

## Linee guida per la diagnosi e il trattamento del melanoma

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Pierfrancesco Zampieri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Medico, U.O.C. di Dermatologia - Ospedale F. Tappeiner (Merano), Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Il melanoma è la quinta neoplasia maligna più comune nel Regno Unito con oltre 13.000 casi diagnosticati nel 2011 e la sua incidenza è in rapido aumento<sup>1</sup>. Nel Regno Unito esiste una certa variabilità nella pratica clinica, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo della dermoscopia e della fotografia, l'accessibilità alla biopsia del linfonodo sentinella, il dosaggio della vitamina D, le informazioni ai pazienti, le strategie di follow-up incluso l'utilizzo routinario di imaging. Gruppi di pazienti hanno riportato che ricevono informazioni inadeguate sulle possibili opzioni terapeutiche.

Questo articolo sintetizza le principali raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sulla diagnosi e il trattamento dei pazienti con melanoma<sup>2</sup>. Le raccomandazioni NICE sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza e l'opinione del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre. Anche se le raccomandazioni si applicano in particolare a setting assistenziali di secondo e terzo livello, in cui i pazienti con melanoma dovrebbero essere seguiti da team specialistici multidisciplinari, esse possono influenzare il trattamento dei pazienti anche a livello di cure primarie.

La stadiazione del melanoma è dettagliata e complessa e il sistema completo di stadiazione è disponibile online<sup>3</sup>. Le brevi annotazioni riportate sullo stadio del melanoma, utilizzate per rendere più chiaro il contesto della raccomandazione, potrebbero non essere complete.

### 1. Comunicazione e supporto

- Per aiutare le persone a prendere decisioni sulla propria salute, seguire le raccomandazioni su comunicazione e counseling della linee guida NICE sul miglioramento degli outcome nei pazienti con tumori della pelle, incluso il melanoma<sup>4</sup>. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa ad elevata da studi osservazionali e sull'esperienza e sull'opinione del GDG*]

### 2. Valutazione iniziale

- Esaminare tutte le lesioni cutanee pigmentate, inviate per valutazione o identificate durante il follow-up, attraverso la dermoscopia eseguita da specialisti esperti.

Non impiegare di routine la microscopia confocale né strumenti diagnostici assistiti dal computer. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata da studi diagnostici*]

- Per una lesione melanocitica clinicamente atipica, che alla prima valutazione non necessita di escissione, utilizzare la fotografia basale, preferibilmente dermoscopia. Utilizzare la stessa tecnica per rivalutare l'aspetto clinico della lesione a tre mesi dalla prima valutazione, per individuare segni precoci di melanoma. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa e moderata da studi diagnostici*]

### 3. Prelievo di campioni istologici per i test genetici

Considerata l'attuale disponibilità di trattamenti efficaci per pazienti con malattia metastatica, hanno assunto una crescente importanza i test genetici su campioni istologici, finalizzati a identificare mutazioni (es. BRAF) predittive della risposta terapeutica. Ai pazienti candidati alla terapia sistemica:

- Prescrivere test genetici utilizzando un campione di tessuto di melanoma secondario (metastatico) o di melanoma primitivo, se il campione secondario non è disponibile o è di cellularità inadeguata. [*Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a elevata da studi diagnostici*]
- Non prescrivere, al di fuori di una sperimentazione clinica, test genetici per gli stadi IA-IIB del melanoma primitivo alla presentazione (spessore  $\leq 4$  mm con ulcerazione o  $>4$  mm di spessore, senza ulcerazione, senza diffusione).
- Per il melanoma primitivo in stadio IIC ( $>4$  mm di spessore)

**Citazione.** Cartabellotta A, Zampieri P. Linee guida per la diagnosi e il trattamento del melanoma. Evidence 2015;7(10): e1000122.

**Publicato** 23 ottobre 2015

**Copyright.** © 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

sore, senza diffusione, ulcerato), prendere in considerazione i test genetici.

- Per il melanoma primitivo in stadio III (diffusione ai linfonodi o dei vasi linfatici cutanei o sottocutanei afferenti a quei linfonodi, metastasi “in transit”) prendere in considerazione i test genetici su tessuto metastatico. Se il materiale disponibile è insufficiente, può essere necessario eseguire i test genetici sul tumore primitivo.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 4. Trattamento del deficit di vitamina D

Molti pazienti con melanoma, al momento della diagnosi presentano una carenza di vitamina D, ma generalmente vengono invitati ad evitare l'esposizione al sole per ridurre il rischio di ulteriori melanomi. Considerata l'importanza della vitamina D, in particolare per le ossa, dovrebbe essere evitata un'ulteriore riduzione dei livelli, ma al tempo stesso anche una supplementazione inappropriata.

- Misurare i livelli di vitamina D al momento della diagnosi in tutti i pazienti con melanoma.
- Ai pazienti con livelli di vitamina D non ottimali consigliare l'integrazione e il monitoraggio in accordo con le linee guida NICE sulla vitamina D<sup>5</sup>.

*[Raccomandazioni basate su evidenza di qualità da moderata a/ molto bassa da studi osservazionali]*

#### 5. Indagini per la stadiazione

Il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella – *sentinel lymph node biopsy* (SLNB) – è controverso e il suo utilizzo di routine è molto variabile. Considerato che non tutti i pazienti necessitano di test di imaging di routine al momento della diagnosi:

- Non prescrivere test di imaging o SLNB in pazienti con melanoma in stadio I con spessore di Breslow  $\leq 1$  mm.

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata da studi osservazionali e sull'esperienza e sull'opinione del GDG]*

- Considerare la SLNB come un test per la stadiazione, piuttosto che come una procedura terapeutica nei pazienti con melanoma in stadio IB-IIC, con spessore di Breslow  $>1$  mm e fornire informazioni dettagliate a voce e per iscritto sui possibili vantaggi e svantaggi (box 1). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata da studi osservazionali e su analisi di costo-efficacia]*

- Proporre la TAC per la stadiazione ai pazienti con melanoma in stadio IIC non sottoposti a SLNB, a pazienti con melanoma in stadio III (metastasi linfonodali o in transit) o con sospetto melanoma in stadio IV (metastasi a distanza). Includere una imaging cerebrale nei pazienti con sospetto melanoma in stadio IV. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Considerare la risonanza magnetica total body per bambini e giovani (età 0-24 anni) con melanoma in stadio III o con sospetto melanoma in stadio IV. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad elevata da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 6. Trattamento

##### 6.1. Stadio 0-I-II

Riguardo i margini di escissione:

- Considerare un margine clinico  $\geq 0,5$  cm per escissioni di melanoma in stadio 0 (in situ), ma se l'escissione non raggiunge un margine istologico adeguato discutere l'ulteriore gestione con il team multidisciplinare specializzato. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa da studi randomizzati]*

#### Box 1. Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB): vantaggi e svantaggi

##### Vantaggi

- La SLNB permette di diagnosticare una diffusione della neoplasia ai linfonodi ed è più accurata dell'ecografia per identificare metastasi linfonodali molto piccole.
- La SLNB ha valore prognostico: ad esempio, tra i pazienti con melanoma primario di spessore 1-4 mm, entro dieci anni il tasso di mortalità è di circa il 10% se la SLNB è negativa e del 30% se è positiva.
- Soggetti sottoposti a SLNB possono essere arruolati in trial clinici che valutano l'efficacia di nuove terapie per il melanoma, che spesso escludono i pazienti che non hanno effettuato la SLNB.

##### Svantaggi

- Non ci sono evidenze di buona qualità che dimostrano una maggiore sopravvivenza nei pazienti che hanno effettuato la SLNB, rispetto a quelli che non l'hanno fatta.
- I risultati devono essere interpretati con prudenza: circa il 3% dei pazienti con SLNB negativa svilupperanno una recidiva nello stesso gruppo di linfonodi.
- La SLNB richiede l'anestesia generale e può determinare complicanze: trombosi venosa profonda, sieromi o infezioni della ferita nel 4-10% dei pazienti.

- Eseguire l'escissione con un margine clinico  $\geq 1$  cm nei pazienti con melanoma in stadio I (spessore  $\leq 2$  mm) e  $\geq 2$  cm per pazienti con melanoma in stadio II (spessore 1.01-2 mm se ulcerato, o spessore  $>2$  mm). [Raccomandazione basata su evidenze di qualità bassa da trial randomizzati]

### 6.2. Stadio III: diffusione ai linfonodi o metastasi in-transit

La gestione dei linfonodi coinvolti – identificati mediante SLNB, test di imaging o esame clinico – è controversa, determinando variabilità della pratica clinica.

- Considerare la linfadenectomia radicale (rimozione dei linfonodi locali residui) nei pazienti in cui la SLNB evidenzia micrometastasi e offrire loro informazioni dettagliate, verbali e scritte, sui possibili vantaggi e svantaggi (box 2). [Raccomandazione basata su evidenza di qualità molto bassa da studi osservazionali]

- Proporre la dissezione linfonodale terapeutica nei pazienti con melanoma in stadio IIIB-IIIC, linfonodi palpabili o invasione linfonodale rilevata mediante test di imaging. [Raccomandazione basata su evidenza di qualità molto bassa da studi osservazionali]

- Non proporre la radioterapia adiuvante a pazienti con malattia in stadio IIIA o per quelli con melanoma in stadio IIIB o IIIC, a meno che la riduzione del rischio di recidiva locale sia superiore al rischio di gravi effetti avversi. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali]

### 6.3. Stadio IV (metastasi a distanza)

Molti pazienti con metastasi saranno trattati con una terapia target in linea con le linee guida NICE su dabrafenib, ipilimumab e vemurafenib<sup>6-9</sup>. Tuttavia, alcune situazioni richiedono soluzioni diverse:

- Per il trattamento di pazienti con oligometastasi (metastasi di entità limitata, per le quali è possibile procedere con ablazione o chirurgia) far riferimento al team multidisciplinare specializzato in tumori cutanei, per le raccomandazioni sulla stadiazione e la terapia. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali]

*mandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali]*

- Considerare il trattamento chirurgico o altri trattamenti ablativi (comprese radioterapia stereotassica o radioembolizzazione) per prevenire e controllare i sintomi, consultando team multidisciplinari specializzati in relazione alla sede (es. cervello o ossa). [Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali]

- Discutere con il team multidisciplinare specializzato in tumori cutanei il trattamento di pazienti con melanoma e metastasi cerebrali. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Inviare i pazienti con melanoma e metastasi cerebrali, che potrebbero essere eleggibili per la chirurgia o la radioterapia stereotassica, a team multidisciplinari specializzati sui tumori cerebrali e del sistema nervoso centrale per la decisione sul trattamento. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

La chemioterapia citotossica può essere indicata per i pazienti non eleggibili alle terapie sistemiche target:

- Considerare la dacarbazina nei pazienti con melanoma metastatico in stadio IV, se l'immunoterapia o la terapia target non sono indicate. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta o da trial randomizzati e su analisi di costo-efficacia]

- Non proporre ulteriore chemioterapia citotossica per melanoma metastatico in stadio IV ai pazienti precedentemente trattati con dacarbazina, se non nell'ambito di un trial clinico. [Raccomandazione basata su evidenza di qualità elevata da trial randomizzati]

### 7. Follow-up dopo il trattamento

- Tutte le strategie locali di follow-up dovrebbero essere finalizzate a rinforzare i consigli sull'autovalutazione (di cute e linfonodi) e a promuovere la salute dei pazienti con melanoma e delle loro famiglie, prevedendo informazioni sull'esposizione al sole, per evitare la deplezione di vitamina D (in linea con la linea guida NICE sulla

#### Box 2. Linfadenectomia radicale: vantaggi e svantaggi

##### Vantaggi

- La rimozione dei linfonodi prima dell'invasione neoplastica riduce la probabilità di recidiva del tumore nella stessa parte del corpo.
- L'intervento è meno complesso e più sicuro della rimozione dei linfonodi residui successivamente invasi dal tumore.
- I soggetti sottoposti a questo intervento possono essere arruolati in trial clinici che valutano l'efficacia di nuove terapie; questi studi spesso escludono i soggetti che non hanno effettuato la linfadenectomia radicale.

##### Svantaggi

- I pazienti possono sviluppare linfedema, più probabile se l'intervento è all'inguine, meno probabile se è alla testa e al collo.
- 4 su 5 pazienti non svilupperanno il tumore nei linfonodi residui: pertanto è possibile che l'intervento sia inutile.
- Non vi sono evidenze consistenti del fatto che la linfadenectomia radicale aumenti la sopravvivenza.
- Qualsiasi intervento può causare complicanze.

vitamina D)<sup>5</sup> e programmi per la cessazione dal fumo. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Dimettere i pazienti con melanoma in stadio 0 dopo la fine del trattamento. *[Raccomandazione basata su evidenza di qualità molto bassa da studi osservazionali, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per i pazienti con melanoma in stadio IA ( $\leq 1$  mm di spessore, senza diffusione né ulcerazione né mitosi), considerare un follow-up della durata di 12 mesi con 2-4 visite di controllo. Non prescrivere di routine test di screening come parte del follow-up, comprese indagini radiologiche ed esami ematochimici. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per i pazienti con melanoma in stadio IB-IIB (di qualunque spessore se non ulcerato, di spessore  $\leq 4$  mm se ulcerato senza diffusione) o in stadio IIC (spessore  $>4$  mm, ulcerato senza diffusione) con SLNB negativa, considerare un follow-up della durata di 5 anni con visite di controllo ogni 3 mesi per i primi tre anni dalla fine del trattamento, e ogni 6 mesi per i successivi due anni. Non prescrivere di routine test di screening come parte del follow-up, comprese indagini radiologiche ed esami ematochimici. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per i pazienti con melanoma in stadio IIC senza SLNB, oppure con melanoma in stadio III (coinvolgimento dei linfonodi), considerare un follow-up della durata di 5 anni con visite di controllo ogni 3 mesi per i primi tre anni dalla fine del trattamento e ogni 6 mesi per i successivi due anni. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali, su analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per i pazienti con melanoma in stadio IIC senza SLNB, oppure con melanoma in stadio III eleggibili per terapia

sistemica a seguito di riscontro precoce di metastasi, considerare la sorveglianza mediante test di imaging come parte del follow-up, nell'ambito di un trial clinico sul valore della diagnostica per immagini regolarmente eseguita, oppure se c'è la disponibilità di effettuare un follow-up radiologico ogni sei mesi per tre anni. Discutere con il paziente i possibili vantaggi e svantaggi del follow-up radiologico (box 3). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali, su analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per i pazienti con melanoma in stadio IV (metastasi a distanza) definire un follow-up personalizzato. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 8. Potenziali ostacoli all'implementazione

La dermoscopia non viene utilizzata di routine in tutte le strutture in cui si valutano le lesioni pigmentate, pertanto occorre acquistare l'attrezzatura e formare il personale. La vitamina D viene raramente misurata e non vi sono certezze sulle migliori modalità per gestirne i livelli subottimali. La linea guida del *Scientific Advisory Committee on Nutrition* in corso di pubblicazione<sup>10</sup>, sarà di aiuto. Non tutti i team multidisciplinari specializzati prescrivono la SLNB e quando lo fanno non sempre permettono di scegliere se eseguirla o meno. In entrambi i casi occorre modificare la pratica, sia nel modo in cui questa opzione viene discussa con i pazienti, sia nella sua reale erogazione dove oggi non è disponibile.

## 9. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato le seguenti priorità per la ricerca futura:

- Nei pazienti con lesioni spitzoidi atipiche, qual è l'efficacia dell'ibridazione a fluorescenza in situ (FISH), dell'ibridazione genomica comparativa e del test per individuare mutazioni dei driver, rispetto al solo esame istopatologico, nel predire la sopravvivenza specifica per la malattia?

### Box 3: Follow-up radiologico: vantaggi e svantaggi

#### Vantaggi

- La diagnosi precoce di recidiva può permettere ai pazienti di essere trattati con farmaci come gli immunoterapici, prima di quanto accadrebbe, con conseguente miglioramento degli outcome.
- Alcuni pazienti trovano rassicurante eseguire periodicamente il test.

#### Svantaggi

- Non ci sono evidenze che il trattamento precoce della recidiva di melanoma migliori gli outcome.
- Eseguire indagini regolari può generare ansia in alcuni pazienti e la maggior parte di loro non avrà alcuna recidiva.
- Regolari indagini radiologiche aumentano l'esposizione alle radiazioni, con conseguente aumento del rischio di ulteriori tumori: ad esempio, la Rx torace è associata ad un lieve aumento del rischio di carcinoma tiroideo.
- Indagini radiologiche del cranio e del collo sono associate a un lieve aumento del rischio di cataratta.
- Possono essere identificate anomalie clinicamente irrilevanti che richiedono ulteriori test, con conseguente generazione di ansia fino al chiarimento del quadro, *overdiagnosis* e *overtreatment*.

- Nei pazienti con lentigo maligna (stadio 0 su cute foto-danneggiata, di solito al volto), qual è l'efficacia della chirurgia micrografica di Mohs, a fronte dell'escissione con un margine clinico di 0,5 cm, nel prevenire la recidiva locale a cinque anni, istologicamente confermata?
- Nei pazienti trattati per stadi di melanoma ad alto rischio II e III, la regolare sorveglianza mediante diagnostica per immagini riduce la mortalità tumore-specifica, rispetto al solo follow-up clinico?
- Nei pazienti con melanoma stadio I-III, i supplementi di vitamina D aumentano la sopravvivenza?
- Nei pazienti con diagnosi di melanoma, la terapia farmacologica di condizioni concomitanti riduce la mortalità tumore-specifica?

Health England, 22 July 2015. Disponibile a: <https://www.gov.uk/government/consultations/consultation-on-draft-sacn-vitamin-d-and-health-report>. Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Intelligence Network. Mortality, incidence and gender—malignant melanoma. Disponibile a: [www.ncin.org.uk/publications/data\\_briefings/mortality\\_incidence\\_and\\_gender\\_malignant\\_melanoma](http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/mortality_incidence_and_gender_malignant_melanoma). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma—assessment and management. July 2015. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng14](http://www.nice.org.uk/guidance/ng14). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
3. American Joint Committee on Cancer. Melanoma of the skin staging. 7th ed. 2009. Disponibile a: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/Melanoma-Small.pdf>. Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma (update) May, 2010. Disponibile a: <http://www.nice.org.uk/guidance/csgstim/evidence/improving-outcomes-for-people-with-skin-tumours-including-melanoma-update-the-management-of-low-risk-basal-cell-carcinomas-in-the-community-2010-partial-guidance-update2>. Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups. November, 2014. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ph56](http://www.nice.org.uk/guidance/ph56). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. October, 2014. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ta321](http://www.nice.org.uk/guidance/ta321). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. December, 2012. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ta268](http://www.nice.org.uk/guidance/ta268). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. July, 2014. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ta319](http://www.nice.org.uk/guidance/ta319). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. December, 2012. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ta269](http://www.nice.org.uk/guidance/ta269). Ultimo accesso: 23 ottobre 2015.
10. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Consultation on draft SACN Vitamin D and Health report. Public