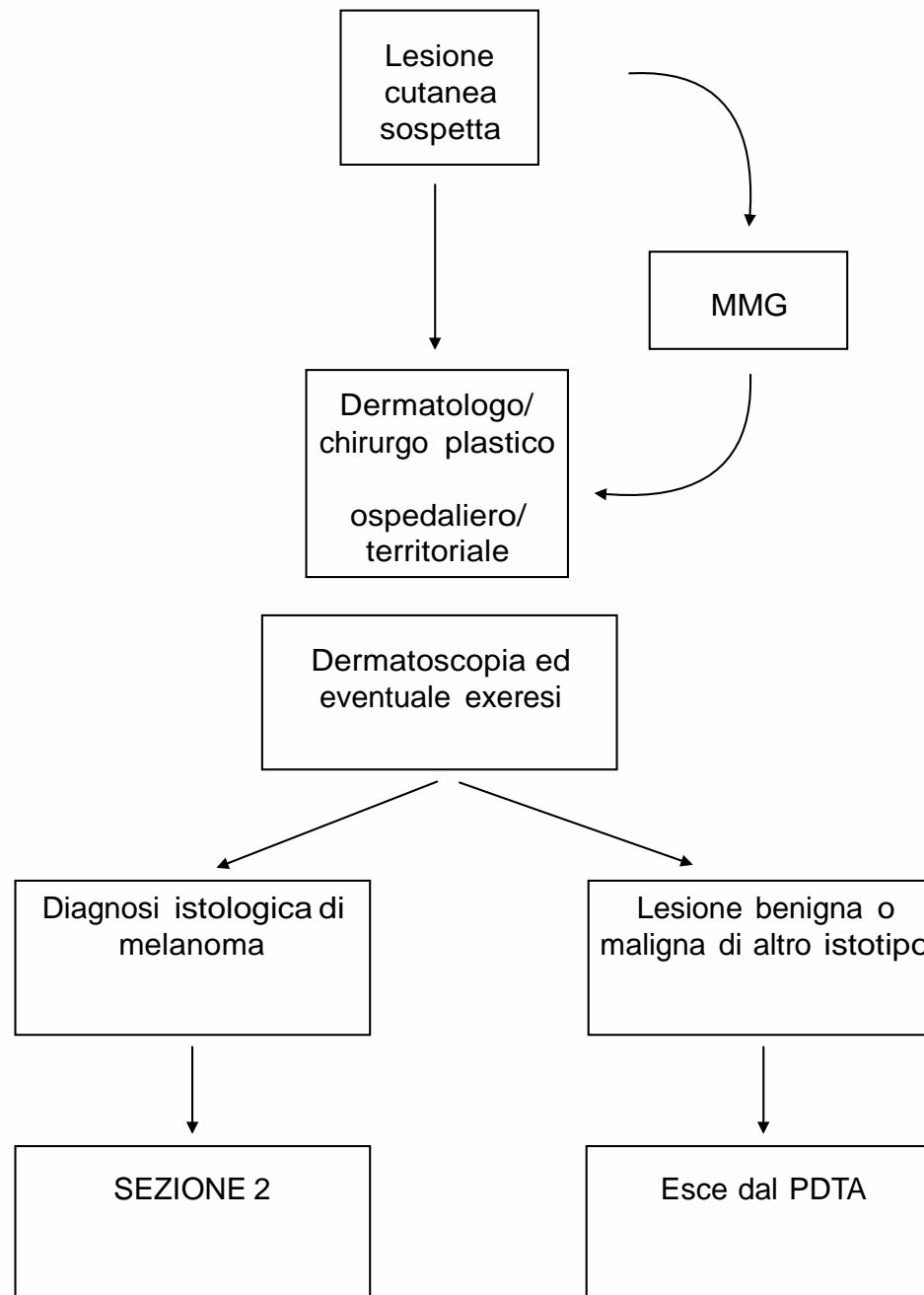
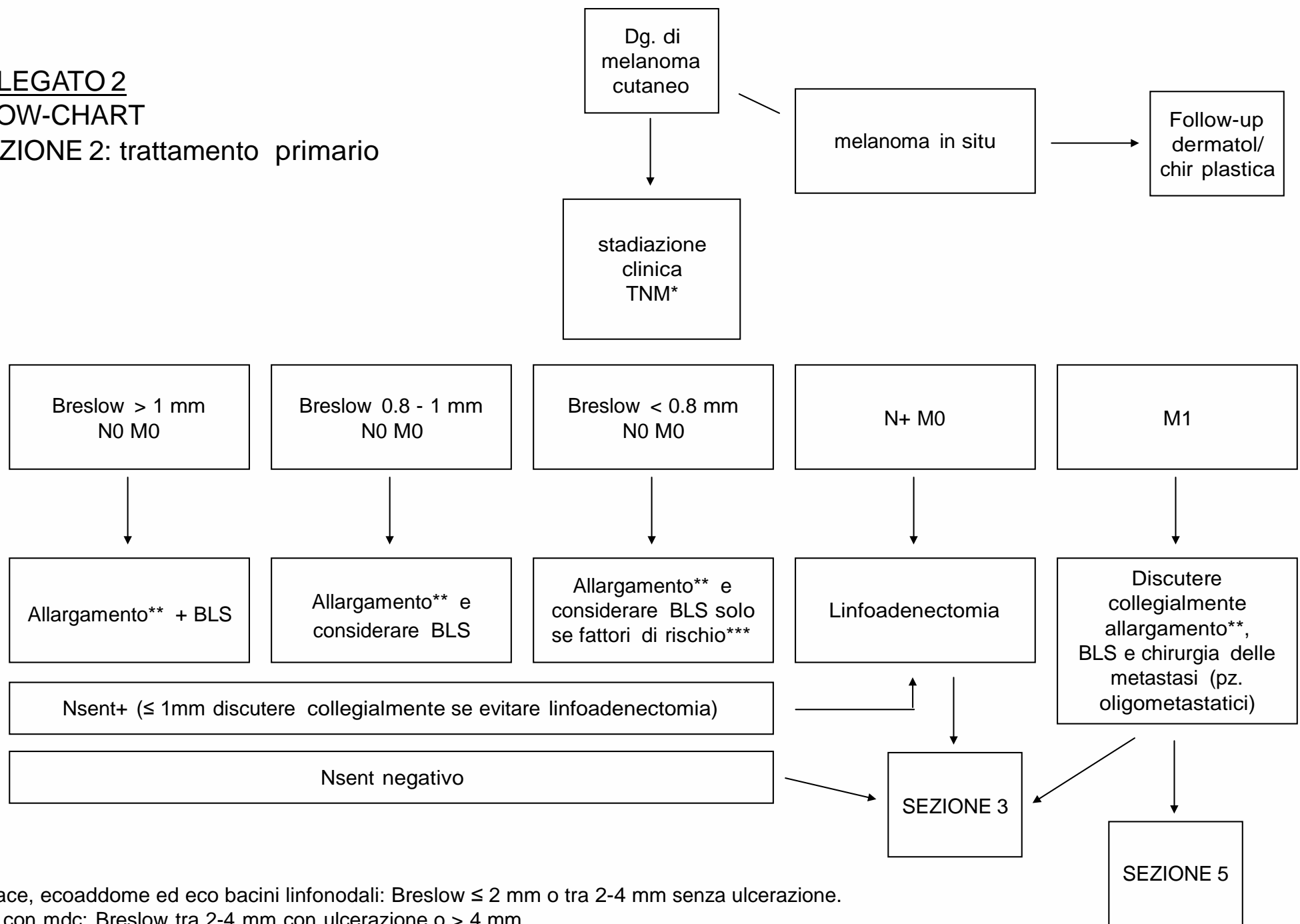


ALLEGATO 1
FLOW-CHART
SEZIONE 1: diagnosi



ALLEGATO 2 FLOW-CHART

SEZIONE 2: trattamento primario



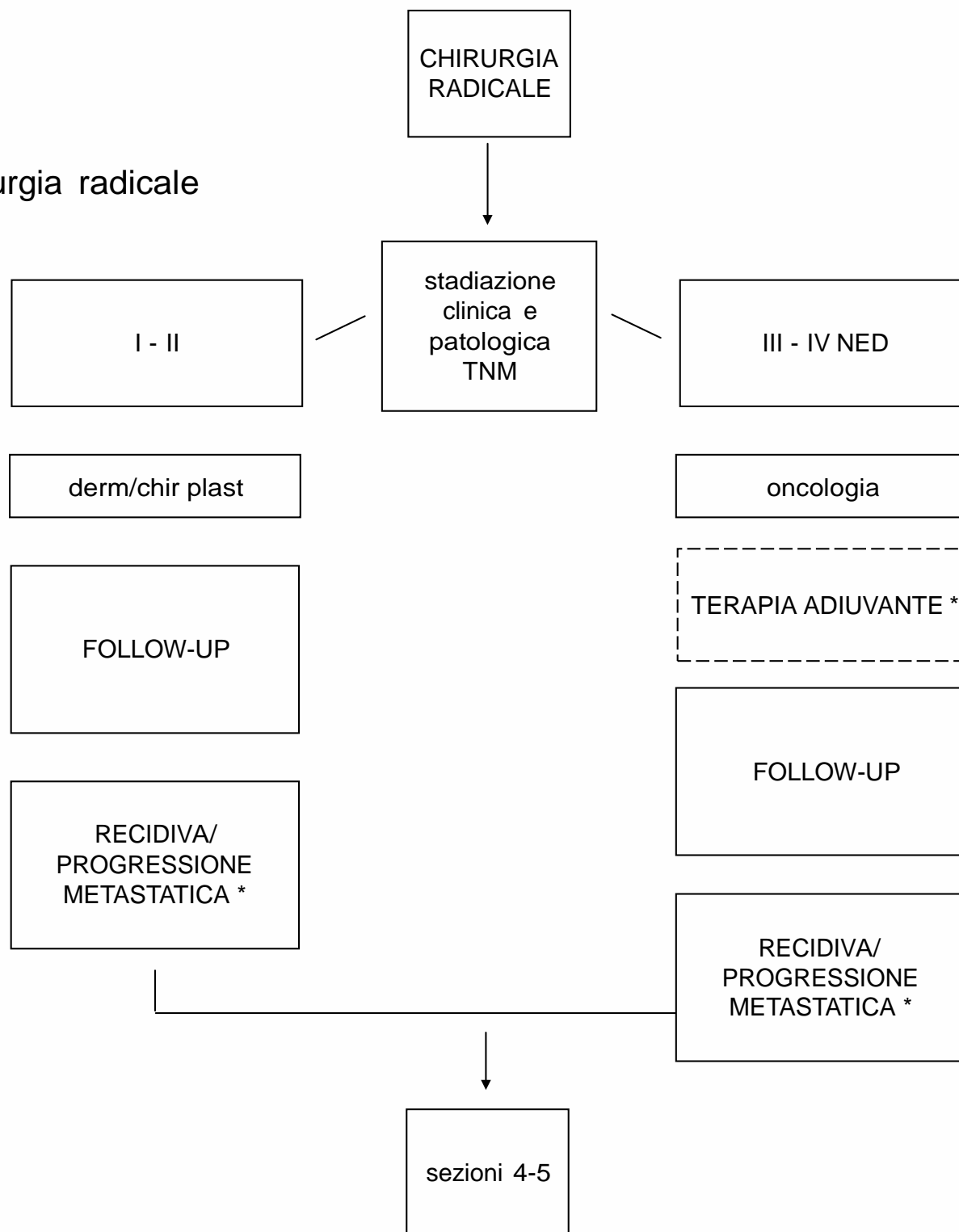
* Rx torace, ecoaddome ed eco bacini linfonodali: Breslow ≤ 2 mm o tra 2-4 mm senza ulcerazione.
TC TB con mdc: Breslow tra 2-4 mm con ulcerazione o > 4 mm.

** Margini 0.5 cm per melanoma in situ; 1 cm per Breslow ≤ 2 mm; 2 cm per Breslow > 2 mm.

*** Ulcerazione, mitosi ≥ di 2/mm², invasione vascolare e/o regressione estesa.

ALLEGATO 3
FLOW-CHART

SEZIONE 3: dopo chirurgia radicale



* discussione collegiale

ALLEGATO 4

STADIAZIONE TNM (1/2)

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow[^]</i>	<i>Ulcerazione</i>
T1 ≤ 1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente Presente
T1b	b: <0,8 mm 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
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulto (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

<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulto (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulto o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti
<i>Sede</i>	<i>Sede Anatomica</i>	<i>LDH</i>
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	
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

“*tumor burden*”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sottoclassificazione della categoria N.

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

^{^^}Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente”. Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto

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

ALLEGATO 4

STADIAZIONE TNM (2/2)

Stadio clinico

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

Stadio patologico

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

FOLLOW-UP stadio I - IIA - IIB

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D*	Nel melanoma in situ i pazienti dovrebbero eseguire una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio associata a visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IA <u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali 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 <u>Esami strumentali:</u> solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-6 mesi a giudizio del clinico per i primi due anni, 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 <u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace ed ecografia epatica (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IIB <u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, 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, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale <u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace (ogni 12 mesi); ecografia epatica (ogni 6 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico);	Positiva debole

* assenza di studi con adeguato livello di qualità.

ALLEGATO 5

FOLLOW-UP stadio IIC - III - IV NED

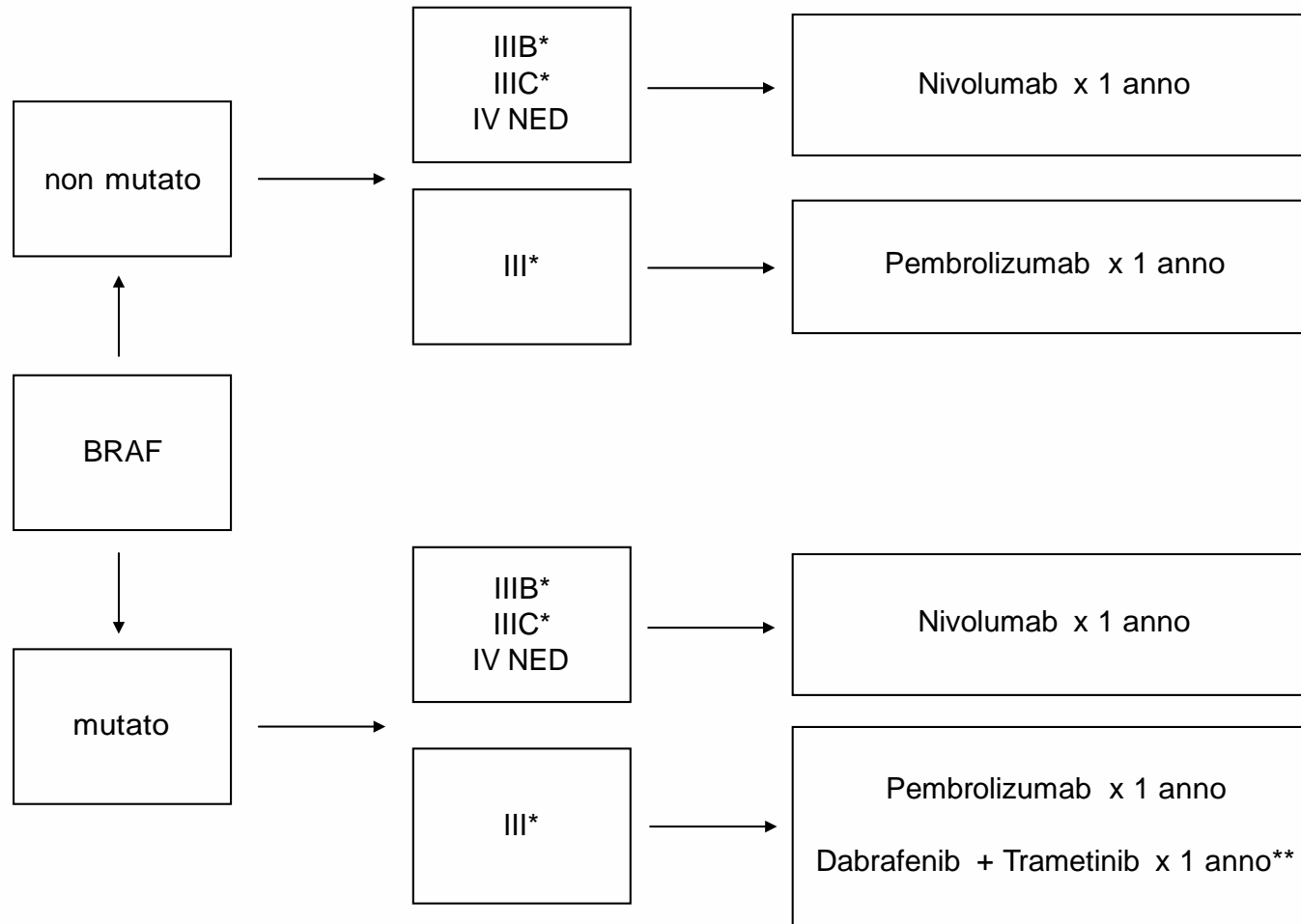
modificato da www.aiom.it

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D*	<p>Nel melanoma in stadio IIC-III</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, 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</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni)</u>: TAC o 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 ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).</p>	Positiva debole
D*	<p>Nel melanoma stadio IV NED</p> <p>programmare controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno; visita specialistica della cute annuale; TC TB o PET/TC ogni 3 -6 mesi (se PET/TC associare TC o RM encefalo).</p>	Positività debole

* assenza di studi con adeguato livello di qualità.

ALLEGATO 6

TERAPIA ADIUVANTE (1/2)



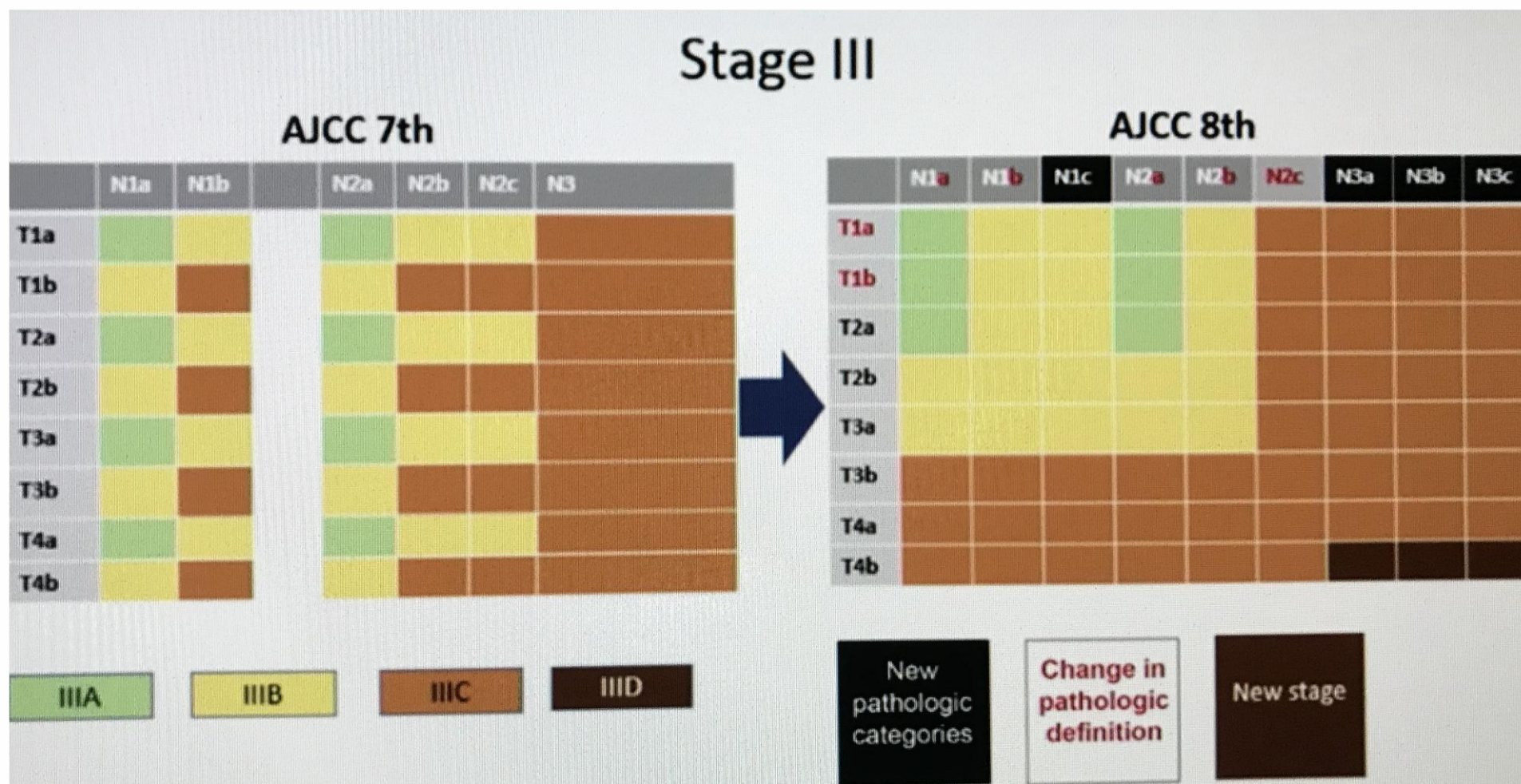
Allo stato attuale nivolumab, pembrolizumab e l'associazione dabrafenib + trametinib non hanno ancora ricevuto la rimborsabilità AIFA per il setting adiuvante.

* American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition

** In stadio IIIA solo metastasi linfonodali > 1 mm

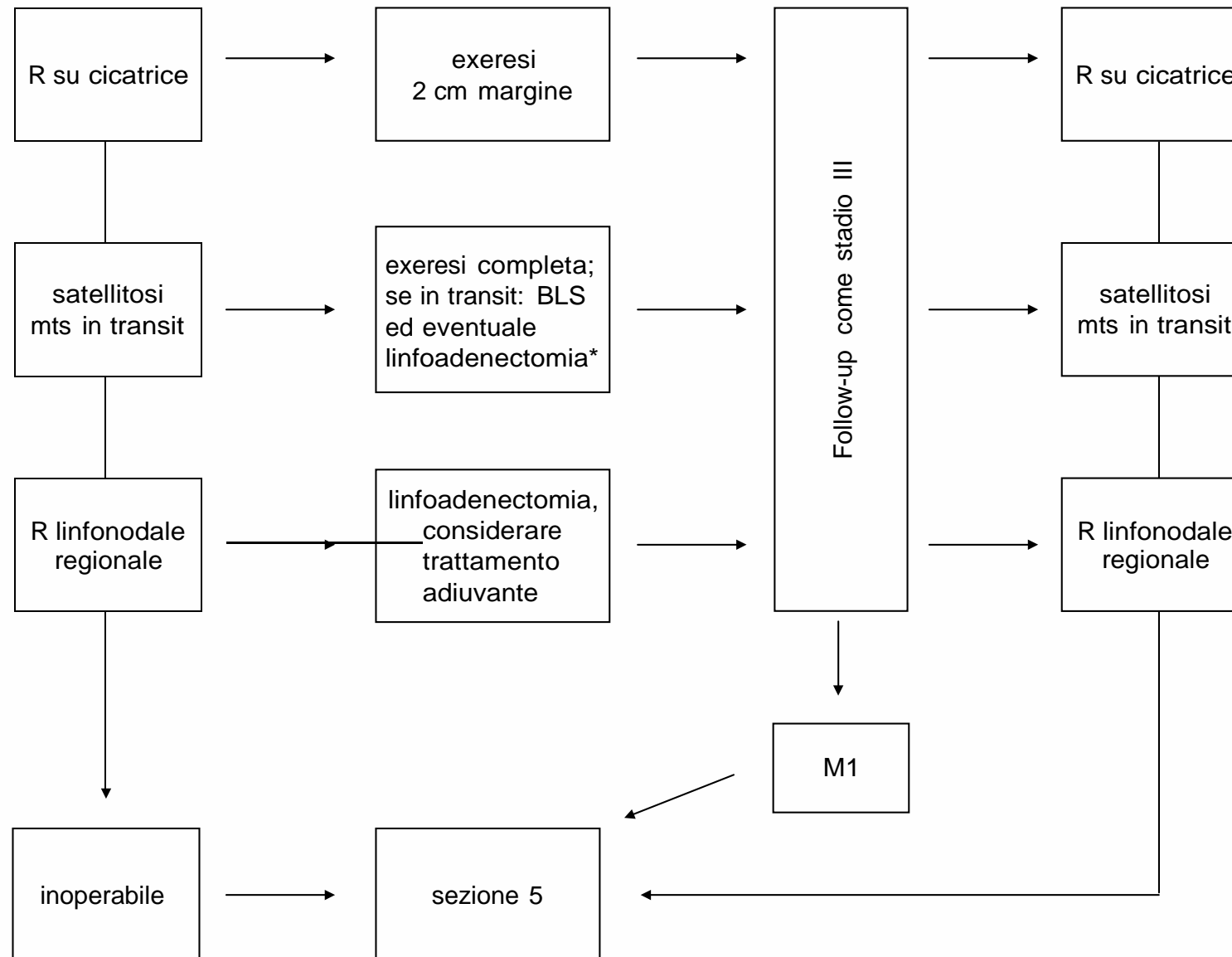
ALLEGATO 6

TERAPIA ADIUVANTE (2/2)



ALLEGATO 7
FLOW CHART
SEZIONE 4:

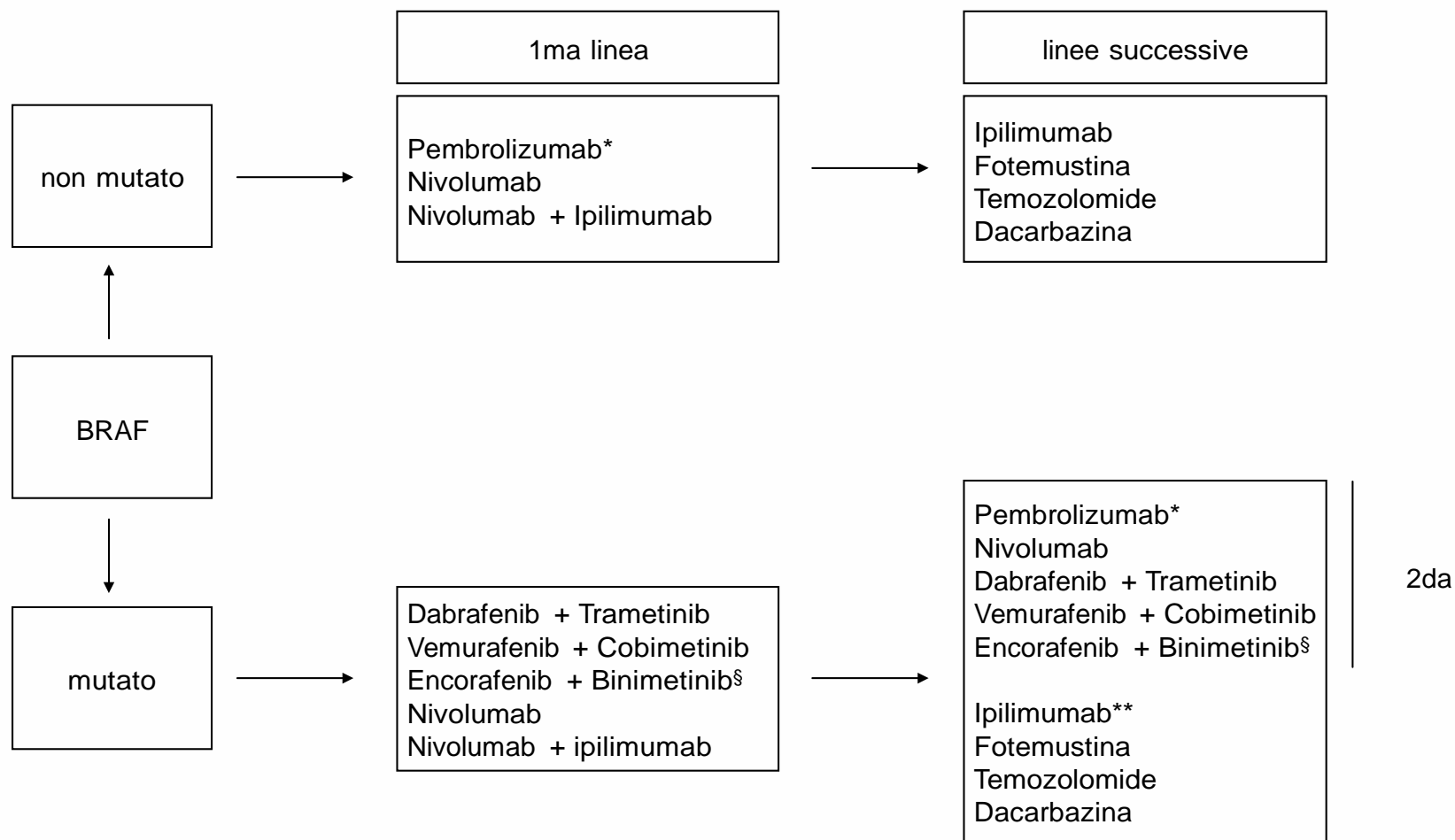
Recidiva locale su cicatrice, satellitosi e/o mts in transit, recidiva linfonodale (discussione collegiale)



* assenza di studi con adeguato livello di qualità.

ALLEGATO 8 FLOW CHART SEZIONE 5

Pz inoperabili o sottoposti a chir. non radicale, in recidiva o in PD metastatica_(discussione collegiale)



* nei pz in RC/RP/SD la durata del trattamento potrebbe fermarsi a 2 anni; alla PD questi pz potrebbero essere ritrattati con pembrolizumab

** anche in 2da linea se LDH < 2 UNL e basso carico con max 2 siti mts

§ Rimborsabilità non ancora approvata dall'AIFA.

Allo stato attuale dati meno consistenti sono disponibili in sottotipi molecolari di melanoma BRAF non mutato ma con altre mutazioni ad es. di RAS e c-KIT.

RT per il trattamento sintomatico delle mts, in particolare encefaliche ed ossee.

Eventuale denosumab per la prevenzione degli eventi scheletrici maggiori in pz con mts ossee.

ALLEGATO 9

Schemi di trattamento

ADIUVANTE:

- nivolumab (Opdivo®) 3 mg/Kg ev q 14 x 1 anno.
- dabrafenib (Tafinlar®) 150 mg x 2/die po + trametinib (Mekinist®) 2 mg/die po x 1 anno.
- pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg ev q21 x 18 somministrazioni (circa 1 anno).

MALATTIA AVANZATA:

- nivolumab: 240 mg ev q14 o 480 mg ev q28.
- nivolumab 1 mg/Kg ev + ipilimumab (Yervoy®) 3 mg/Kg ev q21 x 4 —> nivolumab 240 mg ev (a partire da 3 settimane dopo l'ultimo ciclo di associazione) q14 o 480 mg ev (a partire da 4 settimane dopo l'ultimo ciclo di associazione) q28.
- pembrolizumab: 2 mg/Kg ev q21.
- dabrafenib 150 mg x 2/die po + trametinib 2 mg/die po.
- vemurafenib (Zelboraf®) 960 mg x 2/die po continuativamente + cobimetinib (Cotellic®) 60 mg/die po 1-21 q28.
- encorafenib (Braftovi®) 450 mg/die po + binimetinib (Mektovi®) 45 mg x 2/die po.
- fotemustina: 100 mg/mq ev gg1,8,15; pausa di 5 settimane, quindi q21
- temozolamide: 200 mg/mq po gg 1-5 q28
- dacarbazina: 800 mg/mq ev q21

ALLEGATO 10

Acronimi

Classificazione TNM	Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore. Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi (T : estensione del tumore primitivo, N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali, M: assenza o presenza di metastasi a distanza); a ciascun parametro si associa un numero o un indicatore che ne specifica la situazione
BLS	Biopsia del Linfonodo Sentinella
IFN	Interferone
NED	No Evidence of Disease (nessuna evidenza di malattia)
RFS	Recurrence Free Survival (sopravvivenza libera da recidive)
RR	Response Rate (tasso di risposta)
OS	Overall Survival (sopravvivenza complessiva)
NSent+	Nella classificazione TNM, N positivo per positività del linfonodo sentinella