



Referto
istopatologico

Biopsia linfonodo
sentinella

Stadiazione

Biopsia positiva

Biopsia negativa

Prognosi

Follow up



La gestione del melanoma cutaneo

SIDeMaST
1885

Società Italiana di Dermatologia
e Malattie Sessualmente Trasmesse

SCOPRI >



MSD

IT-NON-12119-IR-05-2027

In questa pubblicazione sono disponibili informazioni che riflettono i punti di vista e le esperienze dell'autore/degli autori e non necessariamente quelli di MSD



<input type="radio"/>	Referto istopatologico	Biopsia linfonodo sentinella	Stadiazione	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Prognosi	Follow up		
-----------------------	------------------------	------------------------------	-------------	------------------	------------------	----------	-----------	--	--

-
-

Quali sono le informazioni che un referto istopatologico di melanoma invasivo dovrebbe contenere?

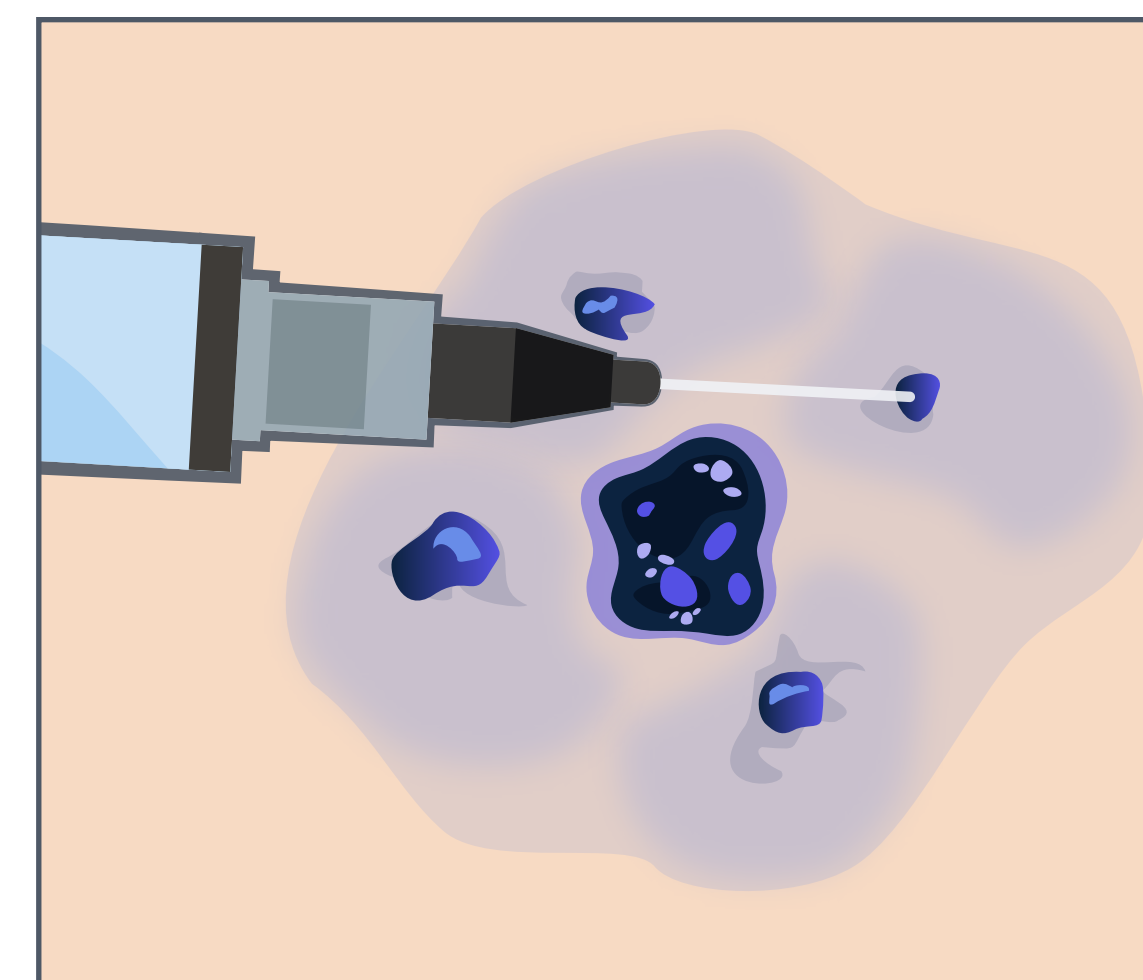
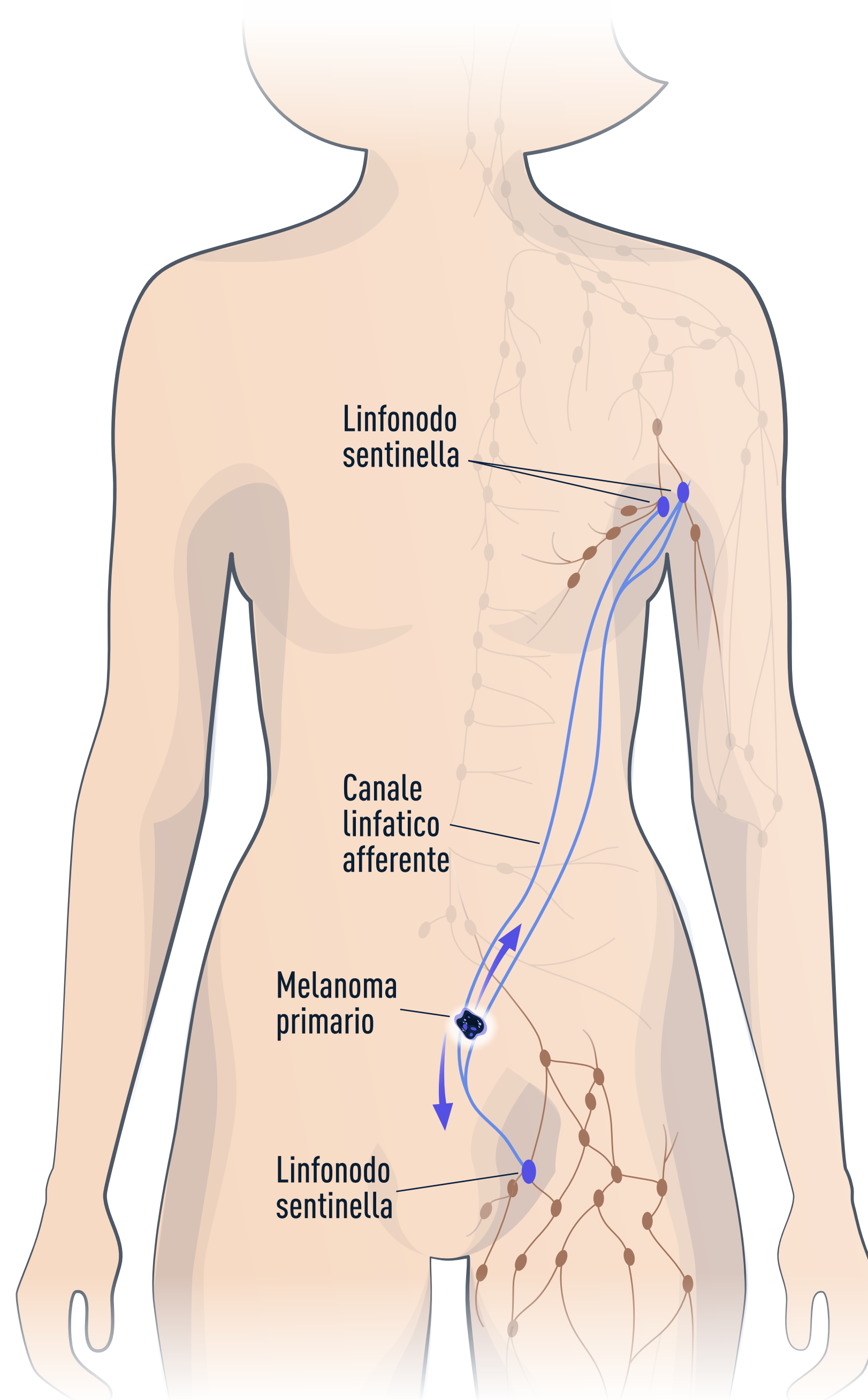
In considerazione dell’attuale sistema di stadiazione e nell’ottica di poter implementare nel futuro modelli prognostici personalizzati, le linee guida raccomandano di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri:

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

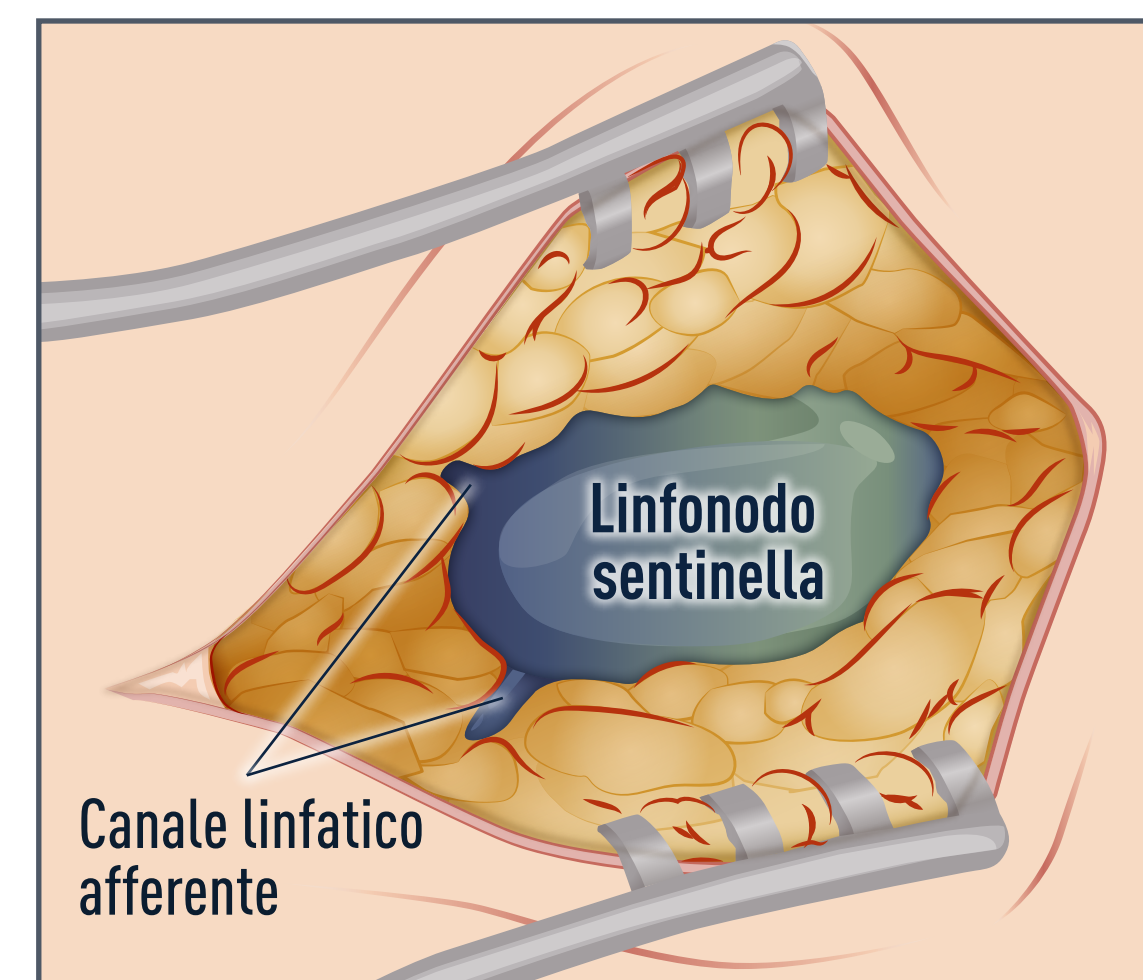
Come si esegue la biopsia del linfonodo sentinella?

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**.

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una **infoscintigrafia dinamica**, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare combinando l'utilizzo del blue dye con il radiocolloide.



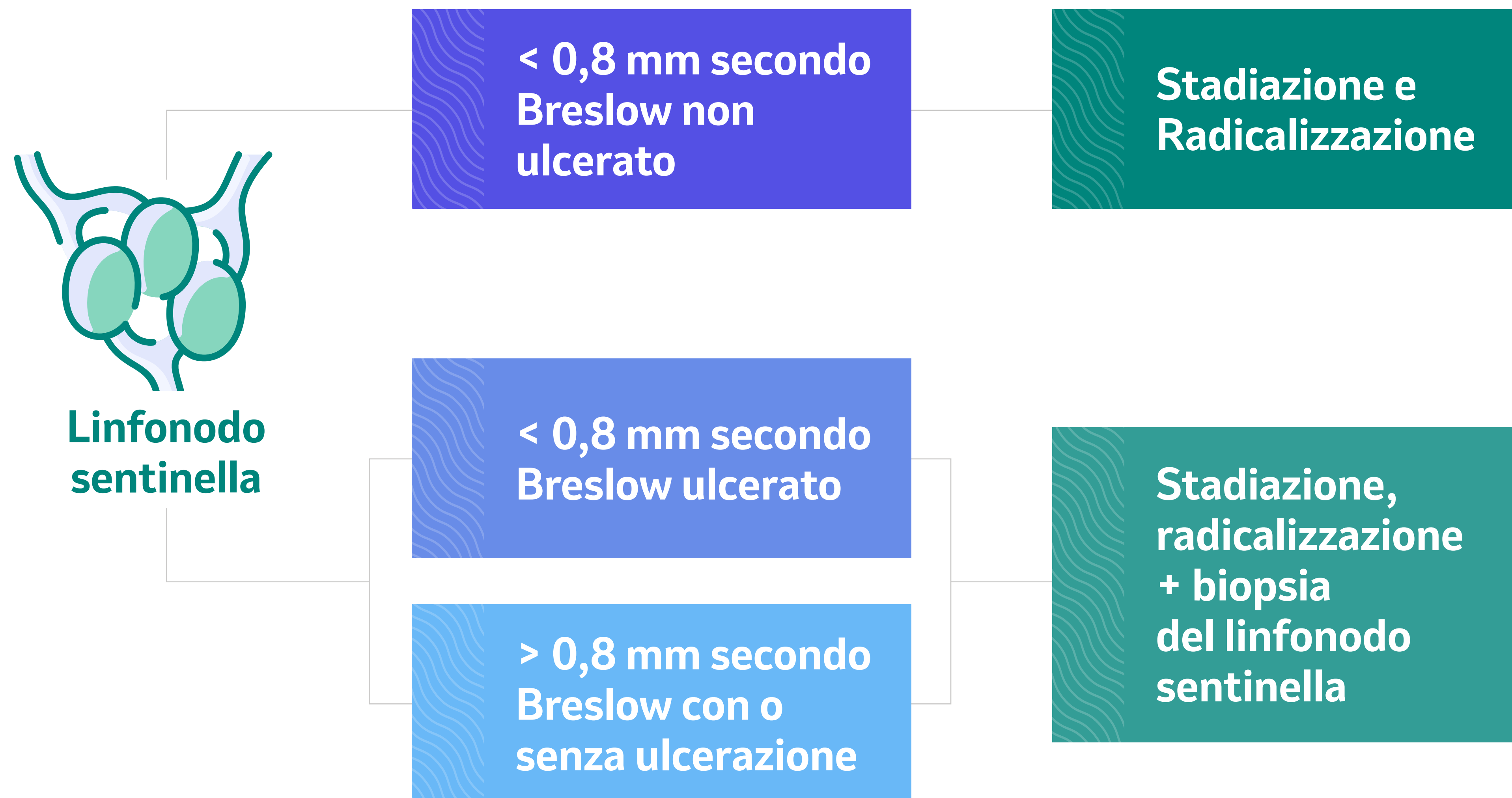
Sito di iniezione



Chirurgia del linfonodo sentinella

Criteri per effettuare la biopsia del linfonodo sentinella

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3 e pT4 la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione



Argenziano G, et al, (2020). Management of cutaneous melanoma: Comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia*, 155(2), 126-145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06383-1>. Amaral T. et al, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology* 2024. Linee Guida melanoma AIOM, aggiornate ad agosto 2023.

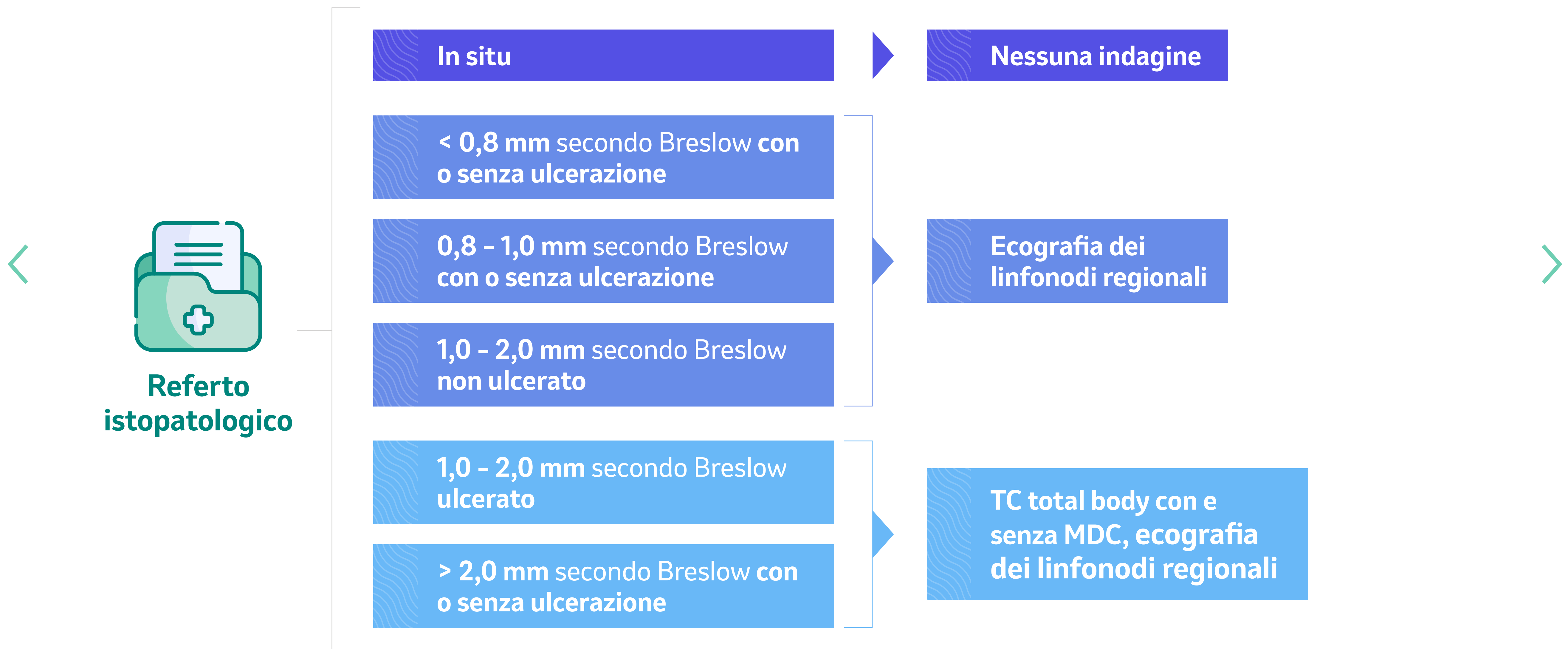
Nei pazienti con diagnosi di satellitosi o metastasi in transit asportabile chirurgicamente può essere raccomandata la biopsia del linfonodo sentinella?

La biopsia del linfonodo sentinella può essere discussa e offerta anche a questa categoria di pazienti, tuttavia la forza globale delle prove è bassa.

La presenza di satellitosi configura uno stadio N1. In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante.



Quali indagini effettuare a seguito del referto istopatologico di melanoma?



Confronto linee guida sulle procedure di staging

Confronto del workup di imaging basale in base allo stadio tra le linee guida internazionali aggiornate all'8° sistema di stadiazione AJCC e la proposta SIDeMaST

	NCCN	Cancer Council Australia	AIOM	SIDeMaST
Stadio 0	Imaging non raccomandata	Imaging non raccomandata	Imaging non raccomandata	Imaging non raccomandata
Stadio I	Ia: Imaging non raccomandata Ib: Considerare l'NBU prima della SNB per i pazienti con melanoma con un esame fisico equivoco.	Imaging non raccomandata	Ia: Considerare l'NBU prima della SNB per i pazienti con melanoma con un esame fisico equivoco Ib: NBU prima di SNB- Ultrasuoni addome	Ia: Considerare NBU Ib: NBU prima di SNB
Stadio II	Considerare NBU prima di SNB per i pazienti con melanoma con un esame fisico equivoco TC o PET/CT NON raccomandate.	Imaging non raccomandata	IIa: NBU prima di SNB- Ultrasuoni addome IIb: NBU prima di SNB- Ultrasuoni addome- CT chest IIc : CT-PET/CT	NBU prima di SNB, CT o PET/CT
Stadio III	IIIa: (con SNB positivo) considerare imaging (CT o PET/CT) IIIb/c: (con SNB positivo) CT o PET/CT raccomandate III: (con metastasi satellitari o in transito o con linfonodi clinicamente positivi) Si raccomanda CT o PET/CT	III (con SN positivo): L'ecografia può essere utilizzata per identificare l'estensione della malattia in transito e dei linfonodi, nonché per diagnosticare le metastasi epatiche Considerare NON fare CT o PET/CT III: (con linfonodi clinicamente positivi)	CT-PET/CT	NBU prima di SNB, CT o PET/CT Considerare MRI al cervello



Confronto linee guida sulle procedure di staging

Confronto del workup di imaging basale in base allo stadio tra le linee guida internazionali aggiornate all'8° sistema di stadiazione AJCC e la proposta SIDeMaST

	NCCN	Cancer Council Australia	AIOM	SIDeMaST
Stadio III	Illa: (con SNB positivo) considerare imaging (CT o PET/CT) IIIb/c: (con SNB positivo) CT o PET/CT raccomandate III: (con metastasi satellitari o in transito o con linfonodi clinicamente positivi) Si raccomanda CT o PET/CT Considerare la risonanza magnetica cerebrale per i pazienti asintomatici di Stadio IIIc	III (con SN positivo): L'ecografia può essere utilizzata per identificare l'estensione della malattia in transito e dei linfonodi, nonché per diagnosticare le metastasi epatiche Considerare NON fare CT o PET/CT III: (con linfonodi clinicamente positivi) CT o PET/CT raccomandate	CT-PET/CT	NBU prima di SNB, CT o PET/CT Considerare MRI all'encefalo
Stadio IV	CT o CT/PET + MRI all'encefalo e livelli LDH	Raccomandata la PET/CT su tutto il corpo (accuratezza diagnostica superiore rispetto alla CT) Livelli sierici di LDH	CT o PET/CT, Livelli sierici di LDH	CT o PET/CT, Livelli sierici di LDH

Se non diversamente specificato, la TC si riferisce alla TC dell'encefalo, dei polmoni e dell'addome (corpo intero) con contrasto endovenoso e la PET/TC alla PET/TC combinata con FDG del corpo intero. NBU: ecografia del bacino nodale; TC: tomografia computerizzata; PET/TC: tomografia a emissione di positroni combinata con tomografia computerizzata; SNB: biopsia del linfonodo sentinella; LDH: lattato deidrogenasi.

Argenziano G, Brancaccio G, Moscarella E, Dika E, Fagnoli M. C, Ferrara G, Longo C, Pellacani G, Peris, K, Pimpinelli N, Quaglino P, Rongioletti F, Simonacci M, Zalaudek I, Calzavarapinton P, (2020). Management of cutaneous melanoma: Comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia, 155(2), 126-145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06383-1>.



Stadiazione TNM (1/3)

Definizione del T		
Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
T1 ≤1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm	Presente
	0,8-1,0 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
T2 >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

Linee Guida melanoma AIOM, aggiornate ad agosto 2023. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.

● Stadiazione TNM (2/3)



Definizione della N

Categoria N	N. di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in transit, satelliti, e/o microsatellitosi
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionali coinvolti	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in transit, satelliti, e/o microsatelliti con 2 o più di linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonoidali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti, e/o microsatelliti	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure con presenza di pacchetti linfonoidali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonoidali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti



Stadiazione TNM (3/3)

Definizione della M		
Sede	Sede anatomica	LDH
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
M1a (0)		Non elevato
M1a (1)		Elevato
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b (0)		Non elevato
M1b (1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c (0)		Non elevato
M1c (1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d (0)		Non elevato
M1d (1)		Elevato

Stadiazione clinica

AJCC Clinical Prognostic Stage Groups (cTNM)

Quando T è...	E N è...	E M è...	Quindi il gruppo stadio clinico è...
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Qualsiasi T, Tis	≥N1	M0	III
Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IV

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.

Come devono essere i margini chirurgici?

L'**exeresi** a scopo diagnostico della lesione primitiva dovrebbe essere eseguita preferibilmente **mediante biopsia escissionale e con margini in cute sana non superiori ai 2 mm**, per non alterare il drenaggio linfatico

Per la radicalizzazione della cicatrice chirurgica i margini di allargamento raccomandati sono:

Melanoma in situ

5 mm

Melanoma con spessore fino a 2 mm

1 cm

Melanoma con spessore maggiore di 2 mm

2 cm

Che cosa accade se la biopsia del linfonodo sentinella è positiva?



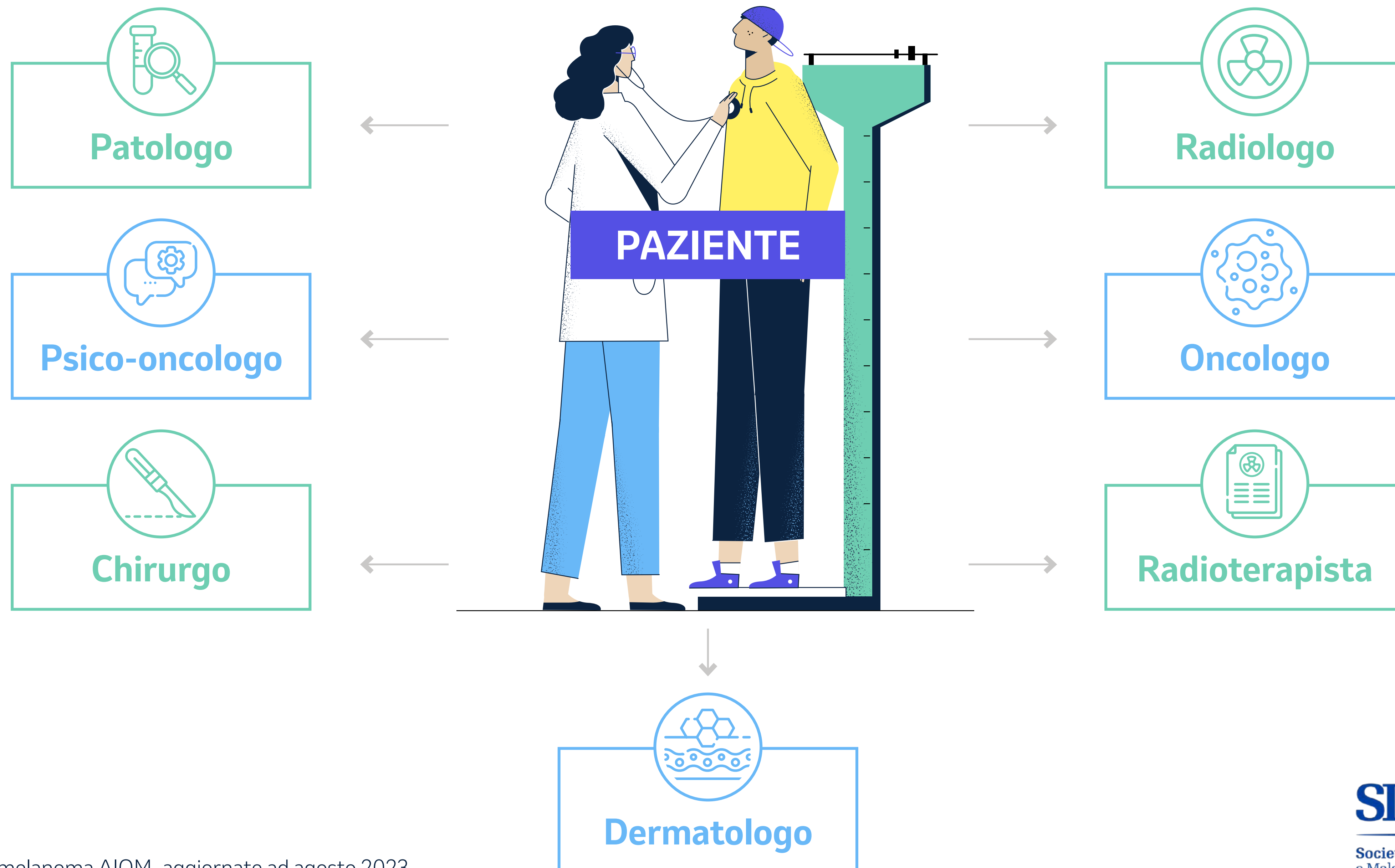
SCOPRI >

SIDeMaST

Società Italiana di Dermatologia
e Malattie Sessualmente Trasmesse

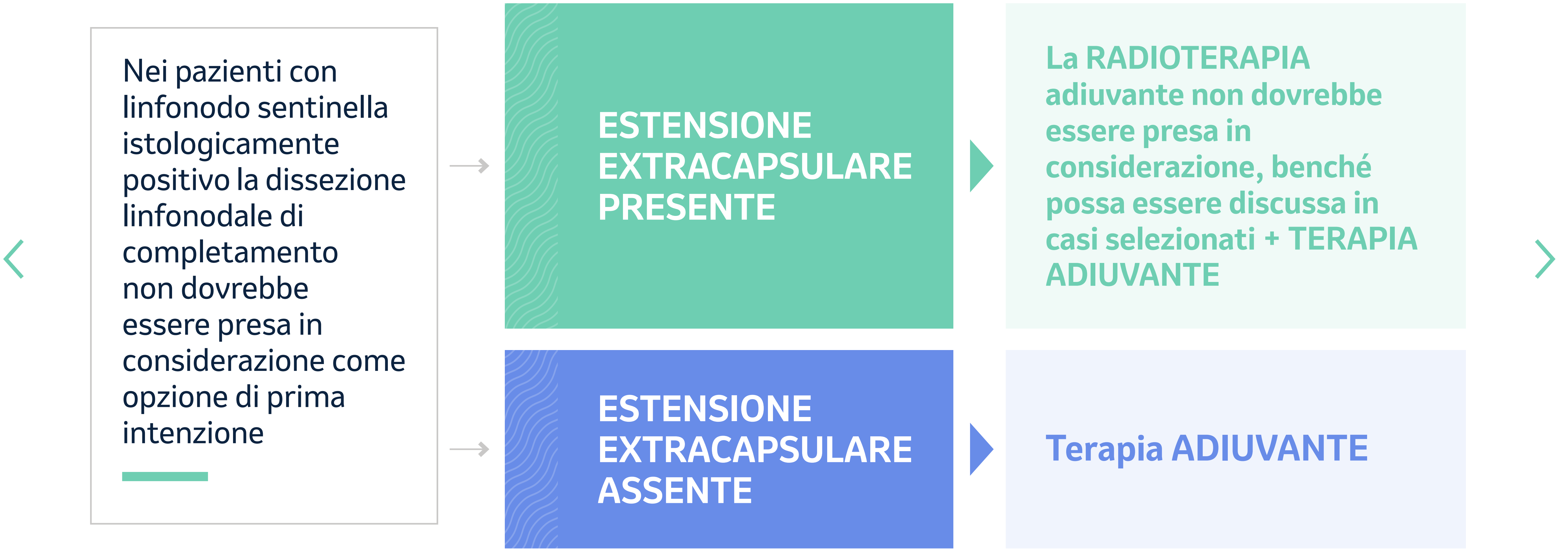
Discussione multidisciplinare

È raccomandata la presa in carico da parte del team multidisciplinare

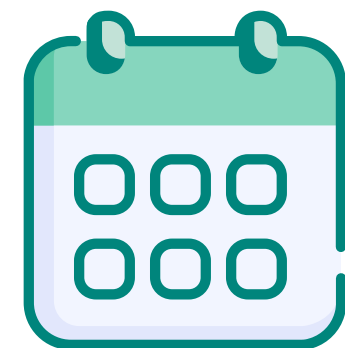


<input type="radio"/>	Referto istopatologico	Biopsia linfonodo sentinella	Stadiazione	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Prognosi	Follow up		
-----------------------	------------------------	------------------------------	-------------	-------------------------	------------------	----------	-----------	--	--

Biopsia del linfonodo sentinella positiva

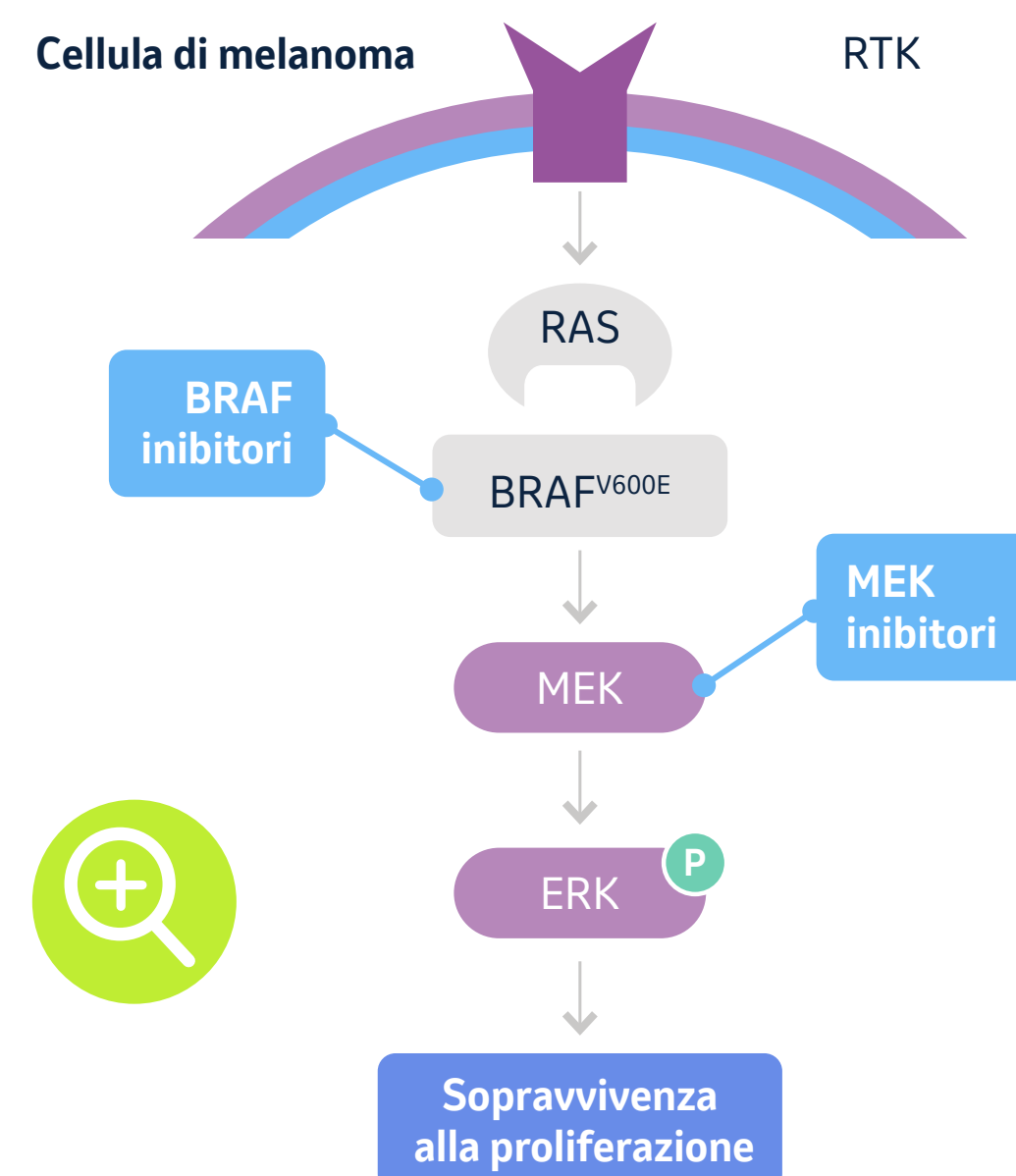


Target therapy e immunoterapia: meccanismo d'azione

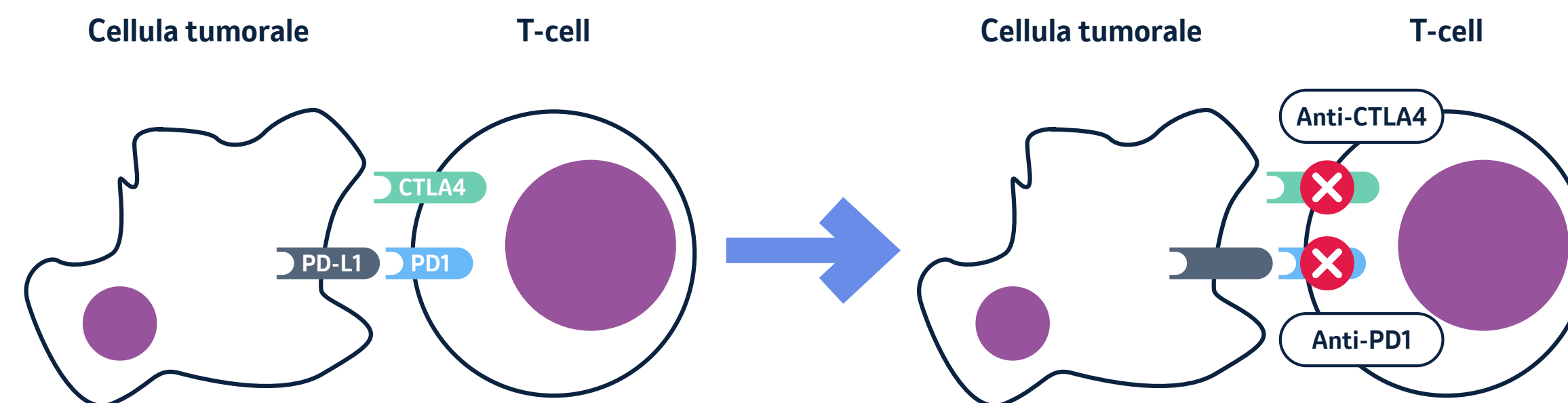


La terapia deve essere iniziata entro 12 settimane dall'intervento
Terapia adiuvante: 1 anno

Target therapy

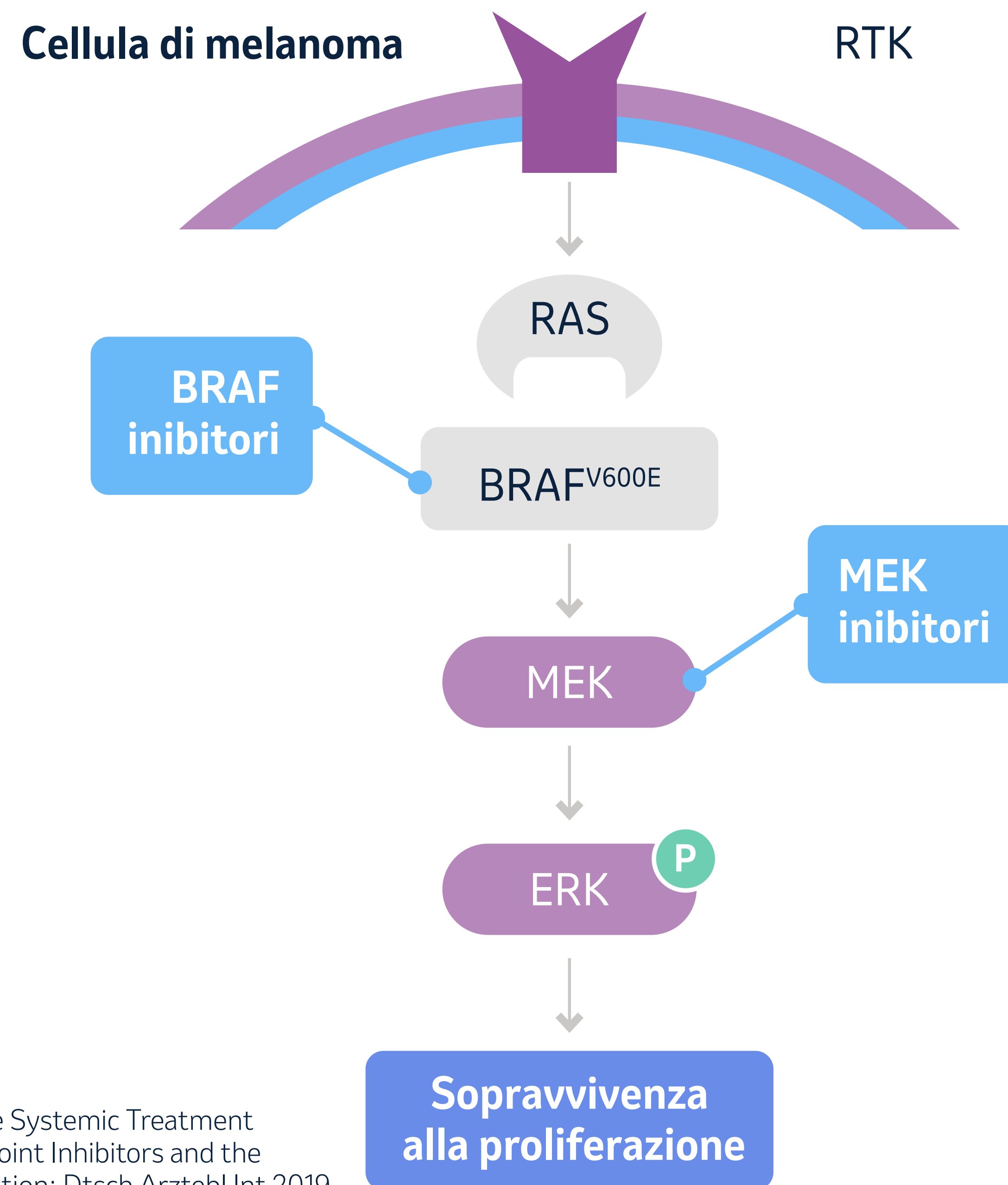


Immunoterapia



Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T, The Systemic Treatment of Melanoma: The Place of Immune Checkpoint Inhibitors and the Suppression of Intracellular Signal Transduction; Dtsch Arztebl Int 2019. 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):1813-23. Kirkwood et al, Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial, Nature Medicine 2023. Luke et al, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Lancet, 2022. Alexander CJ van Akkooi et al, COLUMBUS-AD: Phase III Study of Adjuvant. Encorafenib + Binimetinib in Resected Stage IIB/IIC BRAF V600-Mutated Melanoma, Future oncology 2023. Amaral T. et al, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of oncology 2024.

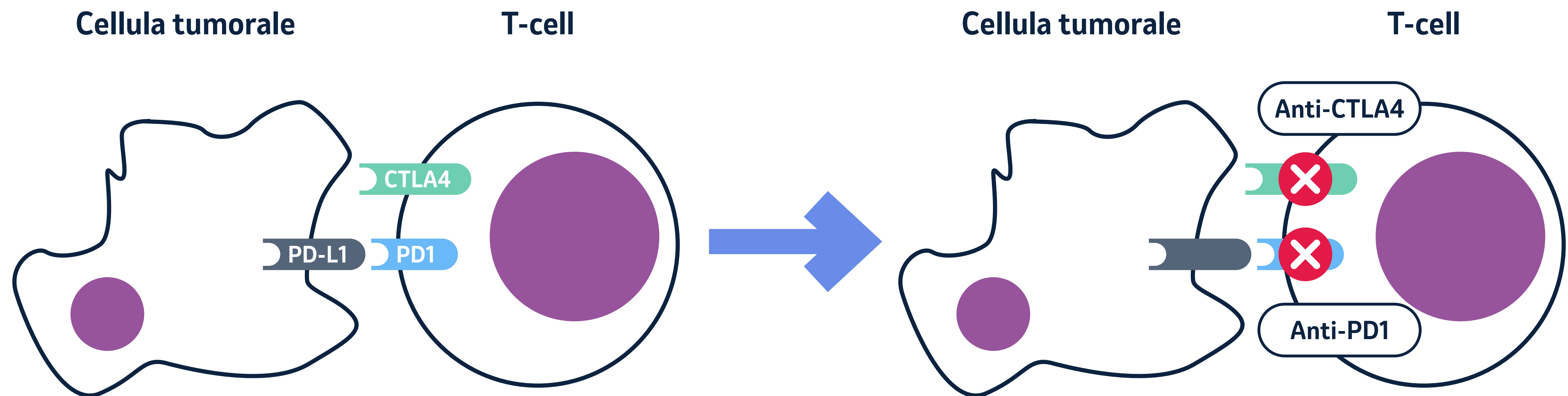
Target therapy



P Fosforilazione

Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T, The Systemic Treatment of Melanoma: The Place of Immune Checkpoint Inhibitors and the Suppression of Intracellular Signal Transduction; Dtsch Arztebl Int 2019.

Immunoterapia



Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T, The Systemic Treatment of Melanoma: The Place of Immune Checkpoint Inhibitors and the Suppression of Intracellular Signal Transduction; Dtsch Arztebl Int 2019.

Se la biopsia del linfonodo sentinella è negativa?



SCOPRI >

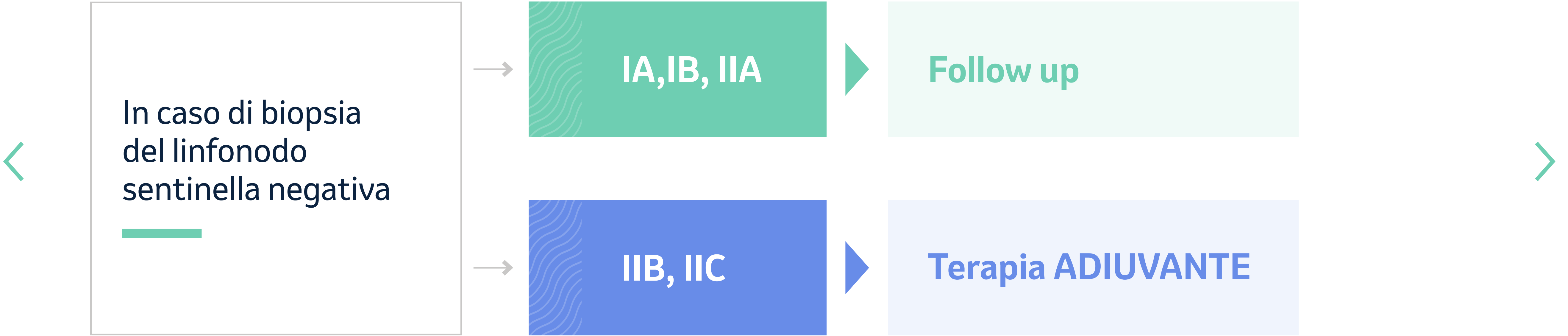
SIDeMaST

Società Italiana di Dermatologia
e Malattie Sessualmente Trasmesse

<input type="radio"/>	Referto istopatologico	Biopsia linfonodo sentinella	Stadiazione	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Prognosi	Follow up		
-----------------------	------------------------	------------------------------	-------------	------------------	-------------------------	----------	-----------	--	--

-
-

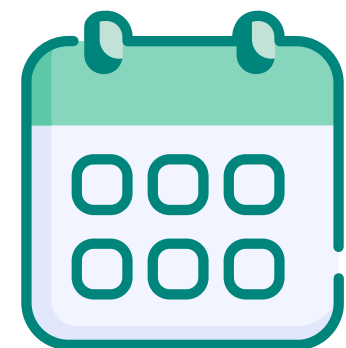
Biopsia del linfonodo sentinella negativa



Amaral T. et al, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of oncology 2024.
Linee Guida melanoma AIOM, aggiornate ad agosto 2023.

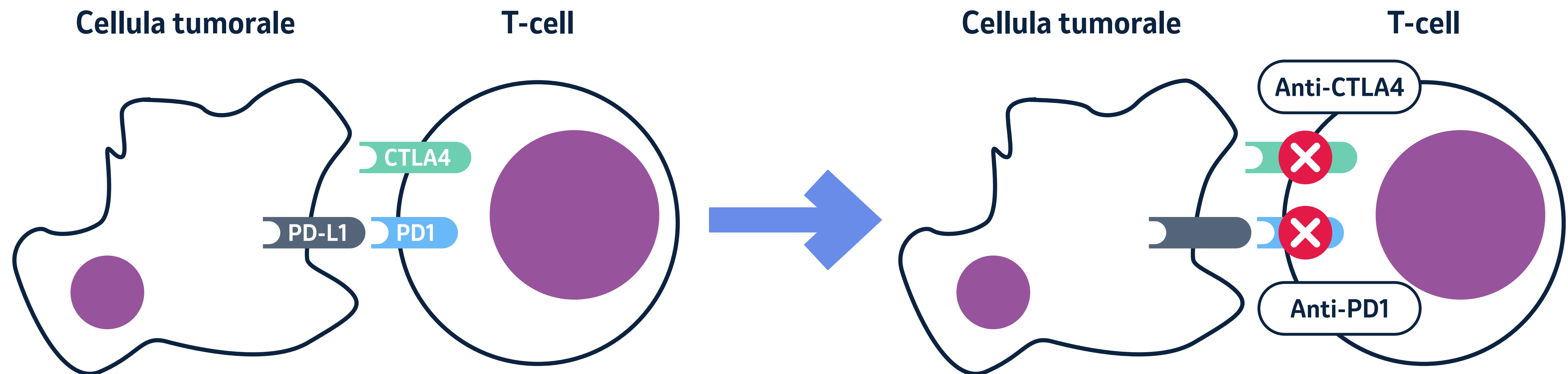


Immunoterapia: meccanismo d'azione



Negli stadi IIB e IIC la terapia deve essere iniziata entro 12 settimane dall'intervento
Terapia adiuvante: 1 anno

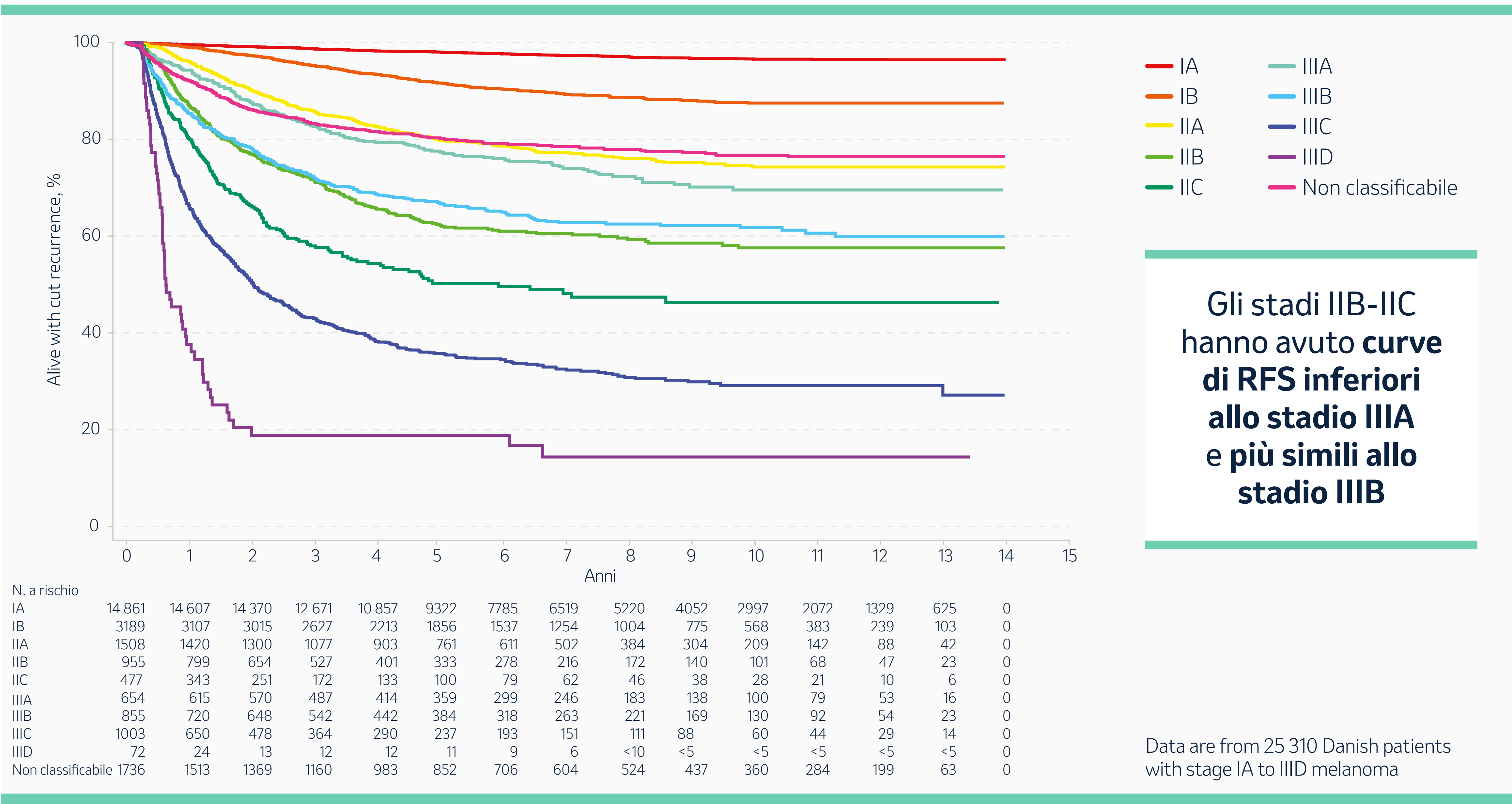
Immunoterapia



Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T, The Systemic Treatment of Melanoma: The Place of Immune Checkpoint Inhibitors and the Suppression of Intracellular Signal Transduction; Dtsch Arztebl Int 2019. Kirkwood et al, Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial, Nature Medicine 2023. Luke et al, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Lancet, 2022.

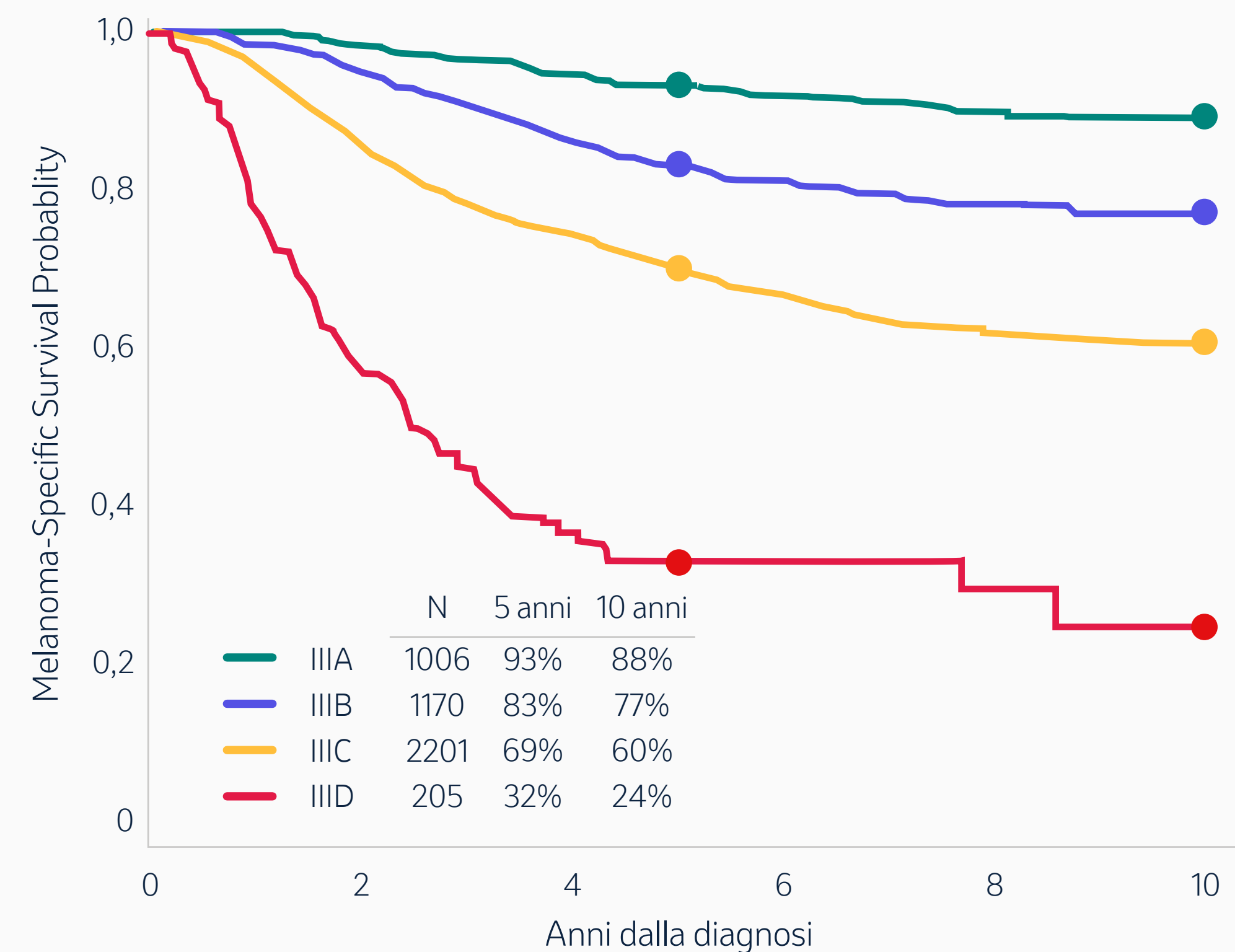
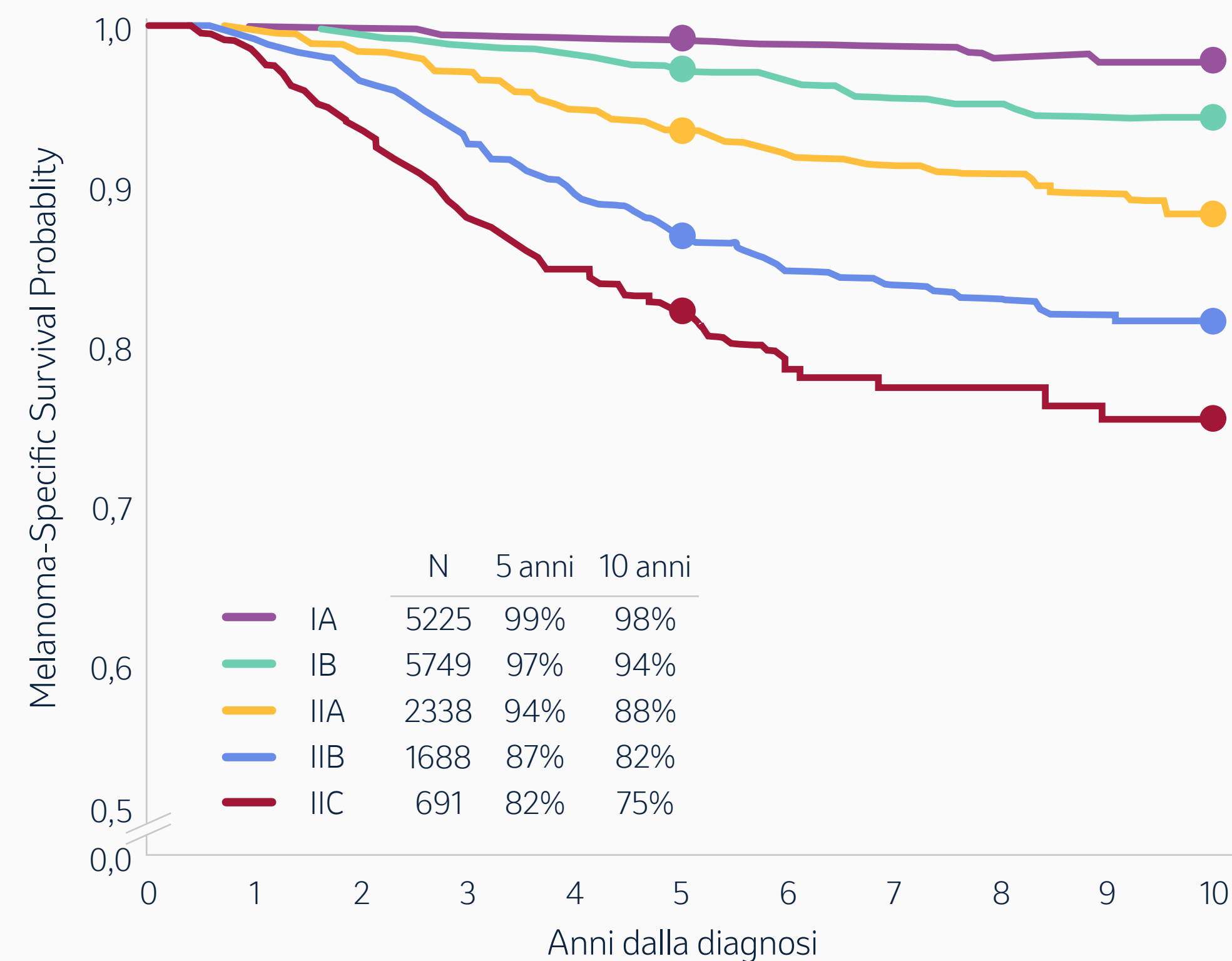


Melanoma-specific recurrence free survival per AJCC edizione 8°



Helvind NM, Brinch-Møller Weitemeyer M, Chakera AH, Hendel HW, Ellebæk E, Svane IM, Kjærskov MW, Bojesen S, Skyum H, Petersen SK, Bastholt L, Johansen C, Bidstrup PE, Hölmich LR. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021: A National Observational Cohort Study of 25 720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. JAMA Dermatol. 2023 Nov 1;159(11):1213-1222. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.3256. PMID: 37650576; PMCID: PMC10472263.

Prognosi dei diversi stadi del melanoma



MSS = melanoma-specific survival

Keung, E. Z. & Gershenwald, J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev. Anticancer Ther. 18, 775–784 (2018).



Linee guida SIdDeMaST per il follow up

Stadio	Follow up previsto
Stadio 0	TBSE + H&P annualmente (o ogni 6 mesi se ci sono nevi multipli o melanoma multiplo). Imaging non raccomandato
Stadio I	TBSE+P ogni sei mesi per 5 anni poi annualmente NBU ogni 6 mesi per 5 anni
Stadio II	<ul style="list-style-type: none">• IIA/IIB: TBSE+P ogni 4 mesi per 5 anni (3 visite all’anno) poi ogni 6 mesi per altri 5 anni• NBU + eco addome due volte l’anno (visita 1 e 3) per 5 anni poi annualmente per altri 5 anni• Ecografia cicatrice (opzionale)• Ct o Pet/Ct una volta l’anno per 5 anni (visita 2)• IIC: vedi stadio III
Stadio III	<ul style="list-style-type: none">• TBSE+P ogni 3 mesi (4 visite all’anno) per 5 anni poi ogni 6 mesi per 5 anni• NBU + eco addome ogni 6 mesi (visita 1 e visita 3) per 5 anni poi annualmente per altri 5 anni• Ecografia cicatrice (opzionale)• Ct or Pet/Ct ogni 6 mesi (visita 2 e visita 4) per 3 anni poi annualmente per altri 5 anni

H&P= storia e esame fisico con palpazione dei bacini linfatici: cicatrice chirurgica da melanoma e area circostante
TBSE+P= visita clinica e dermoscopica total body+palpazione dei linfonodi
NBU= ecografia dei linfonodi regionali

Argenziano G, Brancaccio G, Moscarella E, Dika E, Fagnoli M. C, Ferrara G, Longo C, Pellacani G, Peris, K, Pimpinelli N, Quaglino P, Rongioletti F, Simonacci M, Zalaudek I, Calzavarapinton P, (2020). Management of cutaneous melanoma: Comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia, 155(2), 126–145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06383-1>.



<input type="radio"/>	Referto istopatologico	Biopsia linfonodo sentinella	Stadiazione	Biopsia positiva	Biopsia negativa	Prognosi	Follow up		
-----------------------	------------------------	------------------------------	-------------	------------------	------------------	----------	-----------	---	---



Bibliografia

- Amaral T. et al, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of oncology 2024.
- Argenziano G, Brancaccio G, Moscarella E, Dika E, Fargnoli M. C, Ferrara G, Longo C, Pellacani G, Peris, K, Pimpinelli N, Quaglino P, Rongioletti F, Simonacci M, Zalaudek I, Calzavarapinton P, (2020). Management of cutaneous melanoma: Comparison of the leading international guidelines updated to the 8th American Joint Committee on Cancer staging system and workup proposal by the Italian Society of Dermatology. Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia, 155(2), 126–145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06383-1>.
- Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.
- Linee Guida melanoma AIOM, aggiornate ad agosto 2023.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutate melanoma. N Engl J Med. 2017; 377(19):1813-23.
- Kirkwood et al, Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial, Nature Medicine 2023.
- Helvind NM, Brinch-Møller Weitemeyer M, Chakera AH, Hendel HW, Ellebæk E, Svane IM, Kjærskov MW, Bojesen S, Skyum H, Petersen SK, Bastholt L, Johansen C, Bidstrup PE, Hölmich LR. Stage-Specific Risk of Recurrence and Death From Melanoma in Denmark, 2008-2021: A National Observational Cohort Study of 25 720 Patients With Stage IA to IV Melanoma. JAMA Dermatol. 2023 Nov 1;159(11):1213-1222. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.3256. PMID: 37650576; PMCID: PMC10472263.
- Luke et al, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Lancet, 2022.
- Alexander CJ van Akkooi et al, COLUMBUS-AD: Phase III Study of Adjuvant Encorafenib + Binimetinib in Resected Stage IIB/IIC BRAF V600-Mutated Melanoma, Future oncology 2023.
- Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T, The Systemic Treatment of Melanoma: The Place of Immune Checkpoint Inhibitors and the Suppression of Intracellular Signal Transduction; Dtsch Arztebl Int 2019.