR=0.66). Nonostante l'imaturità dei dati di OS, la superiorità del nivolumab sull'ipilimumab sembra essere netta.

Inoltre l'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento è stata pari al 14.4% nel braccio con nivolumab e del 45.6% nel braccio con ipilimumab.

Il tasso di interruzione anticipata del trattamento a causa di eventi avversi è stato del 9.7% e del 42.6% nel braccio con nivolumab e ipilimumab, rispettivamente [20].

Risultati simili sono stati recentemente riportati nello studio di confronto del pembrolizumab con il placebo nell'adiuvante dei pazienti con stadio III. Ad un follow-up mediano di 15 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 75,4% nel gruppo trattato con pembrolizumab e del 61.0% nel gruppo trattato con placebo (HR=0.57). Inoltre gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati del 14.7% e 3.4% nel gruppo pembrolizumab e placebo, rispettivamente e il 13% dei pazienti in trattamento con pembrolizumab lo hanno interrotto per evento avverso relato al trattamento [21].

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED una terapia adiuvante con anti PD-1 dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica [2].

Si segnala che al momento il trattamento con anti PD-1 in setting adiuvante è ancora in attesa della rimborsabilità da parte dell'AIFA, seppur approvati dall'EMA [2].

Un approccio differente nella terapia del cancro è rappresentato dalla targeted therapy (terapia a bersaglio molecolare) di oncogeni mutati. Due terzi dei pazienti con melanoma mostrano mutazioni a livello di alcune protein-chinasi e l'inibizione dell'attività di tali chinasi è stata associata al restringimento del tumore [22].

Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib, che sono in grado di prolungare la progression free survival (PFS) e l'OS di pazienti portatori di tale mutazione [23].

Dabrafenib e vemurafenib sono inibitori di BRAF mentre trametinib e cobimetinib sono inibitori di MEK. MEK fa sempre parte degli effettori chiave della cascata di segnalazione di RAS/RAF/MEK/ERK insieme a BRAF.

Nello studio di confronto della combinazione di dabrafenib/trametinib verso il placebo negli stadi III si evidenzia ad un follow-up minimo di 44 mesi, una RFS stimata a 4 anni del 54% nel gruppo trattato con dabrafenib/trametinib verso il 38% del gruppo trattato con placebo (HR = 0.49).

Il tasso stimato di cura è stato del 54% per dabrafenib/trametinib verso il 37% nel braccio di controllo con placebo [24, 25].

Risultati più deludenti sono venuti dallo studio con il vemurafenib, che non ha raggiunto il suo endpoint primario [26].

Negli anni scorsi sono stati riportati i dati di due importanti sperimentazioni di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib [27] e vemurafenib/cobimetinib [28]) verso il trattamento con vemurafenib in monoterapia. Entrambe le combinazioni sono risultate superiori in termini di risposte, PFS (progression free survival) e OS rispetto alla monoterapia. Pertanto, la combinazione di inibitori di BRAF/MEK rappresenta il nuovo standard per il trattamento dei pazienti con mutazione in BRAF.

Attualmente in Italia sono state approvate entrambe le combinazioni: dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib [23].

La combinazione dell'inibitore di BRAF con l'inibitore di MEK ha permesso di sormontare parzialmente meccanismi di resistenza presenti nella monoterapia con inibitore di BRAF (vemurafenib nel caso in questione).

Inoltre, sempre a sostegno di ciò, recentemente sono stati riportati i dati relativi ad uno studio di fase III che ha paragonato il trattamento con una nuova combinazione di inibitori di BRAF/MEK (encorafenib/binimetinib) vs vemurafenib in monoterapia [29]. La combinazione di encorafenib/binimetinib ha parimenti dimostrato un'efficacia superiore al vemurafenib monoterapia con un profilo di tossicità caratterizzato dalla minor percentuale di fotosensibilità e iperpiressia. Al momento tale nuova combinazione è stata approvata sia dal FDA che EMA, ma non è ancora approvata e rimborsata dall'AIFA [23].

In definitiva Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica [2].

Per quanto riguarda l'approccio alla terapia adiuvante con vaccinoterapia, l'analisi dello studio DERMA (fase III randomizzato: vaccino contro MAGE-A3 vs osservazione in pazienti con melanoma in stadio III che esprimono MAGE-A3) non ha dimostrato di incrementare in modo significativo la DFS [30].

Per quanto riguarda la radioterapia adiuvante sul distretto linfonodale, pur in presenza di una riduzione delle recidive locali, in considerazione del mancato beneficio negli altri outcome di efficacia (Relapse Free Survival e OS) e la tossicità rilevata (dermatite attinica, sieroma, infezione), il bilancio rischio/beneficio del trattamento radiante adiuvante nel paziente in stadio III ad alto rischio di ricaduta linfonodale non è considerato favorevole [2].

Pur tuttavia, per alcuni pazienti, potrebbe essere discusso nell'ambito della strategia adiuvante (es. pazienti con margine close o interessato e non suscettibili di ulteriore trattamento chirurgico, pazienti con multipli linfonodi positivi [> 3 linfonodi e in particolare > 10], 1 o più linfonodi di grandi dimensioni [> 3 cm], estensione extracapsulare, linfonodi clinicamente palpabili e recidiva locoregionale dopo precedente dissezione linfonodale) [2].

Anche per In pazienti con melanoma del distretto cervico-facciale, tenendo conto solo della possibilità di un miglior controllo locale di malattia il bilancio rischio/beneficio è sfavorevole e la radioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione, benché possa essere discussa in casi particolari tenendo conto della tossicità potenziale [31].

Trattamento della malattia avanzata

Per “malattia avanzata” si intende lo stadio IIIC non operabile e IV.

Chirurgia

Per quanto riguarda la chirurgia del primitivo valgono le stesse indicazioni di quanto detto nella sezione riguardante la chirurgia della malattia iniziale: asportazione di tutti i melanomi con un'escissione chirurgica la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo ovvero in base allo spessore della lesione primitiva.

Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi [2].

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco- regionali a livello di un arto, possono essere presi in considerazione:

- il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in associazione con TNF α se malattia molto estesa, > di 5 mm o > di 5 [32]
- elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di sedi diverse dagli arti) [33].

In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale o qualora questo trattamento non trovasse indicazione, deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico [2].

Nella malattia avanzata la chirurgia deve essere proposta in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale [34].

Nella revisione narrativa di Ollila et al [35] vengono analizzati i risultati, riguardanti la sopravvivenza media e la sopravvivenza a 5 anni dei casi di melanoma M1a e M1b (in accordo con la classificazione del tempo) trattati chirurgicamente.

Gli 8 studi riguardanti lo stadio M1a comprendevano 995 casi trattati chirurgicamente con intento radicale all'insorgenza della malattia metastatica dal 1991 al 2007 e riportavano una sopravvivenza media variabile da 15 a 50 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 14% al 49%.

I 13 studi riguardanti lo stadio M1b comprendevano i risultati di 1399 casi con metastasi polmonari trattati chirurgicamente con intento radicale dal 1978 al 2002 e riportavano una sopravvivenza media variabile da 11 a 40 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 4% al 31%.

Nella recente revisione su una casistica retrospettiva di 1623 casi con melanoma metastatico e lesioni secondarie addominali, sottoposti a trattamento chirurgico, Deutsch et al [36] hanno valutato il trattamento adottato confrontando due periodi storici prima e dopo l'immunoterapia, ovvero i casi trattati dal 1969 al 2003 e quelli dal 2004 al 2014. L'obiettivo principale era l'impatto del trattamento chirurgico sulla sopravvivenza globale (OS) valutando la sede coinvolta, l'età e la presenza del coinvolgimento linfonodale.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico presentavano una OS mediana superiore rispetto ai pazienti trattati solo con terapia medica (18 vs 7 mesi, $p<0.001$). I pazienti trattati nel 2004-2014 avevano una migliore OS rispetto al periodo 1969-2003 (11 vs 8 mesi, $p=0.003$). Da segnalare che nell'analisi multivariata, il trattamento sistemico non influenzava la sopravvivenza nei due periodi, mentre il trattamento chirurgico era associato a migliore OS (HR=0.59, 95%CI 0.46-0.74).

Valutati i possibili benefici e rischi di un approccio chirurgico alla malattia metastatica il panel ritiene che si possa prendere in considerazione l'exeresi chirurgica delle localizzazioni viscerali in pazienti selezionati.

I fattori da prendere in considerazione per la corretta selezione dei pazienti sono:

- localizzazioni singole;
- l'intervallo libero di malattia dalla diagnosi iniziale alla comparsa della malattia sistemica (soprattutto se superiore ai 12 mesi);
- il tempo di raddoppiamento tumorale (in alcuni casi, dove possibile) [2].

Il trattamento chirurgico può avere anche un ruolo palliativo e trova particolare indicazione allorquando lesioni sanguinanti intestinali (relativamente frequenti) o in altre sedi, interferiscano con le condizioni generali del paziente o con il proseguimento dei trattamenti sistemici [2].

Infine la chirurgia, anche non radicale, può rendersi necessaria per asportazione parziale di tessuto tumorale allo scopo di ottenere tessuto tumorale fresco per allestimento di vaccini autologhi [2].

In considerazione dell'elevata probabilità di coinvolgimento linfonodale, della migliore stadiazione e delle opportunità terapeutiche nel caso di linfonodo sentinella positivo, può essere raccomandata la biopsia del linfonodo sentinella nei casi con satellitosi o lesioni in transit operabili, nel caso di linfonodi clinicamente negativi [2].

La stadiazione mediante linfonodo sentinella nei pazienti con recidiva cutanea e/o metastasi in transit ha un ruolo importante in considerazione del valore prognostico del coinvolgimento linfonodale con la possibilità di intraprendere un trattamento medico successivo.

A sostegno di ciò abbiamo i risultati della valutazione retrospettiva di Yao et al [37] su 1600 casi di melanoma cutaneo in cui venivano identificati 30 pazienti con metastasi in transit sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella (SNB). Tra questi 30 pazienti vi era evidenza di coinvolgimento metastatico alla SNB nel 47% dei casi.

Nei pazienti con SNB+, successivamente sottoposti a dissezione linfonodale nel 78%, la mediana di DFS è stata di 16 mesi. Nei casi con SNB- la mediana di DFS è stata di 36 mesi.

In tutti i casi elencati la discussione multidisciplinare che tenga conto del rischio e beneficio per il singolo caso è particolarmente importante nella selezione dei pazienti per definire la migliore strategia terapeutica associando i diversi trattamenti disponibili, quali terapia sistemica, chirurgia, radioterapia, elettrochemioterapia, perfusione loco-regionale, etc [2].

Terapia sistemica

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab, dei farmaci anti PD1 o dei farmaci BRAF e MEK inibitori. Tuttavia, quando possibile, i pazienti con melanoma metastatico dovrebbero essere inseriti in studi clinici [2].

Tra gli agenti immunoterapici di vecchia generazione l'interleuchina-2, somministrata per via endovenosa ad alte dosi, è in grado di indurre in pazienti selezionati una percentuale di risposte obiettive del 16%, con il 6- 7% di risposte complete [38].

I dati di follow-up indicano che circa la metà di queste risposte complete sono durature, con alcuni pazienti liberi da malattia 15 anni dopo la terapia. In generale, la durata mediana di risposta nei pazienti con risposta completa andava oltre i 59 mesi. I pazienti che rispondevano per più di 30 mesi non andavano più incontro a progressione di malattia [38].

Tuttavia, la tossicità associata a tale trattamento immunoterapico, rappresentata dalla sindrome da iperpermeabilità capillare con conseguente rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache, a fronte della non elevata attività complessiva documentata, ha fatto sì che tale approccio non ricevesse l'autorizzazione in Italia ed in Europa per il trattamento del melanoma metastatico (approvazione FDA nel Gennaio 1998, ed inclusione nelle linee- guida NCCN) [2].

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

Il primo farmaco che si è reso disponibile in clinica è stato l'ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4, presente sui linfociti T attivati e che regola fisiologicamente la risposta immunitaria. Infatti, il legame di CTLA4 con il suo ligando B7 (CD86), genera un segnale negativo che induce uno stato di anergia nei linfociti. Il legame dell'anticorpo anti-CTLA4 alla suddetta molecola, impedendo l'innescio di questi segnali inibitori si traduce in un potenziamento dell'attività T linfocitaria anti- tumorale [39].

La registrazione dell'ipilimumab è avvenuta sulla base di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia effettuato su 676 pazienti pretrattati. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab insieme ad un vaccino peptidico (gp100), oppure ipilimumab + placebo, o gp100 + placebo in un rapporto di 3:1:1 [40].

La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con ipilimumab da solo o in combinazione con il vaccino (10.1 mesi;) rispetto al vaccino da solo (6.4 mesi).

L'anticorpo è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg per 4 volte ogni 3 settimane.

La cinetica della risposta al trattamento con ipilimumab (e in generale degli immunoterapici) può presentare un andamento anche caratterizzato da un iniziale incremento del tumor burden e solo in seguito una riduzione dello stesso.

Per questo motivo, per intercettare un beneficio tardivo del trattamento con immunoterapia sono stati formulati criteri specifici per la valutazione della attività antitumorale dell'immunoterapia, i cosiddetti Immune Related Response Criteria (irRC) [41, 42].

Ipilimumab, è associato ad un alto rischio di effetti collaterali immuno-correlati.

Nello studio registrativo gli eventi avversi immuno-correlati sono stati il 60%. Circa il 15% dei pazienti ha presentato eventi avversi di grado 3 o 4.

La dermatite è stato l'evento immunocorrelato più frequente, la diarrea il più pericoloso (rischio perforazione se non prontamente trattato). Secondo le recenti indicazioni i casi severi vanno trattati con corticosteroidi ad alte dosi. La tossicità immuno-correlata può essere fatale se non trattata, nello studio registrativo si sono registrati 7 decessi [40].

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

rispetto a ipilimumab (come già visto anche per la terapia immunoterapica adiuvante del melanoma non metastatico) [2].

Il trattamento con nivolumab da solo, in termini di PFS (HR 0.55, 95% CI 0.45-0.66) e di OS (HR 0.65, 95%CI 0.53-0.80) si è dimostrato statisticamente superiore all'ipilimumab. La mediana di PFS nel gruppo che ha ricevuto nivolumab è stata pari a 6.9 mesi vs 2.9 mesi per i pazienti trattati con ipilimumab. La OS a 4 anni è stata del 46% con nivolumab e del 30% con ipilimumab. Il profilo di tollerabilità inoltre è risultato migliore nel braccio con nivolumab rispetto a ipilimumab con una interruzione del trattamento per tossicità del 7.7% vs 14.8%, rispettivamente [43, 44, 45].

Risultati molto simili per il pembrolizumab [46, 47].

Lo studio randomizzato di fase III di superiorità pubblicato da Weber et al [48] ha valutato il trattamento con nivolumab vs il trattamento chemioterapico a scelta dello sperimentatore (dacarbazina o paclitaxel in combinazione con carboplatino) nei pazienti con melanoma avanzato in progressione dopo precedente trattamento con ipilimumab e, nel caso di mutazione BRAF, anche di BRAF inibitore.

La OS mediana è stata di 15.7 mesi per nivolumab e di 14.4 mesi per la chemioterapia (HR=0.95; 95.54% CI, 0.73 - 1.24) e una PFS mediana di 3.1 mesi vs 3.7 mesi, rispettivamente (HR=1.0; 95.1% CI, 0.78 -1.436).

Nel braccio di trattamento con nivolumab gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati del 9% (principalmente incremento di lipasi, transaminasi, anemia e fatigue), mentre nel braccio di trattamento con chemioterapia del 31%.

In definitiva il trattamento con farmaci anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) presenta un profilo di tollerabilità accettabile, migliore rispetto ad ipilimumab e nettamente diverso dal trattamento chemioterapico.

In genere la maggior parte degli eventi avversi sono di tipo immunomediato, gestibili con terapia sintomatica o immunomodulante (es. steroidi) a seconda del grado e della durata dell'evento.

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

Dunque nei pazienti con melanoma in stadio III non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, il trattamento con anti PD-1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta [2].

E' stata valutata anche la combinazione di più agenti immunoterapici nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile: in particolare il trattamento con nivolumab+ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti PD-1 o ipilimumab single agents.

Il vantaggio della combinazione di nivolumab e ipilimumab sembra essere il potenziale beneficio in termine di risposte obiettive, di PFS (la mediana di PFS era di 11.5 mesi per la combinazione, 6.9 mesi per nivolumab e 2.9 mesi per ipilimumab) e OS a lungo termine (i pazienti vivi a 5 anni erano il 52% con la combinazione, 44% con nivolumab e 26% con ipilimumab) [43, 44, 45].

Questo vantaggio è stato dimostrato nei confronti di ipilimumab; tuttavia gli studi non permettono di stabilire un confronto statistico tra la combinazione e il nivolumab single agent.

Si rileva comunque un incremento della tossicità con la combinazione rispetto ai trattamenti single agent, con una maggiore frequenza d'interruzione precoce del trattamento (benché l'interruzione per evento avverso non appaia inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto). La combinazione di nivolumab 3 mg/kg con ipilimumab a una dose inferiore (1 mg/kg) ha tuttavia dimostrato un tasso minore di eventi avversi severi [2].

Attualmente la combinazione di nivolumab e ipilimumab ha ricevuto il parere positivo dell'EMA ed è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti ma al momento non è rimborsata in Italia.

Rimane ancora da definire il ruolo predittivo dell'espressione di PD-L1 riguardo all'efficacia della combinazione o del nivolumab single agent [2].

Per quanto riguarda la target therapy nei pazienti affetti da melanoma in stadio IV o III inoperabile, in presenza di mutazione BRAF V600, qualora indicata target therapy, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione [2].

Il trattamento con dabrafenib+trametinib si è dimostrato superiore in termini OS a 3 anni che risultava essere del 44% nel braccio di combinazione, rispetto al 32% nel braccio di monoterapia (dabrafenib+placebo) [49].

Il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitore presenta inoltre un buon profilo di tollerabilità, con una generale riduzione degli eventi avversi cutanei tipici del trattamento con BRAF inibitore (es. lesioni iperproliferative).

Tuttavia è da segnalare un modesto incremento del rischio di tossicità oculare, diarrea e ipertensione nel braccio di combinazione; inoltre il trattamento con dabrafenib-trametinib si associa ad un incremento del rischio di piressia, mentre il trattamento con vemurafenib-cobimetinib presenta maggiore fotosensibilità e aumento delle transaminasi [2].

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

Dati meno consistenti sono attualmente disponibili in sottotipi molecolari di melanoma BRAF non mutato (es. NRAS, c-KIT).

Per quanto riguarda i melanomi avanzati con mutazione di *NRAS*, sono stati pubblicati i dati dello studio NEMO (randomizzato di fase III con MEK inibitore binimetinib vs dacarbazina). Il trattamento con binimetinib (inibitore selettivo di MEK) si è dimostrato superiore al trattamento con dacarbazina in termini di PFS (2.8 vs 1.5 mesi, HR=0.62, 95% CI 0.47-0.80) [50].

Attualmente il farmaco non è registrato in Italia.

Nel caso di melanomi delle mucose, delle estremità (acrali), e delle aree esposte cronicamente al sole (lentiginosi), è stata dimostrata la presenza di mutazioni del gene *c-KIT* che predispongono alla risposta al trattamento con c-KIT inibitori (imatinib, nilotinib).

Anche se in numero limitato, diverse esperienze cliniche evidenziano risposte importanti con l'uso di c-KIT inibitori nei melanomi che presentano mutazioni all'esone 9, 11 o 13 [51].

Uno studio cinese di fase II ha riportato tassi di risposta del 20-30% e il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione con il trattamento con imatinib [52].

In Italia imatinib è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia [2].

Attualmente la disponibilità della immunoterapia e della terapia a bersaglio molecolare nel caso di melanomi con mutazione del gene *BRAF* apre nuove potenzialità di cura in uno scenario molto complesso che richiede ulteriori studi. In particolare, sono in corso studi che valutano la combinazione delle terapie, la loro sequenza o l'integrazione con altri trattamenti disponibili (es. radioterapia).

Nella pratica clinica, la scelta del trattamento dipende dalla estensione di malattia, dalla necessità o meno di una rapida risposta obiettiva, dalla possibilità di ottenere risposte durevoli, da eventuali comorbidità, nonché dalle preferenze del paziente [2].

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato a una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una qualche attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide.

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato a lungo considerato un trattamento standard [53]. Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in tre distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una non-inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) [54, 55, 56].

Pertanto, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.

Il trattamento polichemioterapico non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento single agent [57, 58].

Anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di polichemioterapia (CVD) non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore frequenza di effetti collaterali [59].

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF e MEK inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) o con immunoterapia, oppure nelle condizioni in cui queste terapie siano controindicate [2].

Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici.

Radioterapia

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

La radioterapia, la chirurgia e la radiochirurgia stereotassica (SRS) sono tradizionalmente utilizzate come modalità di trattamento locale delle metastasi encefaliche da melanoma sia singolarmente che in combinazione tra loro. La scelta del tipo di trattamento da utilizzare si basa su caratteristiche legate al tumore (grandezza, sede, numero di lesioni), al paziente (età, KPS), e alla presenza o meno di malattia extracranica [61].

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante pan-encefalico a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerato una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti [62, 63, 64].

La mediana di sopravvivenza con il trattamento pan-encefalico è 2-5 mesi, ma può aumentare in pazienti di età inferiore ai 65 anni, con un buon performance status (Karnofsky performance score [KPS] ≥ 70) e senza evidenza di malattia extracranica [65, 66].

Sebbene l'efficacia della WBRT rimanga in discussione, la sua tossicità è ben documentata sotto forma di declino neurocognitivo che si manifesta con perdita della memoria fino ad uno stato irreversibile simile a una demenza [67, 68].

Si ritiene che il danno indotto dalle radiazioni alle cellule progenitrici neurali nella zona subgranulare dell'ippocampo causi un declino neurocognitivo che può influire negativamente sulla qualità della vita. L'utilizzo della WBRT con risparmio dell'ippocampo può ridurre il deterioramento delle funzioni neurocognitive garantendo una migliore qualità della vita.

La tossicità della WBRT sta diventando sempre più minacciosa all'aumentare della sopravvivenza dei pazienti con metastasi cerebrali grazie alle nuove terapie sistemiche.

La radiochirurgia stereotassica (SRS), è una nuova tecnica in grado di erogare dosi elevate al target in un numero limitato di frazioni (1-5) con contemporaneo risparmio dei tessuti sani circostanti [2].

Nel caso del melanoma, la dose letale di radiazioni somministrata con la SRS sembra sufficiente per uccidere le cellule di melanoma e vincere così la loro radioresistenza intrinseca. Inoltre, la SRS grazie alla elevata conformazione della dose può risparmiare strutture critiche e regioni specifiche come l'ippocampo, mitigando potenzialmente gli effetti negativi sulla funzione neurocognitiva rispetto alla WBRT.

La SRS garantisce un buon controllo locale ($>85\%$) con una sopravvivenza mediana di 5-11 mesi [69].

Gli studi di fase III di confronto tra sola SRS vs SRS+WBRT in pazienti con 1-4 lesioni encefaliche secondarie, hanno dimostrato un vantaggio in termini di controllo locale con l'aggiunta della WBRT senza però un miglioramento della sopravvivenza globale e con invece un rischio significativamente maggiore di declino neurocognitivo con l'aggiunta della WBRT [2].

In definitiva considerando la minima invasività, gli alti tassi di controllo locale e il minor numero di effetti collaterali rispetto alla WBRT, il bilancio rischio/beneficio per la radiochirurgia stereotassica è a favore di quest'ultima [2].

Il panel ritiene che la radiochirurgia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con un numero di lesioni ≤ 4 e malattia oligometastatica, mentre potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati con lesioni di numero da 5 a 10 [70, 71].

La SRS non è invece il trattamento primario in pazienti con 5-10 metastasi encefaliche da melanoma, ma può essere comunque presa in considerazione in casi selezionati [2].

La WBRT trova indicazione in caso di progressione dopo SRS, in pazienti con un gran numero di metastasi o con malattia leptomeningea [2].

Nei pazienti con malattia avanzata (sistemicamente incontrollata) e cattive condizioni generali, può essere appropriato un trattamento palliativo senza WBRT [2].

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura.

Oltre che nelle lesioni encefaliche ed ossee la radioterapia può essere impiegata a scopo palliativo sintomatico e/o per aumentare il controllo locale su diverse localizzazioni secondarie come: linfonodali addominali/pelviche/mediastiniche che possono provocare dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni polmonari, lesioni cutanee- sottocutanee ulcerate sanguinanti [72].

Una dose di 8 Gy in singola frazione appare superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse; la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy. Potrebbero essere utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (> 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma [73].

Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 appare raccomandabile il trattamento con target therapy soprattutto nei casi in cui l'estensione di malattia intracranica, l'eventuale presenza di malattia extracranica in progressione, le condizioni generali facciano propendere per un trattamento sistemico piuttosto che locoregionale. Ulteriori studi potranno

valutare l'integrazione dei trattamenti medici e locoregionali in questo particolare setting di pazienti [74].

Trattamento delle recidive

Recidiva locale su cicatrice:

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile (FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati;
3. Il trattamento di elezione è l'exeresi con 2 cm di margine.

Per il paziente, opportunamente ristadiato e dopo l'intervento chirurgico, in assenza di malattia si valuterà, come prima scelta, la partecipazione a clinical trial o il trattamento con target therapy o immunoterapia in base a ristadiazione. Il paziente continua il follow up come stadio III [2].

Satellitosi e/o metastasi in transit

Se operabile, l'exeresi resta il trattamento di scelta.

In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia, perfusione ipertermica) e/o quella sistemica (clinical trial, immunoterapia, target therapy o chemioterapia)

Nei pazienti con recidiva locale e/o metastasi in-transit, in assenza di precedente linfadenectomia anche se sottoposti già a biopsia del linfonodo sentinella, è indicata l'escissione della lesione e può essere indicata la biopsia del linfonodo sentinella [2].

Recidive linfonodali

Se operabile, l'exeresi resta il trattamento di scelta.

In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia) e/o quella sistemica (clinical trial, immunoterapia, target therapy o chemioterapia) [2].

Qui di seguito l'algoritmo diagnostico-terapeutico per i vari stadi:

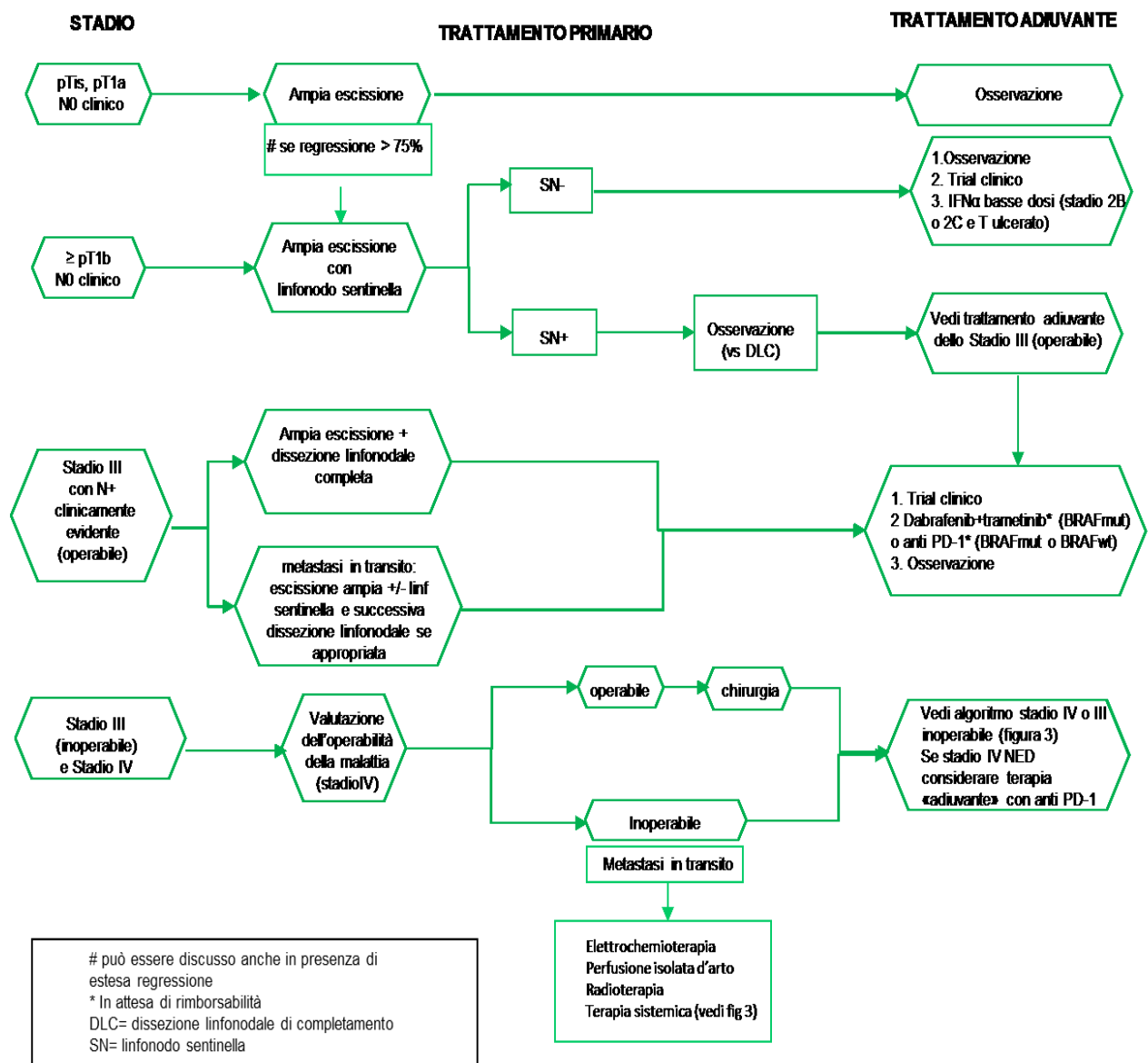


Figura 2: algoritmo diagnostico-terapeutico per stadi: pTis, pT1a con N0 clinico; stadi superiori o uguali a pT1b con N0 clinico; stadio III con linfonodi positivi clinicamente evidenti operabili; stadio III (inoperabile) e stadio IV [2].

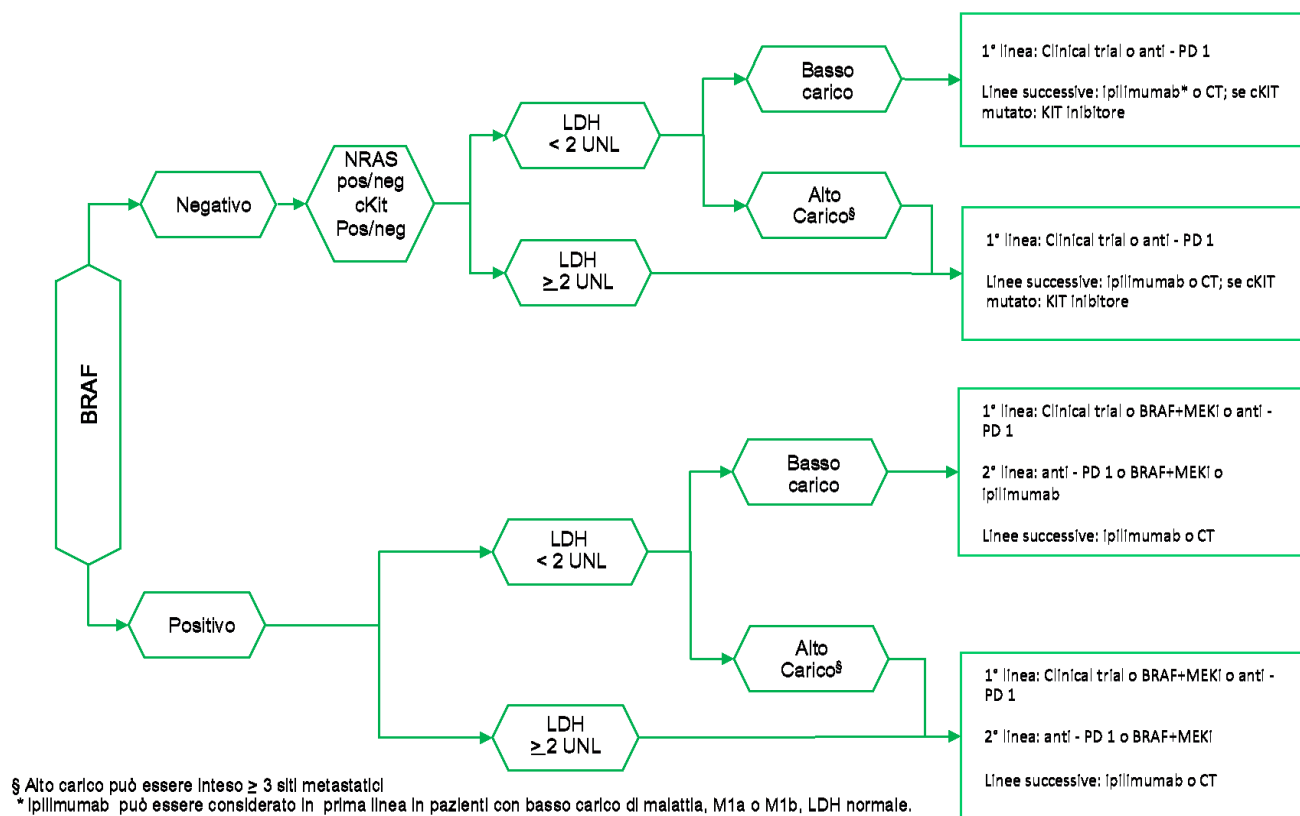


Figura 3: algoritmo terapeutico per stadio IV e III inoperabile [2].

Follow up

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

Non vi sono ad oggi evidenze scientifiche che il follow-up possa avere un impatto favorevole sulla prognosi del paziente trattato radicalmente per melanoma.

L'indicazione ad eseguire esami strumentali e la frequenza delle visite periodiche dipende dal rischio di ripresa di malattia, a sua volta correlato allo stadio di malattia [2].

Da vari studi si evince che un follow-up minimalista sia non clinicamente dissimile rispetto ad un follow-up più intensivo e non si è nemmeno dimostrata differenza in termini di ansia/benessere emotivo tra una schedula più o meno intensiva di follow-up [75].

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita, da segnalare che la ricaduta nei soggetti con pregressa diagnosi di melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni ma esistono delle possibili riprese di malattia tardive; tuttavia il time to cure, definito come la probabilità >95% che il paziente sopravviva ulteriori 5 anni, varia da un minimo di 6 a un massimo di 10 anni [76, 77].

E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in molti pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Dopo il quinto anno eventuali esami strumentali verranno richiesti solo su indicazione clinica. Tuttavia è giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita, in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma, stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8% [2].

Dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale che potrà seguire il paziente assieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno; è importante sensibilizzare il medico di medicina generale sul rischio di sviluppare nuove lesioni cutanee sospette o recidive di melanoma anche a distanza di tempo, inviando nel qual caso in tempo rapido il paziente al centro di riferimento [2].

Dal decimo anno il paziente potrà essere seguito solo dal medico curante, fatto salvo la visita specialistica della cute annuale per tutta la vita [2].

Tutti i pazienti devono essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio di sviluppare ulteriori melanomi e devono quindi essere educati sull'adeguata fotoprotezione da effettuare in caso di esposizione al sole.

Nel caso di pazienti sottoposti a terapie adiuvanti può essere necessario monitorare per la possibilità di insorgenza di tossicità tardive, specialmente di tipo immunorelatato.

Non vi sono dati che la gravidanza abbia un impatto sfavorevole sulla prognosi nel paziente già trattato radicalmente per melanoma e in follow-up [2].

Per quanto riguarda i pazienti unfit (anziani e/o fragili) non sono raccomandate procedure di follow-up diverse da quelle riportate, fatto salvo nel caso di pazienti con particolari condizioni generali, comorbidità o compliance. In questi ultimi casi la scheda di follow-up può essere adattata secondo il giudizio clinico. Per questi pazienti si potrebbe suggerire il solo controllo clinico, eventualmente associato a esami di I livello (ecografia e radiografia del torace) e solo eccezionalmente a esami di II livello (TAC o PET/TAC) [2].

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

Nel caso di particolari sindromi (es BAP1, NF1, FAMM) dovrebbe essere previsto anche un controllo oculistico periodico.

E' anche utile educare il paziente all'auto- visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Nel melanoma in situ il follow-up clinico prevede visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio mentre nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale [2].

Nel melanoma in Stadio IA il follow-up clinico prevede visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6-12 mesi a giudizio del clinico fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute per screening per lesioni pigmentate a rischio ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Gli esami strumentali (per i primi 5 anni) verranno svolti solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. L'ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericicatriziale relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni) è opzionale [2].

Nel melanoma in Stadio IB-IIA il follow up clinico prevede visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi per 5 anni; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno.

Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Per quanto riguarda gli esami strumentali (per i primi 5 anni): ecografia addome (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericicatriziale relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi) [2].

Nel melanoma in Stadio IIB il follow-up clinico si estrinseca con visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale

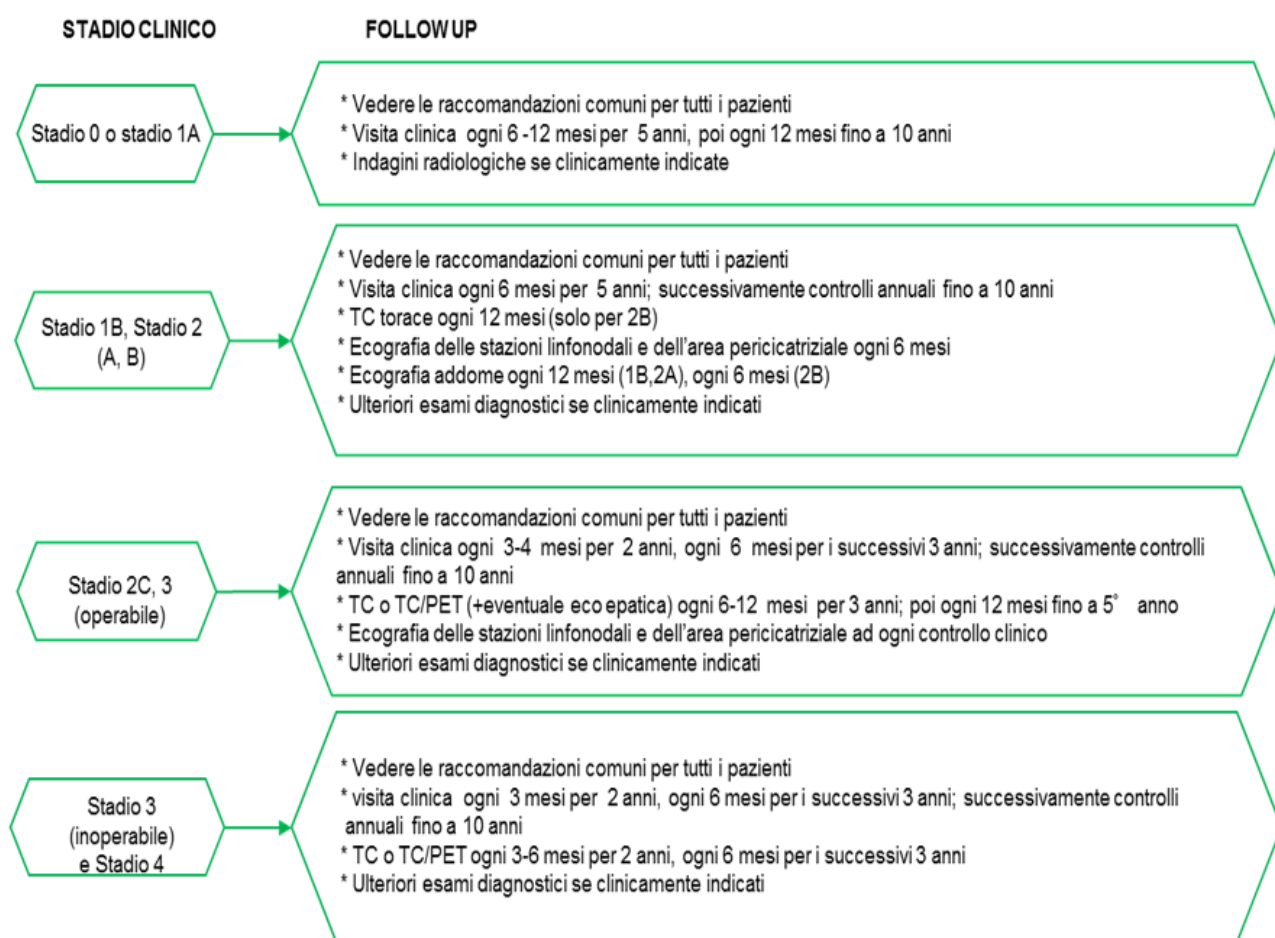
Gli esami strumentali previsti per i primi 5 anni sono: TAC Torace (ogni 12 mesi); ecografia addome ed ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericicatriziale (ogni 6 mesi) [2].

Nel melanoma in stadio IIC-III il follow-up clinico viene svolto con visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-4 mesi fino al 2° anno, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.

Esami strumentali previsti per i primi 5 anni sono: TAC o in alternativa (es. insufficienza renale o allergia al mdc) PET/TAC ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni (frequenza decisa in base al rischio di ripresa di malattia), quindi annualmente fino al 5° anno; ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericicatriziale (ad ogni controllo clinico); eventuale ecografia epatica (es. qualora eseguita PET/TAC, vedi testo) [2].

Nel melanoma in stadio III inoperabile o IV in follow-up dopo cessazione di trattamento medico attivo il follow-up clinico prevede controllo clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno fino al 10° anno controlli clinici annuali; visita specialistica della cute annuale. Esami strumentali previsti sono: TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica). Questa schedula non si applica nel caso di trattamento attivo antitumorale per cui è indicata regolare e specifica rivalutazione clinico-strumentale [2].

Qui di seguito l'algoritmo del follow-up per i vari stadi:



RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

- Anamnesi del melanoma primitivo, della storia familiare ed altri fattori di rischio
- Educare il paziente all'autoesame mensile
- Visita dermatologica annuale (anche oltre 10 anni) o semestrale
- Indagini radiologiche se clinicamente indicate
- Nel caso di particolari sindromi anche visita oculistica periodica

Figura 4: sintesi del follow-up previsto per i vari stadi [2].

LINEE GUIDA AMERICANE AAD 2018 (American Academy of Dermatology) E NCCN 2019 (National Comprehensive Cancer Network)

Terapia del melanoma primitivo (AAD guidelines)

La chirurgia rimane la modalità di trattamento principale per il melanoma cutaneo, con l'obiettivo sia di un controllo locale della malattia sia di cura delle metastasi linfonodali regionali e delle metastasi a distanza. Dopo la biopsia iniziale, viene eseguita un'escissione più profonda e ampia (allargamento) per garantire la completa rimozione della lesione, confermare istologicamente margini liberi e ridurre il rischio di recidiva locale, definita dalla presenza di melanoma in situ e / o in fase di crescita radiale, di satelliti o di metastasi in transit [1].

La biopsia del linfonodo sentinella, quando indicata, deve essere eseguita prima dell'allargamento e se possibile nella stessa seduta operatoria in modo da minimizzare l'interruzione dei vasi linfatici e ottimizzare l'accuratezza della mappatura linfatica e l'identificazione dei linfonodi sentinella corretti [2].

I margini di escissione chirurgica raccomandati sono misurati clinicamente dal bordo della lesione o della biopsia; non sono margini istologici misurati dal patologo.

I margini chirurgici dovrebbero basarsi sullo spessore del tumore come indicato nella tabella sottostante [2]:

Tumor thickness	Surgical margin*
In situ	0.5-1 cm [†]
≤1.0 mm	1 cm
>1.0 to 2.0 mm	1-2 cm
>2.0 mm	2 cm

Tabella 2: Margini chirurgici raccomandati per il trattamento del melanoma primitivo.

Le raccomandazioni sui margini chirurgici per melanoma invasivo si basano su studi controllati randomizzati di alto livello che hanno evidenziato sui seguenti concetti:

- l'allargamento è associato a un rischio ridotto di recidiva locale;
- per melanomi di spessore inferiore o uguale a 2,0 mm, non vi sono prove evidenti che margini chirurgici superiori a 1 cm influenzino favorevolmente la sopravvivenza o la recidiva locale;

- i dati attuali non supportano l'idea che margini chirurgici più larghi di 2 cm influenzino la sopravvivenza globale [2].

Per il melanoma invasivo dovrebbero essere tra 1 e 2 cm, sebbene i margini possano essere ridotti in base alla posizione anatomica.

Si consiglia inoltre un'escissione profonda ma senza andare a ledere la fascia.

Per il melanoma in situ, si raccomanda un'escissione con margini da 0,5 a 1,0 cm.

La lentigo maligna, può richiedere escissioni maggiori di 0,5 cm per ottenere margini istologicamente negativi a causa dell'estensione subclinica di cellule melanomatose.

La tecnica chirurgica di Mohs (denominata anche chemiochirurgia o chirurgia microscopicamente controllata) consiste nell'esaminazione intraoperatoria da parte del chirurgo di ogni porzione di tessuto rimossa durante l'intervento chirurgico; questa permette l'identificazione della neoplasia e dei margini di escissione.

Ciò suggerisce al chirurgo quale e quanto tessuto rimuovere successivamente. Si tratta di uno dei metodi utilizzati per ottenere il controllo completo dei margini durante le procedure di rimozione dei tumori cutanei utilizzando tecniche istologiche fisiche (a freddo) o chimiche (tramite l'utilizzo di fissativi e coloranti).

Questa tecnica può essere utilizzata per il trattamento della lentigo maligna melanoma su viso, orecchie o cuoio capelluto in modo da evitare un trattamento distruttivo [2].

Se viene identificato un melanoma invasivo durante l'intervento, il tessuto deve essere sottoposto ad un esame anatomopatologico formale.

Attualmente margini inferiori a 1 cm per melanomi invasivi nella regione testa/collo e acrali non sono raccomandati, almeno fino a quando non saranno disponibili ulteriori studi [2].

La chirurgia è il cardine della terapia per il melanoma in situ, incluso il tipo lentigo maligna. Tuttavia, poiché questo sottotipo si presenta solitamente come un tumore di grandi dimensioni su cute cronicamente esposta al sole e dunque del viso, del cuoio capelluto e delle orecchie, sono state studiate terapie alternative quali ad esempio imiquimod 5% riservando il trattamento a pazienti anziani che possono non essere candidati alla chirurgia [2].

Tuttavia, i limiti del trattamento topico rispetto alla chirurgia della lentigo maligna devono essere discussi attentamente.

Nell'ambito del trattamento primario, esiste il rischio non trattare adeguatamente l'estensione a livello degli annessi cutanei e dunque il potenziale invasivo considerando anche l'assenza di un'escissione che permetta una diagnosi anatomopatologica accurata che permetta di escludere una microinvasione istologica [3].

L'uso off-label di imiquimod topico è stato proposto come terapia aggiuntiva dopo escissione chirurgica "ottimale", sebbene il termine ottimale sia soggetto a interpretazione.

Un'ipotesi è che il trattamento topico con imiquimod possa eradicare melanociti danneggiati dal sole che fungono da terreno fertile per lo sviluppo di melanomi in situ nuovi o ricorrenti e anche trattare residui di lentigo maligne trattate chirurgicamente con evidenza istologica ma non clinica di resezione tumorale. Questa ipotesi non è stata testata formalmente e l'uso della terapia topica con imiquimod in aggiunta all'allargamento convenzionale merita ulteriori esplorazioni [4].

La maggior parte degli studi sull'imiquimod come terapia del primitivo o come terapia adiuvante per melanoma in situ/lentigo maligna, hanno mostrato migliori outcomes, con tassi più bassi di recidiva locale quando un margine approssimativamente di 2 cm di cute clinicamente normale viene trattato 5 o più volte alla settimana per almeno 12 settimane (60 trattamenti) e dopo l'instaurazione di una risposta infiammatoria [4, 5].

Tuttavia, la mancanza di risposta infiammatoria è stata osservata anche in outcomes favorevoli in ambito adiuvante dopo l'intervento chirurgico: si ipotizza che questi casi possano rappresentare una semplice iperplasia melanocitaria attinica (che ricordiamo essere una diagnosi differenziale difficile da ottenere nel caso della lentigo maligna) [4].

È importante riconoscere che per alcuni pazienti, l'infiammazione indotta dall'imiquimod può essere meno tollerabile dell'escissione chirurgica stessa e sarà dunque anch'essa oggetto di discussione approfondita con i pazienti e le loro famiglie [6].

In definitiva la terapia topica con imiquimod al 5% può essere utilizzata come trattamento di seconda linea per melanoma in situ tipo lentigo maligna, quando non è possibile un intervento chirurgico o quando è stata eseguita una chirurgia ottimale (terapia adiuvante) [2].

Per i candidati alla terapia non chirurgica, anche la radioterapia può essere utilizzata come terapia di seconda linea per melanoma in situ/lentigo maligna sebbene il suo uso sia raro negli Stati Uniti [2].

La radioterapia adiuvante dopo l'allargamento può essere utilizzata per melanomi desmoplastici con caratteristiche ad alto rischio (ad es. spessore di Breslow > 4 mm, livello di Clark V, neurotropismo esteso / invasione perineurale, melanoma della testa e del collo) [2].

Si consiglia pertanto di consultare un oncologo radioterapista per discutere dei rischi associati e dei potenziali benefici della RT.

L'uso della brachiterapia superficiale invece non è raccomandata [2].

Per quanto riguarda l'allargamento dei margini chirurgici di melanomi ungueali, essi richiedono competenze chirurgiche specializzate. Poiché l'apparato ungueale contiene poco tessuto molle, è stata raccomandata un'amputazione parziale dell'articolazione interfalangea distale per il melanoma delle dita delle mani o dei piedi in modo da evitare complicanze derivate dall'avulsione della cute acrale. Tuttavia, l'amputazione parziale non è stata associata a miglioramento della prognosi o della sopravvivenza rispetto a tecniche più conservative [7]. Margini chirurgici più ristretti e interventi chirurgici di risparmio delle estremità sono stati proposti per preservare la funzione, in particolare per le melanomi T1 (< 0,8 mm) e lesioni in situ [8].

Linfadenectomia (AAD guidelines)

I linfonodi regionali sono il sito più comune di metastasi nei pazienti con melanoma cutaneo. La malattia linfonodale non controllabile chirurgicamente ha un impatto negativo sulla qualità della vita.

Il Work Group raccomanda che la stadiazione patologica con SLNB (biopsia del linfonodo sentinella) sia discussa e offerta per melanomi di almeno 1 mm di spessore e afferma che può essere considerata per T1, con uno spessore di Breslow da 0,8 a 1,0 mm (con o senza ulcerazione) o inferiori a 0,8 mm con caratteristiche avverse quali ulcerazione, invasione linfo-vascolare e / o alta frequenza mitotica, soprattutto se giovani (< 40 anni) [2].

Tassi più bassi di recidiva nello stesso bacino linfonodale e miglioramento della sopravvivenza libera da malattia si verificano a seguito di linfadenectomia in presenza di metastasi clinicamente occulte / microscopiche rispetto a linfadenectomia ritardata ovvero quando la malattia linfonodale è clinicamente evidente [9].

È rilevante anche la differenza nella morbidità correlata alla linfadenectomia, incluso il linfedema, tra la malattia clinicamente evidente e quella occulta [10].

Per identificare e rimuovere i linfonodi sentinella viene utilizzata la linfoscintigrafia, eseguita con un radio-isotopo (Tc^{99m}) associato o meno all'iniezione intraoperatoria di colorante blu di metilene. I linfonodi sentinella vengono quindi esaminati istologicamente comprendendo anche tecniche di immunoistochimica [2].

L'AJCC Melanoma Expert Panel e l'International Melanoma Pathology Study Group stanno lavorando per standardizzare i parametri istologici riguardanti il tumor burden del linfonodo sentinella e altri fattori che influenzano la sopravvivenza [11].

Tradizionalmente la dissezione linfonodale completa (CLND) è stata raccomandata ed eseguita in seguito a riscontro di linfonodo sentinella positivo, poiché in circa l'8%-20% dei pazienti è verosimile che si abbiano anche metastasi a linfonodi non sentinella [2].

Tuttavia, uno studio randomizzato su 483 pazienti con melanoma cutaneo di testa e collo non ha mostrato alcuna differenza nella sopravvivenza globale tra i pazienti sentinella-positivi sottoposti a CLND e quelli che non sono stati sottoposti a linfadenectomia, indipendentemente dallo spessore del tumore, dall'ulcerazione o dal tumor burden del linfonodo sentinella positivo [12].

Il più grande (N = 1934) studio randomizzato multicentrico selettivo sulla linfadenectomia (MSLT) -II ha valutato la CLND rispetto al follow up ecografico in pazienti con sentinella positivo e ha mostrato che la CLND ha migliorato il controllo regionale della malattia e la stadiazione tra i pazienti con sentinella positivo ma non ha aumentato la melanoma specific survival in un follow-up mediano di 43 mesi [13].

Questi dati sollevano la questione se la CLND sia indicata o meno a seguito di riscontro di linfonodo sentinella positivo, data la morbidità associata alla linfadenectomia (linfedema in primis).

Le attuali linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomandano che la scelta di una CLND piuttosto che di una sorveglianza attiva ecografica del bacino linfonodale sia discussa e offerta nel contesto di un sentinella positivo, sebbene la CLND possa essere ragionevole nel contesto di un tumor burden più elevato, un numero maggiore di linfonodi sentinella positivi e / o caratteristiche istologiche avverse nel melanoma primitivo [14].

La sorveglianza ecografica può essere utilizzata per monitorare i linfonodi locoregionali nei pazienti idonei per la SLNB ma non sottoposti alla procedura o in cui la SLNB non abbia avuto successo, sebbene l'ecografia non possa sostituire le informazioni anatomopatologiche fornite dalla SLNB o dalla CLND [15].

Il work group raccomanda una collaborazione interdisciplinare che coinvolga chirurghi ed oncologi per la discussione della CLND e radiologi esperti nella sorveglianza ecografica in pazienti con melanoma cutaneo [2].

Terapia adiuvante (NCCN guidelines)

Per quanto riguarda il trattamento adiuvante del melanoma nei pazienti trattati chirurgicamente, l'approccio con terapia sistemica classica si è dimostrato inefficace [16].

L'interferone alfa adiuvante (IFN alfa), in particolare IFN alfa ad alte dosi, è stato ampiamente utilizzato come terapia del melanoma. Tuttavia ormai sono emerse numerose evidenze derivate da studi randomizzati che confrontavano l'IFN alfa con placebo o follow up che attestano l'inefficacia di tale terapia per il melanoma. Alcune meta-analisi hanno dimostrato che il miglioramento nella RFS e nell'OS è statisticamente significativo ma molto esiguo. Una recente metanalisi in particolare ha riportato miglioramento nella RFS e OS a 5 e 10 anni inferiore al 4% [17].

L'IFN alfa è stato soppiantato dalla target therapy e dall'immunoterapia con checkpoint inhibitor. Sebbene studi su quest'ultimi non li hanno confrontati con l'IFN alfa, il panel del NCCN considera questo nuovo approccio terapeutico più efficace e meglio tollerato dell'IFN alfa e pertanto non raccomanda più IFN alfa come terapia adiuvante [16].

Per diversi anni, la chemioterapia (in particolare una combinazione di cisplatino, vinblastina, dacarbazina più o meno associata all'INF alfa) è stata tra le opzioni per il trattamento adiuvante del melanoma di stadio III ad alto rischio tuttavia ora è stata rimossa dalle opzioni terapeutiche a causa della sua tossicità e dall'emergere di terapie adiuvanti più efficaci [18].

Il trattamento adiuvante al di fuori di un clinical trial non è raccomandato per i pazienti con malattia in stadio I / II. Per questi pazienti l'FDA non ha approvato nessun checkpoint inhibitors o target therapy. Sono tuttavia in corso studi clinici per definire il ruolo degli inibitori del checkpoint immunitario come terapia adiuvante nello stadio II ad alto rischio [16].

Lo stadio IIIA è lo stadio a minor rischio per il quale le Linee guida del NCCN raccomandano di prendere in considerazione un trattamento adiuvante [16].

Molti studi randomizzati di fase III recenti hanno testato checkpoint inhibitors e target therapy su pazienti in stadio IIIA e in particolare quelli con linfonodo sentinella con metastasi di almeno 1 mm di diametro, poiché giudicati a rischio più elevato.

È importante tuttavia notare, che i criteri d'inclusione erano basati sulle linee guida della 7a edizione AJCC e non dell'8a edizione e che il gruppo testato aveva un rischio maggiore rispetto al IIIA secondo i criteri dell'8a edizione. Dunque in quei pazienti con malattia in stadio IIIA come definita da AJCC 8th edition (a basso rischio di recidiva) la tossicità della terapia adiuvante può superare il beneficio e dovrebbe essere sempre discussa con il paziente [19].

Per quanto riguarda pazienti con melanoma avanzato (dal IIIB al IV) molti studi randomizzati hanno suggerito che gli inibitori del checkpoint immunitario e la target therapy sono opzioni da considerare in prima linea come terapia adiuvante [16].

La raccomandazione per nivolumab adiuvante è di livello 1 solo per lo stadio IIIB / C con metastasi linfonodali (AJCC 7a edizione). La raccomandazione è invece di livello 2A in pazienti con satelliti o metastasi in transit [16].

Considerando che il pembrolizumab ha ottenuto risultati molto simili al nivolumab in termini di efficacia e sicurezza, il NCCN ha deciso di raccomandare il pembrolizumab in tutti i setting in cui è stato raccomandato nivolumab [16].

Per quanto riguarda l'ipilimumab il NCCN Melanoma Panel ritiene che gli inibitori di PD-1 e la target therapy siano più efficaci e meglio tollerati e quindi non raccomanda più l'ipilimumab per il trattamento adiuvante di prima linea (dopo resezione) per pazienti con malattia in stadio III.

Per pazienti con recidiva linfonodale dopo terapia con anti-PD-1 invece l'ipilimumab rimane un'opzione terapeutica [16].

Sulla base dei risultati dello studio COMBI-AD, la terapia di combinazione dabrafenib/trametinib è raccomandata per pazienti in stadio III e con recidiva di malattia che risultano positivi alla mutazione BRAF V600. Dabrafenib / trametinib è raccomandato come terapia adiuvante per tutti i pazienti con stadio III, anche in quelle sottocategorie che non erano incluse nello studio. I risultati dello studio COMBI-AD forniscono evidenze di alto livello sull'efficacia della terapia di combinazione con BRAF/MEK inibitori in pazienti con metastasi linfonodali clinicamente evidenti [20].

Tuttavia, tra i pazienti la cui malattia regionale consiste esclusivamente in metastasi linfonodali clinicamente occulte, la raccomandazione NCCN di categoria 1 è limitata a quelli la cui estensione di malattia corrisponde ai criteri di ingresso allo studio: stadio IIIA con almeno 1 metastasi linfonodale > 1 mm o stadio IIIB / C (7a edizione AJCC) [16].

Nei pazienti con metastasi in transit o satelliti, l'adiuvante dabrafenib / trametinib è una raccomandazione di livello 2A.

Il vemurafenib in monoterapia invece non è raccomandato dal panel.

Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare immunoterapia o target therapy come terapia neoadiuvante per il melanoma.

Tuttavia vi sono risultati promettenti da nuovi clinical trials in fase iniziale pertanto il panel del NCCN raccomanda di prendere in considerazione l'iscrizione ad una sperimentazione clinica sulla terapia sistemica neoadiuvante in pazienti con resecabilità borderline della linfadenopatia o per pazienti ad alto rischio di recidiva dopo linfadenectomia [16].

Il panorama terapeutico del melanoma metastatico è in rapido cambiamento grazie al recente sviluppo di nuovi agenti farmacologici che hanno dimostrato una migliore efficacia rispetto alla chemioterapia tradizionale.

La prima generazione di farmaci immunoterapici e di target therapy (es. vemurafenib, dabrafenib, ipilimumab) hanno dimostrato in modo statisticamente significativo migliori tassi di risposta rispetto alle terapie convenzionali.

Successivamente, numerosi studi di fase II e fase III in corso o recentemente completati per testare nuovi farmaci immunoterapici, target therapy e i regimi di combinazione hanno prodotto notevoli risultati. Sono attualmente disponibili farmaci di seconda e terza generazione e nuovi regimi di combinazione per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico [21, 22, 23].

Per la terapia di prima linea della malattia metastatica o non resecabile, le opzioni terapeutiche raccomandate includono inibitori del checkpoint immunitario, target therapy con inibitori di BRAF per i pazienti con una mutazione BRAF V600 o clinical trial. Tra i farmaci inibitori del checkpoint immunitario in questo setting abbiamo: un anti-PD-1 in monoterapia quale pembrolizumab o nivolumab o terapia di associazione nivolumab/ipilimumab, tutti con raccomandazione di livello 1.

Gli inibitori del checkpoint immunitario si sono dimostrati efficaci indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF. Il panel raccomanda inibitori del checkpoint immunitario sia per pazienti con malattia avanzata BRAF-mutati che BRAF-wild-type.

L'uso di PD-L1 come biomarcatore per la scegliere tra terapia anti-PD-1 e terapia di associazione nivolumab / ipilimumab è tuttora oggetto di ricerca tra i membri del NCCN (livello 2B) [16].

Alcuni studi suggeriscono che i pazienti con bassa espressione di PDL1 possano trarre maggior beneficio da nivolumab / ipilimumab in combinazione piuttosto che nivolumab in monoterapia [24].

Questi studi hanno dimostrato che i pazienti con elevata espressione di PD-L1 potrebbero non beneficiare dell'aggiunta di ipilimumab a nivolumab e che potrebbero beneficiare invece della sola monoterapia con nivolumab evitando così il maggior rischio di tossicità associato alla terapia di combinazione [24].

Sebbene ipilimumab sia approvato dalla FDA per il trattamento di melanoma non resecabile o metastatico, la monoterapia con ipilimumab non è più un'opzione terapeutica di prima linea raccomandata dal NCCN [16].

La terapia di associazione nivolumab / ipilimumab sebbene possa migliorare la PFS (progression-free-survival) rispetto a nivolumab monoterapia, è associata a un rischio molto più elevato di gravi tossicità immuno-mediate rispetto alla monoterapia con nivolumab [25].

La scelta dovrebbe pertanto essere presa in considerazione della salute generale del paziente, delle terapie concomitanti, delle comorbidità e della compliance nel monitoraggio e gestione degli eventi avversi.

Indicazioni che ci fanno propendere per una terapia di combinazione nivolumab / ipilimumab sono: la volontà del paziente di assumere un più alto rischio di effetti collaterali immuno mediati; assenza di comorbidità o malattie autoimmuni; supporto sociale del paziente e assente / bassa espressione tissutale di PD-L1 [16].

Per i pazienti con malattia metastatica o non resecabile con mutazione di BRAF V600, la terapia di prima linea si basa sulla target therapy con associazione di BRAF / MEK inibitori quali dabrafenib /trametinib, vemurafenib / cobimetinib o encorafenib /binimetinib. Tutti questi regimi terapeutici godono di raccomandazione di livello 1 da parte del panel [16].

Sebbene vemurafenib e dabrafenib siano approvati dalla FDA in monoterapia questi farmaci non vengono quasi mai somministrati senza inibitore di MEK.

La terapia combinata con inibitore di BRAF / MEK ha dimostrato di avere una PFS e OS migliore rispetto alla monoterapia con inibitori di BRAF, nonché un profilo di tossicità simile o

migliore, quindi il panel raccomanda la monoterapia con inibitori del BRAF solo in quei rari casi in cui la terapia di associazione è controindicata [16].

Dabrafenib / trametinib, vemurafenib / cobimetinib e encorafenib / binimetinib sono approvati dalla FDA per il trattamento dei pazienti con melanoma metastatico o non resecabile con mutazione BRAF V600E o V600K, V600R, V600D, rilevate da un test specifico per mutazioni di BRAF.

Immunoistochimica positiva per VE1 è sufficiente per iniziare la terapia in pazienti che sono sintomatici o in cui la malattia è rapidamente progressiva. A causa del rischio di falsi positivi e falsi negativi, tutti i risultati dei test di immunoistochimica su VE1, positivi o negativi, dovranno poi essere confermati dal sequenziamento [16].

Per pazienti con mutazioni documentate di BRAF V600, la scelta tra inibitori del checkpoint immunitario e target therapy può essere difficile data la mancanza di trials clinici comparativi di fase III.

La raccomandazione per la terapia di prima linea dovrebbe tener conto della presenza o assenza di sintomi correlati al cancro e l'anamnesi personale o familiare positiva per malattia autoimmune [16].

Considerato che la risposta clinica agli inibitori del checkpoint immunitario può richiedere più tempo per manifestarsi rispetto alla target therapy, nei casi in cui la malattia è sintomatica o rapidamente progressiva o la salute generale del paziente sembra deteriorarsi può essere preferita la target therapy.

Pazienti con melanoma metastatico asintomatico possono essere invece buoni candidati per gli inibitori del checkpoint immunitario in quanto abbiamo tempo affinché emerga una risposta immunitaria antitumorale duratura [16].

Il panel raccomanda di interrompere la terapia sistemica in caso di tossicità inaccettabile.

In caso di malattia residua al momento della sospensione, si raccomanda di passare ad una diversa classe di farmaci.

Tutti i pazienti sottoposti a terapia sistemica per malattia metastatica devono essere regolarmente valutati per documentare l'eventuale risposta o progressione, sia tramite esame clinico sia con tecniche di imaging [16].

Si ritiene che lo switch di terapia è appropriato qualora vi sia una progressione della malattia durante o dopo la terapia sistemica. Inoltre, per quelli trattati con target therapy che hanno raggiunto il massimo beneficio clinico (ma non la remissione completa), può essere preso in considerazione il passaggio all'inibitore del checkpoint immunitario. Anche se non c'è una definizione standard per il "massimo beneficio clinico", esso è comunemente definito come nessuna ulteriore regressione del tumore in almeno 2 scansioni consecutive eseguite a distanza di almeno 12 settimane.

Tuttavia, per i pazienti in terapia con BRAF/MEK inibitori con opzioni terapeutiche limitate (cioè, quelli che non erano idonei o in cui l'immunoterapia ha fallito), non è irragionevole continuare la target therapy poiché il passaggio a trattamenti meno efficaci può portare alla progressione della malattia [16].

Non è tuttora nota la durata ottimale della target therapy una volta raggiunta una risposta completa, o una risposta parziale o lo status di malattia stabile (secondo i criteri RECIST).

Per i pazienti trattati con inibitori del checkpoint immunitario, possiamo anche avere risposte tardive. Pertanto si possono occasionalmente continuare i trattamenti con inibitori del checkpoint immunitario oltre la progressione di malattia in quanto questa può successivamente portare ad una regressione (è indicata infatti come "pseudo-progressione").

Per i pazienti che ottengono una risposta completa, parziale o lo status di malattia stabile durante l'immunoterapia non si conosce ancora la durata ottimale della terapia dopo il raggiungimento della migliore risposta clinica.

Alcuni studi prospettici tuttavia mostrano una lunga durata della risposta antitumorale dopo l'interruzione della terapia con inibitori del checkpoint immunitario [16].

Per pazienti con malattia metastatica precedentemente trattata, i dati sull'efficacia e la sicurezza di specifiche terapie sistemiche sono generalmente meno solidi dei dati sulla prima linea terapeutica.

L'interpretazione dei dati in questo setting è molto impegnativa perché la popolazione di pazienti è altamente eterogenea in termini di numero e tipologie di terapie sistemiche ricevute, localizzazione ed entità della malattia metastatica e velocità di progressione (sintomatica o meno) [16].

Data la mancanza di dati di alta qualità e la vasta gamma di scenari presenti nella clinica, il panel NCCN elenca un gran numero di opzioni terapeutiche accettabili per la terapia sistemica

di seconda linea o successive, con la raccomandazione generale di considerare sempre terapie il cui meccanismo d'azione differisce dalle precedenti linee di terapia che hanno prodotto scarsa risposta o progressione della malattia.

Il NCCN Melanoma Panel ha classificato tutti i regimi di terapia sistemica raccomandati sotto la dicitura "preferred", "other recommended" o "useful under certain circumstances" [16].

Sulla base dei risultati positivi degli studi di fase III a supporto delle terapie di prima linea, i seguenti farmaci sono stati incorporati nelle linee guida come terapia di seconda linea o successive: nivolumab, pembrolizumab, nivolumab / ipilimumab, dabrafenib / trametinib, vemurafenib / cobimetinib, encorafenib / binimetinib.

A causa della mancanza di trial di fase III in pazienti con melanoma metastatico precedentemente trattato, questi regimi terapeutici hanno un livello di raccomandazione 2A [16].

L'uso della monoterapia con nivolumab in pazienti precedentemente trattati è supportato dai dati della sperimentazione di fase III, sebbene i risultati siano stati meno robusti di quelli visti nella terapia di prima linea [16].

La monoterapia con inibitori del BRAF è raccomandata solo nel contesto di controindicazioni alla terapia di associazione con inibitori del BRAF / MEK. Tale terapia rimane raccomandata solo per pazienti con mutazioni BRAF V600, e in questo contesto non c'è consenso del panel sull'uso di PD-L1 come biomarcatore per la scelta della terapia anti-PD-1 (monoterapia o combinazione nivolumab / ipilimumab) [16].

Sebbene lo studio Checkmate abbia mostrato che l'ipilimumab ha PFS e OS minori rispetto alla combinazione nivolumab / ipilimumab, l'ipilimumab è comunque incluso tra le opzioni accettabili per la terapia sistemica in seconda linea [24].

Seppur associata ad un rischio significativo di tossicità grave, l'interleuchina-2 rimane un'opzione nella seconda linea o successive perché può fornire una sopravvivenza a lungo termine per una piccola percentuale di pazienti (<10%). A causa del basso tasso di risposta e dell'elevata tossicità, tuttavia, l'interleuchina-2 non è un'opzione preferita ("preferred") [26].

T-VEC (Talimogene laherparepvec, un'immunoterapia oncolitica intralesionale) in combinazione con ipilimumab ha migliorato il tasso di risposta in alcuni studi dunque questa combinazione è un'opzione per pazienti con metastasi con una raccomandazione di categoria 2B. Il panel tuttavia ha deciso di non includere la terapia di combinazione T-VEC più terapia anti-PD-1 perché non ci sono sufficienti dati a riguardo [27].

Le mutazioni di KIT sono rare nei pazienti con melanoma cutaneo, tuttavia nei pazienti presentanti tale mutazione, imatinib può essere utile per il controllo della malattia. Tra i pazienti KIT-mutati, meno della metà ha risposto a imatinib e studi randomizzati per valutare l'impatto sulla PFS e sull'OS non sono stati ancora condotti. Per questi motivi l'imatinib non è elencato come "preferred" ma può essere comunque utile per coloro che non sono ammissibili o non rispondono a terapie più efficaci (ovvero inibitori del checkpoint immunitario e terapia a bersaglio molecolare anti BRAF) [28].

Anche la chemioterapia citotossica non è tra le opzioni preferite per la terapia sistemica in pazienti precedentemente trattati. Per quelli che non sono eleggibili per opzioni più efficaci, tuttavia, può essere presa in considerazione la terapia citotossica [16].

La terapia palliativa è di solito riservata a quei pazienti con un basso performance status in cui la malattia è progredita nonostante più linee di terapia [16].

Qui di seguito l'algoritmo diagnostico-terapeutico delle linee guida NCCN.

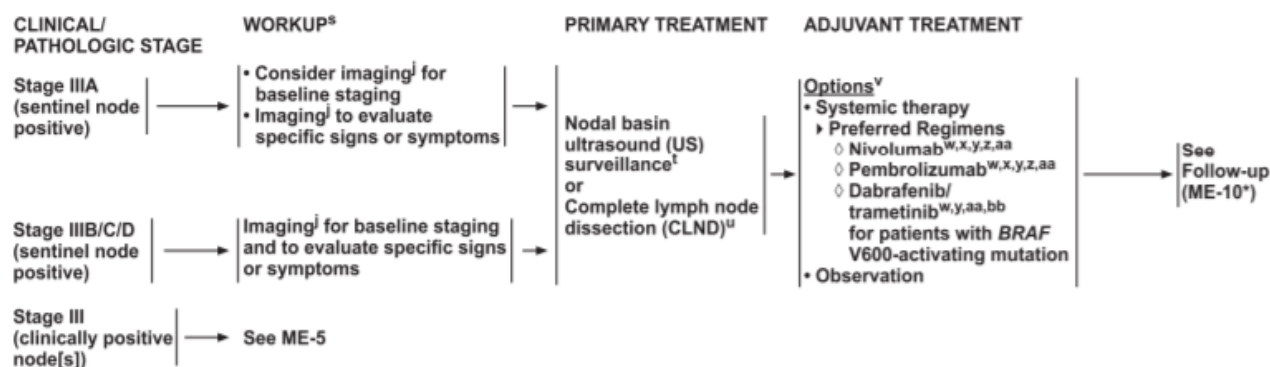


Figura 5: algoritmo diagnostico-terapeutico degli stadi IIIA, IIIB/C/D con linfonodo sentinella positivo e stadio III con linfonodi clinicamente positivi secondo NCCN guidelines [16].

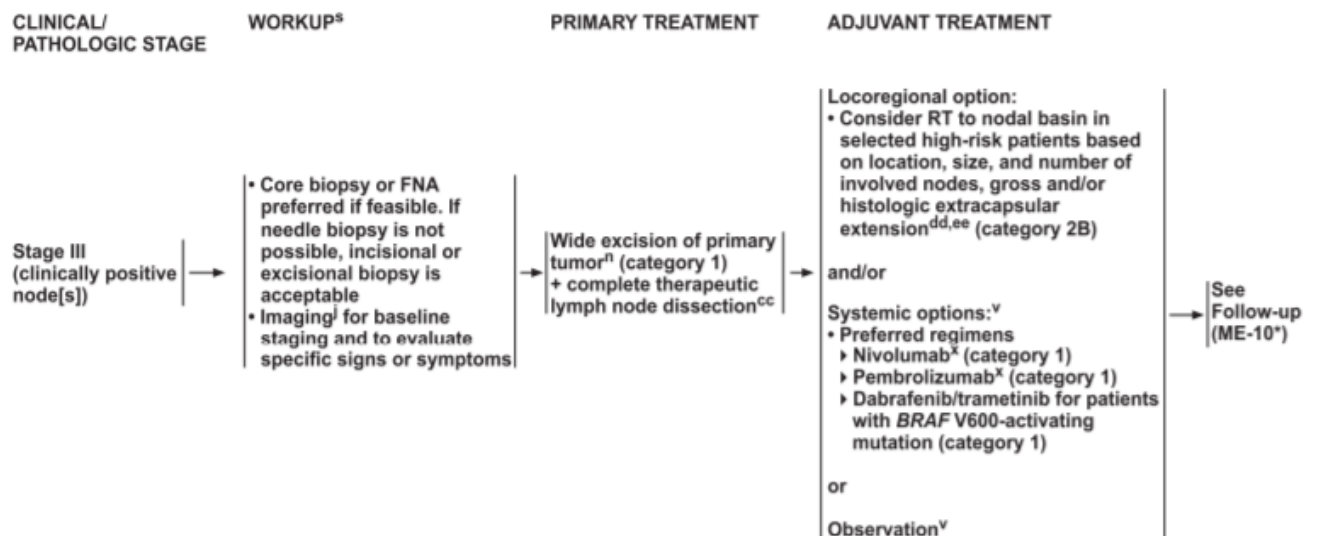


Figura 6: ME-5, algoritmo diagnostico terapeutico dello stadio III con linfonodi clinicamente positivi [16].

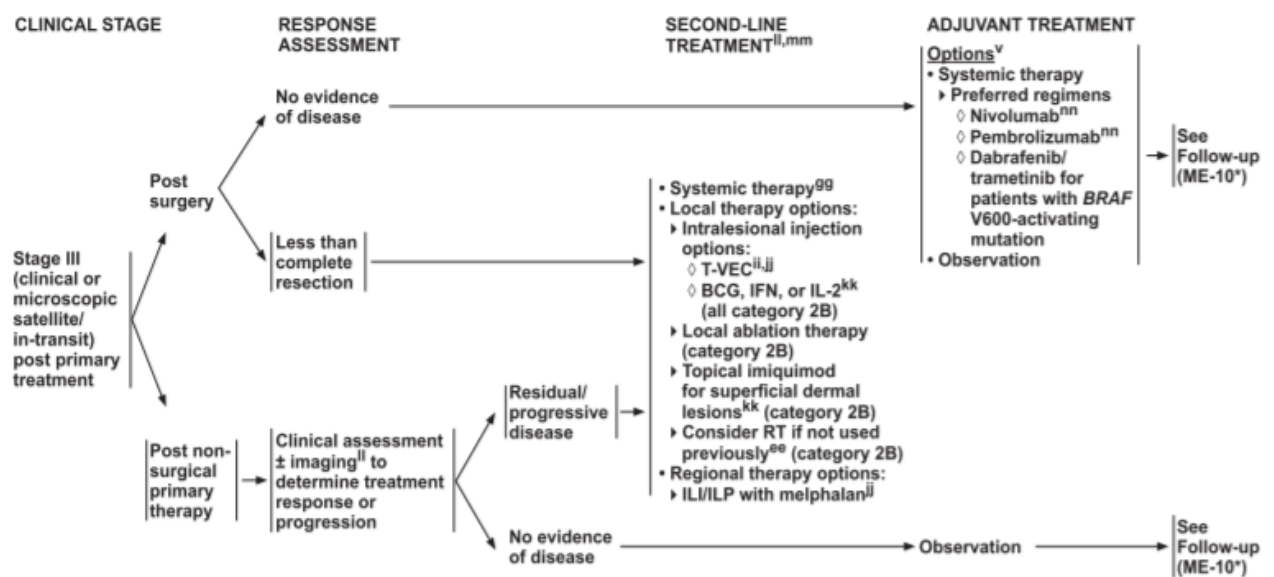


Figura 7: algoritmo diagnostico-terapeutico dello stadio III con satelliti/metastasi in transit macroscopiche o microscopiche dopo trattamento del primitivo [16].

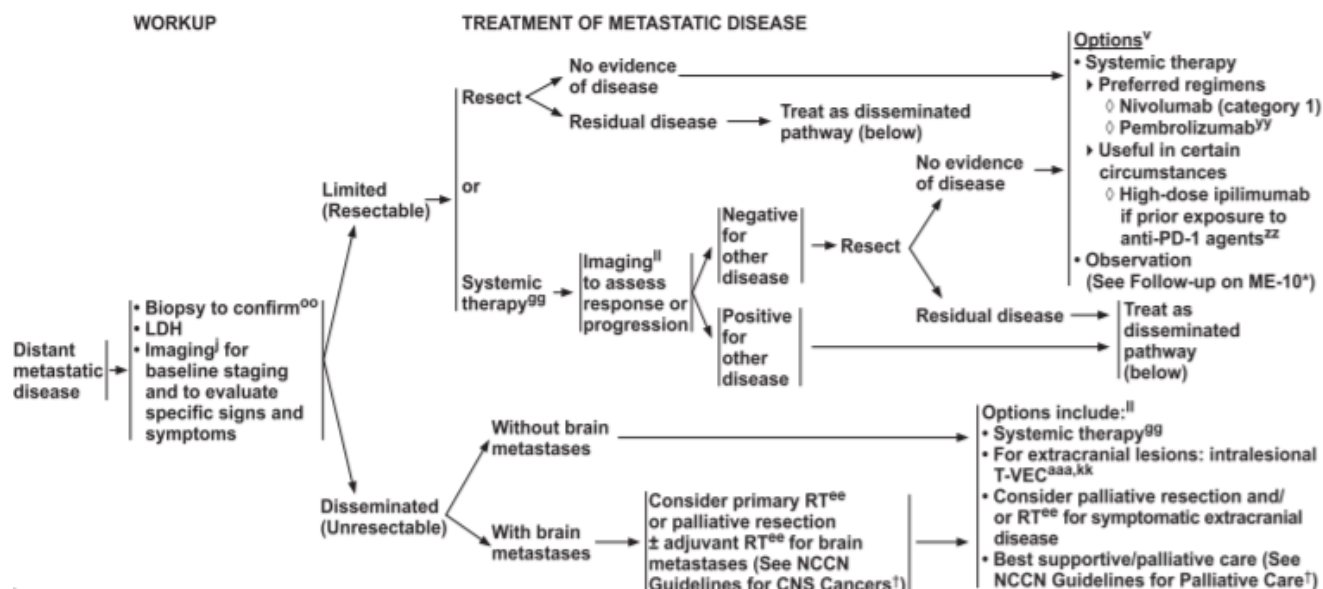


Figura 8: algoritmo diagnostico-terapeutico delle metastasi a distanza [16].

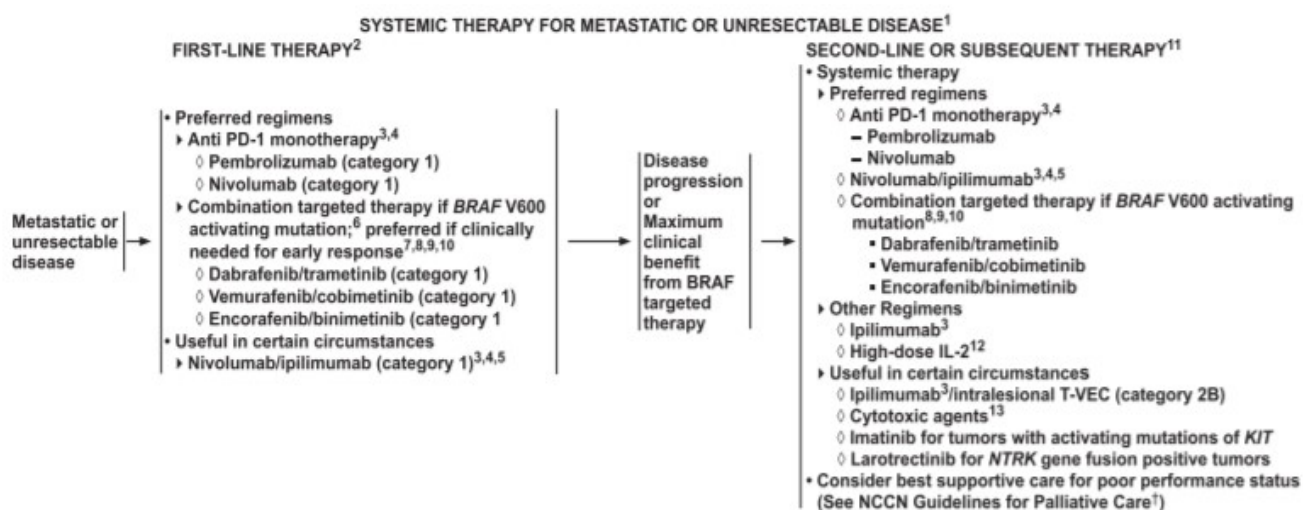


Figura 9: algoritmo diagnostico-terapeutico della malattia metastatica o non resecabile [16].

LINEE GUIDA ESMO 2019 (European Society for Medical Oncology)

Trattamento del melanoma primitivo

Si raccomanda un'ampia escissione locale del tumore primario con margini di sicurezza di 0,5 cm per melanomi in situ, 1 cm per tumori con uno spessore fino a 2 mm e 2 cm per tumori più spessi [1].

Margini ridotti sono accettabili per la preservazione funzionale ed estetica nei casi di melanomi acrali e facciali e possono essere eseguiti con tecnica Slow Mohs che differisce dalla Mohs in quanto il frammento asportato non viene esaminato estemporaneamente ma fissato in formalina ed esaminato in qualche giorno [2, 3].

Per la lentigo maligna, la radioterapia (RT) può essere curativa e dunque rappresenta un'opzione terapeutica per evitare interventi chirurgici distruttivi [4].

La RT per il trattamento del tumore primario è considerata solo in rari casi, come terapia palliativa, ovvero quando l'escissione non è possibile a causa di gravi comorbidità del paziente (cioè età molto avanzata, malattia cardiovascolare in stadio terminale ecc.) o quando la morbidità dell'asportazione è considerata troppo grande (ovvero ritardo estremo nella diagnostica con malattia locale ormai non resecabile) [5].

Trattamento della malattia localmente avanzata

La dissezione linfonodale o l'irradiazione elettiva a livello dei linfonodi locoregionali non dovrebbe essere effettuata. L'irradiazione può essere tuttavia considerata in rari casi come terapia palliativa [6, 7].

La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata per una stadiazione precisa nel melanoma stadio pT1b o superiore, ovvero con uno spessore del tumore > 0,8 mm o con uno spessore del tumore <0,8 mm con ulcerazione (secondo la stadiazione AJCC ottava edizione) [8]. La biopsia del linfonodo sentinella non è raccomandata per i melanomi di pT1a [9].

MSLT-I (Multicentre Selective Lymphadenectomy Trial) ha evidenziato il potenziale della miglior stadiazione con la biopsia linfonodale ma non ha dimostrato inequivocabilmente alcun beneficio di sopravvivenza per questa procedura [10].

Il tumor burden del linfonodo sentinella è stato valutato in diversi modi e contribuisce nel definire più accuratamente la prognosi [11, 12]. Il parametro più usato e riproducibile tra i patologi è il diametro massimo della lesione più grande (MDLL) secondo i criteri di Rotterdam, validati e adottati dall' European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [13].

La dissezione linfonodale completa (CLND) per positività al linfonodo sentinella è stata lo standard terapeutico fino a poco tempo fa.

Sono stati eseguiti studi quali il MSLT-I, MSLT-II e quello del German Dermatologic Cooperative Oncology Group-selective lymphadenectomy (DeCOG-SLT) che hanno analizzato il beneficio dell'esecuzione della CLND di routine per melanomi sentinella-positivi.

Tutti questi studi non hanno riportato impatto sulla sopravvivenza per la CLND precoce rispetto all'osservazione linfonodale con ultrasonografia periodica del bacino linfonodale regionale [14, 15].

La CLND fornisce ulteriori informazioni sulla stadiazione, poiché il 15% -20% dei pazienti con sentinella positivo ha un coinvolgimento di linfonodi non sentinella. Tuttavia, si verifica un upstaging nel meno del 6% dei casi.

Pertanto, considerando la morbidità della CLND, questa pratica non può più essere raccomandata [16].

Nel caso di metastasi linfonodali locoregionali rilevabili clinicamente invece la CLND è raccomandata ma comunque non sufficiente da sola [17].

Tuttavia, prima di intraprendere ulteriori trattamenti chirurgici locali aggressivi, è necessaria un'indagine di stadiazione dettagliata che includa tecniche di imaging ad alta risoluzione come PET, TC o RM per escludere metastasi a distanza [18]. La presenza di metastasi a distanza precluderà qualsiasi azione chirurgica e qualificherà il paziente per la terapia sistemica.

Pazienti con metastasi in transit o satellitosi resecabili possono essere candidati alla chirurgia, anche se l'avvento di nuove terapie sistemiche altamente efficaci stanno ora soppiantando tale approccio in quanto associato a rischio di rapida progressione, mettendo a rischio le possibilità di un beneficio a lungo termine derivato da terapie sistemiche.

Metastasi in transit, satelliti o tumori primari non operabili degli arti, senza metastasi aggiuntive, possono essere trattati con iniezione localizzata di melfalan e / o TNF alfa. In alternativa,

talimogene laherparepvec (TVEC) ha mostrato un tasso di risposta durevole rispetto all'iniezione sottocutanea con fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi (GM-CSF), in particolare nella fase IIIB / C, IV M1a [19, 20].

Queste procedure locoregionali dovrebbero essere attentamente valutate rispetto al trattamento sistemico, in modo da non ridurre la possibilità di fornire benefici a lungo termine.

Tali trattamenti locali richiedono interventi chirurgici importanti o l'esperienza nell'uso di virus oncolitici e dovrebbero pertanto essere limitati a centri esperti.

Poiché i dati sull'efficacia di RT, elettrochemioterapia, laser ad anidride carbonica (CO₂) o altre terapie intralesionali sono meno solidi, questi possono essere proposti nell'ambito di studi clinici [21, 22].

La RT adiuvante per il controllo locale del tumore può essere considerata in caso di margini di resezione inadeguati di lentigo maligna melanoma, in resezioni R1 (margine con tumore microscopico) di metastasi (solo quando il secondo intervento chirurgico non è adeguato) o dopo resezione di malattia particolarmente voluminosa [23].

Uno studio randomizzato ha dimostrato che l'irradiazione adiuvante dopo la dissezione linfonodale riduce del 50% il rischio di recidiva nel campo di irradiazione, ma non ha alcun impatto sulla sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e nell'OS. Poiché il controllo locale è raramente terapeutico, la radioterapia adiuvante non può più essere di raccomandata nell'impostazione adiuvante. Si potrebbe considerare in casi specifici in cui il controllo locale è critico, come ad esempio nel melanoma di testa e collo [22].

Studi randomizzati hanno studiato il trattamento adiuvante con basse, intermedie e alte dosi di interferone alfa (IFNa). Una meta-analisi di 14 studi randomizzati controllati ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nella sopravvivenza libera da malattia (DFS) [hazard ratio (HR) 0,82] sia nella OS (HR 0,89), senza tuttavia dare una chiara indicazione della dose o della durata del trattamento e a discapito di una tossicità significativa. Considerando gli sviluppi più recenti nella terapia adiuvante, l'IFNa adiuvante non può più essere proposto nel setting adiuvante. Il suo uso potrebbe essere considerato in pazienti con stadio IIC ulcerato e laddove i nuovi farmaci non sono accessibili [24, 25, 26].

Una terapia con ipilimumab, un anticorpo monoclonale che blocca il CTLA-4 promuovendo la risposta delle cellule T contro le cellule tumorali, ha portato a un miglioramento della RFS rispetto al placebo nello studio EORTC. Il tasso di OS a 5 anni era del 65,4% nel gruppo dell'ipilimumab, rispetto al 54,4% nel gruppo placebo [27].

Tuttavia, il trattamento con posologia 10 mg / kg ogni 3 settimane e poi ogni 3 mesi per un massimo di 3 anni era associato a una serie di reazioni avverse gravi e di lunga durata, tra cui colite ed endocrinopatie. A causa del profilo di tossicità dell'anti-CTLA-4, la terapia adiuvante con anti-PD-1 o dabrafenib / trametinib sono opzioni terapeutiche preferite all'ipilimumab. L'ipilimumab dunque non è stato approvato nel setting adiuvante nell'UE dall'EMA (European Medicines Agency) [28].

La terapia adiuvante con anti-PD-1, quale ad esempio il nivolumab ha dimostrato un significativo miglioramento della RFS per gli stadi IIIB / C, IV.

Inoltre, questo trattamento adiuvante con nivolumab ha avuto un grado molto inferiore di reazioni avverse di grado 3 e 4 rispetto all'ipilimumab (14,4% contro 45,9%, rispettivamente). Risultati simili per la RFS anche per il pembrolizumab che è stato valutato rispetto al placebo per gli stadi IIIA (SN> 1 mm), B e C (senza metastasi in transit) nello studio EORTC. Non sono però attualmente disponibili dati sulla OS per nivolumab e pembrolizumab [29, 30]. Tuttavia sulla base dei dati sulla RFS e nonostante la mancanza di dati OS, l'EMA ha approvato nivolumab e pembrolizumab nel setting adiuvante rispettivamente ad agosto e dicembre 2018.

Recentemente molti studi hanno anche segnalato l'efficacia della target therapy adiuvante.

La monoterapia con inibitore del BRAF (BRAFi) quale ad esempio il vemurafenib tuttavia non può essere raccomandata come trattamento adiuvante per il melanoma come evidenziato dallo studio BRIM8 [31].

Lo studio COMBI-AD, tuttavia, ha analizzato la terapia di associazione dabrafenib / trametinib rispetto a due placebo negli stadi IIIA ad alto rischio (con diametro delle metastasi linfonodali > 1 mm), IIIB e IIIC (stadiazione secondo la settima edizione AJCC). Questo studio ha dimostrato una RFS significativamente migliorata del 58% rispetto al 39% a 3 anni, nonché una OS migliore (86% rispetto a 77%) [32]. Pertanto la combinazione di dabrafenib / trametinib è uno degli standard di cura per il melanoma BRAF-mutato ed è stata approvata dall'EMA nell'agosto 2018.

I dati attualmente disponibili stabiliscono che sia la terapia adiuvante con anti-PD-1 sia la target therapy con dabrafenib / trametinib siano raccomandate per stadio IIIA (SN> 1 mm), B e C per il melanoma BRAF-mutato. Alcune delle approvazioni attuali includono tutti gli stadi III, indipendentemente dal tumor burden del linfonodo sentinella. Decisioni terapeutiche per lo stadio IIIA con metastasi linfonodali <1 mm dovrebbero essere prese su base individuale, considerando la prognosi esatta del paziente [5].

I risultati dello studio CheckMate suggeriscono che il nivolumab può dare dei benefici anche per lo stadio IV senza nessuna evidenza di malattia (NED - no evidence of disease) similmente a quelli dimostrati per lo stadio III, rendendolo dunque un'opzione anche per questi pazienti. In particolare la combinazione di nivolumab più ipilimumab ha mostrato dati molto promettenti rispetto a nivolumab in monoterapia nei pazienti in stadio IV senza evidenza di malattia (ottenuta mediante chirurgia o radioterapia) a discapito però di una maggiore tossicità [30].

La maggior tossicità e la minore efficacia di ipilimumab non garantisce più il suo utilizzo nel setting adiuvante.

Per quanto riguarda i pazienti con BRAF-wild type, l'immunoterapia con anti-PD-1 è l'unica opzione terapeutica raccomandata [5].

Per il melanoma BRAF-mutato invece, dal momento in cui non abbiamo studi comparativi tra dabrafenib / trametinib e anti-PD-1, le decisioni terapeutiche devono essere prese con il paziente valutando caso per caso e tenendo conto dei profili di tossicità [5].

Il beneficio della terapia con anti-PD-1 o dabrafenib / trametinib inoltre potrebbe essere significativo anche in stadi inferiori, non ancora valutati, come alcuni sottogruppi dello stadio II. Effettivamente, il rischio di ricaduta per pT3b, pT4a e pT4b con linfonodo sentinella negativo è piuttosto elevato, con una mortalità del 20% a 10 anni. Pertanto, tali pazienti devono essere considerati per clinical trials in cui si valuta la terapia adiuvante per lo stadio 2 [5].

Trattamento della malattia avanzata/metastatica

Alcuni pazienti in stadio IV si presentano con una malattia resecabile e oligometastatica. Sebbene il valore di un intervento chirurgico o con radiochirurgia ablativa in tale contesto clinico non è stato convalidato in studi prospettici di fase III, sono disponibili studi di fase II [33]. La resezione chirurgica o la radioterapia stereotassica delle recidive locoregionali o di singole metastasi a distanza dovrebbero essere considerate come opzione terapeutica in pazienti fit in cui si può ottenere un controllo a lungo termine della patologia. La chirurgia rimane un'opzione in pazienti selezionati, preferibilmente associata a terapie sistemiche adiuvanti [5].

Il panorama terapeutico del melanoma in stadio III non resecabile e IV è stato rivoluzionato dall'immunoterapia e dalla target therapy. Entrambe hanno dimostrato una sopravvivenza nettamente migliorata rispetto all'uso di regimi chemioterapici (ChT).

Nonostante i progressi nel trattamento della malattia avanzata, molte domande rimangono senza risposta e per la maggior parte di questi pazienti la prognosi rimane scarsa. L'inclusione in clinical trials rimane, quindi, una priorità in tutti i setting [5].

L'attuale terapia di prima linea per lo stadio III / IV non resecabile sono gli anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), l'associazione nivolumab/ipilimumab e, per melanomi BRAF-mutati, gli inibitori di BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) in combinazione con gli inibitori di MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib) [34].

L'immunoterapia con anti-PD-1 è una terapia di prima linea indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF [5].

Per lo stadio IIIB/C e IVM1a non resecabili, è un'opzione terapeutica anche il talimogene laherparepvec (T-VEC) [5].

Il vantaggio di aggiungere ipilimumab a nivolumab è stato valutato nello studio CheckMate. La terapia di combinazione nivolumab e ipilimumab ha prodotto tassi di risposta, di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e OS numericamente più alti. Nonostante tutti gli endpoint che favoriscono la combinazione, il guadagno dell'OS appare limitato e sono necessari biomarcatori per selezionare meglio i pazienti che possano trarre beneficio dalla combinazione. PD-L1 tuttavia è un biomarcatore imperfetto [35]. Alcuni parametri clinici potrebbero essere biomarcatori interessanti per selezionare i pazienti che possano trarre il massimo beneficio dalla combinazione, quali ad esempio la presenza metastasi cerebrali asintomatiche o la lattato deidrogenasi (LDH) elevata (sebbene l'evidenza per quest'ultima sia più debole). Le attuali decisioni sul trattamento si basano pertanto su diversi parametri e devono essere personalizzati [36].

In caso di melanoma BRAF-mutato, la prima linea prevede la terapia con inibitori di BRAF e MEK. Oltre ad una migliore efficacia, gli effetti collaterali cutanei sono ridotti con la terapia di associazione, sebbene l'uso degli inibitori di MEK aggiunga tossicità specifiche (muscolari, cardiache, oculari). Gli inibitori di BRAF in monoterapia devono essere utilizzati solo in caso di controindicazione assoluta per gli inibitori di MEK (Mekis) [37].

Non esiste ancora un confronto diretto tra immunoterapia e target therapy ma le attuali meta-analisi suggeriscono che, nonostante i risultati migliori entro i primi 12 mesi per la target therapy, i pazienti in immunoterapia sembrano avere una sopravvivenza migliore dopo 1 anno [38].

Pazienti per i quali l'immunoterapia può essere somministrata in totale sicurezza e con tumori che non progrediscono molto rapidamente e non minacciano una funzione d'organo devono essere considerati per l'immunoterapia in prima istanza, preservando la target therapy per le linee successive [5].

Per il melanoma con NRAS-mutato, a causa della limitata efficacia dei MEKis, la prima scelta immunoterapica è identica a quelle del melanoma wild-type. Per altre mutazioni quali cKIT o NF1, le opzioni di immunoterapia di prima linea sono anche qui identiche a quelle del melanoma wild-type. In seconda linea, in alcune mutazioni specifiche di c-Kit si può fare un tentativo di trattamento con imatinib o nilotinib [39, 40].

Diversi parametri clinici e di laboratorio sono fattori predittivi e prognostici, come la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), il performance status (PS), livelli di LDH e il numero di metastasi. Questi sono fattori prognostici e predittivi negativi sia per l'immunoterapia sia per la target therapy [5].

Alcuni studi retrospettivi mostrano che il trattamento oltre la progressione può essere un'opzione in pazienti selezionati sia nel caso dell'immunoterapia sia della target therapy [41].

La terapia di seconda linea dipende dalla strategia terapeutica impiegata per la prima linea e dallo stato mutazionale. Dovrebbero inoltre sempre essere considerati clinical trials quando disponibili.

Nel caso di melanomi BRAF-wild-type, le opzioni di seconda linea sono molto limitate e dunque l'inclusione in studi clinici deve sempre essere discussa. Se il trattamento di prima linea era anti-PD-1 in monoterapia, possono essere un'opzione l'ipilimumab da solo o ipilimumab / nivolumab. In alcuni casi, la chemioterapia con dacarbazina o temozolomide può essere discussa come terapia ponte (bridge therapy) [42].

Per quanto riguarda il melanoma BRAF-mutato invece, sono disponibili tutte le opzioni del wild-type con l'aggiunta di BRAFis / MEKis se non impiegati nella prima linea. BRAFis / MEKis non dovrebbero essere somministrati troppo tardi nel corso della malattia, in quanto parametri clinici quali LDH, numero di metastasi, l'ECOG e il PS rappresentano fattori predittivi negativi di risposta a tale terapia [43].

Nel melanoma con mutazione NRAS, i MEKis hanno un'attività limitata. La target therapy contro cKIT ha mostrato attività limitata, sebbene siano in studio inibitori di KIT più recenti e potenti. In assenza di dati positivi di fase III, l'utilizzo di inibitori di KIT rimane un'opzione in questo sottogruppo di pazienti [39, 40].

Le successive linee di terapia non sono ancora basate sull'evidenza. Clinical trials, target therapy e immunoterapia, possono essere un'opzione. La chemioterapia con dacarbazina o temozolomide o altri farmaci rimane un'alternativa per la terapia palliativa o come terapia ponte [44].

La gestione delle metastasi cerebrali è particolarmente difficile, poiché il coinvolgimento del cervello di solito determina un outcome negativo nei pazienti con melanoma. Pertanto, questi pazienti necessitano di un'attenta cura interdisciplinare in centri di riferimento specializzati [5].

Studi recenti hanno confermato che i trattamenti sistemici, la target therapy e l'immunoterapia possono essere sicuri e applicabili in questi pazienti. Pertanto, vi sono quattro modalità terapeutiche da applicare a seconda del tipo di paziente: neurochirurgia, radiochirurgia stereotassica (SRS), target therapy con combinazione BRAFi / MEKi e immunoterapia. La radioterapia panencefalica (WBRT) dovrebbe essere evitata quando possibile per la sua mancanza di efficacia e tossicità a lungo termine [45].

La sequenza o la combinazione ottimale di queste opzioni terapeutiche non sono state pienamente determinate, ma risultati di studi recenti possono aiutare nel processo decisionale fino a quando non avremo studi con risultati più definitivi [5].

La terapia di associazione ipilimumab / nivolumab è la prima linea di trattamento anche in pazienti asintomatici con mutazione BRAF. È importante sottolineare però che l'efficacia dell'associazione ipilimumab / nivolumab sembra essere inferiore nei pazienti con metastasi cerebrali sintomatica con solo il 22% di risposta su una coorte limitata di pazienti [46].

Dal momento in cui la SRS può essere combinata con le terapie sistemiche, lo stretto monitoraggio mediante RMN è consigliato per eseguire una SRS quando indicato. Per i pazienti con un piccolo numero di metastasi asintomatiche (<5-10) e <3 cm di grandezza, la SRS è un'opzione di prima linea [5].

Altri pazienti dovrebbero essere considerati per un trattamento sistemico per, mantenendo la SRS per il trattamento di lesioni non rispondenti alla terapia sistemica.

Per i pazienti in cui il trattamento sistemico fallisce, SRS potrebbe essere considerata come una terapia di salvataggio se il numero totale di lesioni in progressione è <5-10 e la loro dimensione massima < 3 cm [46].

Pazienti con metastasi cerebrali in cui la terapia locale ha fallito o pazienti con sintomi neurologici o che richiedono steroidi o con malattia leptomeningea, raramente rispondono a

ipilimumab / nivolumab. Questa popolazione può essere trattata con WBRT, anche nel caso di malattia leptomeningea o malattia molto estesa e con terapia sistemica con BRAFi / MEKi in BRAF-mutati o temozolomide in BRAF-wild-type [48, 49].

Tuttavia, la prognosi in questi casi è estremamente scarsa e deve essere discussa la possibilità di cure palliative [5].

Qui di seguito gli algoritmi diagnostico terapeutici delle linee guida ESMO.

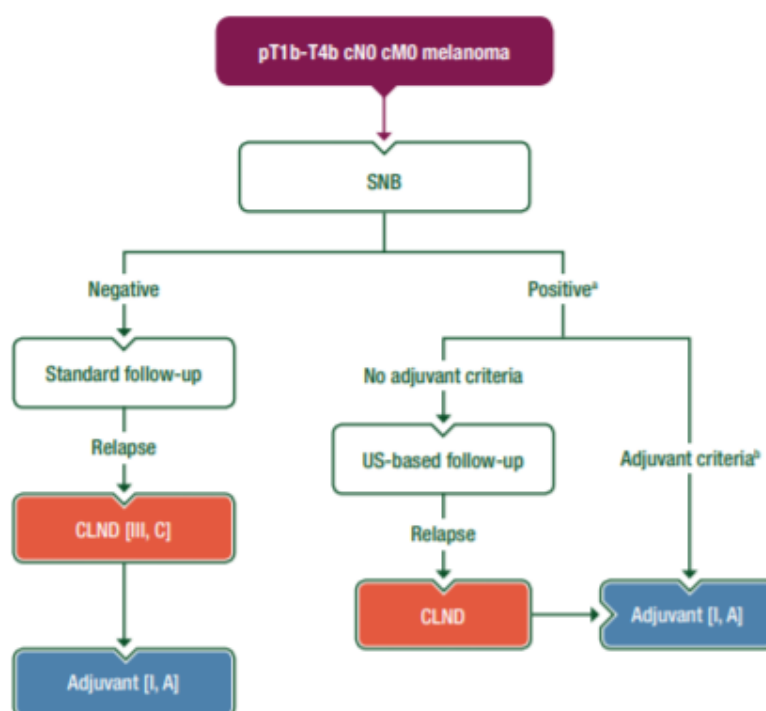


Figura 10: algoritmo terapeutico per gli stadi I-III [5].

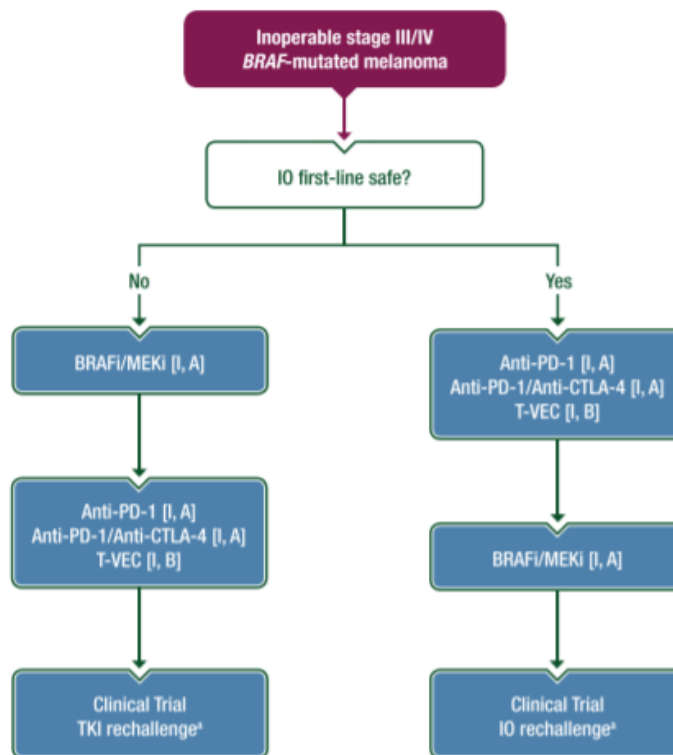


Figura 11: algoritmo terapeutico per melanoma BRAF-mutato in stadio III e IV non operabile [5].

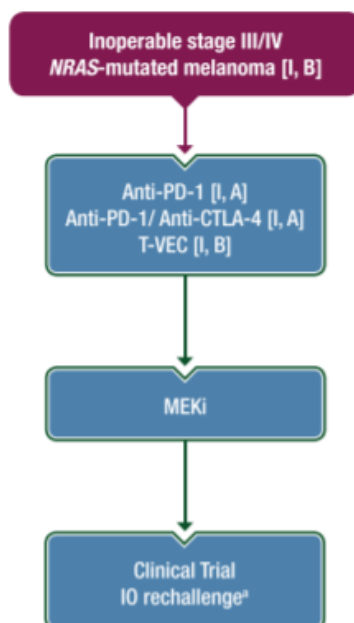


Figura 12: algoritmo terapeutico per melanoma NRAS-mutato in stadio III e IV non operabile [5].



Figura 13: algoritmo terapeutico per metastasi cerebrali asintomatiche [5].

CAPITOLO 3: MONITORAGGIO E AUDIT CLINICO DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL PAZIENTE AFFETTO DA MELANOMA, OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA

Si è deciso di procedere nella stesura di un PDTA del melanoma proprio per la sua complessità gestionale. Questa scelta è stata supportata da vari motivi:

- Il notevole aumento dell'incidenza del melanoma negli ultimi anni (in Italia è quasi raddoppiata nel giro degli ultimi 10 anni) nonostante il riscontro di un tasso di mortalità pressoché stabile – dunque dovuta al probabile aumento del numero di diagnosi di forme precoci di melanoma accompagnata dalla stabilità della diagnosi delle forme nodulari, a prognosi generalmente peggiore;
- La progressiva evoluzione delle metodiche diagnostiche (uso quotidiano della dermatoscopia sia analogica che digitale, ricorso nei casi complessi alla microscopia confocale);
- L'individuazione dei nuovi target istologici e molecolari (es. BRAF, NRAS, C-KIT);
- Il riscontro di una certa variabilità dei comportamenti per quanto riguarda la stadiazione nell'approccio terapeutico, anche all'interno della medesima regione;
- I continui progressi terapeutici delle forme avanzate (target-therapies, immunoterapia), con il conseguente impatto economico;
- La necessità di un costante aggiornamento professionale anche in base alla pubblicazione di nuove evidenze scientifiche di buona qualità (linee guida nazionali ed internazionali descritte nel capitolo precedente);

La realizzazione di questo PDTA si pone come obiettivo primario quello di analizzare e discutere in modo strutturato e condiviso tra professionisti di diverse discipline il percorso che i pazienti affetti da melanoma maligno devono affrontare all'interno della nostra struttura sanitaria.

Il percorso di riferimento che è stato predisposto nel PDTA rappresenta la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia del melanoma cutaneo.

Con questo lavoro si certifica un intero processo per il miglioramento della qualità professionale, della qualità organizzativa, della qualità percepita da pazienti e professionisti sanitari, senza trascurare la compatibilità economica con le risorse disponibili.

LA CLINICAL GOVERNANCE

Il concetto di *Clinical Governance* (CG) nasce nel Regno Unito e, nello specifico, nell'ambito del Piano Sanitario del 1998 denominato "A First Class Service" [1]. L'idea di fondo consisteva nell'avvio di un programma sanitario, caratterizzato dall'assunzione di una serie di azioni conseguenti, finalizzato ad assicurare ai pazienti, in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale, i più elevati standard qualitativi possibili sul piano clinico assistenziale, ed allo stesso tempo mettere in atto attività sistematiche di valutazione e di miglioramento della qualità professionale.

Con tale termine anglosassone, di difficile traduzione nella lingua italiana (esso è spesso riportato infatti, seppur erroneamente, come governo clinico) si definisce pertanto "un sistema attraverso cui le organizzazioni sanitarie sono responsabili del continuo miglioramento della qualità dei loro servizi e della salvaguardia di elevati standard di assistenza attraverso la creazione di un ambiente in cui possa svilupparsi l'eccellenza dell'assistenza sanitaria" [2].

Uno dei fattori decisivi che hanno determinato l'avvio della CG è stato, senza dubbio, rappresentato dalla sistematica osservazione della grande variabilità esistente nel comportamento adottato dalle diverse strutture sanitarie e, al loro interno, da singoli professionisti nell'affrontare e trattare specifici problemi di salute.

Inoltre, la crescente pressione sul contenimento dei costi in sanità, l'esigenza di miglioramento della qualità clinica dei servizi sanitari e non ultimo lo sviluppo di nuove tecnologie biomediche unito alla crescita di conoscenze e competenze cliniche, hanno favorito la nascita di una prospettiva unificante degli aspetti clinici e di quelli economico-gestionali.

La CG, dunque, emerge come prospettiva di integrazione degli strumenti di governo clinico delle strutture erogatrici di servizi sanitari [3, 4] con l'obiettivo di sanare la divisione tra gestione economica, di competenza della Direzione Generale e la gestione clinica, affidata ai professionisti clinici.

La sua portata innovativa risiede proprio nella capacità di aver introdotto un approccio alla gestione e al governo delle aziende sanitarie in grado di fondere, in modo equilibrato, la dimensione economico- finanziaria, da un lato, e quella qualitativo-professionale, dall'altro, avendo, quale base comune, la gestione e l'organizzazione.

Attraverso la formulazione di standard qualitativi e l'avvio del ciclo di sviluppo continuo delle professionalità, congiuntamente ai vincoli economici che caratterizzano il funzionamento delle

aziende sanitarie, sono quindi poste le condizioni di base per il governo clinico ed economico della sanità [5].

L'integrazione, implicita nella prospettiva sistemica della CG, sta alla base di una diversa concezione della progettazione organizzativa, del *performance management* e della direzione strategica e operativa, nella quale emerge una leadership diffusa e unificante.

Inoltre l'integrazione assume il significato non solo di coordinamento ma anche di attivazione delle naturali connessioni tra strutture e strumenti, di ricomposizione delle compartimentazioni e di ricerca delle sinergie tra parti interrelate del sistema organizzativo [3].

Le valutazioni sui primi effetti dell'introduzione della CG sono apparse significative rispetto agli obiettivi assunti, in termini di miglioramento della qualità e del contenimento dei costi, ed in particolare per quanto attiene alla riduzione dei rischi, degli eventi avversi e degli incidenti clinici, al miglioramento delle pratiche cliniche e dell'efficacia organizzativa.

L'introduzione della CG, ovvero la scelta di un approccio diverso rispetto al passato, volto al miglioramento della qualità delle cure, dovrebbe comportare anche un ripensamento non superficiale dei modelli e modalità organizzative e degli strumenti di gestione.

La visione sistemica della *Clinical Governance*, come realizzata nel Regno Unito, può essere espressa con la metafora dell'albero di Ricciardi [6].

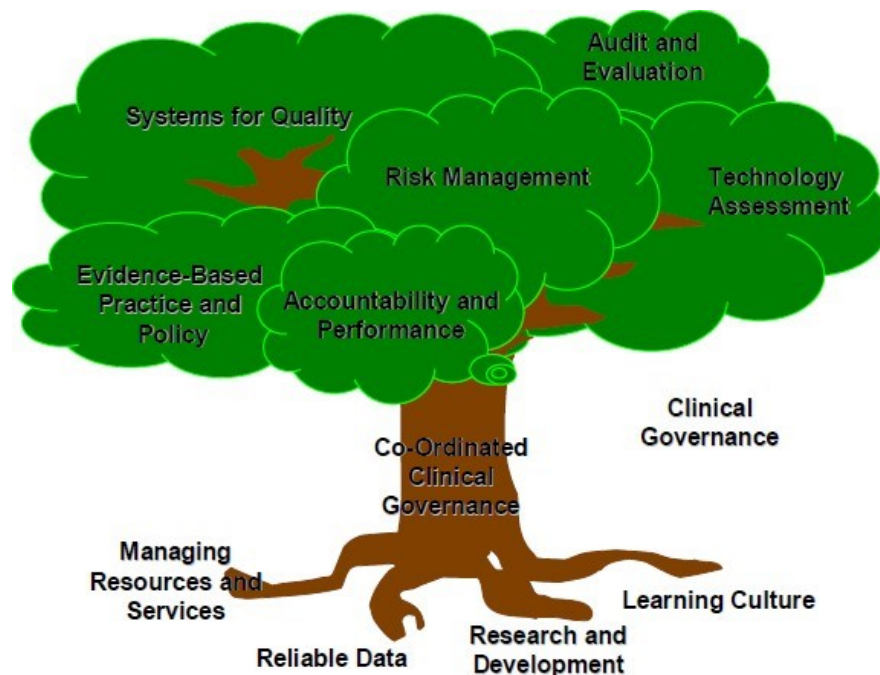


Figura 1: l'albero della *Clinical Governance* di Ricciardi (2004) [6].

L' albero è costituito da rami che rappresentano le componenti del sistema di CG, ovvero gli strumenti per la gestione clinica delle strutture sanitarie. Le radici dell'albero sono rappresentate dalla disponibilità di manager per gestire le risorse e i servizi, dalla cultura dell'apprendimento continuo, dai risultati della ricerca e sviluppo, dall'affidabilità dei dati e delle informazioni che consentono di prendere decisioni basate sulle evidenze e non sull'inaffidabilità delle opinioni.

Queste radici necessitano di essere continuamente alimentate in un vitale tessuto organizzativo. Dalle radici si risale lungo il tronco dell'albero sino ai rami, alimentando continuamente con nuova linfa le componenti (gli strumenti) della CG. Anche il tronco svolge una funzione critica nella combinazione sistemica dei prodotti delle radici mediante il coordinamento clinico e la forza di integrazione della cultura organizzativa.

I rami sono portatori di prospettive e di strumenti con cui la CG mantiene alti gli standard delle prestazioni.

In particolare, *l'evidence-based practice and policy* sta a significare che le evidenze scientifiche ed esperienziali non riguardano solo prestazioni cliniche, ma anche le decisioni inerenti alle politiche sanitarie; *l'accountability and performance* si riferisce alla trasparenza, alla responsabilità delle strutture erogatrici di servizi e dei medici in particolare di render conto all'esterno delle loro performance; i *systems for quality* identificano le strutture, le modalità organizzative e il *reporting* per monitorare e migliorare continuamente la qualità delle prestazioni e dei servizi clinici interni; il *risk management* comprende le strutture, i sistemi e le responsabilità per la gestione dei rischi, compreso l'audit clinico; il *technology assessment* riguarda le valutazioni di adeguatezza delle tecnologie – nel senso più ampio del termine – ma con particolare riferimento alle tecnologie di monitoraggio, di diagnosi e di trattamento, lungo il loro intero ciclo di vita.

L'applicabilità di questa strategia gestionale richiede un diverso profilo organizzativo delle aziende sanitarie, che devono svolgere un ruolo attivo nello sviluppo degli standard di qualità che devono essere definiti, mantenuti e verificati. Risulta quindi imprescindibile che la *Clinical Governance* coinvolga tutti i livelli dell'organizzazione sanitaria, al fine di raggiungere gli obiettivi principali che si prefigge: l'efficienza, la promozione integrata della qualità assistenziale e la sua rendicontazione attraverso indicatori multidimensionali.

La CG dovrebbe essere introdotta a livello dei processi clinici, secondo un approccio "*bottom-up*", poiché è proprio a livello operativo che si sviluppa l'appropriatezza clinica, in termini di soddisfazione dei bisogni di cura, e quella economica, inerente alla razionale allocazione delle risorse disponibili [7].

Appaiono perciò disfunzionali i percorsi di introduzione *top-down*, fondati sull'attivazione di nuove strutture stratificate sul reale organizzativo esistente.

Al contrario sembra opportuno un percorso di sperimentazione progressiva per progetti [8], nell'ambito di regole istituzionali, organizzative e di comportamento, in modo da attivare una progettualità di sistema diffusa, capace di elaborare risposte organiche, coordinate e bilanciate [9].

In questo contesto, l'approccio per processi rappresenta la modalità ideale nel favorire il governo clinico ed economico della sanità, testimoniato anche dal rilevante interesse che la tematica ricopre nell'ambito dei programmi internazionali sulla qualità e della pianificazione di sistema definita dalle regioni italiane. Inoltre, l'avvio del ciclo di miglioramento continuo, quale logica conseguenza derivante dall'implementazione di sistemi orientati alla gestione per processi, rappresenta un formidabile strumento di accumulo e diffusione delle conoscenze per tutti gli operatori della sanità [5].

La possibilità di definire, in una logica multidisciplinare e interprofessionale, le modalità di gestione di un problema di salute e, parallelamente, confrontare gli standard fissati con le caratteristiche dei processi assistenziali realmente gestiti rappresenta, infatti, la risposta più efficace al tema dello sviluppo continuo del patrimonio professionale. In tal modo, infatti, si creano le condizioni tecniche ed organizzative affinché l'esperienza condotta da un singolo o da un gruppo di operatori, possa divenire l'esperienza dell'intera organizzazione: in questo senso, i Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) si configurano come driver a livello operativo della gestione per processi e quindi strumento imprescindibile della *Clinical Governance*.

Evidence-based Health Care	Clinical Governance Skills & Tools
	<i>Evidence Based Practice</i>
	Data management
	Linee-guida
	Health Technology Assessment
	Audit clinico
	Rischio clinico
	Formazione continua dei professionisti (ECM)
	Ricerca e sviluppo
	Gestione del personale
	Coinvolgimento dei pazienti

Tabella 1: correlazione tra strumenti della *Clinical Governance* e PDTA (da GIMBE) [10].

Pianificazione del sistema di valutazione: indicatori di processo e di esito, audit clinico

Questa fase, detta anche di monitoraggio del percorso, passa attraverso la definizione di criteri, indicatori e standard. A partire dalla sua applicazione, il PDTA deve essere sottoposto ad un sistematico monitoraggio tramite opportuni indicatori di processo e di *outcome*/esito.

Per gli indicatori di processo particolare attenzione va posta agli aspetti di appropriatezza clinica e organizzativa. La valutazione degli *outcome* dovrebbe comprendere anche la valutazione di gradimento dei pazienti attraverso indagini di qualità percepita o incontri con i rappresentanti dei pazienti, associazioni, analisi dei reclami ecc.

Inoltre, considerato che valutare vuol dire attribuire un valore e confrontarlo con un valore di riferimento, accanto agli indicatori vanno riportati i relativi standard, desunti dove disponibili dalla letteratura o dal livello normativo regionale/nazionale o individuati a livello locale attraverso monitoraggio sperimentale.

Per ogni indicatore scelto, oltre agli standard, occorre precisare: modalità e tempi di raccolta, fonti informative, responsabilità di raccolta e informazione ai livelli decisionali al fine di promuovere le azioni correttive e di miglioramento. Ottimale sarebbe la costruzione di un sistema informativo *ad hoc*, o riorganizzato sul PDTA allo scopo di avere dati degli indicatori da un flusso dedicato.

L'audit clinico è sicuramente lo strumento consigliabile per la valutazione di un PDTA [11].

Considerando che l'implementazione di un sistema di monitoraggio e i relativi audit clinici svolti sono l'argomento principale di questo lavoro, tali aspetti verranno approfonditi nei capitoli successivi.

IL SISTEMA DI MONITORAGGIO DEI PDTA

Criteri, indicatori e standard

Nel 1981 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito gli indicatori come "informazioni cruciali e selezionate che aiutano a misurare cambiamenti in relazione ai bisogni prioritari e permettono di monitorare specifici aspetti di politica sanitaria o di fattori rilevanti alla determinazione di politiche sanitarie o correlate". Per la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations degli Stati Uniti "non è una misura diretta della qualità, ma una misura quantitativa della *performance* che può essere impiegata per monitorare e migliorare la qualità di importanti funzioni di direzione, amministrazione cliniche e di supporto in grado di influenzare gli esiti dei pazienti"; in Italia il Ministero della Salute li definisce "informazioni selezionate allo scopo di conoscere fenomeni di interesse, misurandone i cambiamenti e, conseguentemente, contribuendo ad orientare i processi decisionali dei diversi livelli istituzionali (Decreto del 12/12/2001 pubblicato nel supplemento ord. n. 34 alla GURI del 09/02/2002). In tutti i casi, si può notare come ricorra il termine "misurazione"; misurare non significa necessariamente quantificare, attribuire un numero, significa descrivere un fenomeno in maniera riproducibile e accurata.

A sottolineare l'importanza di questo concetto hanno concorso famose affermazioni di vari autori, tra cui si ricordano a titolo di esempio, Donald Berwick, pediatra e professore di politica sanitaria ad Harvard ("Misurare senza cambiare è uno spreco. Cambiare senza misurare è scervellato") e William Deming, padre del famoso ciclo che porta il suo nome ("Di Dio ci fidiamo. Tutti gli altri portino dati").

Nel contesto dei PDTA quindi un indicatore può essere definito come "una variabile ad alto contenuto informativo, che consente una valutazione sintetica di fenomeni complessi e fornisce gli elementi necessari ad orientare le decisioni" (Focarile, 2003) od anche come "una variabile misurabile che serve a confrontare un fenomeno nel tempo (in momenti diversi) e nello spazio (tra realtà diverse) o rispetto ad un obiettivo da raggiungere o da mantenere" (Morosini, 2005), introducendo quindi altri due aspetti degli indicatori: la sintesi per fornire comunque una descrizione dettagliata e oggettiva dell'andamento dei percorsi sanitari che sono per loro natura complessi e gli obiettivi che tali percorsi devono raggiungere.

Ogni qual volta si voglia fare un progetto di monitoraggio o di miglioramento della qualità occorre pertanto è necessario individuare vari indicatori (per valutare la complessità del percorso) e di definire i relativi standard o soglie (per valutare il raggiungimento degli obiettivi).

Considerando il valore generale attribuito a indicatori e standard, solitamente la loro individuazione e la relativa formulazione è un'attività svolta da organismi sovraziendali, che, attraverso lo sviluppo di una serie di fasi logiche (identificazione, raccolta delle evidenze scientifiche, controllo e valutazione, divulgazione, implementazione e monitoraggio) giungono a stabilire gli indicatori più utili e i loro valori standard di riferimento.

In Italia, ad esempio, questo ruolo è svolto, in parte, da Agenas tramite il Programma Nazionale Esiti (PNE) mentre nel sistema sanitario britannico è il NICE (National Institute for Clinical Excellence) l'organismo di riferimento.

Gli standard, da un punto di vista operativo, svolgono il ruolo di guida e, contemporaneamente, di parametro di confronto allo scopo di rilevare eventuali scostamenti e stimolare la revisione tra pari come attività sistematica e orientata alla generale crescita dei professionisti [5].

Tipicamente, in letteratura il cruscotto degli indicatori rimandano alle 3 dimensioni della qualità descritte da Donabedian nel 1980 (struttura, processo, esito), a cui possono associarsi anche indicatori di *output* e di equilibrio economico per una visione più globale del percorso.

Tuttavia, per monitorare l'aderenza di un PDTA alle evidenze scientifiche (il criterio per la costruzione di un indicatore è infatti costituito dalla raccomandazione di riferimento inserita nel percorso) si utilizzano essenzialmente indicatori di processo e di esito in quanto tali percorsi per definizione sono incentrati sul paziente e sull'assistenza.

Gli indicatori di processo misurano il funzionamento del PDTA e quindi definiscono l'appropriatezza del processo assistenziale in relazione agli standard di riferimento: un tipico esempio sono le giornate di degenza media per un determinato intervento chirurgico.

Considerato che non forniscono informazioni sui risultati dell'assistenza (esiti), gli indicatori di processo vengono definiti *proxy* (sostitutivi), perché potenzialmente in grado di prevedere un miglioramento degli esiti assistenziali. Tale predittività - definita robustezza - è strettamente correlata alla forza della raccomandazione clinica su cui viene costruito l'indicatore.

In altre parole, tanto più robuste sono le evidenze che documentano l'efficacia di un intervento sanitario, più forte sarà la raccomandazione clinica e più robusto il corrispondente indicatore di processo.

Tra i vantaggi si annoverano il fatto che misurano direttamente l'appropriatezza degli interventi sanitari (preventivi, diagnostici, terapeutici, riabilitativi, palliativi, assistenziali) prescritti ai pazienti, documentando la qualità dell'atto professionale; rispetto agli indicatori di esito sono meno influenzati dalle differenze di *case-mix*; permettono di identificare le inapproprietezze (in eccesso e in difetto), suggerendo precocemente le aree di miglioramento del processo assistenziale.

Tra gli svantaggi invece si segnalano la necessità di pianificare un audit clinico strutturato o disporre di database clinici dedicati considerata la difficoltà di ricavare tali indicatori dai sistemi informativi aziendali; rispetto agli indicatori di esito sono considerati meno rilevanti da decisori e pazienti e, in parte, anche dai professionisti [12].

Gli indicatori di esito documentano i risultati del programma/azione/intervento e quindi all'impatto sullo stato di salute del paziente; esempio tipico è il tasso di mortalità per un intervento chirurgico.

Considerato che gli esiti clinici, oltre che dalla qualità dell'assistenza, sono influenzati da numerose determinanti (patrimonio genetico, fattori ambientali, condizioni socio-economiche), il principale elemento che condiziona la loro robustezza è il tempo trascorso dall'erogazione del processo.

Ad esempio, nell'assistenza ospedaliera, gli indicatori di esito sono molto robusti se misurati entro la dimissione, moderatamente robusti sino a 4 settimane: quindi si "indeboliscono" progressivamente in misura variabile, anche in relazione al numero di potenziali determinanti. Un elemento ulteriore che condiziona la loro robustezza è una documentata relazione volume-esiti, solitamente determinata da un elevato livello di *competence* tecnica e da un *setting* assistenziale d'eccellenza.

Tra i vantaggi, in quanto variabili discrete, gli indicatori di esito sono più facili da misurare e spesso disponibili nei sistemi informativi aziendali, con una buona completezza e affidabilità; soddisfano tutti gli attori di un sistema sanitario: decisori, medici, pazienti. Tra gli svantaggi, sono necessarie complesse tecniche statistiche (*risk adjustment*) per correggere differenze di case-mix e sociodemografiche, variazioni random, effetti di selezione; richiedono lunghi periodi di osservazione (se l'esito si presenta a notevole distanza di tempo) e/o numeri considerevoli di pazienti (se la frequenza attesa dell'esito è bassa) [12].

Audit clinico

L'origine del termine audit può essere facilmente ricondotta al verbo latino *audire*, che significa ascoltare, specificatamente in una modalità attiva e quindi di partecipazione; il termine è usato comunemente nel lessico tecnico dell'economia e della finanza, e indica la verifica dei dati di bilancio e delle procedure di un'azienda per controllarne la correttezza [13]. Nella lingua inglese infatti il suo significato è integrato verso il concetto di verificare, controllare, raccogliere evidenze.

In ambito sanitario si identificano classicamente 2 macrotipologie di attività di audit:

- audit interni: revisione, sulla base di criteri espliciti, delle attività svolte da operatori interni all'organizzazione, allo scopo di esaminare e valutare l'appropriatezza, l'efficacia, l'efficienza nonché la sicurezza delle prestazioni erogate. I report prodotti a seguito di un audit interno si configurano come indicazioni finalizzate al miglioramento;
- audit esterni: sono verifiche esterne che coinvolgono solitamente l'intera organizzazione, effettuate da organismi o enti terzi indipendenti, sulla base di criteri espliciti (es. Joint Commission International, Accreditation Canada, Ente di Certificazione ISO, sistemi di accreditamento istituzionale).

Entrambe le tipologie di audit hanno alcune caratteristiche comuni:

- derivano da un processo intenzionale e strutturato, basato su criteri o standard espliciti e stabiliti a priori;
- richiedono impegno, tempo e un'accurata pianificazione;
- esaminano, valutano e producono un report;
- sono finalizzati al miglioramento.

Peculiare dell'ambito sanitario, e strettamente correlato con il tema di questo lavoro, è una specifica forma di audit interno definito "audit clinico", condotto dai professionisti sanitari e focalizzato su tematiche relative agli aspetti clinico-organizzativi [14].

Nel 1956 l'epidemiologo Paul Anthony Lembcke introdusse il termine "*Medical Audit*" ed il suo metodo, definendolo "una valutazione retrospettiva delle cure mediche attraverso la revisione delle cartelle cliniche" [15].

Solo nel 1989 però il *Medical Audit* venne riconosciuto, per la prima volta, come parte

dell'attività professionale medica e citato ufficialmente tra i principali strumenti strategici, finalizzati a sostenere la riforma sanitaria prevista nel Regno Unito, nel documento "Working for patients" elaborato dall'NHS [16].

In tale documento il *Medical Audit* viene definito come "l'analisi sistematica della qualità delle cure mediche, incluse le procedure utilizzate per la diagnosi e il trattamento, l'uso delle risorse e gli *outcome* del processo e la qualità di vita del paziente".

Nel 1991, il termine evolve nella dizione, attualmente utilizzata, di "*Clinical Audit*", così definito dal Department of Health: "analisi sistematica della qualità delle cure erogate, incluso le procedure utilizzate per la diagnosi e il trattamento, l'uso delle risorse e gli *outcome* del processo e la qualità di vita del paziente".

Nell'arco di pochi anni quindi, la definizione inizialmente riferita solo alla *medical care* è stata estesa alla *healthcare*, ovvero all'insieme degli interventi che, nell'ambito del sistema sanitario, le diverse professioni mettono in atto a tutela della salute nella sua accezione più ampia (si utilizza il termine *care* invece di cure, ovvero il prendersi cura e non soltanto il curare); l'audit clinico, quindi, assume carattere multidisciplinare e diventa uno strumento per la valutazione e l'assicurazione di qualità di tutto il processo sanitario.

Nel 1996, Mann (NHS) [17] riporta la seguente definizione: "attività condotta da clinici finalizzata a migliorare la qualità e gli *outcome* dell'assistenza attraverso una revisione tra pari strutturata, per mezzo della quale i clinici esaminano la propria attività e i risultati rispetto a standard espliciti e, se necessario, la modificano".

La definizione più attuale nel mondo anglosassone di audit clinico è contenuta nel documento "Principles for best practice in clinical audit", pubblicato nel 2002 dal National Institute for Clinical Excellence (NICE): "l'audit clinico è un processo finalizzato a migliorare le cure offerte al paziente ed i risultati ottenuti, attraverso il confronto sistematico delle prestazioni erogate con criteri espliciti, l'implementazione di cambiamenti a livello individuale e di team e il successivo monitoraggio dei fattori correttivi introdotti" [18].

In Italia, il Ministero della Salute, nel 2006, ha definito l'audit clinico come una "metodologia di analisi strutturata e sistematica per migliorare la qualità dei servizi sanitari, applicata dai professionisti attraverso il confronto sistematico con criteri espliciti dell'assistenza prestata, per identificare scostamenti rispetto a standard conosciuti o di *best practice*, attuare le opportunità di cambiamento individuato ed il monitoraggio dell'impatto delle misure correttive introdotte" [14].

Tutte le definizioni di audit clinico sottolineano la sua importanza quale strumento di miglioramento della qualità dei servizi e delle cure offerte; in tal senso esso è considerato uno dei principali determinanti della *Clinical Governance*.

L'audit clinico è una metodologia che si focalizza su specifici problemi clinico/assistenziali o su aspetti della pratica corrente che vengono valutati in termini di struttura, processo o esito.

Ciò che lo connota è la competenza clinico-assistenziale dei partecipanti, la confidenzialità dei risultati e l'esplicito interesse al miglioramento della qualità delle cure.

La sua principale caratteristica è quella di fondarsi sul confronto e la misurazione delle pratiche professionali con standard di riferimento. Tale concetto è sempre più accolto nel mondo sanitario, infatti gli operatori sanitari, frequentemente richiedono di avere riferimenti precisi per fornire cure appropriate ed i pazienti, più e meglio informati, che richiedono una qualità dell'assistenza adeguata rispetto alle conoscenze scientifiche [14].

Dal punto di vista metodologico, l'audit clinico consiste in un classico ciclo della qualità, in quanto strumento proprio di essa. Schematicamente si riconoscono 4 fasi: preparazione, attuazione, azioni di miglioramento e valutazione dei risultati (re-audit) [14].

La periodicità con cui effettuare un audit sul percorso dipende da molti fattori, tuttavia nei PDTA *operational* solitamente ha cadenza semestrale od annuale.

Fase I - preparazione (pianificazione) dell'audit clinico

Una preparazione accurata è fondamentale per il successo dell'audit clinico in quanto determina la piena efficacia della fase operativa. Questa fase prevede:

- **la scelta del tema:** l'audit può valutare gli aspetti relativi alle 3 dimensioni della qualità (struttura, processo, esito), tuttavia elementi vincolanti sono la presenza di standard di riferimento, di dati affidabili e accessibili e alla possibilità di sviluppare interventi di miglioramento. Esempio di criteri per scegliere la priorità del tema sono alta variabilità (eterogeneità) delle prestazioni, alti costi, processi ad elevato impegno di risorse o alto contenuto innovativo HTA.
- **la costituzione del gruppo di audit:** molto importante per la buona riuscita del processo è la figura del leader, che deve essere un professionista con conoscenza del metodo ed esperienza nella gestione di audit clinici, in grado di guidare il cambiamento e con buone capacità di comunicazione. All'interno del gruppo devono essere rappresentate tutte le

competenze necessarie per effettuare un'analisi approfondita del processo di cura o del particolare problema individuato, prevedendo la presenza delle diverse discipline coinvolte nel processo assistenziale (gruppo multidisciplinare) e le diverse professioni interessate (composizione multiprofessionale). Il coinvolgimento della direzione aziendale è utile per sostenere il cambiamento, pertanto è opportuno che i suoi rappresentanti siano coinvolti sin dall'inizio e possibilmente partecipino ad ogni fase del processo di audit, in particolare nelle fasi in cui vengono definite le azioni di miglioramento e i fattori di ostacolo. In ogni caso, la direzione dovrebbe essere sempre a conoscenza dell'audit in corso ed essere informata del suo sviluppo. I professionisti e gli altri operatori inseriti nei dipartimenti interessati dalle attività di audit e dal piano di miglioramento (altri partner), devono essere informati dell'attività, discuterla e collaborare per quanto di competenza. Essi, pur non facendo parte del gruppo, possono fornire informazioni utili allo sviluppo dell'audit; tale approccio, caratterizzato da partecipazione, condivisione e impegno di ciascuno, è determinante per il successo dell'audit e contribuisce a sviluppare la cultura della qualità all'interno del dipartimento e dell'azienda. Infine, devono essere considerate attentamente la possibilità e la modalità di coinvolgimento dei pazienti o utenti dei servizi nell'audit clinico in quanto l'esperienza dei pazienti è, insieme alla sicurezza e all'efficacia, un elemento essenziale per valutare la qualità delle cure.

- **la definizione dei criteri di comunicazione:** è responsabilità del leader, dopo aver discusso con il gruppo di lavoro, definire e attuare il piano di comunicazione, che è un documento facente parte dei prodotti dell'audit e pertanto deve essere adeguato rispetto al tema e al piano di miglioramento, semplice e comprensibile.

Fase II – attuazione dell'audit clinico

Questa fase comprende:

- **la definizione degli obiettivi dell'audit:** considerando che l'obiettivo generale dell'audit è quello di migliorare la pratica clinica correlata al tema scelto, a tal fine il gruppo, in base al tema, deve individuare gli obiettivi specifici.
- **la valutazione dell'esistente:** si basa sulla raccolta delle prassi in uso.
- **la selezione dei criteri, degli indicatori e degli standard:** viene effettuata sulla base di referenze già disponibili in letteratura o fornite da altre organizzazioni, come *evidence based practice*, linee guida e raccomandazioni, PDTA, standard nazionali e internazionali e *best practice* di altre strutture (*benchmarking*).

- **la raccolta dei dati:** rappresenta il fondamento della fase di "misura" e ad essa deve essere data una particolare attenzione perché condiziona l'analisi dei risultati e le proposte di miglioramento.
- **l'analisi e la valutazione:** deve comprendere sia l'analisi dei punti di forza che degli scostamenti.
- **la condivisione dell'analisi dei risultati con i servizi coinvolti:** in questa fase il gruppo di lavoro verifica i risultati, completa l'analisi dei problemi ed identifica le cause, propone le misure correttive e le aree di miglioramento.
- **la comunicazione dei risultati:** deve essere in forma scritta (report) e deve evidenziare i risultati, gli eventuali problemi che devono essere affrontati e le raccomandazioni per il miglioramento.

Fase III – attuare le azioni di miglioramento

In questa fase viene definito il piano di azione sulla base degli ambiti di miglioramento e delle raccomandazioni individuate e vengono individuate le strategie per “accompagnare” e guidare il cambiamento.

Poiché cambiamento può essere percepito come una minaccia, come una messa in discussione delle attività o delle competenze, un aumento del carico di lavoro, una critica della situazione esistente, tali strategie devono necessariamente agire a più livelli, si dovrà quindi:

- coinvolgere i professionisti e tutti gli operatori nella scelta delle soluzioni e nella loro attuazione ed ascoltare le idee che propongono;
- avere un atteggiamento positivo;
- individuare con loro i benefici individuali e collettivi per pazienti, personale e struttura;
- valorizzare i servizi impegnati nelle azioni di miglioramento e diffondere la loro esperienza presso gli altri servizi;
- supportare i servizi in cui i risultati dell'audit clinico sono stati carenti;
- ottenere il sostegno e le risorse necessarie per implementare il piano di azione negoziando con la direzione aziendale i mezzi per la realizzazione delle azioni per esempio programmi di formazione, acquisto di attrezzature, ecc.

Fase IV – rivalutare i risultati

Va innanzitutto individuato il metodo più appropriato per la valutazione, quale lo svolgimento di un secondo audit (re-audit), oppure una valutazione con l'utilizzo di indicatori, ed è necessario assicurare che il cambiamento si inserisca in un processo di miglioramento continuo della qualità, pertanto esso va sostenuto e mantenuto nel tempo. Anche in questa fase è essenziale curare gli aspetti della comunicazione per dare la massima visibilità ai cambiamenti avvenuti ed ai risultati raggiunti.

Nonostante le motivazioni che possano giustificare l'attivazione di un audit clinico siano molteplici (reclami dei pazienti, occorrenza di eventi avversi, performance con esiti inadeguati, pubblicazione di nuove linee guida), la sfida per i prossimi anni è che, tra i professionisti, maturi la consapevolezza che esso sia parte insostituibile della pratica professionale, mentre a livello di direzione aziendale si consolidi una cultura della valutazione e della rendicontazione (*accountability*) attraverso una trasparente comunicazione, indispensabile per mantenere rapporti di fiducia sulla qualità delle cure offerte e ricevute [14].



Figura 2: fasi dell'audit clinico.

MATERIALI E METODI

Sviluppo del sistema di monitoraggio del PDTA del melanoma

In una prima fase è stata condotta l'analisi della documentazione relativa ai percorsi aziendali, in modo tale da avere contezza dei percorsi stessi, delle loro caratteristiche e delle evidenze scientifiche in essi contenuti, elemento quest'ultimo imprescindibile per la costruzione di un sistema di monitoraggio *ad hoc*.

Sono state analizzate nel dettaglio le flow chart, riservando particolare attenzione agli snodi decisionali in quanto rappresentavano spunti preziosi per la valutazione di alcuni processi.

Per completezza, è stato poi richiesto al Controllo di Gestione aziendale di fornire alcuni dati sulle prestazioni erogate, desumibili dai flussi amministrativi (SDO, flusso C), come ad esempio volume dei ricoveri, degenza media del ricovero o mortalità intraospedaliera, relativi al semestre precedente l'attuazione del percorso assistenziale, al fine di individuare processi critici che quindi necessariamente dovevano essere oggetto di monitoraggio.

Successivamente è stata poi eseguita una ricognizione della letteratura scientifica relativa allo specifico monitoraggio dei percorsi oggetto di questo lavoro, con particolare interesse per gli indicatori di processo ed esito ed anche ad esperienze di audit clinico, sia in Italia che a livello internazionale. L'assenza di informazioni aggiuntive sull'indicatore (fonte, razionale, formula matematica) nonché di uno standard di riferimento non costituiva criterio di esclusione, al contrario dei documenti redatti in un periodo antecedente all'anno 2010.

La ricerca è stata condotta sul web: in un'ottica di *benchmarking*, la documentazione è stata ricercata a vari livelli istituzionali, con un ordine di priorità come di seguito riportato:

- enti internazionali (NICE, SIGN)
- enti nazionali (Ministero della Salute, PNE, ecc)
- Regione Marche
- altre regioni italiane
- *operational* PDTA di altre aziende ospedaliere italiane
- articoli scientifici

L'identificazione della documentazione è stata ottenuta tramite accesso diretto ai siti internet degli organismi governativi, italiani e non, di particolare interesse, oppure tramite digitazione nei motori di ricerca di specifiche parole chiave, in particolare: "PDTA melanoma", "PDTA melanoma e indicatori", "PDTA melanoma e monitoraggio", "PDTA melanoma e audit".

Allo stesso tempo, è stato chiesto ai referenti scientifici di proporre loro stessi degli indicatori di particolare interesse, secondo le proprie opinioni o facendosi portavoce dell'intero gruppo multidisciplinare e multiprofessionale che costituisce la "*Skin Cancer Unit*" e che settimanalmente si riunisce per la discussione dei casi clinici.

E' stata poi costruita una lista con tutti gli indicatori identificati: prima di presentarla ai referenti sono stati accorpati quegli indicatori che erano riportati da più di una fonte, con conseguente riduzione del numero degli stessi rispetto al numero iniziale.

La terza fase, articolata su vari incontri, ha visto la costituzione di un gruppo di lavoro con il coinvolgimento diretto del referente scientifico del PDTA del melanoma, coadiuvato da uno o due professionisti appartenenti al team che si era occupato della realizzazione del percorso in azienda, al fine di condividere gli indicatori appropriati in base alle criticità del percorso emerse, alla disponibilità dei dati, alle risorse aziendali disponibili, alle richieste dei professionisti e alle esperienze di altre aziende, in un'ottica di *benchmarking*.

Qualora l'indicatore selezionato dalla letteratura o proposto dai referenti non conteneva le informazioni necessarie per l'estrazione del dato dai flussi amministrativi, in particolare la formula matematica con i relativi codici diagnosi e procedura ICD IX-CM, il gruppo ha costruito *ex novo* la *query* dell'indicatore stesso.

Il frutto del lavoro di selezione e costruzione degli indicatori è confluito poi in una procedura, una per ogni percorso, in cui erano riportate tutte le informazioni sugli indicatori, in particolare le modalità operative, il razionale, lo standard di riferimento e la fonte del dato; qualora uno di questi parametri subisse una modifica, la procedura doveva essere revisionata.

Appena è stato definito il cruscotto di indicatori per ogni percorso, è stato nuovamente coinvolto il Controllo di Gestione aziendale per una valutazione della bontà delle *query* per ciascun indicatore costruito *ex novo* e per l'estrazione dei dati (IV fase); qualora non fossero stati riscontrati problemi, il sistema di monitoraggio poteva considerarsi partito a pieno regime, concordando con il Controllo di Gestione aziendale l'invio trimestrale dei dati, relativamente a quelli desumibili da flussi amministrativi.

Implementazione dei sistemi di monitoraggio

Durante il primo anno di avvio del sistema i dati sono stati inviati, da parte del Controllo di Gestione, alla Direzione Medica Ospedaliera (DMO), la quale ha assunto il compito di coordinare l'attività: dal secondo anno in poi i dati vengono inviati, sempre trimestralmente, ai vari referenti scientifici dei singoli percorsi che hanno poi il compito di diffonderli all'interno del gruppo di lavoro che coordinano.

L'elaborazione dei dati ricavabili dai flussi locali costruiti ad hoc, sempre con cadenza trimestrale, è stata invece eseguita dalla Direzione Medica Ospedaliera; anche in questo caso è stato concordato un periodo intermedio di un anno, mentre dal secondo tale compito è svolto dal referente scientifico (o suo delegato): alla DMO rimangono comunque compiti di vigilanza e di eventuale supporto qualora fosse necessario.

Sviluppo del ciclo degli audit clinici

Parallelamente allo sviluppo del sistema di monitoraggio, con i referenti scientifici si è ragionato su come e quando impostare il ciclo dell'audit clinico, in modo tale da renderlo sostenibile per una azienda come l'AOU OORR di Ancona. E' stato concertato di organizzare 2 audit all'anno, uno per ogni semestre, solitamente a settembre/ottobre per il I semestre e a marzo/aprile dell'anno successivo per il II semestre. Ogni audit è correlato da un relativo report nel quale sono contenuti i dati di monitoraggio e le proposte delle eventuali azioni di miglioramento da intraprendere.

Da un punto di vista grafico, è stato concordato di assegnare un colore ai valori risultanti degli indicatori rispetto agli standard di riferimento, in modo tale da rendere più facile l'interpretazione delle performance, secondo il seguente schema:

- colore verde: standard raggiunto o superato
- colore giallo: standard non raggiunto per un valore minore del 50% di casi
- colore rosso: standard non raggiunto per un valore maggiore del 50% di casi

Parimenti all'elaborazione dei dati, la DMO ha prodotto i report relativi al primo anno per poi trasmettere l'attività ai referenti scientifici (o delegati).

In base a tale strutturazione degli audit clinici, in questo lavoro è stato possibile analizzare i dati relativi ad entrambi i semestri dell'anno 2017, del I e del II semestre dell'anno 2018.

RISULTATI

Selezione degli indicatori

A seguito della ricerca in letteratura sono stati selezionati 8 documenti, per un totale di 77 indicatori; il referente scientifico della Skin Cancer Unit (SCU) ha proposto ulteriori 4 indicatori, cosicché alla fine la discussione ha riguardato un totale di 81 indicatori.

Nome documento	Tipo documento	Fonte	Regione/ Nazione	Anno	N. indicatori
Melanoma assessment and management [19]	Model PDTA	NICE	Inghilterra	2016	8
Melanoma Quality Performance Indicators [20]	Pubblicazione statistica	NHS Scotland	Scozia	2016	11
PDTA per i pazienti affetti da melanoma [21]	Model PDTA	ROV (Rete Oncologica Veneta)	Veneto (Italia)	2015	24
PDTA Melanoma [22]	Operational PDTA	AOU Città della Salute e della Scienza	Torino (Italia)	2017	4
PDTA GIC Melanoma e Tumori Cutanei [23]	Operational PDTA	IRCCS Candiolo	Torino (Italia)	2017	0
PDTA per i pazienti affetti da melanoma maligno e da tumori maligni della pelle [24]	Operational PDTA	IRCCS Rionero in Vulture	Potenza (Italia)	2014	0
ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma [25]	Articolo scientifico	Critical Reviews in Oncology / Hematology	Consorzio Europeo	2018	9
Measuring the quality of melanoma surgery e Highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology [26]	Articolo scientifico	Journal of Cancer Surgery	Australia/ Italia	2017	21

Tabella 2: specifiche dei documenti da cui sono stati estratti gli indicatori.

Nello specifico, 54 indicatori erano di processo e 27 di esito: nella tabella 2 invece sono riportate le fasi del percorso a cui gli indicatori facevano riferimento.

FASE DEL PERCORSO	N. INDICATORI
Diagnosi (in generale)	10
Diagnosi istologica	9
Diagnosi/Terapia	3
Stadiazione	4
Programmazione iter terapeutico	14
Trattamento	36
Trattamento Palliativo	5
Totale	81

Tabella 3: classificazione in base alle fasi del percorso degli indicatori estratti dalla letteratura.

Considerando le fonti da cui estrarre i dati per il calcolo degli indicatori, è risultato che 10 erano ricavabili dai flussi amministrativi (SDO o Flusso C) e 57 da database creati *ad hoc* (locali), mentre 2 necessitavano dell'integrazione di informazioni da entrambi; per 12 indicatori invece non era possibile ottenere i dati da nessuna fonte specifica in uso nelle strutture ospedaliere italiane (ad esempio registri di patologia centralizzati, schede di morte).

Inoltre, 8 tipologie di indicatori erano riconducibili ad almeno 2 o più diversi indicatori selezionati dalla letteratura, creando così dei dopponi; i singoli indicatori risultati identici o simili ad altri erano 22, pertanto 14 sono stati scartati automaticamente.

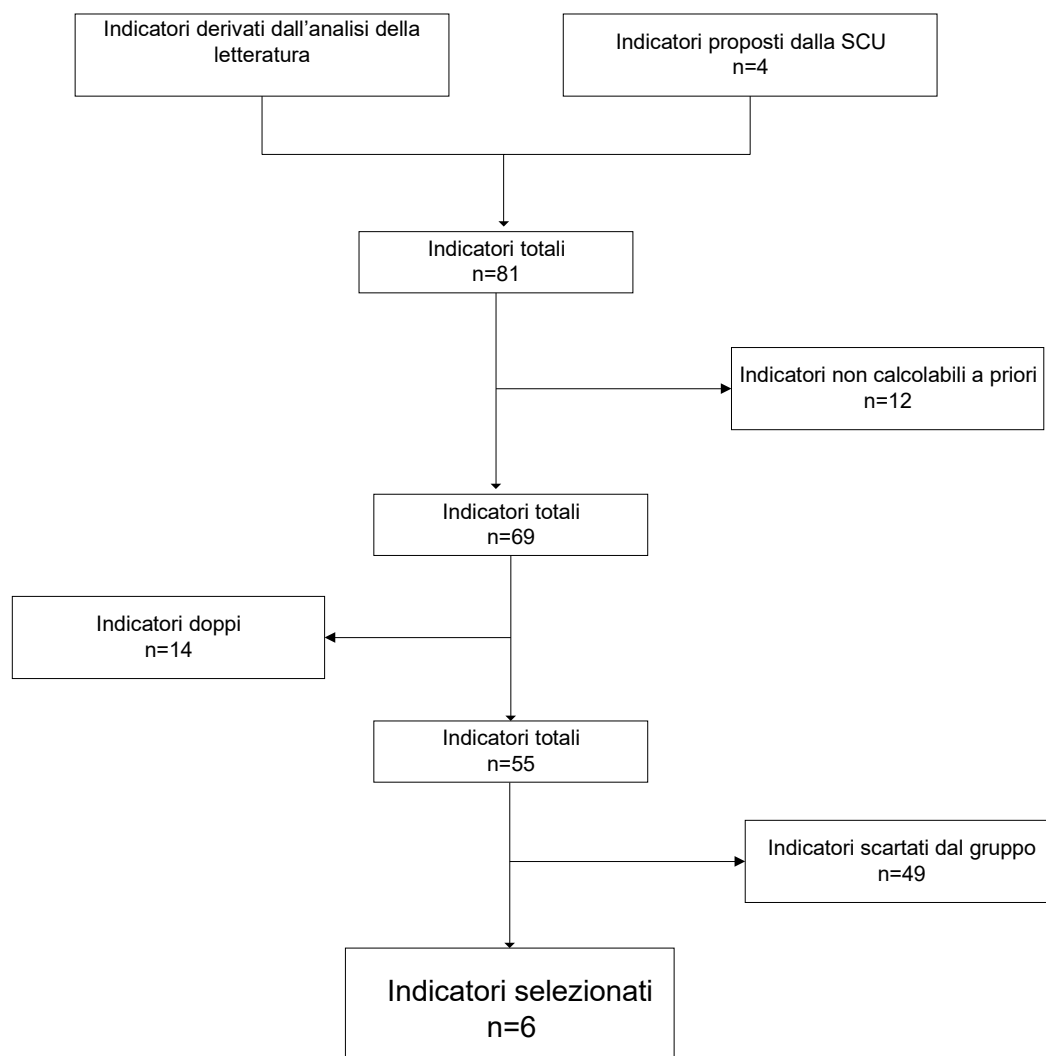
Dopo una prima valutazione quindi, 26 indicatori sono stati eliminati: la discussione del gruppo di esperti ha in ultimo riguardato 55 indicatori rispetto agli 81 iniziali.

Gli indicatori ritenuti appropriati per il monitoraggio del percorso sono risultati essere 6 (4 di processo e 2 di esito), tutti estraibili dai flussi amministrativi ad eccezione di uno che necessitava dell'integrazione con un database locale.

I 6 indicatori selezionati sono:

- % di escissioni secondo criteri clinici e dermoscopici (tutti i pazienti)
- % pazienti affetti da melanoma (>pt1a) sottoposti a valutazione multidisciplinare
- % pazienti con tempo chirurgico di attesa tra primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella) < 60 gg
- % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfadenectomia
- Durata media degenza dopo l'intervento di linfadenectomia
- Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfadenectomia definitiva < 90 giorni

La maggior parte degli indicatori (46 su 50) sono stati scartati per difficoltà ad implementare dei database locali per la raccolta dei dati necessaria al loro calcolo, 3 poiché il gruppo ha ritenuto l'informazione in essa contenuta di significato non rilevante per la valutazione del percorso ed infine un indicatore misurava un aspetto del percorso che non mostrava alcuna criticità dall'analisi dei dati relativi al periodo precedente all'adozione del PDTA.



Rappresentazione grafica della metodologia di selezione degli indicatori per il sistema di monitoraggio del PDTC del melanoma cutaneo.

Audit clinici

Il primo audit ha riguardato la valutazione delle attività del I semestre 2017.

Dei 6 indicatori misurati, 4 hanno raggiunto o superato lo standard, 1 era al di sotto dello standard per meno del 50% dei casi (60% vs standard del 90%) mentre un altro non è stato possibile misurarlo in quanto non erano presenti casi.

Le azioni di miglioramento proposte hanno riguardato l'unico indicatore che non aveva raggiunto lo standard: la causa della criticità è stata individuata nella "presenza nel conteggio di un caso con valore anomalo, verosimilmente dovuto a 2 diverse neoplasie più che ad un re-intervento", e quindi è stato proposto un "controllo della documentazione clinica del caso in oggetto ed eventuale nuovo calcolo dell'indicatore".

Il secondo audit si è svolto il 27/03/2018, in cui sono stati discussi i risultati del II semestre dell'anno precedente e l'indicatore a cui era seguita una azione di miglioramento.

I risultati erano in linea a quelli del primo audit, ivi compreso lo stesso indicatore con una performance non ottimale, anche se questa volta lo scarto dallo standard era minimo (83% vs 90%) e per tale ragione non sono state intraprese ulteriori azioni di miglioramento.

Il terzo audit si è svolto il 25/09/2018, relativamente al I semestre dell'anno: tutti gli indicatori hanno raggiunto lo standard, tranne uno, che è risultato non valutabile.

Il quarto audit è stato condotto il 09/09/2019; il periodo preso in oggetto come valutazione ha riguardato il 2° semestre del 2018.

Considerando che per la quarta volta consecutiva tale indicatore è risultato non misurabile per l'assenza di casi, la SCU ha deciso di eliminarlo dal sistema di monitoraggio in quanto non ritenuto utile al processo di valutazione e miglioramento del percorso.

Report risultati I semestre 2017

N IND PDTA	INDICATORE	STANDARD	I TRIMESTRE 2017	II TRIMESTRE 2017	I SEMESTRE 2017
Indicatori da PDTA aziendale					
1	% di escissioni secondo criteri clinici e dermoscopici (tutti i pazienti)	>95%	97%	97,5%	97,3%
2	% pazienti affetti da melanoma (>pt1a) sottoposti a valutazione multidisciplinare	>95%	100%	100%	100%
Indicatori su linfonodo sentinella					
21	% pazienti con tempo chirurgico di attesa tra primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella) < 60 gg	>90%	66,7%	50%	60%
Indicatori su linfoadenectomia					
3	% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfoadenectomia	<10%	0%	0%	0%
5	Durata media degenza dopo l'intervento di linfoadenectomia	<12 gg	NV **	2,0	2,0
8	Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfoadenectomia definitiva < 90 giorni *	>90%	NV **	NV **	NV **

*= Il risultato è espresso come % di casi con tempo<90 gg

**=Non valutabile in quanto non sono presenti casi

 Standard raggiunto o superato

 Standard non raggiunto per meno del 50% dei casi

 Standard non raggiunto per più del 50% dei casi

Report risultati II semestre 2017

N IND PDTA	INDICATORE	STANDARD	I SEMESTRE 2017	II SEMESTRE 2017	ANNO 2017
Indicatori da PDTA aziendale					
1	% di escissioni secondo criteri clinici e dermoscopici (tutti i pazienti)	>95%	97,3%	96,9%	97%
2	% pazienti affetti da melanoma (>pt1a) sottoposti a valutazione multidisciplinare	>95%	100%	100%	100%
Indicatori su linfonodo sentinella					
21	% pazienti con tempo chirurgico di attesa tra primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella) < 60 gg	>90%	75%***	100%	83,3%
Indicatori su linfoadenectomia					
3	% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfoadenectomia	<10%	0%	0%	0%
5	Durata media degenza dopo l'intervento di linfoadenectomia	<12 gg	2,0	1,0	1,5
8	Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfoadenectomia definitiva < 90 giorni *	>90%	NV **	NV **	NV **

*= Il risultato è espresso come % di casi con tempo <90 gg

**=Non valutabile in quanto non sono presenti casi

***=nuovo valore dopo ricalcolo seguito a precedente audit

 Standard raggiunto o superato

 Standard non raggiunto per meno del 50% dei casi

 Standard non raggiunto per più del 50% dei casi

Report risultati I semestre 2018

N IND PDTA	INDICATORE	STANDARD	I TRIMESTRE 2018	II TRIMESTRE 2018	I SEMESTRE 2018
Indicatori da PDTA aziendale					
1	% di escissioni secondo criteri clinici e dermoscopici (tutti i pazienti)	>95%	100%	100%	100%
2	% pazienti affetti da melanoma (>pt1a) sottoposti a valutazione multidisciplinare	>95%	100%	100%	100%
Indicatori su linfonodo sentinella					
21	% pazienti con tempo chirurgico di attesa tra primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella) < 60 gg	>90%	100%	100%	100%
Indicatori su linfadenectomia					
3	% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfadenectomia	<10%	0%	0%	0%
5	Durata media degenza dopo l'intervento di linfadenectomia	<12 gg	8,5	2,0	6,3
8	Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfadenectomia definitiva < 90 giorni *	>90%	NV **	NV **	NV **

*= Il risultato è espresso come % di casi con tempo <90 gg

**=Non valutabile in quanto non sono presenti casi

 Standard raggiunto o superato

 Standard non raggiunto per meno del 50% dei casi

 Standard non raggiunto per più del 50% dei casi

Report risultati II semestre 2018

N IND PDTA	INDICATORE	STANDARD	I SEMESTRE 2018	II SEMESTRE 2018	ANNO 2018
Indicatori da PDTA aziendale					
1	% di escissioni secondo criteri clinici e dermoscopici (tutti i pazienti)	>95%	100%	100%	100%
2	% pazienti affetti da melanoma (>pt1a) sottoposti a valutazione multidisciplinare	>95%	100%	100%	100%
Indicatori su linfonodo sentinella					
21	% pazienti con tempo chirurgico di attesa tra primo intervento e data secondo intervento (tempo per allargamento/biopsia del linfonodo sentinella) < 60 gg	>90%	100%	100%	100%
Indicatori su linfoadenectomia					
3	% pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dopo linfoadenectomia	<10%	0%	NV **	0%
5	Durata media degenza dopo l'intervento di linfoadenectomia	<12 gg	6,3	NV **	6,3
8	Tempo intercorso tra biopsia linfonodo sentinella e linfoadenectomia definitiva < 90 giorni *	>90%	NV **	NV **	NV **

*= Il risultato è espresso come % di casi con tempo <90 gg

**=Non valutabile in quanto non sono presenti casi

 Standard raggiunto o superato

 Standard non raggiunto per meno del 50% dei casi

 Standard non raggiunto per più del 50% dei casi

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

1. Bongiorno, M., Fabbri, P., Gelmetti, C., Leigheb, G. et al., Manuale di Dermatologia Medica, EDRA LSWR S.p.A, MASSON, Milano, 2014, seconda edizione.

CAPITOLO 1

1. CANCERmondial (GLOBOCAN), su GLOBOCAN, 2010.
2. Bongiorno, M., Fabbri, P., Gelmetti, C., Leigheb, G. et al., Manuale di Dermatologia Medica, EDRA LSWR S.p.A, MASSON, Milano, 2014, seconda edizione.
3. Linee guida AIOM Melanoma, Edizione 2019 aggiornata a ottobre 2019
4. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018; 92:108-118
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLoBoCaN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: international agency for Research on Cancer; 2010. available from: <http://globocan.iarc.fr>
6. Iannacone MR, Youlden DR, Baade PD, et al. Melanoma incidence trends and survival in adolescents and young adults in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2015;136(3):603-9
7. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, Edited by Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.
8. World Cancer Report 2014., World Health Organization, 2014, pp. Chapter 5.14
9. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2019 .www-AIRTUM.it
10. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ, Early detection and treatment of skin cancer, in *Am Fam Physician*, vol. 62, n. 2, luglio 2000, pp. 357–68, 375–6, 381–2
11. Gallo, D'Amati, Anatomia Patologica, La Sistematica Vol.2, pp. 1265.
12. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2017 .www-AIRTUM.it
13. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol*.2002;3:653-654.
14. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*.2007;44:99-106
15. Bruno W, Pastorino L, Ghiorzo P, et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:325-32
16. ASCO – Policy Statement on Genetic Testing *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406.
17. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, Ghiorzo P. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*.2017;36(1):77-90.
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-954. doi:10.1038/nature00766
19. K Wolff, L Goldsmith, S Katz, B Gilchrest, AS Paller, D Leffell, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, McGraw-Hill, New York, 2008, 7th edition.
20. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery*2006;32:481-492.
21. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001;12:69-82.
22. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):257-263.
23. www.globocan.iarc.fr.

24. Melhman MA; Causalrelationship from exposure to chemicals in oilrefining and chemicalindustries and malignant melanoma. *Ann NY Acad Sci* 2006 Sep;1076:822-8
25. Sorahan T. Mortality of UK oilrefinery and petroleumdistribution workers, 1951- 2003. *OccupMed (Lond)* 2007 May; 57(3):177-85.18.
26. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, White LA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) inducesmatrixmetalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *ToxicolApplPharmacol* 2006 Feb 1;210(3):212-24.19.
27. Comba P, Ricci P, Iavarone I, Pirastu R, et al; ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancerincidence in contaminatedsites. Cancer incidence in Italiancontaminatedsites. *Ann Ist Super Sanita.*2014;50(2):186-91.
28. Lofftiled E, FreedmanND, Graubard BI, et al.Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 20;107(2)
29. Wu S, Han J, Feskanich D et al. Citrus Consumption and Risk of CutaneousMalignantMelanoma .*J ClinOncol.* 2015 Jun29 .Epubahead ofprint.
30. SKINCAREAUS. Know your ABCDEs. 2018
31. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopiccharacteristic of thinnodular melanoma. *ArchDermatol* 2010;146:311-318.
32. Pippione - Alaibac - Argenziano - Bongiorno – Calvieri, *Dermatologia e malattie sessualmente trasmissibili*, Edizioni Minerva Medica, Torino, 2015, terza edizione.
33. Stanganelli et al. *Dermatologia Oncologica Preventiva*. Zanussi C. ed, Selecta Medica, Milano 2004
34. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998 Dec; 134(12):1563-70
35. Salerni G, Terán T, et al.. Meta-analysis of digitaldermoscopy follow-up of melanocyticskinlesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur AcadDermatolVenereol.* 2012 Nov26.
36. https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Melanoma_total_body_photography
37. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, Chuchu N, Bayliss SE, Patel L, Davenport C, Takwoingi Y, GodfreyK,Matin RN, Patalay R, Williams HC. Reflectanceconfocalmicroscopy for diagnosingcutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue12.
38. Ott PA, Berman RS Surgicalapproach to primarycutaneousmelanoma.*SurgOncolClin N Am.* 2011 Jan;20(1):39-5
39. Lees VC, Briggs JC. Effect of initialbiopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneousmalignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg*1991;78:1108-1110.
40. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisionalbiopsy and melanoma prognosis. *J AmAcadDermatol* 2002; 46:690- 694.
41. McCready DR,Ghazarian DM,Hershkop MS et al. Sentinellymph-nodebiopsy after previous wide localexcision for melanoma. *Can J Surg.* 2001;44:432-4.
42. J Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinellymphadenectomy after widelocalexcision of primary melanoma. *AmCollSurg.* 1999 ;189:247-52.
43. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018.
44. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per il Melanoma cutaneo, Rossi C., Silvestrini R., Ascierto P., Bianchi Scarrà G. et al., 2012.
45. De Giorgi V, Aricò M, Lotti T. Il melanoma. Prevenzione, diagnosi e terapia. Editoriale Fernando Folini, Tortona (AL) 2008.
46. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969; 29:705-27

47. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology* 1970; 2:85-98
48. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206
49. Soong SJ, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF, Gimotty P. Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC melanoma database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2006-14
50. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol*. 2011 Apr; 5(2):124-36.
51. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC 2nd, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg*. 2011 Dec; 202(6):659-64;
52. Clark WH, Elder DE, Guerry D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1893-1904.
53. Guerry D, Synnestved M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993; 100:342S-5S.
54. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172:902-908.
55. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 20:1129-1134.
56. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995; 75:2499-2506.
57. Classificazione AIRTUM, Associazione Italiana Registri Tumori. http://www.registri-tumori.it/cms/files/stadiazione_tumori.pdf
58. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov; 67(6):472-492.. Epub 2017 Oct 13.
59. In 't Hout FE1, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012 Jun; 255(6):1165-70.
60. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000; 31:327-331.
61. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, 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 Jul 20; 30(21):2678-83.
62. Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC Jr, Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol*. 2010 Apr; 133(4):646-53.
63. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, 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 Jul 20; 30(21):2678-83.
64. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161(7):1681-96
65. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol*. 2013 Dec; 169(6):1240-5
66. Version Melanoma 4.0.1.0, June 2017. <https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-17protocol-4010.pdf>.
67. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, et al. Prognosis of patients with melanoma and

- microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1016-23
68. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2010 Dec; 200:770-4.
 69. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015 161:1681-1696
 70. Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2016;29:266-283
 71. Palmieri G, Colombino M, Casula M, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Molecular pathways in melanomagenesis: what we learned from next-generation sequencing approaches. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20:86
 72. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1926-1936).
 73. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. (2003) High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nature Genetics* 2003;33:19-20
 74. Casula M, Colombino M, Manca A, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Low levels of genetic heterogeneity in matched lymph node metastases from melanoma patients. *J. Invest. Dermatol*. 2016; 136: 1917- 1920
 75. Colombino M, Capone M, Lissia A, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2522-9
 76. Yancovitz M, Litterman A, Yoon J et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):e29336
 77. Feller JK, Yang S, Mahalingam M. Immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody as a screening tool for the BRAF V600E mutational status in primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2013 Mar;26(3):414-20.
 78. Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jan;37(1):61-5.
 79. Ihle MA, Fassunke J, König K, Grünewald I, Schlaak M, Kreuzberg N, Tietze L, Schildhaus HU, Büttner R, Merkelbach-Bruse S. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer* 2014; 14:13. doi:10.1186/1471-2407-14-13
 80. Bruno W, Martinuzzi C, Andreotti V, Pastorino L, Spagnolo F, Dalmasso B, Cabiddu F, Gualco M, Ballestrero A, Bianchi-Scarrà G, Queirolo P, Grillo F, Mastracci L, Ghiorzo P; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget* 2017; 8:8069-8082. /oncotarget.14094
 81. Kakavand H, Walker E, Lum T, Wilmott JS, Selinger CI, Smith E, Saw RPM, Yu B, Cooper WA, Long G V., O'Toole SA, Scolyer RA. BRAF V600E and NRAS Q61L/Q61R mutation analysis in metastatic melanoma using immunohistochemistry: a study of 754 cases highlighting potential pitfalls and guidelines for interpretation and reporting. *Histopathology*. 2016. /his.12992
 82. Mosko MJ, Nakorchevsky AA, Flores E, Metzler H, Ehrich M, van den Boom DJ, Sherwood JL, Nygren AO. Ultrasensitive detection of multiplexed somatic mutations using MALDI-TOF Mass Spectrometry. *J Mol Diagn*. 2016;18:23-31
 83. Handolias D, Salemi R, Murray W, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010 Apr;23(2):210-5.
 84. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6.
 85. Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*.

- 2013 Sep 10;31(26):3176-81.
86. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
 87. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
 88. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Electivelymph node dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
 89. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperativelymphatic mapping andsentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*. 1999 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5.
 90. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2252-8
 91. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, Grossman D, Anker C, Florell SR, Bowen A, Duffy KL, Leachman SA, Noyes RD. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):689-96
 92. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):78-83
 93. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, et al. A Proposal for the Timing of Management of Patients with Melanoma Presenting During Pregnancy *J Surg Oncol*. 2012; 106:36-40.
 94. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz Tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):e178-83
 95. Cook MG, Massi D, Szumera-Cieckiewicz A et al. An Updated EORTC Protocol for Pathological Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Melanoma. *Eur J Cancer* 2019 Jun;114:1-7
 96. Gershenwald, J.E., Scolyer, R.A. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* **25**, 2105–2110 (2018).
 97. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):1-17. doi:10.1016/j.soc.2010.09.007

CAPITOLO 2

Linee guida AIOM 2019

1. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma melanoma *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7
2. Linee guida AIOM Melanoma, Edizione 2019 aggiornata a ottobre 2019
3. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-764.
4. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
5. Tio D, Prinsen CAC, Dréno B, et al. Variation in the diagnosis and clinical management of lentigo maligna across Europe: a survey study among European Association of Dermatologists and Venereologists members. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 8
6. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC, et al. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr;31(4):616-624
7. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2016. www.aiom.it

8. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
9. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):757-67
10. Rossi C.R, Mocellin S, Campana L.G, et al. Prediction of Non-sentinel Node Status in Patients with Melanoma and Positive Sentinel Node Biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) Study. *Ann Surg Oncol*. 2018 25(1):271-279.
11. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, et al. Prognostic value of BRAF(V⁶⁰⁰) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4314-21
12. Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, et al. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol* 2018 Jan;78(1):40-46.e7
13. Balch CM, Soong S, Murad TM, Ingalls A and Maddox WA A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg*. 1981 Mar; 193(3): 377–388.
14. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214(4):491e9. discussion 9e501.)
15. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):240-6
16. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:149-61.
17. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493-501.
18. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845-55.
19. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1824-1835.
20. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36 (15_suppl): 9502-9502.
21. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
22. Rughani MG, Gupta A, Middleton MR. New treatment approaches in melanoma: current research and clinical prospects. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5(1):73-80. doi:10.1177/1758834012463260
23. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2019 .www-AIRTUM.it
24. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1813-1823.
25. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 22;JCO1801219.
26. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:510-520.
27. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30-9.
28. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in

- advanced BRAF(V600)- mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1248-60.
29. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUM- BUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar 21. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
 30. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):916-929
 31. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015 Oct 21;15:758
 32. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol.* 2003;4:359-364.
 33. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol.* 2014;109(4):301-7
 34. Brand CU, Ellwanger U, Stroebe W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997; 79:2345-53.
 35. Olilla DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with Stage IV metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* 2011;104:420-4
 36. Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal/Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg.* 2017 Apr 5.
 37. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg.* 2003;238:743-747.
 38. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J.* 2000;6(suppl1):S11-S14
 39. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011 Nov 15;17(22):6958-62
 40. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010 Jun 14. Epub ahead of print
 41. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7412-20.
 42. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. v. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutic. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):e143-e152.
 43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-3
 44. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356
 45. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019 ePub Sep 2019
 46. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32
 47. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-1
 48. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with

- advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84.
49. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631-1639
 50. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS- mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18: 435-445
 51. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanoma harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3182-90
 52. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2904-9
 53. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
 54. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
 55. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
 56. Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(10):1476-83
 57. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
 58. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
 59. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
 60. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myth surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
 61. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e486-97
 62. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256- 259.
 63. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
 64. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
 65. Morris SL, Low SH, A'Hern RP, et al. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91:829-33
 66. La Fuente M, Beal K, Carvajal R, Kaley TJ. Whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from melanoma. *CNS Oncol* 2014; 3:401-06
 67. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol*. 2004;31:702-713.
 68. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X- irradiation. *Cancer Res*. 2003;63:4021-4027.

69. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *RadiotherOncol*1998;47:233-240
70. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Results of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective study. *Lancet Oncol* 2014;15:387-395.
71. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y et al . A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation- related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1;99(1):31-40. Epub 2017 Aug 7.
72. Lutz S, Berk L, et al.; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar15;79(4):965-76
73. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three-single dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Rad Oncol Biol Phys*1998;42:161-167.
74. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1087-95
75. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, Armstrong B, Thompson JF, Irwig L. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Dec10;29(35):4641-6
76. Dal Mas L, Guzzinanti S, Buzzon C, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population- based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol*. 2014 Nov;25(11):2251-60
77. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177

Linee guida americane AAD e NCCN 2019

1. Ross MI, Gershenwald JE. Evidence-based treatment of early- stage melanoma. *J Surg Oncol*. 2011;104:341-353.
2. Susan M. Swetter, Hensin Tsao, Christopher, Christopher K. Bichakjian, Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma, Published by Elsevier on behalf of the American Academy of Dermatology, Inc, January 2019.
3. Bax MJ, Johnson TM, Harms PW, et al. Detection of occult invasion in melanoma in situ. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1201- 1208
4. Swetter SM, Chen FW, Kim DD, Egbert BM. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:1047-1053.
5. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73: 205-212.
6. Marsden JR, Fox R, Boota NM, et al. Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol*. 2017;176:1148-1154
7. Cochran AM, Buchanan PJ, Bueno RA Jr, Neumeister MW. Subungual melanoma: a review of current treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:259-273.
8. Terushkin V, Brodland DG, Sharon DJ, Zitelli JA. Digit-sparing Mohs surgery for melanoma. *Dermatol Surg*. 2016;42:83-93.
9. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005;242: 302-311

10. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery*. 2007;141:728-735.
11. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472-492
12. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:757-767.
13. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-2222.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 1.2018). October 11, 2017
15. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, et al. NCCN guidelines insights: melanoma, version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:945-958.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma (version 2.2019).
17. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444–2458.
18. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon Alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma--an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children's Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32: 3771–3778.
19. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67: 472–492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028110>.
20. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813–1823.
21. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:383–390.
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–2516.
23. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323–332.
24. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1480–1492.
25. Hodi FS, Postow MA, Chesney JA, et al. Clinical response, progression-free survival (PFS), and safety in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) vs IPI monotherapy in CheckMate 069 study. *ASCO Meeting Abstracts* 2015; 33:9004.
26. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008;14:5610–5618.
27. Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1658–1667.
28. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic

melanoma. JAMA 2011;305:2327–2334

Linee guida europea ESMO 2019

1. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005; 365(9460): 687–701.
2. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. Cochrane Database Syst Rev 2014.
3. Clark GS, Pappas-Politis EC, Cherpelis BS et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. Cancer Control 2008; 15(3): 216–224.
4. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. Br J Dermatol 2014; 170(1): 52–58.
5. O. Michielin, A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, ESMO Guidelines Committee, Annals of Oncology 30: 1884–1901, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz411.
6. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. N Engl J Med 1977; 297(12): 627–630.
7. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. Cancer 1978; 41(3): 948–956.
8. Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. J Clin Oncol 2013; 31(35): 4387–4393.
9. Sondak VK. Clinical problems in the immunotherapy, surgery, and radiation therapy of melanoma. American Society of Clinical Oncology 2017 Educational Book. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2017.
10. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370(7): 599–609.
11. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? Ann Oncol 2006; 17(10): 1578–1585.
12. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Voit C et al. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5(4): E2.
13. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. Ann Surg 2011; 253(6): 1155–1164.
14. Leiter U, Stadler R, Mauch C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17(6): 757–767.
15. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 2017; 376(23): 2211–2222.
16. Madu MF, Franke V, Bruin MM et al. Immediate completion lymph node dissection in stage IIIA melanoma does not provide significant additional staging information beyond EORTC SN tumour burden criteria. Eur J Cancer (Oxford, England 1990) 2017; 87: 212–215.
17. Morton DL, Wanek L, Nizze JA et al. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. Ann Surg 1991; 214(4): 491–501.
18. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141: w13320.
19. Balch C, Buzaid A, Soong S et al. Final Version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001; 19(16): 3635–3648.
20. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F et al. Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2015; 33(25):

- 2780–2788.
21. Hong A, Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* (Sudbury, Mass.) 2012; 18(2): 203–207.
 22. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1049–1060.
 23. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146(6): 1042–1046.
 24. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3810–3818.
 25. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18(12): 2444–2458.
 26. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 493–501.
 27. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845–1855.
 28. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530.
 29. Weber JS, Mandala` M, Del Vecchio M et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl 15): 9502–9502.
 30. Weber J, Mandala` M, Del Vecchio M et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
 31. Maio M, Lewis K, Demidov L et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): 510–520.
 32. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823.
 33. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer* 2011; 117(20): 4740–4706.
 34. Ascierto PA, McArthur GA, Dre`no B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248–1260.
 35. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356.
 36. Larkin J, Minor D, D'Angelo S et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(4): 383–390.
 37. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9992): 444–451.
 38. Ugurel S, Ro`hmel J, Ascierto PA et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 83: 247–257.
 39. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 435–445.

40. Guo J, Carvajal RD, Dummer R et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1380–1387.
41. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 229–239.
42. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75: 47–55.
43. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45–55.
44. Valpione S, Carlino MS, Mangana J et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: a multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer* 2018; 91: 116–124.
45. Glitza Oliva IC, Schvartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol* 2018; 1509–1520.
46. Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBIMB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 863–873.
47. Gaudy-Marqueste C, Dussouil AS, Carron R et al. Survival of melanoma patients treated with targeted therapy and immunotherapy after systematic upfront control of brain metastases by radiosurgery. *Eur J Cancer* 2017; 84: 44–54.
48. Tawbi H-H, Forsyth PAJ, Hodi FS et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl 15): 9501.
49. Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 672–681.

CAPITOLO 3

1. Department Of Health. A First Class Service: Quality in the new NHS. Londra: Department of Health 1998
2. Scally G, Donaldson LJ. The NHS's 50 anniversary. Clinical governance and the drive for quality improvement in the new NHS in England. *BMJ* 1998 Jul 4;317(7150):61-5.
3. Fontana F. Governance: un ponte tra clinica ed economia. *Il Sole 24 ore Sanità*, n.16, 2004
4. Bueton SA, Roland M. Clinical Governance: Bridging the Gap Between Managerial and Clinical Approaches to Quality Care. *Quality in Health Care*, n.8, 1999
5. Casati G, Marchese E, Roberti V, Vichi MC. La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento della prassi. *Caleidoscopio: Rivista mensile di Medicina*. Anno 24, numero 200 2006
6. Ricciardi W. Relazione introduttiva al convegno “Clinical Governance: una prospettiva organizzativa e gestionale”, 30 aprile 2004, Scuola di Management Luiss Guido Carli, Roma
7. McSherry R, Pearce P. Clinical Governance. Blackwell, Oxford UK 2002
8. Palumbo F. Clinical Governance e programmazione sanitaria. Comunicazione al convegno “Clinical Governance-una prospettiva organizzativa e gestionale”, 30 aprile 2004, Scuola di Management Luiss Guido Carli, Roma
9. Borgonovi E. Aziendalizzazione e governo clinico. *Mecosan*, n. 49, 2004
10. Position Statement GIMBE. Il Governo Clinico nelle Aziende Sanitarie. 2009 (Disponibile a: www.gimbe.org/gimbe/statement/ps_gc.htm)
11. ASSR Emilia Romagna. Guida per i valutatori alla verifica dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) nell'ambito delle visite di accreditamento. Bologna, 2013.

12. Pillole di governo clinico. GIMBE News vol. 2 n. 4, 2009
13. Baronciani D, Perrone E, Magrini N. Audit Clinico: uno strumento per favorire il cambiamento. Roma 2014 Il Pensiero Scientifico Editore
14. Ministero della Salute. L'audit clinico. Roma 2011
15. Lembcke PA. Medical Auditing by Scientific Methods. JAMA. 1956;162(7):646-655.
16. Department Of Health. Working for patients. Londra: Department of Health 1989
17. Mann T. Clinical audit in the NHS. Using clinical audit in the NHS a position statement. Londra: Department of Health. 1996
18. NICE. Principles for best practice in clinical audit. Oxon 2002
19. NICE. Melanoma assessment and management. 2015. Disponibile su www.nice.org.uk
20. NHS Scotland. Melanoma Quality Performance Indicators. 2016. Disponibile online: www.isdscotland.org
21. ROV (Rete Oncologica Veneta). PDTA per i pazienti affetti da melanoma. 2015. Disponibile online: www.salute.regione.veneto.it
22. AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. PDTA Melanoma. 2017. Disponibile online: www.cittadellasalute.to.it/
23. IRCCS Candiolo, Torino. PDTA GIC Melanoma e Tumori Cutanei. 2017. Disponibile online: <http://www.reteoncologica.it>
24. IRCCS Rionero in Vulture, Potenza. PDTA per i pazienti affetti da melanoma maligno e da tumori maligni della pelle. 2014. Disponibile online: <http://www.crob.it/>
25. Wouters MW, Michielin O, Bastiannet E et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:164-178.
26. Pasquali S, Sommariva A, Spillane AJ, Bilimoria KY, Rossi CR. Measuring the quality of melanoma surgery - Highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. Eur J Surg Oncol. 2017 Mar;43(3):561-571.

