



## **PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI SU MELANOMA E TUMORI GINECOLOGICI**

### **Allegato A-B**

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 02 del 21/01/2020



**Regione Toscana**



**Servizio  
Sanitario  
della  
Toscana**

Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC  
Dr. Mario Cecchi

Segretario dell'OTGC  
Dr.ssa Maria Teresa Mechì

Supporto amministrativo:  
Stefania Della Luna  
Giuseppina Agata Stella



## Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Melanoma

## **Elenco Gruppo di lavoro per definizione PDTA Melanoma**

Coordinatore dr. Lorenzo Borgognoni

Nome	Cognome	Disciplina
Chiara	Anichini	Anatomia Patologica
Andrea	Antonuzzo	Oncologia
Maria	Astorino	Oncologia
Giovanni	Bagnoni	Dermatologia
Francesca	Becherini	Anatomia Patologica
Mauro	Bellini	Dermatologia
Manrico	Bosio	Radioterapia
Lorenzo	Borgognoni	Chirurgia Plastica
Luca	Brandini	Dermatologia
Simona	Bursi	Oncologia
Adele	Caldarella	Epidemiologia
Antonio	Castelli	Dermatologia
Andrea	Cavazzana	Anatomia Patologica
Roberto	Cecchi	Dermatologia
Alessandra	Chiarugi	Dermatologia
Cristina	Chiarugi	Chirurgia Plastica
Emanuele	Cigna	Chirurgia Plastica
Elisa	Cinotti	Dermatologia
Caterina	Congregati	Genetica
Vincenzo	De Giorgi	Dermatologia
Isacco	Desideri	Radioterapia
Valentina	Dini	Dermatologia
Laura	Doni	Oncologia
Fabrizio	Fanelli	Radiologia
AnnaMaria	Garofalo	Dermatologia
Pietro Giovanni	Gennari	Radioterapia
Francesca	Gensini	Genetica
Alberto	Ghilardi	Dermatologia
Cesare Iacopo	Giannini	Chirurgia Generale
Sabrina	Giusti	Oncologia
Barbara	Grilli Leonulli	Radioterapia
Luca	Grimaldi	Chirurgia Plastica
Maria Silvia	Guidetti	Dermatologia
Marco	Innocenti	Chirurgia Plastica
Giuseppina	Iovini	Radioterapia
Agata	Janowska	Dermatologia
Piero	Lippolis	Chirurgia Generale
Barbara	Loggini	Anatomia Patologica
Fulvio	Lorenzetti	Chirurgia Plastica
Michele	Maio	Oncologia
Michele	Malventi	Radiologia
Giampiero	Manca	Medicina Nucleare
Riccardo	Marconcini	Oncologia
Franco	Marsili	Dermatologia
Daniela	Massi	Anatomia Patologica
Nicola	Mazzuca	Medicina Nucleare
Silvia	Moretti	Dermatologia

Paolo	Nardini	Dermatologia
Fabiola	Paiar	Radioterapia
Giovanni Maria	Palleschi	Dermatologia
Francesco	Pasqualetti	Radioterapia
Michele	Pellegrino	Dermatologia
Nicola	Pimpinelli	Dermatologia
Maria Simona	Pino	Oncologia
Angela	Pucci	Anatomia Patologica
Andrea	Rampini	Radioterapia
Pietro	Rubegni	Dermatologia
Elisa	Sensi	Anatomia Patologica
Serena	Sestini	Dermatologia
Riccardo	Sirna	Dermatologia
Franca	Taviti	Dermatologia
Benedetta	Toschi	Genetica
Luca	Vaggelli	Medico Nucleare
Paolo	Viacava	Patologia
Maurizio	Viti	Chirurgia Generale
Marco	Zappa	Epidemiologia

## **Indice**

1. Introduzione
2. Epidemiologia
3. Prevenzione
  - 3.1 Prevenzione primaria
  - 3.2 Prevenzione secondaria
4. Diagrammi di flusso
  - 4.1 Flow-chart I: Lesione cutanea sospetta
  - 4.2 Flow-chart II: Melanoma primitivo
  - 4.3 Flow- chart III: Metastasi linfonodali
  - 4.4 Flow-chart IV: Metastasi in transit
  - 4.5 Flow- chart V: Metastasi a distanza
5. Diagnosi
  - 5.1 Biopsia escisionale
  - 5.2 Esame istologico
    - 5.2.1 Esame macroscopico e campionamento
    - 5.2.2 Diagnosi istopatologica
    - 5.2.3 Referto istopatologico
    - 5.2.4 Second opinion
    - 5.2.5 Indagini molecolari
6. Stadiazione
  - 6.1 Stadio clinico (cTNM)
  - 6.2 Stadio patologico (pTNM)
7. Discussione multidisciplinare
8. Terapia
  - 8.1 Terapia chirurgica
    - 8.1.1 Margini di escissione
    - 8.1.2 Biopsia del linfonodo sentinella
    - 8.1.3 Linfoadenectomia
    - 8.1.4 Trattamento delle metastasi in transit
    - 8.1.5 Chirurgia del IV stadio

- 8.2 Terapia medica
    - 8.2.1 Terapia adiuvante
    - 8.2.2 Terapia del melanoma metastatico
  - 8.3 Radioterapia
- 9. Follow-up
  - 10. Indicatori
  - 11. Bibliografia

## **1. Introduzione**

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per il melanoma nasce con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, la terapia e l'assistenza dei pazienti affetti da tale neoplasia e rappresenta uno strumento di clinical governance che attraverso un approccio per processi definisce gli obiettivi, i ruoli, i percorsi e gli ambiti di intervento.

Il PDTA aiuta a migliorare la qualità, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate, riducendo la variabilità clinica; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del paziente; utilizza in modo congruo le risorse; offre garanzie e semplificazioni al paziente e un percorso organizzato [1].

Il PDTA regionale per il melanoma si sviluppa nel contesto del modello toscano della rete oncologica a seguito della delibera regionale di istituzione delle Melanoma & Skin Cancer Unit e di riordino della rete oncologica (DGR 268 del 20.03.2017), tenendo in considerazione sia l'importanza della valutazione specialistica che l'approccio multidisciplinare.

La misura delle attività definite nel PDTA consente di valutare la congruità del PDTA stesso rispetto agli obiettivi e di validare/aggiornare il documento stesso offrendo a tutti gli operatori interessati nel processo di diagnosi e cura, linee guida in indirizzo attendibili per la gestione del paziente, anche in rapporto alla diversa gravità della malattia. E' uno strumento basilare che, attraverso la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare, consente lo scambio di informazioni, identifica gli attori responsabili e i rispettivi ruoli all'interno del percorso di cura, definisce le attività da svolgere e gli indicatori di monitoraggio [1].

Condividere un percorso diagnostico terapeutico assistenziale non vuol dire perdere autonomia e flessibilità, bensì utilizzare uno strumento che supporti lo svolgimento dei compiti e che sia d'aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti.

I termini di "diagnostico", "terapeutico" e "assistenziale" consentono di affermare la prospettiva della presa in carico attiva e totale del paziente. Il PDTA per il melanoma vuole quindi definire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura che permetta una diagnosi precoce, di effettuare una valutazione multidimensionale e integrare gli interventi, garantisca l'appropriatezza delle prestazioni, migliori la qualità dell'assistenza e la presa in carico del paziente, gestisca correttamente la patologia riducendo le complicanze, offrendo equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale toscano, con una maggiore sostenibilità del sistema sanitario.

## **2. Epidemiologia**

Ormai da molti decenni stiamo assistendo ad un continuo incremento dei tassi di incidenza per il melanoma cutaneo, in particolare nei caucasici, con un incremento annuo del tasso di incidenza del 3-7%, dati che fanno del melanoma il tumore a più rapido incremento di incidenza nelle popolazioni di

razza bianca [2, 3].

Negli Stati Uniti il melanoma cutaneo è al 5° posto per incidenza tra tutti i tumori diagnosticati sia tra gli uomini che tra le donne [3]. Relativamente ai dati di prevalenza e' il 3° tumore tra gli uomini e il 5° tra le donne [4].

Il melanoma cutaneo in Europa è il 5° tumore diagnosticato tra le donne con circa 73.000 nuovi casi/anno e il 7° tra gli uomini con circa 70.000 nuovi casi/anno [5]. A questa patologia sono attribuiti in Europa circa 27.000 decessi l'anno [5].

In Italia si stima che ogni anno siano diagnosticati circa 13.700 nuovi casi di melanoma cutaneo, 7200 fra gli uomini e 6500 fra le donne [6]. Nel nostro Paese il melanoma cutaneo rappresenta il 4% delle nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi cutanei) sia nella popolazione maschile che in quella femminile. In particolare, fra i soggetti di età giovane-adulta, 0-49 anni, il melanoma cutaneo è al secondo posto tra i tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini e al terzo nelle donne, rappresentando rispettivamente il 9% e il 7% del totale delle diagnosi tumorali [6]. Il melanoma cutaneo presenta da tempo un'incidenza in crescita nelle popolazioni caucasiche dei paesi di tipo occidentale ed anche in Italia si conferma una crescita statisticamente significativa nel numero di nuove diagnosi, sia tra gli uomini che tra le donne [6]. L'incremento dell'incidenza è avvenuto prevalentemente per le forme di melanoma cosiddette "sottili" (spessore secondo Breslow  $\leq 1.0$  mm), così come delle forme in situ. Accanto alla crescita delle nuove diagnosi si è osservato in Italia un andamento della mortalità specifica per melanoma cutaneo sostanzialmente stabile in entrambi i sessi [6]. E' presente un gradiente geografico dell'incidenza, decrescente da nord verso sud: i tassi standardizzati di incidenza risultano infatti più alti nel Nord e nel Centro Italia rispetto al Sud sia per gli uomini (22.4, 24.0 e 12.4, rispettivamente) che per le donne (18.2, 18.2 e 10.5, rispettivamente) [6]. Il melanoma cutaneo presenta una sopravvivenza relativa a 5 anni media in Italia di 87%, con valori simili al Centro-Nord e lievemente inferiori nel meridione [6]. Considerando l'incidenza in aumento e la buona sopravvivenza, i casi di melanoma cutaneo tendono ad accumularsi nella popolazione; si stima infatti che circa 155.000 italiani (73.000 uomini e 82.000 donne), dei 3.300.000 che hanno una anamnesi oncologica, abbiano ricevuto una diagnosi di melanoma cutaneo [6]. E' stato recentemente valutato che circa il 64% dei casi di melanoma cutaneo prevalenti ha avuto la diagnosi oltre 5 anni prima [6].

In regione Toscana le stime 2018 indicano un numero di nuovi casi di melanoma cutaneo attesi pari a circa 1600 [6], mentre i decessi specifici rilevati nel 2015 sono stati 175 (Registro di mortalità regionale). L'ordine di grandezza dei casi prevalenti di melanoma cutaneo in Toscana è di circa 10.500. In Toscana, come in Italia, il melanoma cutaneo è un tumore importante anche nelle classi d'età più giovani, quasi il 50% dei casi infatti è diagnosticato entro i 59 anni di età. I tassi di incidenza per età mostrano come

i livelli siano più elevati per il sesso femminile nelle età più giovanili (fino ai 50 anni) mentre nelle età successive gli uomini hanno valori costantemente maggiori rispetto alle donne. Una parte consistente dell'incremento dell'incidenza del melanoma cutaneo, evidente in entrambi i sessi, è avvenuto a carico delle forme sottili, cui non ha tuttavia corrisposto una riduzione delle forme di melanoma "spesso", che presentano tassi di incidenza sostanzialmente stabili nel tempo [7]. In Toscana la mortalità per melanoma cutaneo è stabile fra le donne ma ancora in crescita fra gli uomini. La sopravvivenza relativa a 5 anni su base di popolazione è pari a 88%, in linea con i più alti valori italiani, e risulta lievemente minore negli uomini (86%) rispetto alle donne (91%).

### **3. Prevenzione**

#### *3.1 Prevenzione primaria*

##### Fattori ambientali

L'esposizione ai raggi UV naturali è il fattore di rischio maggiormente correlato allo sviluppo del melanoma. Influenzano sia il tipo di esposizione solare che l'età in cui avviene l'esposizione solare stessa; in particolare risultano a maggiore rischio le esposizioni solari intense e intermittenti e quando tale scorretta esposizione solare avviene in età infantile e adolescenziale [8-10].

Anche l'esposizione ai raggi UV artificiali (lettini abbronzanti) è associata a un aumentato rischio di melanoma, specialmente in caso di esposizione in età inferiore a 35 anni e in caso di un'alta frequenza di esposizione (più di 10 lettini solari in un anno) [11, 12].

Ulteriori fattori di rischio sono un elevato numero di nevi melanocitici, un'anamnesi personale positiva per pregresso melanoma (fattore di rischio più elevato RR=5,42) e un'anamnesi positiva per pregressi carcinomi cutanei [13, 14].

##### Fattori genetici

In presenza di almeno due casi di melanoma nello stesso ramo della famiglia (e/o di altri tumori in particolare mammella/ovaio, pancreas, astrocitomi, prostata e colon) e' indicato proporre un percorso di consulenza genetica [15-17].

In occasione della consulenza genetica, il medico effettuerà un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e verificherà, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Se sussistono i criteri per il sospetto di una specifica condizione di predisposizione oncologica geneticamente determinata, verrà richiesta l'indagine genetica specifica previa compilazione di consenso informato.

In particolare:

- Melanoma familiare: gene *CDKN2A* (mutato nel 15-30% dei casi) e gene *CDK4* [17, 18];
- BAP-1 pattern (melanoma e familiarità per melanoma uveale, paraganglioma, mesotelioma, carcinoma renale a cellule chiare e tumori atipici di Spitz): gene *BAP1*;
- Predisposizione al tumore della mammella/ovaio (geni *BRCA1* e *BRCA2*);

- Sindrome di Li-Fraumeni: gene *TP53*;
- Sindrome di Cowden: gene *PTEN*;
- Xeroderma pigmentosum: geni *XP*.

Le mutazioni nei geni *CDKN2A*, *CDK4* e *BAP-1* conferiscono un alto rischio di melanoma nel corso della vita e un rischio inferiore per altre possibili neoplasie associate. In questi casi il melanoma cutaneo è la manifestazione principale della predisposizione oncologica. Al contrario, mutazioni negli altri geni di predisposizione sopraelencati conferiscono un altro rischio per neoplasie diverse dal melanoma e un rischio inferiore per melanoma, ovvero il melanoma in questi casi può essere presente come manifestazione ma non rappresenta la patologia oncologica caratteristica [17].

E' indicato proporre consulenza genetica anche in presenza di 3 o più casi di melanoma nello stesso individuo, anche in assenza di storia familiare positiva (nella popolazione italiana la consulenza genetica può essere considerata anche per pazienti con melanomi multipli  $\geq 2$ , anche *in situ*, soprattutto se di giovane età) [19-21].

E' auspicabile l'uso futuro di pannelli di geni specifici per melanoma, nei quali siano presenti e possano essere contemporaneamente analizzati nello stesso paziente i geni maggiormente coinvolti nelle condizioni di predisposizione oncologica in cui il melanoma è una delle possibili manifestazioni, anche per le sovrapposizioni fenotipiche che spesso non sono ovvie nelle famiglie in esame. Carnagioni chiare, fototipo I e II, hanno un maggiore rischio di sviluppare un melanoma rispetto ai soggetti con fototipo più scuro. Mutazioni a carico del gene *MC1R* correlano con il fenotipo [22].

### 3.2 Prevenzione secondaria

Per una precoce diagnosi di melanoma sono importanti l'educazione all'autoesame della superficie corporea e una tempestiva visita medica. Il medico di medicina generale può vedere una neoformazione pigmentata sospetta nel corso di una visita eseguita per altri motivi o in pazienti che si siano a lui rivolti dopo aver notato una lesione sospetta nel corso di un autoesame della cute. Il medico, dopo aver escluso i più comuni simulatori clinici del melanoma, invia il paziente agli ambulatori dermatologici. L'invio del paziente allo specialista avviene con richiesta del SSN attraverso il CUP in rapporto all'urgenza del caso e al codice di priorità (fast track): U (entro 72 ore), B (entro 7-10 giorni), D (entro 30 giorni), P (visita programmata).

Può essere indicato inviare a visita specialistica anche soggetti con particolari fattori di rischio per lo sviluppo del melanoma, come soggetti con elevato numero di nevi nei quali l'autoesame e la valutazione da parte del medico di medicina generale possono risultare difficoltosi ( $>100$  nevi comuni RR 6,89 rispetto a chi ne ha 0-15), o soggetti con Atypical Mole Syndrome (nevi totali  $\geq 100$ , almeno 1 nevo clinicamente atipico e almeno 1 con diametro  $\geq 8$  mm) che risultano avere un rischio elevato di sviluppare melanoma sia nella forma familiare che nella sporadica [23-26].

In ambito specialistico la valutazione di una lesione cutanea sospetta per melanoma prevede la raccolta anamnestica dei dati, la valutazione clinica della lesione (regola dell'ABCDE, segno del "brutto anatroccolo", ecc) e una competenza specifica nell'utilizzo della dermatoscopia [27-29]. La dermatoscopia deve essere associata all'esame clinico e rappresenta un ausilio

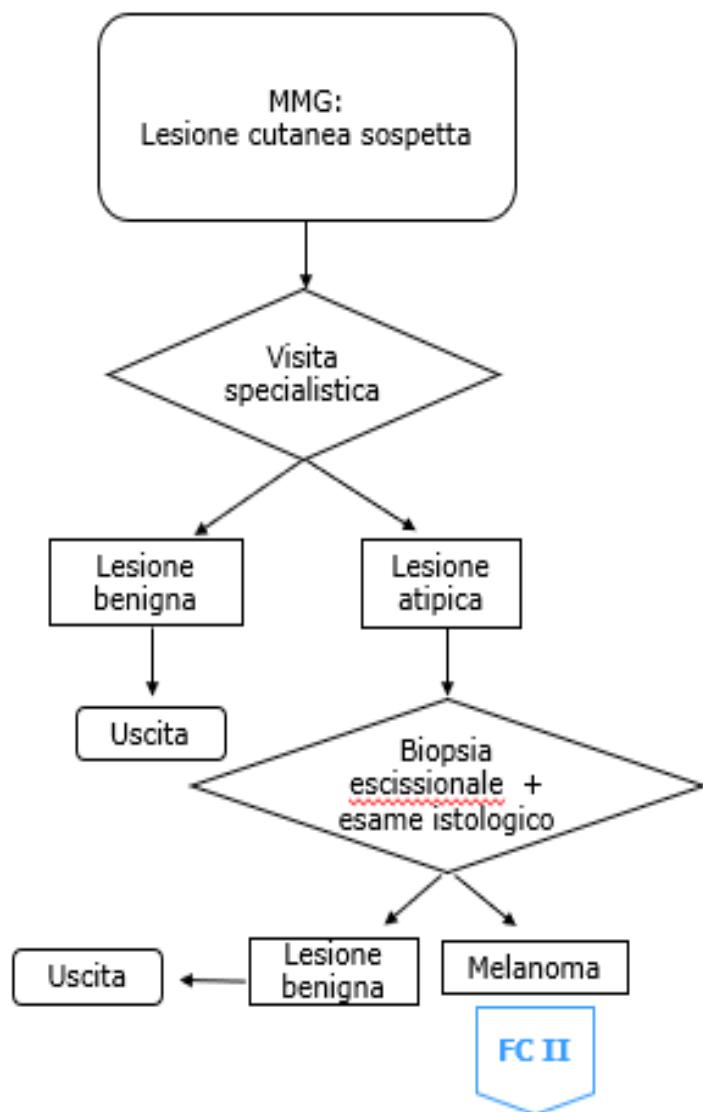
nella diagnosi delle neoformazioni pigmentate cutanee riducendo i falsi negativi e i falsi positivi. L'esame dermoscopico consente di migliorare la capacità di diagnosi differenziale tra neoformazione pigmentata di natura melanocitaria e non melanocitaria e, nell'ambito delle neoformazioni melanocitarie, fra lesioni benigne e maligne [30]. L'esame dermatoscopico può risultare scarsamente affidabile nel caso di lesioni completamente amelanotiche, in quelle con pigmentazione troppo intensa oppure nel caso di lesioni traumatizzate associate a fenomeni flogistici e ricoperte da croste [31]. Il ricorso alla archiviazione digitale dell'immagine per il controllo nel tempo è da considerarsi in casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare la biopsia escisionale) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma) [32].

Dalla valutazione integrata dei dati clinico-dermoscopici verrà data indicazione alla necessità di escissione bioptica. Di crescente interesse l'esame in microscopia laser confocale che ha dimostrato migliorare l'accuratezza diagnostica nelle lesioni con aspetto clinico e dermatoscopico dubbio [33].

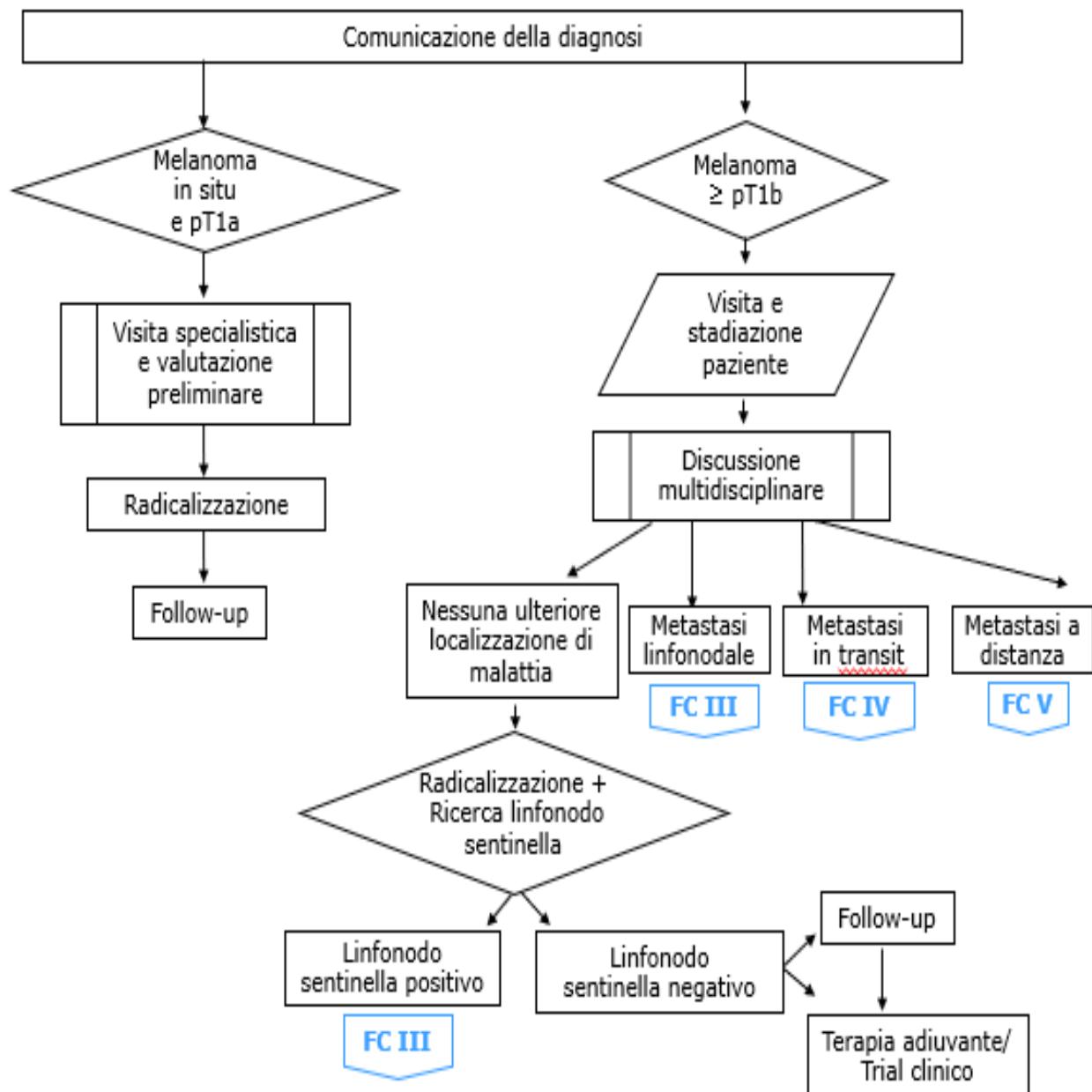
#### **4. Diagrammi di flusso**

Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale di seguito riportato riguarda tutti i pazienti con sospetto e successiva conferma diagnostica di melanoma. Il percorso dalla diagnosi al follow-up è schematizzato e articolato in 5 sotto-percorsi.

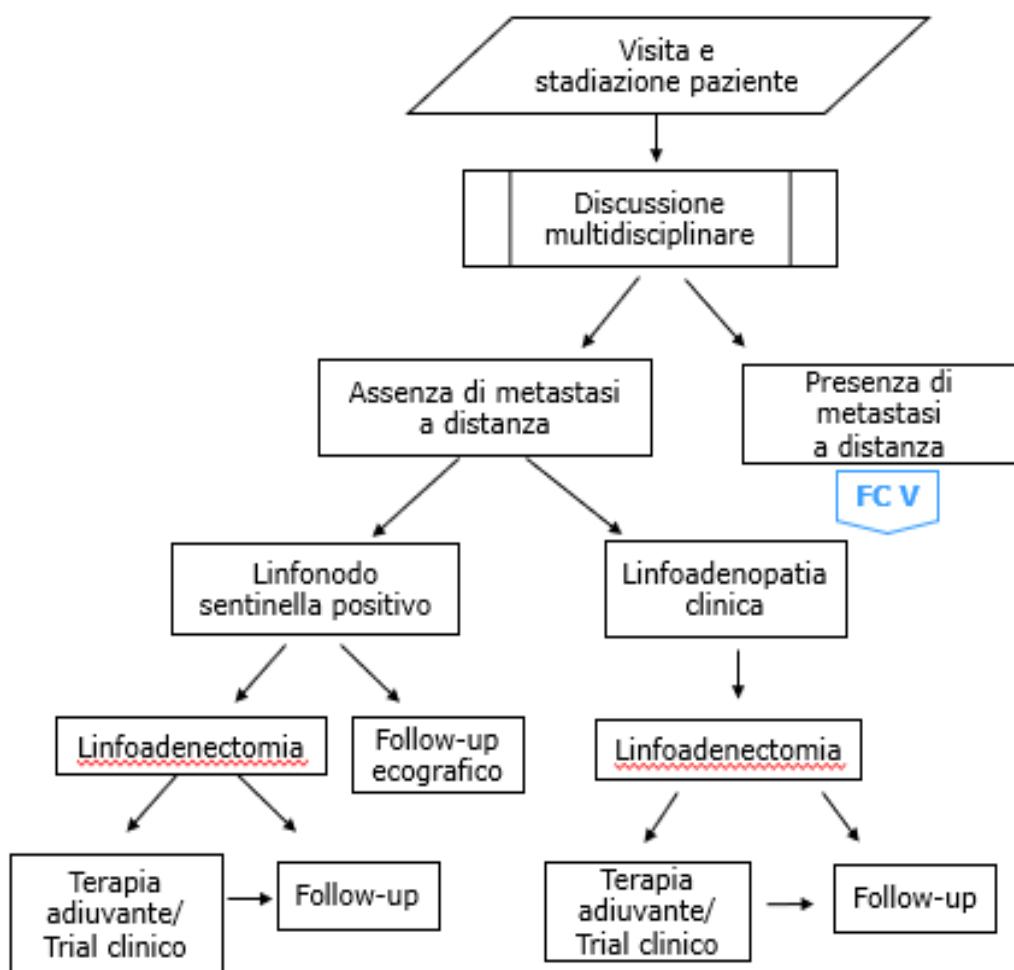
#### 4.1 Flow-chart I: Lesione cutanea sospetta



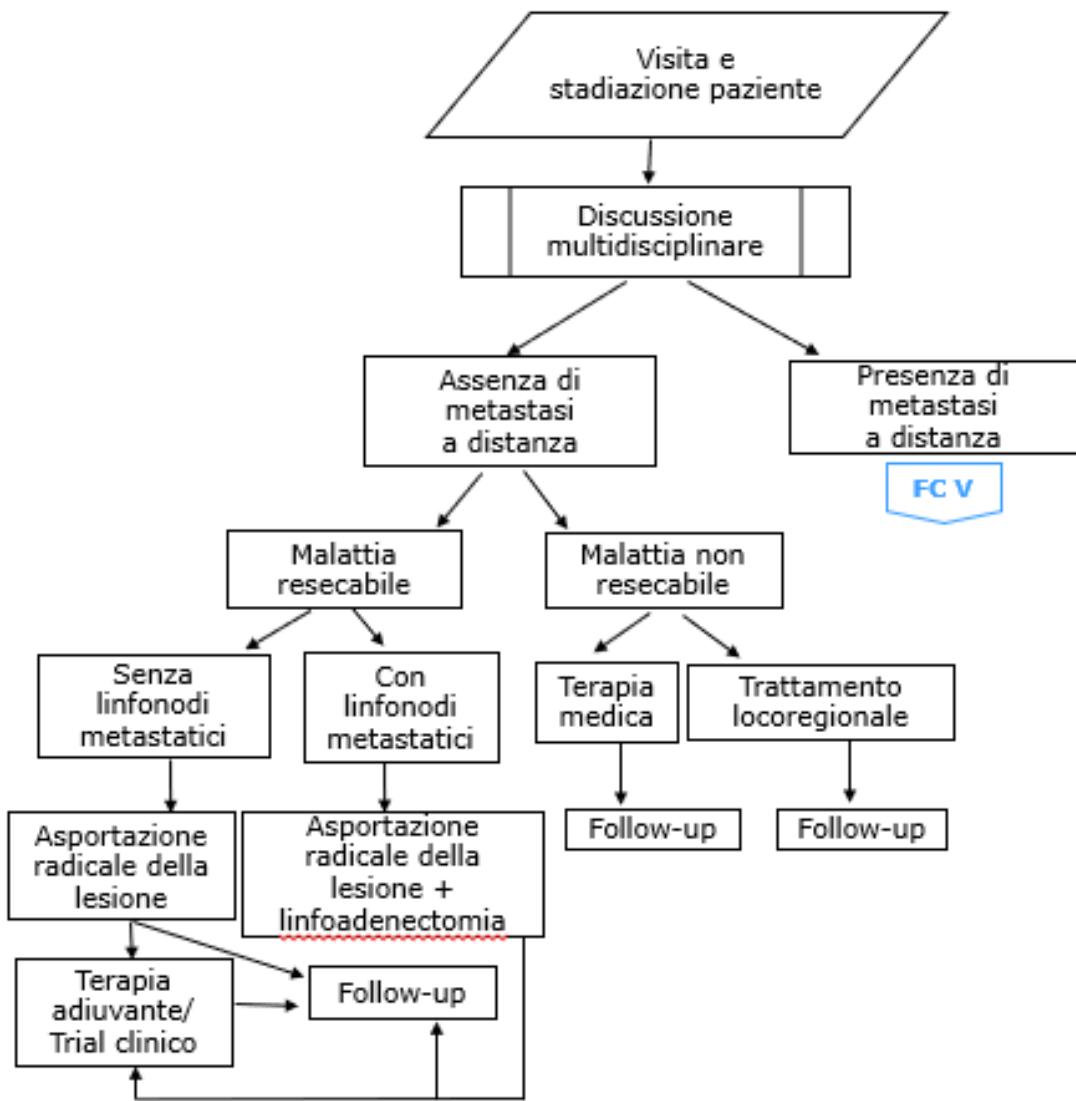
#### 4.2 Flow-chart II: Melanoma primitivo



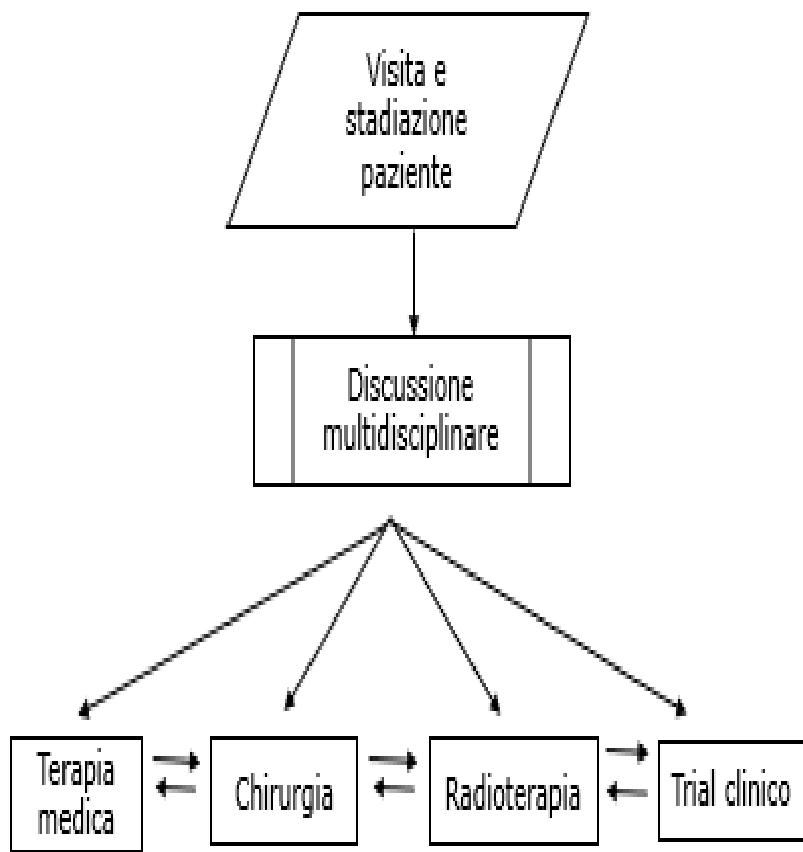
4.3 Flow- chart III: Metastasi linfonodali



#### 4.4 Flow- chart IV: Metastasi in transit



#### 4.5 Flow- chart V: Metastasi a distanza



## **5. Diagnosi**

### *5.1 Biopsia escisionale*

Di fronte ad una lesione in cui si ponga la diagnosi clinica e/o dermatoscopica di sospetto di melanoma è indicato effettuare la biopsia escisionale, cioè l'asportazione completa della lesione con circa 1-3 mm di cute sana circostante e del grasso sottocutaneo, al fine di poter effettuare una completa e accurata diagnosi istopatologica con valutazione di tutti i parametri prognostici necessari a pianificare la successiva strategia terapeutica. La biopsia deve tenere in considerazione la sede della lesione per permettere di operare seguendo l'asse maggiore della stessa sede anatomica (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e secondo le linee di Langer cutanee, pianificandola tenendo presente l'eventuale successivo intervento definitivo (allargamento e eventuale biopsia del linfonodo sentinella) [19, 34, 35].

La biopsia incisionale mirata o "punch biopsy", preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale [19, 34-37], può trovare indicazione per lesioni estese (tipo lentigo maligna) e/o localizzazioni particolari quali volto, cuoio capelluto, regione palmo-plantare e sedi sub-ungueali, ecc, in cui una biopsia escisionale comporterebbe demolizioni eccessive in caso di negatività.

Biopsie shave, laser, diatermocoagulazioni non dovrebbero essere effettuate in quanto non permettono una valutazione ed uno staging patologico accurati. Per permettere un'idonea susseguente valutazione istologica, in fase di prelievo è opportuno evitare che il frammento contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tessutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione.

### *5.2 Esame istologico*

#### 5.2.1 Esame macroscopico e campionamento

Per la valutazione istopatologica ottimale la losanga cutanea contenente il tumore primitivo deve essere asportata nella sua interezza e pervenire al servizio di Anatomia Patologica integra e in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%). Nel reperto macroscopico devono essere riportati: i) le dimensioni del campione tissutale; ii) le dimensioni della lesione; iii) le caratteristiche macroscopiche della lesione (forma, pigmentazione, caratteristiche dei margini, presenza di eventuale ulcerazione, regressione, noduli satelliti); iv) la distanza minima della lesione dai margini di exeresi misurata in mm. Dopo marcatura con inchiostro di china la lesione deve essere campionata con sezioni condotte lungo l'asse minore ed inclusa in toto.

Relativamente all'esame del linfonodo sentinella, devono essere valutate le dimensioni nei due diametri del linfonodo/i, l'eventuale presenza di colorante e di metastasi macroscopicamente evidenti. Per il protocollo di allestimento ed immunocolorazione del linfonodo sentinella si indica di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group [38].

## 5.2.2 Diagnosi istopatologica

Per la classificazione istopatologica del melanoma cutaneo si fa riferimento alla Classificazione dei Tumori della Cuta della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC) [39].

## 5.2.3 Referto istopatologico

Nel referto istopatologico devono essere riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico della neoplasia [20, 40, 41] ed i requisiti minimi sono i seguenti:

- Istotipo
- Fase di crescita
- Spessore secondo Breslow
- Ulcerazione
- Microsatellitosi
- Numero mitosi/mm<sup>2</sup>
- Livello di Clark
- Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
- Regressione
- Invasione linfovaskolare
- Neurotropismo
- Componente nevica associata
- Elastosi solare dermica
- Stato dei margini laterale e profondo
- Stadiazione (AJCC VIII ed.)

Nel referto del linfonodo sentinella si raccomanda di riportare i seguenti parametri [38]:

- Metastasi (presente/i vs. assente/i)
- Sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale, combinata (sottocapsulare e parenchimale), estesa confluente, 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 and >20
- Estensione extracapsulare (assente vs. presente)
- Presenza di cellule neviche (capsulari e/o trabecolari).

## 5.2.4 Second opinion

Nel caso di neoplasie melanocitarie atipiche di complessa interpretazione e di diagnosi di melanoma in età pediatrica si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, in accordo con linee guida internazionali [42].

## 5.2.5 Indagini molecolari

Nei pazienti con melanomi in stadio IV o III è indicata l'analisi dello stato mutazionale di *BRAF* in accordo con Linee Guida AIOM [20]. L'analisi dello stato di *BRAF* deve essere effettuata sul campione dell'ultima sede metastatica disponibile, altrimenti può essere eseguito anche sul tessuto del melanoma primitivo. In assenza di mutazioni *BRAF* è raccomandata la determinazione dello stato mutazionale di *NRAS*. L'analisi delle mutazioni di *BRAF* è indicata

anche nei melanomi mucosali ed uveali, sebbene la frequenza attesa per le mutazioni di BRAF sia molto bassa. Nei pazienti con melanoma cutaneo acrale o melanoma mucosale in stadio IV o III non operabile, in assenza di mutazioni BRAF, è raccomandata la determinazione dello stato mutazionale di c-KIT. Per le metodiche molecolari da utilizzare si rimanda alle linee guida AIOM [20].

## 6. Stadiazione

In seguito alla diagnosi di melanoma è raccomandato effettuare un'attenta anamnesi personale e familiare e una accurata visita dell'intera superficie cutanea con particolare riferimento alla sede di insorgenza del melanoma, al corrispondente bacino linfonodale drenante e all'area tra questi interposta, al fine di rilevare eventuali altre lesioni primitive sospette, satellitosi, metastasi in transit e/o linfonodali.

Prima dell'intervento chirurgico per i pazienti in stadio I-II sono previste ulteriori indagini strumentali solo per indagare specifici segni e sintomi [19] (eventuale TC con mdc torace-addome completo, con o senza RM con mdc encefalo, per pazienti in stadio IIC [20]). Per i pazienti in stadio III è prevista stadiazione con TC con mdc torace-addome completo, con o senza RM con mdc encefalo [19, 20]. La PET/TC può essere utile in pazienti con metastasi linfonodali clinicamente palpabili e/o con metastasi in transit [43].

*Stadiazione melanoma AJCC 8° edizione [36].*

<b>Categoria T</b>	<b>Spessore di Breslow</b>	<b>Ulcerazione</b>
<b>T1: ≤ 1,0 mm</b>		
<b>T1a</b>	< 0,8 mm	Assente
<b>T1b</b>	0,8-1,0 mm	Presente Assente/Presente
<b>T2: 1,1-2,0 mm</b>		
<b>T2a</b>	1,1-2,0 mm	Assente
<b>T2b</b>	1,1-2,0 mm	Presente
<b>T3: 2,1-4,0 mm</b>		
<b>T3a</b>	2,1-4,0 mm	Assente
<b>T3b</b>	2,1-4,0 mm	Presente
<b>T4 &gt; 4 mm</b>		
<b>T4a</b>	> 4 mm	Assente
<b>T4b</b>	> 4 mm	Presente

<b>Categoria N</b>	<b>Numero di linfonodi regionali coinvolti</b>	<b>Metastasi in transit, satellitosi e/o microsatellitosi</b>
<b>N1</b>		
<b>N1a</b>	1 linfonodo clinicamente occulto (linfonodo sentinella positivo)	Assenti
<b>N1b</b>	1 linfonodo dimostrato clinicamente (linfoadenopatia clinica)	Assenti
<b>N1c</b>	Linfonodi regionali non coinvolti	Presenti
<b>N2</b>		
<b>N2a</b>	2-3 linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
<b>N2b</b>	2-3 linfonodi dimostrati clinicamente (linfoadenopatia clinica)	Assenti
<b>N2c</b>	1 linfonodo sentinella positivo o 1 linfonodo dimostrato clinicamente	Presenti
<b>N3</b>		
<b>N3a</b>	4 o più linfonodi clinicamente occulti (linfonodi sentinella positivi)	Assenti
<b>N3b</b>	4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Assenti

<b>N3c</b>	2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	Presenti
<b>Categoria M</b>	<b>Sede Anatomica</b>	<b>LDH</b>
<b>M1a</b>	Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli, compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non specificato
<b>M1a(0)</b>		Non elevato
<b>M1a(1)</b>		Elevato
<b>M1b</b>	Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non specificato
<b>M1b(0)</b>		Non elevato
<b>M1b(1)</b>		Elevato
<b>M1c</b>	Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non specificato
<b>M1c(0)</b>		Non elevato
<b>M1c(1)</b>		Elevato
<b>M1d</b>	Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non specificato
<b>M1d(0)</b>		Non elevato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

## 6.1 Stadio clinico (cTNM)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>cTNM</b>
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	N $\geq$ 1	M0	III
Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IV

## 6.2 Stadio patologico (pTNM)

T	N	M	pTNM
Tis	0	0	0
T1a	0	0	IA
T1b	0	0	IA
T2a	0	0	IB
T2b	0	0	IIA
T3a	0	0	IIA
T3b	0	0	IIB
T4a	0	0	IIB
T4b	0	0	IIC
T0	N1b, N1c	0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b o N3c	0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c, N2b	0	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	0	IIIB
T1a-T3a	N2c, N3a/b/c	0	IIIC
T3b/T4a	Qualsiasi N $\geq$ 1	0	IIIC
T4b	N1a-N2c	0	IIIC
T4b	N3a/b/c	0	IID
Qualsiasi T	Qualsiasi N	1	IV

## 7.

## Discussione multidisciplinare

La discussione multidisciplinare, auspicata in tutti i casi di melanoma, è raccomandata in tutti i casi di melanoma invasivo  $\geq pT1b$  o T1a con fattori prognostici sfavorevoli (mitosi  $\geq 2$ , livello IV di Clark, regressione  $>75\%$ , età  $<40$  anni...) [19, 20].

La regione toscana ha istituito i gruppi oncologici multidisciplinari (GOM) per la discussione dei casi oncologici. Il gruppo oncologico multidisciplinare per il melanoma è composto dalle diverse figure professionali che possono essere coinvolte nel percorso di diagnosi e cura del paziente con melanoma, quali dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo generale, specialista d'organo, oncologo, anatomo-patologo, radiologo, radioterapista, ecc... In base allo stadio di malattia può essere necessaria una presenza più o meno allargata dei vari componenti del gruppo multidisciplinare.

A diagnosi di melanoma confermata il paziente deve essere valutato da uno specialista con esperienza in oncologia cutanea ed in particolare nel melanoma, che attiverà il percorso più appropriato secondo il modello della rete oncologica e delle Melanoma & Skin Cancer Unit istituite in regione toscana (DGR 268 del 20.03.2017).

La discussione multidisciplinare può avvenire anche attraverso forme di comunicazione informatica, videoconferenza, ecc..., qualora le diverse realtà locali non permettano la contemporanea presenza di tutti gli specialisti, con l'intento di definire oltre la diagnosi e lo stadio di malattia, la formulazione della migliore strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, sulle terapie mediche sistemiche, radioterapia, eventuali trattamenti riabilitativi, cure simultanee e di supporto, follow-up.

## 8. Terapia

### 8.1 Terapia chirurgica

#### 8.1.1 Margini di escissione

Dopo la biopsia escisionale, il trattamento chirurgico del melanoma si completa con l'ampliamento della escissione in base allo spessore istologico della lesione ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella. Attualmente sono ritenute appropriate asportazioni con i seguenti margini di ampiezza dal melanoma primitivo [19, 20, 36]: 0,5 cm dai margini per melanomi in situ; 1 cm dai margini per melanomi di spessore  $\leq 1$  mm; 1-2 cm dai margini per melanomi di spessore compreso tra 1,01 e 2 mm; 2 cm dai margini per melanomi di spessore compreso tra 2,01 e 4 mm; almeno 2 cm dai margini per melanomi di spessore  $>4$  mm.

Particolare attenzione deve essere rivolta ai casi di lentigo maligna di ampie dimensioni a limiti sfumati, ove si possono rendere necessarie asportazioni più ampie e/o tecniche di valutazione dei margini per raggiungere una exeresi completa [36]. La chirurgia micrografica di Mohs o la *staged excision*, nelle loro varianti, sono associate ai più bassi valori di recidiva (0,2-0,3%) e si sono dimostrate utili per una escissione *tissue-sparing* [36, 44-56]. Tecniche di

immunoistochimica rapida su sezioni allestite al criostato hanno raggiunto un'elevata accuratezza diagnostica aumentando la sensibilità della tecnica di Mohs [55, 57-59]. Anche la microscopia laser confocale è stata recentemente applicata per l'identificazione in vivo dei margini di escissione chirurgica in casi di lentigo maligna [60, 61].

È indicato estendere l'exeresi fino alla fascia muscolare, che viene generalmente conservata, in quanto non vi sono differenze in termini di recidive locali o a distanza tra la rimozione o conservazione della stessa [36, 62].

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari di insorgenza del melanoma, dove un'exeresi allargata comporterebbe esiti invalidanti dal punto vista estetico e funzionale. L'asportazione di melanomi del letto ungueale o della porzione distale delle dita delle mani o dei piedi frequentemente necessita interventi di disarticolazione o amputazione a vari livelli [62].

### **8.1.2 Biopsia del linfonodo sentinella**

La biopsia del linfonodo sentinella permette una precisa stadiazione patologica del paziente con melanoma secondo il sistema AJCC [40]. Viene raccomandata a fini stadiativo-prognostici per melanomi di spessore >1mm in cui non vi sia evidenza clinica e strumentale di linfadenopatia regionale. La tecnica può essere considerata e discussa con il paziente anche per melanomi T1b e nei T1a in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (mitosi ≥2, livello IV di Clark, regressione >75%, età <40 anni...) [19, 20]. La decisione se effettuare la biopsia del linfonodo sentinella viene valutata anche in base alla presenza di significative comorbidità, volontà del paziente, altri fattori... [19].

In sintesi la tecnica prevede una fase pre-operatoria (linfoscintigrafica) e una di ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella [63, 64].

La linfoscintigrafia ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico della regione cutanea sede del melanoma, individuare le stazioni linfoghiandolari a rischio di metastasi, individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i linfonodo/i sentinella. Consente, inoltre, l'identificazione dei linfonodi sentinella "in-transit". I radiofarmaci più comunemente utilizzati sono i collodi di albumina umana marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  che vengono iniettati per via intradermica/subdermica peri-lesionale (o peri-cicatriziale nei casi di pregressa escissione della lesione primitiva). In alternativa, è possibile utilizzare un nuovo radiofarmaco, il  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept, registrato recentemente con A.I.C, che si lega specificamente alle proteine dei recettori di legame per il mannosio (CD206), che risiedono sulla superficie dei macrofagi che sono presenti in concentrazioni elevate a livello linfonodale. La linfoscintigrafia prevede l'acquisizione di immagini con modalità dinamica e di immagini planari statiche in proiezioni ortogonali (anteriore e laterale) ed oblique. Nei casi in cui si disponga di un sistema di imaging ibrido, è particolarmente raccomandato completare lo studio linfoscintografico con tecnica SPECT/TC. Questa modalità migliora l'accuratezza della metodica sia in termini di sensibilità sia fornendo precise informazioni riguardo la localizzazione topografica del/i linfonodo/i sentinella. La SPECT/CT è particolarmente indicata nei casi di a) assente/scarsa visualizzazione del linfonodo sentinella all'imaging planare; b) nel caso dei melanomi localizzati in regioni corporee complesse dal punto di vista anatomico (testa-collo, pelvi, addome ecc.); c) nel caso di

melanomi localizzati in regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze della stazione linfoghiandolare di riferimento (parotide, regione periscapolare, regione periauricolare ecc.).

La ricerca intra-operatoria del/i linfonodo/i sentinella con la sonda per chirurgia radioguidata prevede l'identificazione, all'interno della breccia chirurgica, della regione con la massima radioattività, corrispondente al linfonodo sentinella più "caldo". Una volta rimosso, i conteggi "ex-vivo" del linfonodo più radioattivo forniranno un "cut off" relativo di riferimento, in modo da asportare i soli linfonodi con radioattività  $\geq$  di questa soglia. Raccomandati i "cut off" al 10% [65] o al 20% [66].

La tecnica combinata di radioisotopo + colorante vitale peri-lesionale pre-operatorio intradermico (blu di metilene o Patent Blue) è la metodica associata ai piu' alti tassi di identificazione del linfonodo sentinella considerata il *gold standard* [67].

### 8.1.3 Linfoadenectomia

La linfoadenectomia regionale radicale è indicata in presenza di linfonodi metastatici.

In caso di linfonodo sentinella positivo, i risultati di due recenti trials hanno evidenziato come uno stretto follow-up ecografico possa essere una valida alternativa alla linfoadenectomia, non essendoci differenza significativa di sopravvivenza tra pazienti che hanno effettuato linfoadenectomia in immediata a seguito di linfonodo sentinella positivo e pazienti che abbiano effettuato linfoadenectomia alla comparsa delle metastasi nel corso del follow-up ecografico [68, 69]. ASCO e SSO sottolineano che affinche' vi sia riproducibilita' dei risultati dei trials le ecografie devono essere frequenti, di alta qualita' ed effettuate in centri di riferimento e la difficile interpretazione dei dati in casi con micrometastasi linfonodali  $>1$  mm [70, 71]. Al fine di valutare il rischio di ulteriori linfonodi metastatici oltre il linfonodo sentinella risulta utile l'applicazione di nomogrammi recentemente pubblicati anche dal gruppo italiano melanoma IMI [20, 72] e la valutazione del tumor burden nel linfonodo sentinella [73].

A seconda della sede interessata la dissezione linfonodale prevede:

- dissezione radicale o radicale modificata del collo comprendente i linfonodi dei livelli I-V, conservativa del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo spinale accessorio. La parotidectomia conservativa del nervo faciale viene generalmente associata alla linfoadenectomia del collo in presenza di metastasi infraparotidiche documentate [19, 62, 64, 74];
- linfoadenectomia ascellare comprendente i linfonodi dei tre livelli ascellari [19,64];
- dissezione inguinale superficiale e profonda (in caso di linfonodo sentinella positivo con linfoescintigrafia pre-operatoria che non evidenziava drenaggio ai linfonodi pelvici, esami strumentali per linfonodi pelvici negativi) [19, 62, 64] o dissezione inguino-iliaco-otturatoria (in caso di linfonodo sentinella positivo e linfoescintigrafia che documentava drenaggio anche ai linfonodi pelvici, numero di linfonodi inguinali positivi

≥3, linfonodo di Cloquet positivo, TC pelvica positiva, linfonodi inguinali positivi clinicamente ed ecograficamente) [19, 62, 64].

#### 8.1.4 Trattamento delle metastasi in transit

In caso di satellitosi/metastasi in transit, quando il numero delle lesioni è limitato e l'area interessata ristretta, è indicata escissione chirurgica completa se ipotizzata radicalità di asportazione [19].

Quando sono presenti metastasi in transit diffuse degli arti, senza evidenza di metastasi a distanza, può trovare indicazione la perfusione ipertermica o l'infusione antiblastica isolata di arto [19, 74-76]. La metodica della elettrochemioterapia è una alternativa da considerare per il controllo locale della malattia, in considerazione delle alte percentuali di regressione delle lesioni, della morbidità e degli effetti collaterali ridotti [20, 77].

Attualmente, con l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci efficaci nelle forme di melanoma disseminato/diffuso, è raccomandata la discussione multidisciplinare dei casi di metastasi in transit per valutare quale terapia intraprendere, la possibile integrazione di terapie diverse tra di loro, tenendo presente vari parametri tra cui numero, sede, tempo di comparsa delle lesioni [20].

#### 8.1.5 Chirurgia del IV stadio

Metastasi cutaneo/sottocutanee oltre il bacino linfonodale drenante, se asportabili chirurgicalmente con criteri di radicalità, possono trovare indicazione chirurgica [20, 78].

Sono riportati impatti positivi sulla sopravvivenza in caso di asportazione chirurgica di localizzazione singola di malattia [20, 62, 79].

Inoltre la chirurgia, in presenza di metastasi sintomatiche, può avere un ruolo nel debulking della malattia [20].

Raccomandata la discussione della terapia chirurgica e di eventuali terapie integrate di combinazione soprattutto per melanomi avanzati presso la Melanoma Unit di riferimento.

### 8.2 Terapia Medica

#### 8.2.1 Terapia adiuvante

È imminente la registrazione di nuovi farmaci per la terapia adiuvante del melanoma in stadio III. I dati di trials clinici già conclusi hanno evidenziato un impatto positivo sia dei farmaci immunoterapici [80, 81] che di quelli a bersaglio molecolare sull'intervallo libero da malattia in pazienti con melanoma stadio III sottoposti a linfoadenectomia [82, 83]. In attesa della loro imminente registrazione, tali farmaci sono comunque già disponibili tramite programmi di accesso allargato. In particolare, è raccomandato l'utilizzo nel setting adiuvante per i pazienti in stadio III di Nivolumab (indicazione indipendente dallo status mutazionale di BRAF) o Dabrafenib+ Trametinib (indicazione ristretta ai soli pazienti con melanoma BRAF mutato) per un anno.

Un trattamento adiuvante con nivolumab può essere preso in considerazione anche per i pazienti sottoposti a chirurgia radicale per malattia metastatica (stadi IV resecati) [80].

Discussione dei singoli casi per valutare l’arruolamento in trials clinici.

Nei pazienti affetti da melanoma stadio III, per i quali esistono controindicazioni a Nivolumab e/o Dabrafenib+Trametinib, o nei pazienti in stadio II (particolarmente se ulcerati) può essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con interferone. In rapporto alle caratteristiche del paziente può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi o alte dosi, valutando il profilo rischio/beneficio del trattamento stesso [20, 84, 85].

La radioterapia può essere considerata in casi selezionati [86].

### 8.2.2 Terapia del melanoma metastatico

La scelta della terapia sistematica deve considerare il carico di malattia, la sede delle metastasi, i livelli di LDH, la rapidità di evoluzione, la performance status del paziente, l’esito mutazione del BRAF (nei casi di melanoma mucosale e acrale è utile indagare anche lo status mutazionale di NRAS e cKIT), nonché le preferenze del paziente informato.

In tutti i casi di melanoma stadio IIIC inoperabile e IV possono essere sempre impiegati trattamenti mirati ai check-point immunologici (attualmente Nivolumab o Pembrolizumab, anticorpi monoclonali anti-PD1) [87, 88]. Nel caso di melanoma BRAF wild type, questi farmaci costituiscono l’indicazione elettiva.

Nel caso di melanoma BRAF V600 mutato sono disponibili anche le terapie a bersaglio molecolare basate sulla combinazione di BRAF inibitore + MEK inibitore (Dabrafenib + Trametinib oppure Vemurafenib + Cobimetinib) [89, 90].

La scelta tra terapia a bersaglio molecolare e immunoterapia anti-PD1 nel setting metastatico in prima linea per i melanomi BRAF V600 mutati può essere oggetto di discussione; la decisione deve tener conto dei parametri basali (carico tumorale, rapidità di evoluzione e sedi di malattia, LDH basale, ECOG Performance Status del paziente).

I pazienti in terapia necessitano di rivalutazione strumentale ripetuta ogni 3-4 mesi.

Come trattamenti di seconda linea utilizzabili sono da considerare nel paziente BRAF mutato i farmaci non utilizzati in prima linea; nei pazienti BRAF wild type sono disponibili Ipilimumab (anticorpo monoclonale anti-CTLA4) e trattamenti chemioterapici (Dacarbazina +/- Cis- o Carboplatino, Fotemustina, Temozolamide, ecc.).

I trattamenti chirurgici/locali di singole lesioni metastatiche trovano comunque indicazione (previa discussione multidisciplinare sul singolo caso) a scopo palliativo in caso di lesioni sintomatiche, in caso di oligoprogressioni a terapia medica (ovvero progressione parcellare in singole lesioni nel contesto di risposta al trattamento in tutte le altre sedi di malattia) per permettere di eliminare foci eterogenei biologicamente e *reservoir* di malattia resistente ai trattamenti e permettendo di proseguire la terapia medica (strategia “beyond progression”) [20].

Il trial Clinico è sempre una opzione da considerare in quanto la rapida evoluzione delle conoscenze offre la possibilità ai pazienti di accedere a cure mediche innovative potenzialmente migliori rispetto allo standard attuale. Si raccomanda la discussione con i centri di riferimento per garantire la fruibilità

dei *clinical trial* a tutti i pazienti.

In casi di malattia localmente avanzata a livello linfonodale, estesa e clinicamente rilevante, in assenza di malattia a distanza, in cui l'intervento chirurgico risulta gravato da difficoltà tecniche o alto rischio di sequele per l'estensione di malattia, valutare, previa discussione multidisciplinare, trattamento sistematico a scopo perioperatorio/neoadiuvante, ovvero per ottenere debulking e favorire un miglior outcome chirurgico della linfoadenectomia, un miglior controllo globale di malattia in pazienti ad altissimo rischio di ricaduta, proseguendo il trattamento medico successivamente alla chirurgia.

### 8.3 Radioterapia

La radioterapia trova indicazione, oltre che in presenza di metastasi encefaliche (con metodiche tradizionali o radiochirurgia, da considerare sulla base del numero di lesioni e loro localizzazione), nel trattamento di singole lesioni metastatiche sintomatiche a scopo palliativo in caso di oligoprogressioni a terapia medica (progressione parcellare in singole lesioni nel contesto di risposta al trattamento in tutte le altri sedi di malattia) per permettere di eliminare foci biologicamente eterogenei e *reservoir* di malattia resistente ai trattamenti e consentendo quindi la prosecuzione della terapia medica (strategia "beyond progression") [19, 20, 91].

Raccomandata la discussione della terapia medica e di eventuali terapie integrate di combinazione presso il GOM della Melanoma Unit di riferimento.

## 9. Follow-up

Non ci sono indicazioni univoche dalla letteratura né chiare evidenze scientifiche sullo schema di follow-up ottimale per il melanoma cutaneo, per quanto riguarda la frequenza dei controlli clinici, il tipo e la frequenza delle indagini strumentali eventualmente utilizzate, in rapporto all'effettivo beneficio clinico (diagnosi precoce di recidiva e vantaggio di sopravvivenza) in base al confronto tra schemi di follow-up più o meno intensivi [19, 20, 92-99].

Anche la durata ottimale del follow-up rimane controversa. Sebbene nella maggior parte dei pazienti che vanno incontro a recidiva ciò si verifica entro i 5 anni dal trattamento, in particolare nei primi 3 anni, recidive tardive (oltre i 10 anni) sono ampiamente documentate, soprattutto qualora si abbiano progressioni di melanomi sottili.

In occasione della visita di controllo dovrà essere valutata con estrema cura la sede di insorgenza del melanoma primario e il tegumento tra sede di insorgenza e stazione drenante per la ricerca di eventuali recidive, satellitosi, metastasi in transit, lo stato delle stazioni linfonodali drenanti il sito di insorgenza, tutto l'ambito cutaneo per l'identificazione di possibili metastasi sottocutanee extra-regionali e un eventuale secondo melanoma primario. Segni o sintomi particolari sono indicazione per ulteriori indagini strumentali.

Raccomandato istruire il paziente all'autoesame della pelle e dei linfonodi locoregionali.

Uno schema di follow-up in cui tipo e frequenza degli esami variano in base al rischio di recidiva, può prevedere [19, 20, 92-99]:

- a) Pazienti con melanoma Stadio O (in situ): controllo clinico ogni 12 mesi. In base alla associazione con eventuali fattori di rischio quali pregresso melanoma, pregresso carcinoma cutaneo, familiarità per melanoma, fototipo I-II, elevato numero di nevi atipici, la visita può essere semestrale.
- b) Pazienti con melanoma Stadio IA (pT1a): controllo clinico ogni 6 mesi per 5 anni, poi controllo annuale. Non sono previste indagini strumentali se non per indagare specifici segni e sintomi.
- c) Pazienti con melanoma Stadio IB-IIA (pT1b-pT3a): controllo clinico ogni 4-6 mesi per 5 anni, poi annuale. Ecografia epatica e linfonodale, eventuale RX torace, annuali per i primi 5 anni.
- d) Pazienti con melanoma Stadio IIB (pT3b-pT4a): controllo clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni, successivamente semestrale. TC torace annuale, ecografia addome superiore e linfonodale ogni 6 mesi per i primi 5 anni.
- e) Pazienti con melanoma Stadio IIC-III: controllo clinico ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, poi controllo semestrale. RM encefalo e TC con mdc torace-addome completo (o TC cranio-torace addome) ogni 6 mesi per i primi 3 anni, poi annuali fino al 5° anno.
- f) Pazienti con melanoma Stadio IV: controllo clinico ed indagini strumentali su base individuale in base a sede e numero di metastasi, terapia.

Non sono previste indagini strumentali dopo 5 anni se non per indagare specifici segni o sintomi.

Raccomandato informare il medico curante sullo stato di malattia, sulla strategia di follow-up e sul rischio di recidiva. In particolare, dopo il quinto anno, soprattutto per gli stadi iniziali, è importante coinvolgere il medico curante che può vedere il paziente anche per altri motivi e sensibilizzarlo sul rischio, seppur raro, di sviluppare nuove lesioni cutanee o a distanza, mantenendo i contatti con il centro di riferimento per eventuali valutazioni in urgenza in caso di sospetto. È tuttavia giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita considerando il rischio di sviluppare un secondo melanoma in circa il 5-10% dei casi.

## **10. Indicatori**

- Proporzione dei casi di melanoma invasivo  $\leq 1$  mm sul totale dei casi incidenti.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo per classi di spessore di Breslow.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con segnalazione dello spessore di Breslow nel referto.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con segnalazione della presenza di ulcerazione nel referto.
- Proporzione dei casi di melanoma invasivo con indicazione dell'indice mitotico nel referto.
- Proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione della sede delle micrometastasi nel referto.
- Proporzione dei casi di linfonodo sentinella positivo con indicazione delle dimensioni delle micrometastasi nel referto.
- Proporzione dei casi sottoposti a linfoadenectomia con numero dei linfonodi asportati segnalati nel referto.
- Proporzione di pazienti con melanoma di spessore  $> 1$  mm che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.
- Proporzione di pazienti con linfonodo sentinella positivo sul totale dei casi che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella.
- Numero di linfonodi asportati alla linfoadenectomia.
- Proporzione di pazienti con melanoma metastatico che vengono discussi al GOM.
- Tempo di attesa tra inserimento in lista operatoria e intervento chirurgico.
- Tempo di attesa tra intervento chirurgico e referto istologico.

## **11. Bibliografia**

- 1) Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Nuovo sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza. Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali. *Aggiornamento del Decreto 12 dicembre 2001 sul Sistema di Garanzie per il monitoraggio dei livelli di assistenza: valutazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali. Versione 9 (28 settembre 2017)*.
- 2) Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009; 27(1):3-9.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. Ca Cancer J Clin 2019; 69:7-34.
- 4) Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. Ca Cancer J Clin 2019; 0:1-23.
- 5) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2018. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 6) AAIOM -AIRTUM PASSI I numeri del cancro in Italia 2018, Intermedia Editore Brescia 2018.
- 7) Crocetti E, Caldarella A, Chiarugi A, et al. The thickness of melanomas has decreased in central Italy, but only for thin melanomas, while thick melanomas are as thick as in the past. Melanoma Res 2010; 20(5):422-5.
- 8) O'Sullivan DE, Brenner DR, Villeneuve PJ, et al. Estimates of the current and future burden of melanoma attributable to ultraviolet radiation in Canada. Prev Med 2019; 122:81-90.
- 9) Autier P, Doré JF. Ultraviolet radiation and cutaneous melanoma: a historical perspective. Melanoma Res 2019 Apr 8 [Epub ahead of print].
- 10) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005; 41(1):45-60.
- 11) Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use: systematic review and metanalysis. BMJ 2012; 345:e4757.
- 12) Suppa M, Gandini S. Sunbeds and melanoma risk: time to close the debate. Curr Opin Oncol 2019; 31(2):65-71.
- 13) Cust AE, Drummond M, Bishop DT, et al. Associations of pigmentary and naevus phenotype with melanoma risk in two populations with comparable ancestry but contrasting levels of ambient sun exposure. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019 May 13 [Epub ahead of print].

- 14) Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol* 2014; 150(5):526-34.
- 15) Bianchi Scarra' G, Grammatico P, Genuardi M, et al. Raccomandazioni per consulenza e test genetico nel melanoma ereditario Gruppo SIGU-ONC, 2008.
- 16) Bruno W, Ghiorzo P, Battistuzzi L, et al. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(5):775-82.
- 17) Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(1):77-90.
- 18) 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.
- 19) Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous melanoma. Version 2, 2019-March 12, 2019. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- 20) Ascierto PA, Minisini AM, Botti G, et al. Linee Guida AIOM Melanoma. Edizione 2018.
- 21) 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(2):325-32.
- 22) Liang XS, Pfeiffer RM, Wheeler W, et al. Genetic variants in DNA repair genes and the risk of cutaneous malignant melanoma in melanoma-prone families with/without CDKN2A mutations. *Int J Cancer* 2012; 130(9):2062-6.
- 23) Carli P, Pattarino E, Crocetti C, Giannotti B. Strategia per il miglioramento della diagnosi precoce del melanoma cutaneo in Toscana. I Programmi di screening della regione Toscana. Quarto Rapporto Annuale. 2003 pp: 88-95
- 24) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma:I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 2005; 41:28-44.
- 25) Kopf AW et al. Atypical mole syndrome. *JAAD* 1990; 22:117.
- 26) Hypolito Silva J, Costa Soares de Sà B, Leon Ribeiro de Avila A et al. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of population at risk for developing melanoma- review article. *Clinics* 2011; 66(3):493-6.
- 27) Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159(3):669-76.
- 28) Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma; revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771-6.
- 29) Scope A, Dusza SW, Halpern AC, et al. The "ugly duckling" sign:

- agreement between observers. Arch Dermatol 2008; 144(1):58-64.
- 30) Carli P, De Giorgi V, Giannotti B. Dermoscopy and early diagnosis of melanoma. The light and the dark. Arch Dermatol 2001; 137:1641-44.
- 31) Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dermoscopic features of difficult melanoma. Dermatol Surg 2007; 33(1):91-9.
- 32) Salerni G, Terán T, Puig S, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(7):805-14.
- 33) Dinges J, Deeks JJ, Saleh D, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12:CD013190.
- 34) Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010; 46:270-83.
- 35) Wright F, Spithoff K, Easson A, et al. the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. Clin Oncol 2011; 23(9):572-78.
- 36) Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2019; 80(1):208-50.
- 37) Cinotti E, Fiorani D, Labeille B, et al. The integration of dermoscopy and reflectance confocal microscopy improves the diagnosis of lentigo maligna. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 May 1 [Epub head of print]
- 38) Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, et al. An Updated EORTC Protocol for Pathological Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Melanoma. Eur J Cancer 2019; 114:1-7.
- 39) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. *Eds International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon Cedex 08, France, 2018.*
- 40) 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(6):472-92.
- 41) Smoller BR, Gershenwald JE, Scolyer RA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. Version Melanoma 4.0.1.0, June 2017.  
<https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma-17protocol-4010.pdf>
- 42) Wouters MW, Michielin O, Bastiaannet E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma. Crit Rev Oncol Hematol.2018; 122:164-78.
- 43) Rivera RAM, Alabbas H, Ramjaun A, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2014; 23:11-6.

- 44) Kunishige JH, Doan L, Brodland DG, et al. Compariosn of surgical margins for lentigo maligna versus melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1):204-12.
- 45) Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 19; (12):CD010308.
- 46) Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs surgery for melanoma; a prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May 28. pii: S0190-9622(19)30861-8.
- 47) Smith H, Olabi B, Lam M, et al. Ten years experience using the John square procedure for lentigo maligna. *Br J Dermatol*. 2019 Feb 14. doi: 10.1111/bjd.17774.
- 48) Patel AN, Perkins W, Leach IH, et al. Johnson square procedure for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39:570-6.
- 49) Beveridge J, Taher M, Zhu J, et al. Staged margin-controlled excision (SMEX) for lentigo maligna in situ. *J Surg Oncol* 2018;1-6.
- 50) Bub JL, Berg D, Slee A, et al. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision. *Arch Dermatol* 2004; 140:552-8.
- 51) Moehrle M, Dietz K, Garbe C, et al. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006; 154:453-9.
- 52) Mahoney MH, Joseph M, Temple CLF. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol* 2005; 91:120-5.
- 53) Hilari H, Llorca D, Traves V, et al. Conventional surgery compared with slow Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna: a retrospective study of 62 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2012 ;103(7):614-23.
- 54) de Vries K, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016; 174:588-93.
- 55) Etzkorn JR, Sobanko JF, Elenitsas R, et al. Low recurrence rate for in situ and invasive melanomas using Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining: tissue processing methodology to optimize pathologic staging and margin assessment. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:840-50.
- 56) Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, et al. The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1):113-8.
- 57) Valentín-Nogueras SM, Brodland DG, Zitelli JA, et al. Mohs micrographic surgery using MART-1 immunostain in the treatment of invasive melanoma and melanoma in situ. *Dermatol Surg* 2016; 42:733-44.
- 58) Foxton GC, Elliott TG, Litterick KA. Treating melanoma in situ and lentigo maligna with Mohs micrographic surgery in Australia. *Australas J Dermatol* 2019; 60(1):33-7.

- 59) Trimble JS, Cherpelis BS. Rapid immunostaining in Mohs: current applications and attitudes. *Dermatol Surg* 2013; 39:56–63.
- 60) Couty E, Tognetti L, Labeille B, et al. In vivo reflectance confocal microscopy combined with the 'spaghetti technique' for the identification of surgical margins of lentigo maligna: experience in 70 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(9):e366-68.
- 61) Pellacani G, De Carvalho N, Ciardo S, et al. The smart approach: feasibility of lentigo maligna superficial margin assessment with hand-held reflectance confocal microscopy technology. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(10):1687-94.
- 62) Blazer DG, Sondak VK, Sabel MS. Surgical therapy of cutaneous melanoma. *Sem Oncol* 2007; 34: 270-80.
- 63) <https://www.aimn.it/site/page/attivita/linee-guida>
- 64) Borgognoni L, Maio M, Crocetti E, et al. Linee guida Istituto Toscano Tumori (ITT). Versione 2016.
- 65) McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(3):192-7.
- 66) Manca G, Romanini A, Pellegrino D, et al. Optimal detection of sentinel lymph node metastases by intraoperative radioactive threshold and molecular analysis in patients with melanoma. *JNM* 2008; 49(11):1769-75.
- 67) Peek MC, Charalampoudis P, Anninga B, et al. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2017; 13(5):455-67.
- 68) 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):2211-22.
- 69) 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):757-67.
- 70) Wong SL, Farie MB, Kennedy EB et al. Sentinel Lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of clinical oncology and Society of Surgical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36:399-413.
- 71) Wong SL, Farie MB, Kennedy EB et al. Sentinel Lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of clinical oncology and Society of Surgical oncology clinical practice guideline update. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:356-77.
- 72) Rossi CR, Mocellin S, Campana LG, 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):271-9.
- 73) Borgognoni L, Bellucci F, Urso C, et al. Enhancing the prognostic role of melanoma sentinel lymph nodes through microscopic tumour burden characterization: clinical usefulness in patients who do not undergo complete lymph node dissection. *Mel Res* 2019; 29:163-71.

- 74) Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2002; 137(4):458-61.
- 75) Knorr C, Meyer T, Janssen T, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:224-7.
- 76) Grunhagen DJ, deWilt JHW, vanGeel AN, et al. Isolated limb perfusion for melanoma patients: a review of its indications and the role of tumor necrosis factor alpha. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:371-80.
- 77) Mali B, Jarm T, Snoj M, et al D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(1):4-16.
- 78) 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; 152(7):672-8.
- 79) Mosca PJ, Teicher E, Nair SP, et al. Can surgeons improve survival in stage IV melanoma? *J Surg Oncol* 2008; 97:462-8.
- 80) 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):1824-35.
- 81) Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected Stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19):1789-801.
- 82) 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.
- 83) Maio M, Lewis K, Demidov LL, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 19(4):510-20.
- 84) Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alfa for adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2013, Issue 6. Cochrane 2013.
- 85) Ives N, Suciu S, Eggermont A, et al. Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J of Cancer* 2017; 82:171-83.
- 86) Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6):589-97.
- 87) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 320-30.
- 88) Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26):2521-32.
- 89) 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; 28(7):1631-9.
- 90) 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(9):1248-60.
- 91) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011; 29(2): 134-41.
- 92) Turner RM, Bell KJ, Morton RL, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2011; 29(35):4641-6.
- 93) Dummer R, Hauschild A, Lindeblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; v126-v132.
- 94) Lee AY, Doppelmair N, Panageas KS, et al. Patterns and timing of initial relapse in pathologic Stage II melanoma patients. Ann Surg Oncol 2016; 24(4):939-46.
- 95) Deschner B, Wayne JD. Follow-up of the melanoma patient. J Surg Oncol 2019; 119(2):262-8.
- 96) Romano E, Scordo M, Dusza SW, et al. Site and timing of first relapse in Stage II Melanoma Patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28(18): 3042-7.
- 97) Kurtz J, Beasley GM, Agnese D, et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? J Surg Res 2017; 214:32-7.
- 98) Read RL, Madronio CM, Cust AE, et al. Follow-up recommendations after diagnosis of primary cutaneous melanoma: a population-based study in New South Wales, Australia. Ann Surg Oncol 2018; 25(3):617-25.
- 99) Dummer R, Siano M, Hunger RE, et al. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2016; 146:w14279.

## **ALLEGATO B)**



Istituto per lo studio, la prevenzione  
e la rete oncologica



# Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori ginecologici

**Elenco Gruppo di lavoro per definizione PDTA Tumori Ginecologici**

Coordinatore Prof. Angiolo Gadducci

Nome	Cognome	Disciplina
Giacomo	Allegrini	Oncologia
Andrea	Antonelli	Ginecologia
Carmelo	Bengala	Oncologia
Simona	Borghesi	Radioterapia
Gian Luca	Bracco	Ginecologia
Francesca	Castiglione	Anatomia patologica
Andrea	Cavazzana	Anatomia patologica
Valentina	Cerboneschi	Radioterapia
Giovanna	Cirigliano	Oncologia
Stefania	Cosio	Ginecologia
Sabrina	Delbuono	Oncologia
Monica	Crociani	Radioterapia
Roberta	De Majo	Radioterapia
Marco	Evangelisti	Radiodiagnostica
Massimiliano	Fambrini	Ginecologia
Marco	Filippeschi	Ginecologia
Luisa	Fiorotto	Oncologia
Alessandra	Galardi	Radioterapia
Pietro G	Gennari	Radioterapia
Alessandro	Ghelardi	Ginecologica
Anna	Iossa	Screening
Giuseppina	Iovine	Rdioterapia
Anna	Lalli	Psicologia clinica
Piero	Lippolis	Chirurgia generale
Concetta	Laliscia	Radioterapia

Francesco	Lup	Ginecologia
Paola	Mantellini	Screening
Francesca	Martella	Oncologia
Maurizio	Massa	Chirurgia generale
Marcello	Mignogna	Radioterapia
Antonio Giuseppe	Naccarato	Anatomia patologica
Emanuele	Neri	Radiodiagnostica
Martina	Oliva	Radiodiagnostica
Roberto	Odantini	Radioterapia
Fabiola	Paiar	Radioterapia
Sabina	Pistolesi	Anatomia patologica
Lavinia	Pugliese	Anatomia Patologia
Sandro	Razzi	Ginecologia
Sergio	Ricci	Oncologia
Francesca	Rossi	Radioterapia
Stefano	Scaringi	Chirurgia generale
Ciro	Sommella	Ginecologia
Nicoletta	Spirito	Ginecologia
Stefano	Tamburro	Ginecologia
Galliano	Tinacci	Anatomia patologica
Monica	Valente	Oncologia
Chiara	Valsuani	Oncologia
Enola Maria	Vezzani	Radioterapia
Alessandro	Villanucci	Ginecologica
Duccio	Volterrani	Medicina Nucleare
Elena	Zafarana	Oncologia

## **Indice**

1. Introduzione
2. Carcinoma della vulva
  - 2.1. Epidemiologia
  - 2.2. Screening e prevenzione
  - 2.3. Diagnosi
  - 2.4. Stadiazione
  - 2.5. Terapia
    - 2.5.1 Chirurgia
    - 2.5.2. Radioterapia adiuvante
    - 2.5.3. Radioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante o esclusiva
  - 2.6. Diagrammi di flusso
3. Carcinoma della cervice uterina
  - 3.1. Epidemiologia
  - 3.2. Screening e prevenzione
  - 3.3. Diagnosi
  - 3.4. Stadiazione
  - 3.5. Terapia
    - 3.5.1. Malattia in stadio iniziale
    - 3.5.2. malattia in stadio avanzato
  - 3.6 Diagrammi di flusso
4. Carcinoma dell' endometrio
  - 4.1. Epidemiologia
  - 4.2. Screening
  - 4.3. Diagnosi
  - 4.4. Stadiazione
  - 4.5. Terapia
    - 4.5.1 Terapia conservativa
    - 4.5.2. Chirurgia

- 4.5.3. Terapia adiuvante e neoadiuvante
  - 4.6. Diagrammi di flusso
- 
- 5. Carcinoma dell' ovaio
    - 5.1. Epidemiologia
    - 5.2. Screening e prevenzione
    - 5.3. Diagnosi
    - 5.4. Stadiazione
    - 5.5. Terapia
      - 5.5.1. Chirurgia
      - 5.5.2. Chemioterapia
    - 5.6. Diagrammi di flusso
- 
- 6. Bibliografia



## 1. Introduzione

E' fortemente consigliato discutere le decisioni diagnostico- terapeutiche per ogni singolo paziente con neoplasia ginecologica all'interno del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM). In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nel percorso terapeutico dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze sono disponibili.

## 2. Carcinoma della vulva

### 2.1. Epidemiologia

Le neoplasie maligne della vulva costituiscono il 3-5% dei tumori ginecologici, e in circa l' 80-90% dei casi sono rappresentate dal carcinoma a cellule squamose. L' incidenza di questo tumore e' di 1-2 casi : 100.000 nella popolazione femminile generale e di 20 : 100.000 nelle donne oltre 65 anni.

Il GLOBOCAN, che ha stimato l' incidenza e la mortalità di 36 tipi di cancro nel mondo nel 2018, ha riportato che vi sono stati in questo anno 44.235 nuovi casi di carcinoma vulvare e 15.222 decessi per questa patologia .

Il lichen sclerosus e' una lesione preneoplastica perche' il 3-5% delle donne con questa patologia possono sviluppare un carcinoma invasivo , mentre la VIN (Vulvar intraepithelial neoplasia) e' una neoplasia intraepiteliale che comprende due varianti, con patogenesi, storia naturale e prognosi assai diverse. La VIN classica o indifferenziata ha un picco di incidenza intorno a 45-50 anni, e' HPV -correlata, e' spesso multifocale e/o multicentrica, ed ha un rischio di progressione basso, mentre la VIN cheratinizzante o differenziata insorge verso i 65 anni, non e' HPV-correlata, e' monofocale e monocentrica, e' spesso associata a lichen sclerosus, ed ha un rischio elevato di progressione verso il carcinoma invasivo.

### 2.2. Screening e prevenzione

Non esiste uno screening per il carcinoma della vulva.

La vaccinazione anti-HPV potra' verosimilmente ridurre l' incidenza di VIN classica, ma non della VIN cheratinizzante.

### 2.3. Diagnosi

L'esame ginecologico, con ispezione e palpazione, consente di diagnosticare un carcinoma invasivo nella quasi totalità dei casi, e di valutare l' eventuale estensione al perineo, alla vagina, all' uretra e all' ano. La biopsia e' necessaria in presenza di ogni lesione vegetante o ulcerativa della vulva , possibilmente con bisturi che e' in grado di modulare sia la profondità sia l' estensione del prelievo e di eseguire biopsie sia incisionali sia escissionali.

### 2.4 Stadiazione

Il carcinoma vulvare viene stadiato secondo la classificazione clinico-chirurgica della FIGO (2009).

L'RX torace e la colposcopia fanno parte del work-up clinico . La CT addomino-

pelvica e' utile soprattutto nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata, con sospetto coinvolgimento degli organi vicini o con linfoadenopatie inguinale sospette. Questo esame può anche evidenziare eventuali adenomegalie pelviche patologiche. La cistoscopia e la rettoscopia vengono eseguite su indicazione clinica.

## 2.5. Terapia

### 2.5.1. Chirurgia

La chirurgia e' un momento fondamentale della terapia e puo' consistere nella vulvectomia radicale totale o settoriale ( in rapporto alle dimensioni e alla localizzazione del tumore, alle eventuali lesioni associate e alle caratteristiche anatomiche della vulva) associata alla linfadenectomia inguino-femorale. La vulvectomia radicale con linfadenectomia inguino-femorale bilaterale en-block e' stata a lungo considerata il trattamento standard, con una sopravvivenza a 5 anni del 70–93% nelle pazienti a linfonodi negativi e del 25–41% in quelle a linfonodi positivi, e con una percentuale non trascurabile di sequele post-chirurgiche (deiscenza della sutura , disfunzioni sessuali, linfocele, linfedema degli arti inferiori). Per ridurre la morbidità postoperatoria, negli ultimi decenni gli autori hanno ridotto l' estensione della exeresi vulvare, con il ricorso quando possibile alla vulvectomia settoriale o alla exeresi locale radicale (con margini di tessuto macroscopicamente sano di almeno 1 cm), e hanno eseguito la linfadenectomia con incisioni inguinale separate. Questo tempo chirurgico non e' necessario quando l'invasione stromale è  $\leq 1$  mm. La linfadenectomia pelvica puo' trovare indicazione solo nei rari casi di linfonodi pelvici *bulky* all' imaging preoperatorio. E' consigliabile che la paziente sia operata in un centro con disponibilità della consulenza di un chirurgo plastico. E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma vulvare invasivo sottoposti a vulvectomia radicale ogni anno per centro sia almeno 5. La linfadenectomia inguino- femorale puo' essere sostituita dalla biopsia del linfonodo sentinella in donne con neoplasia unifocale, in stadio iniziale, di diametro  $< 4$  cm e con negatività clinico-radiologica dei linfonodi inguinali.

### 2.5.2. Radioterapia adiuvante

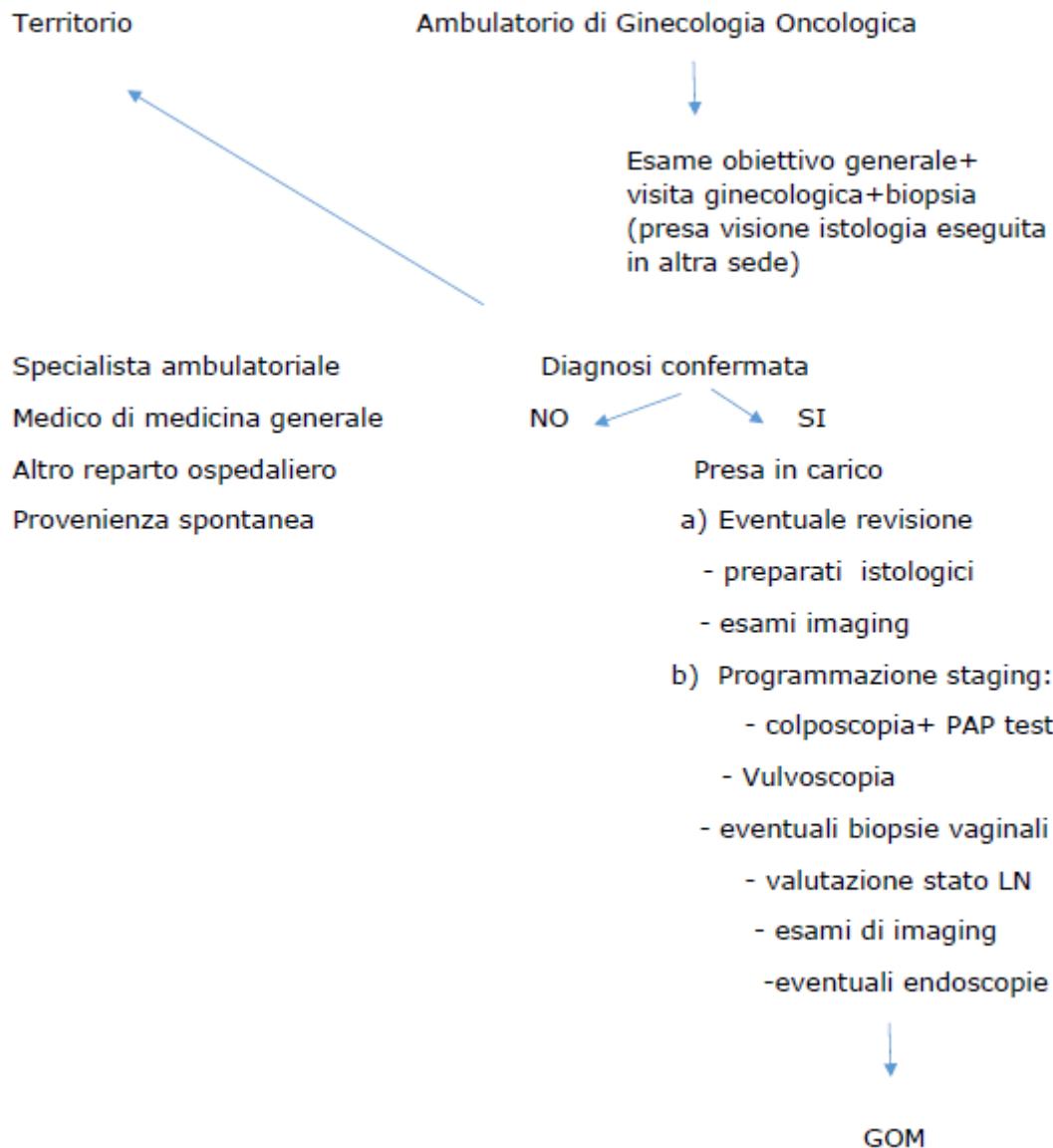
La radioterapia adiuvante trova indicazione in presenza di metastasi linfonodali inguinale (soprattutto se in numero  $\geq 2$  ovvero con diffusione extracapsulare) o di margini chirurgici positivi non radicalizzabili.

### 2.5.3. Radioterapia o chemio-radioterapia neoadiuvante o esclusiva

I tumori localmente avanzati sono trattati con radioterapia o chemio-radioterapia che puo' essere utilizzata sia come terapia definitiva sia come terapia neoadiuvante ad una chirurgia personalizzata.

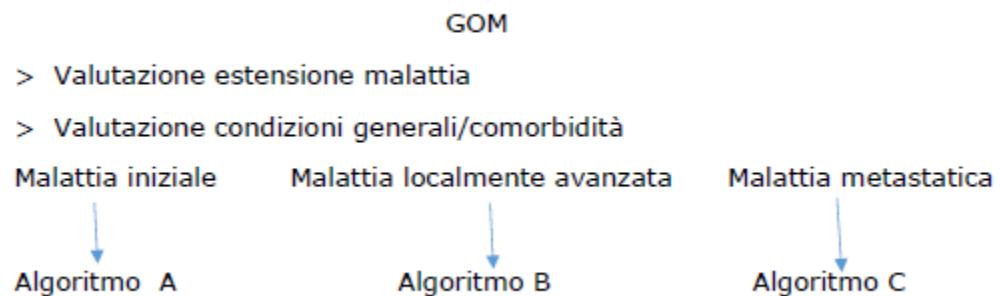
## 2.6. Diagrammi di Flusso

### Carcinoma della vulva



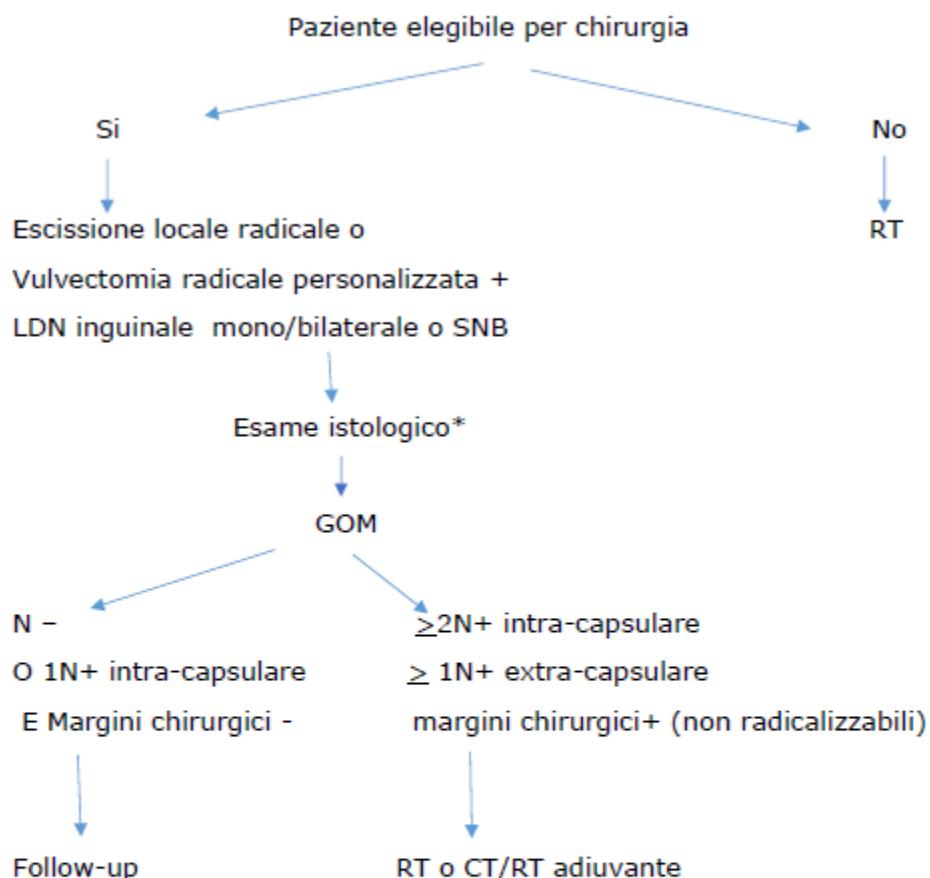
## 2.6. Diagrammi di Flusso

### Carcinoma della vulva



## 2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo A (malattia iniziale, confinata alla vulva, clinicamente N0)



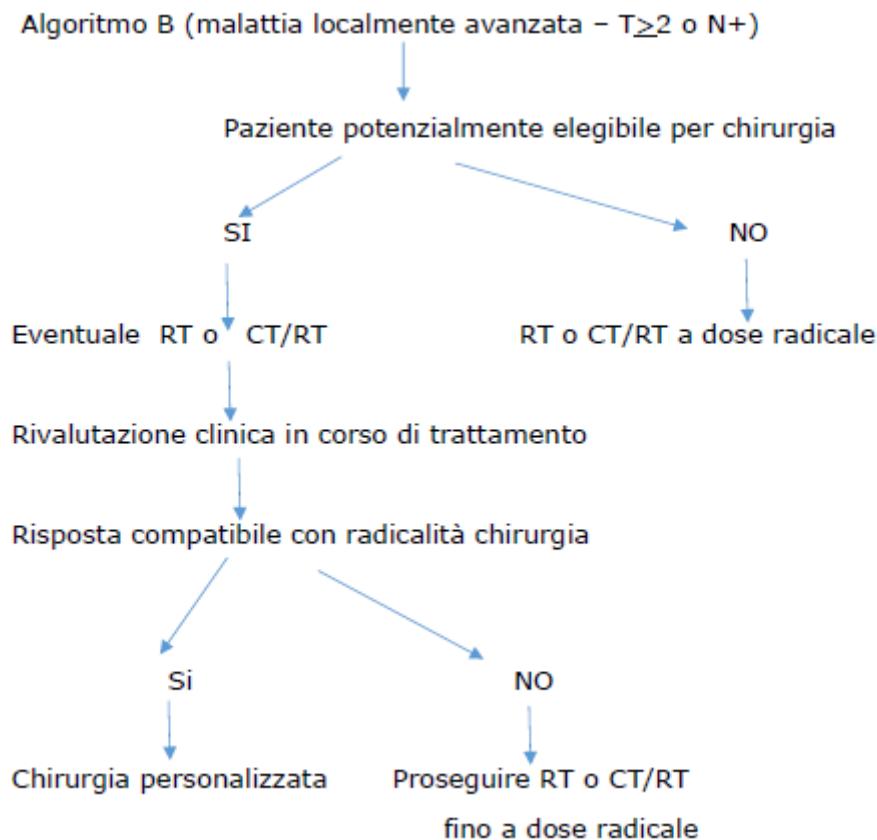
Indicatori:

Linfadenectomia inguinale : Numero di linfonodi per lato ( $\geq 6$ ) ( $>80\%$ )

Numero di pazienti con margini resezione chirurgica liberi da neoplasia invasiva/ numero totale di pazienti operate (rilevazione del dato)

## 2.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della vulva: Algoritmo B (malattia localmente avanzata)



Carcinoma della vulva: Algoritmo C (malattia metastatica)

Algoritmo C (malattia metastatica)

- Chemioterapia
- BEST Supportive Care
- Eventuale RT o chirurgia personalizzata a scopo palliativo

## 2.6. Diagrammi di Flusso.

### Carcinoma della vulva

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

- 1) Dimensioni del T
- 2) Istatipo
- 3) Grado istologico
- 4) Distanza in mm della lesione dai margini chirurgici
- 5) Stato spazi linfo-vascolari
- 6) Stato spazi perineurali
- 7) Eventuali lesioni associate (lichen, VIN, iperplasia epiteliale, ect).
- 8) Numero dei linfonodi asportati
- 9) In presenza di metastasi linfonodali, specificare le dimensioni e la ubicazione intra-capsulare o extra-capsulare

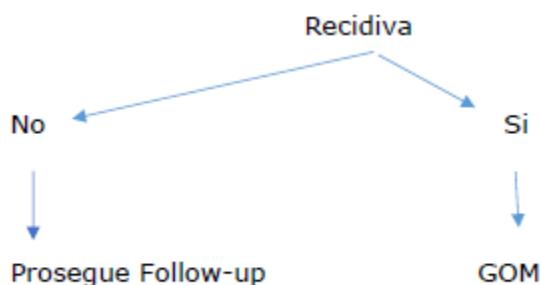
### Carcinoma della vulva : Follow-up

Specialista ambulatoriale

Reparto Ospedaliero di provenienza



Controlli periodici con esami clinici e di imaging



### 3.Carcinoma della cervice uterina

#### 3.1. Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 569.847 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 311.365 decessi per questa patologia . L' incidenza di questa neoplasia ha enormi variabilità geografiche e socio-economiche, dato il rischio di una donna di avere il tumore nell' arco della vita e' 1% nei paesi sviluppati e 3-4% in quelli in via di sviluppo. La diffusione dello screening citologico ha ridotto la mortalità per carcinoma cervicale da 30/100000 ( popolazione mai sottoposta a screening) a 4/100000 (popolazione sottoposta a screening). Il carcinoma a cellule squamose e' il tipo istologico piu' comune (80-85%), mentre l' adenocarcinoma e' meno frequente (10-15%). Tuttavia nelle decadi recenti nei paesi sviluppati l' incidenza del carcinoma a cellule squamose e' diminuita, quella dell' adenocarcinoma e' aumentata sia in termini relativi sia in termini assoluti.

#### 3.2. Screening e prevenzione.

Il WHO raccomanda un approccio integrato per la prevenzione del carcinoma cervicale combinando un intervento di prevenzione primaria come la vaccinazione contro HPV con uno di prevenzione secondaria ovvero lo screening di popolazione. Infatti, la scoperta del nesso causale fra infezione da Papillomavirus umano (HPV) e carcinoma della cervice ha portato all'introduzione in Italia della vaccinazione per le bambine nel 12° anno d'età. Il 'Piano Nazionale della Prevenzione vaccinale 2017-2019, ha previsto interventi di recupero in altre fasce d'età e l'estensione di questo livello Essenziale di Assistenza anche ai maschi.

##### *Prevenzione secondaria*

Lo screening cervicale con Pap test si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza e la mortalità del carcinoma della cervice uterina. Dal 1996, infatti, le linee guida nazionali hanno raccomandato l'introduzione dello screening organizzato con Pap test triennale che è attivo in tutte le Aziende USL della regione Toscana dal 2004. In seguito alla scoperta del ruolo oncogeno dell'HPV, dai primi anni del 2000 sono stati realizzati trial randomizzati volti a valutare l'efficacia del test HPV-HR (test per la ricerca di tipi virali classificati come ad alto rischio di trasformazione dalla IARC) come test di screening primario. Il trial italiano NTCC ha dimostrato l'efficacia dello screening con test HPV primario nelle donne con almeno 30 anni di età. Il dato è stato confermato dai risultati dell'analisi pooled di più trial randomizzati dimostrando che lo screening con test HPV conferisce alle donne una protezione del 60% in più rispetto allo screening con Pap test.

Nel 2012 è stato pubblicato un documento di Health Technology Assessment sullo screening cervicale (HTA report) che definisce le migliori politiche di screening con test HPV primario e le migliori condizioni di utilizzo sulla base di efficacia e di effetti indesiderati. L'Osservatorio Nazionale Screening ha utilizzato l'executive summary dell'HTA Report come documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test di screening primario, a sua volta adottato dal Ministero della Salute.

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ha dato quindi indicazioni per l'introduzione del nuovo test in tutti i programmi di screening cervicale italiani, proprio facendo riferimento al 'Documento d'indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero' .

Il protocollo dello screening con test HPV riportato nell'HTA prevede questi elementi essenziali:

- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età. Infatti, la maggiore prevalenza d'infezioni da HPV nelle sotto i 30 anni potrebbe portare ad una sovra diagnosi di CIN 2 che sarebbero regredite spontaneamente, con conseguente rischio di sovratratamento.
- I test per il DNA di HPV oncogeni utilizzati devono essere validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado (CIN2+ e CIN3+), come è riportato nelle Linee Guida europee.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di almeno 5 anni. E' stato dimostrato infatti, che il rischio di lesioni di alto grado fino a 5 anni dopo un test HPV negativo è inferiore a quello fino a 3 anni dopo una citologia normale. Se si adottassero intervalli triennali dopo test HPV negativo, la probabilità di colposcopie e trattamenti inutili sarebbe invece rilevante.
- Le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia ma devono effettuare un test di triage. Attualmente il test raccomandato è il Pap test. Se il Pap test è anormale, la donna sarà inviata a colposcopia; se il Pap test è normale, la donna sarà invitata a fare un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se l'anno successivo il test HPV dovesse essere ancora positivo, la donna sarà inviata in colposcopia; in caso di test HPV negativo, la donna sarà invece invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.
- Nel caso si utilizzi il test HPV come test primario, si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.

L'implementazione dello screening con HPV in regione Toscana, iniziata nel 2013, è avvenuta in modo graduale e attualmente è stata realizzata sulla quasi totalità del territorio regionale.

Il protocollo di screening in regione Toscana prevede l'effettuazione del Pap test primario ad intervallo triennale per le donne di 25-33 anni e l'effettuazione del test HPV ogni 5 anni per le donne 34-64 anni.

#### *Screening con Pap test*

Il protocollo regionale dello screening con Pap test prevede in caso di Pap test normale una ripetizione del test a intervallo triennale. Nel caso di Pap test ASC-US è prevista l'effettuazione di un test HPV di triage. Se il test HPV sarà positivo la donna sarà invitata a fare una colposcopia, se il test HPV sarà negativo la donna rientrerà nello screening. In caso di Pap test  $\geq$ ASC-US la donna sarà inviata direttamente in colposcopia.

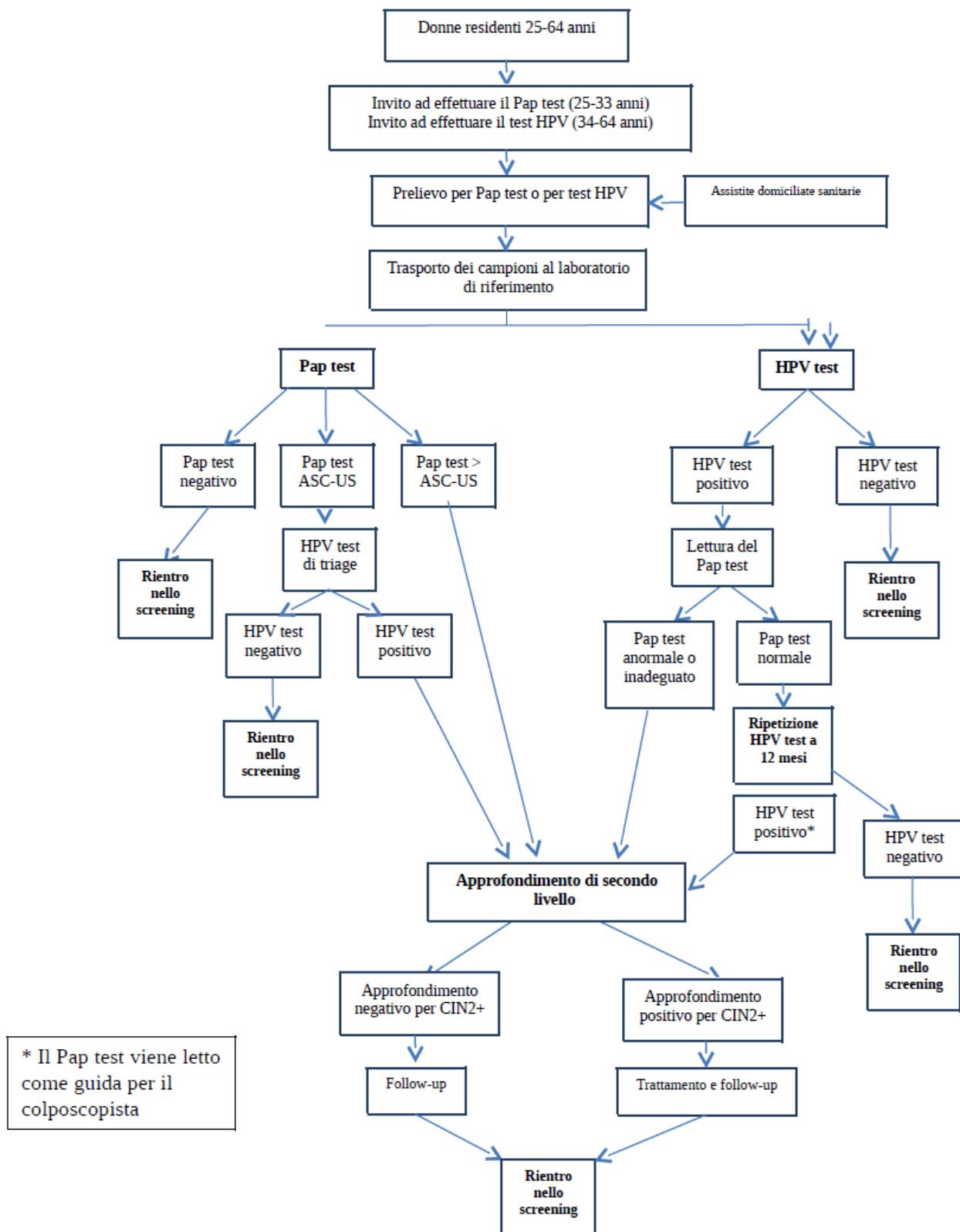
### *Screening con test HPV*

Il protocollo di screening con test HPV primario in regione Toscana recepisce integralmente quanto previsto nel documento di indirizzo ministeriale (vedi flow-chart), che prevede anche la centralizzazione dell'esecuzione dei test HPV e dei Pap test di triage in pochi laboratori di grandi dimensioni. Infatti, in regione Toscana, tali test sono centralizzati in un unico laboratorio di prevenzione oncologica (ISPRO).

*Il follow-up delle citologie anormali con colposcopia negativa e dopo trattamento.*

Il protocollo di follow-up condiviso a livello regionale prevede per le citologie anormali degli algoritmi di gestione in funzione della gravità della citologia di partenza. Le raccomandazioni regionali prevedono anche un follow-up attivo delle donne trattate per lesioni CIN2+ (CIN 2 o lesioni più gravi) come previsto anche dalle raccomandazioni nazionali dal ministero della salute.

## Flow-chart protocollo screening cervicale



### **3.3. Diagnosi**

Il carcinoma cervicale in fase intra-epiteliale o invasivo iniziale e' asintomatico, e puo' essere sospettato alla colposcopia richiesta come esame di secondo livello in seguito ad un PAP test anomalo o ad un HPV test positivo.

Il carcinoma invasivo preclinico non e' visibile ad occhio nudo, mentre il carcinoma invasivo clinico e' evidenziabile all' esame ispettivo e, nella maggior parte dei casi, e' palpabile dal dito esploratore. La colposcopia e' utile ,oltre che per mirare la biopsia, per valutare l' estensione del tumore sulla portio e sulla vagina. Pertanto la diagnosi di carcinoma cervicale viene posta sulla base di una biopsia mirata (carcinoma clinico) o dell' esame istologico seriato di una conizzazione (lesione preclinica).

L' isteroscopia e/o il curettage endocervicale puo' essere utile nella forme endofitiche.

### **3.4. Stadiazione**

Il carcinoma cervicale viene stadiato secondo la classificazione clinica della FIGO (2009, 2018). Le modalità di stadiazione differiscono tra lo stadio Ia e gli altri . La definizione dello stadio si basa sull' esame istologico del cono nel primo caso, ed essenzialmente sull' esame clinico negli altri . In casi selezionati l'esplorazione vagino-rettale, che deve valutare accuratamente i fornici ed i parametri, puo' essere effettuata in narcosi. L' RX torace fa parte del work-up clinico. La CT e la RMN sono utili per la definizione dell' estensione anatomica della malattia, anche se l' accuratezza di queste metodiche nella valutazione dello stato linfonodale non e' ottimale. La RMN e' particolarmente utile per lo studio dell' anello stromale pericervicale e per l' identificazione di un eventuale interessamento parametrale. La cistoscopia e la rettoscopia vengono richieste in presenza di un dubbio clinico o radiologico di coinvolgimento del retto o della vescica. La PET/CT puo' essere utile in condizioni cliniche particolari (ad esempio, qualora vi siano dubbi sullo stato linfonodale o sulla presenza di lesioni a distanza).

### **3.5.Terapia**

#### **3.5.1. Malattia in stadio iniziale**

La conizzazione puo' rappresentare il trattamento definitivo di pazienti con carcinoma in stadio Ia1 desiderose di prole, se i margini chirurgici sono negativi e non vi e' interessamento degli spazi linfovascolari (LVSI). Nelle pazienti in stadio Ia1 con LVSI + e in quelle in stadio Ia2 e' ancora possibile un trattamento conservativo, purche' venga eseguita una linfadenectomia pelvica per via mini-invasiva ed i linfonodi risultino istologicamente negativi. Se la donna ha esaurito il desiderio riproduttivo, e' indicata una isterectomia radicale di tipo B .

Il ricorso a trattamenti conservativi (trachelectomia o chemioterapia + conizzazione) in stadi piu' avanzati (Ib1 < 2 cm) deve essere limitato a pazienti accuratamente selezionate .

Nelle pazienti in stadio Ib1-IIa1 l' isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica e la radioterapia definitiva (radioterapia esterna pelvica +

brachiterapia) ottengono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza ma si diversificano per le sequele iatogene. La chirurgia si associa ad un miglior outcome clinico rispetto alla radioterapia nell' adenocarcinoma.

La linfadenectomia aortica infrramesenterica puo' essere impiegata in casi selezionati di pazienti con linfonodi aortici sospetti all' imaging pre-operatorio o alla valutazione intra-operatoria o con positività dei linfonodi iliaci comuni.

Secondo studi recenti, l' isterectomia radicale eseguita per via laparotomica si associa ad un outcome clinico migliore rispetto a quella eseguita per via mini-invasiva (laparoscopica o robotica).

Pazienti trattate con chirurgia radicale possono essere sottoposte a radioterapia o chemio-radioterapia postoperatoria in presenza di fattori di rischio sul pezzo operatorio. Sono definite: a rischio alto le pazienti con linfonodi positivi e/o parametri positivi e/o margini chirurgici positivi ; a rischio intermedio le pazienti con linfonodi negativi, parametri negativi e margini chirurgici negativi ma con presenza di fattori prognostici di Sedlis (invasione stromale profonda, LVS+I+, diametro >4cm) ; a rischio basso le pazienti con linfonodi negativi, parametri negativi , margini chirurgici negativi e assenza dei fattori prognostici di Sedlis.

La donna deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo oncologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per stabilire l' approccio terapeutico piu' idoneo, che dipende anche dall' età, dalle comorbidita' e dal perfomance status (PS), e che va condiviso con la paziente.

### 3.5.2. Malattia in stadio avanzato

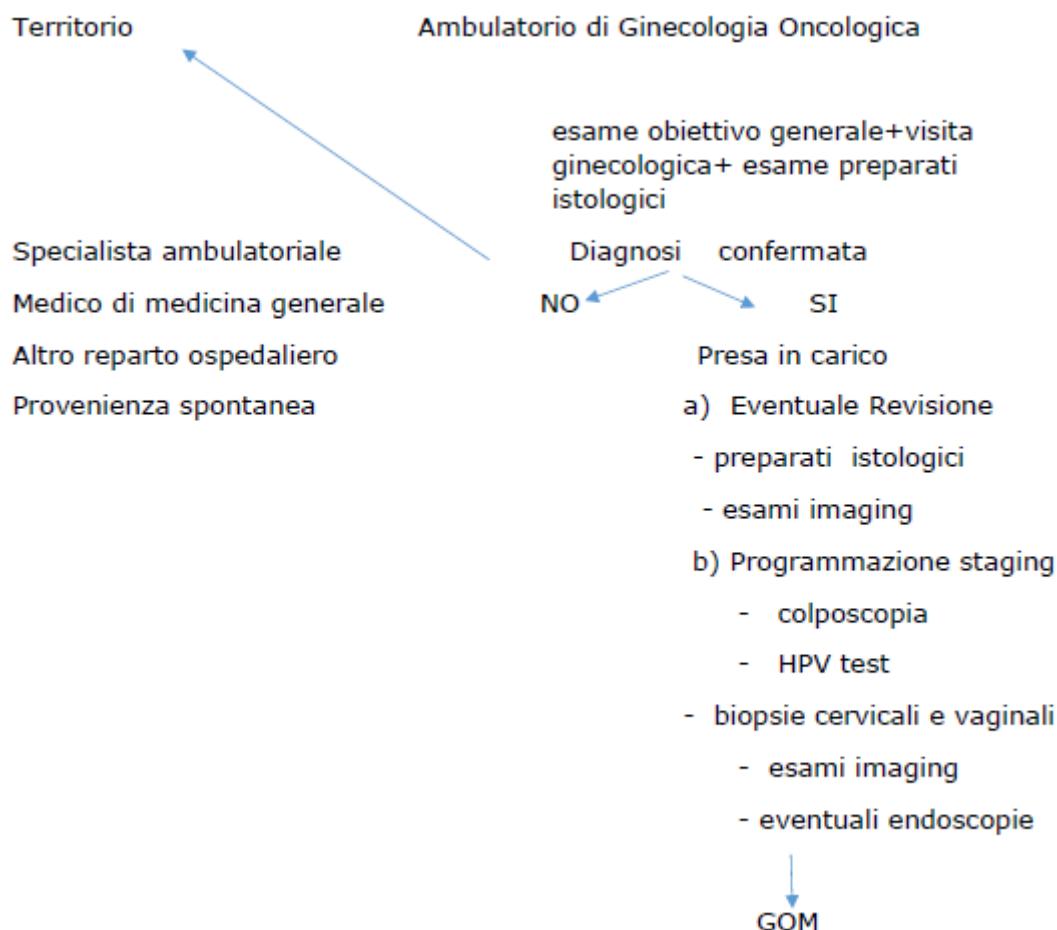
Il trattamento standard del carcinoma cervicale Ib2-IVa e' la chemio-radioterapia concomitante definitiva. La chemioterapia neoadiuvente seguita da isterectomia radicale puo' essere una opzione nello stadio Ib2.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma cervicale invasivo sottoposti a isterectomia radicale ogni anno per centro sia almeno 10.

L'eviscerazione puo' essere presa in considerazione in casi selezionati di recidiva o persistenza centro-pelvica isolata di malattia dopo radioterapia o chemio-radioterapia, o a scopo palliativo in pazienti con fistola vescico-vaginale o retto-vaginale. Questo intervento deve essere eseguito in centri di riferimento con disponibilita' di un team multidisciplinare esperto sia nella chirurgia ultraradicolare sia nella chirurgia ricostruttiva intestinale e urologica.

### 3.6. Diagrammi di flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

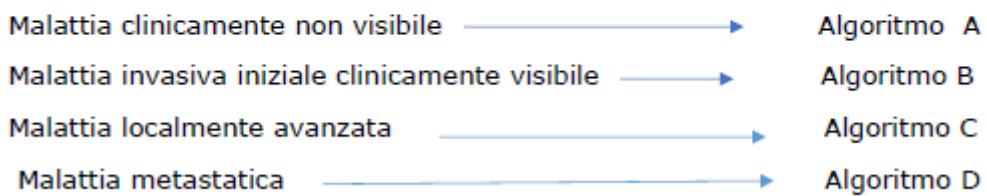


### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

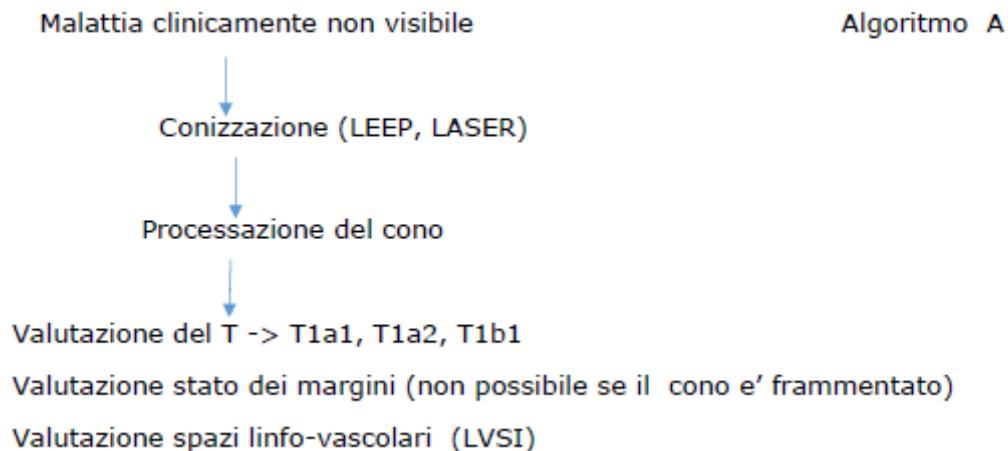
GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione condizioni generali/comorbidità



### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina



### 3.6. Diagrammi di Flusso

Requisiti essenziali esame istopatologico su pezzo operatorio

Biopsia pre-operatoria: dimensioni non inferiori a 4 mm di spessore

Referto isto-patologico: istotipo e grading tumore, infiltrazione tumorale

Conizzazione: pezzo operatorio integro ed orientato dal chirurgo

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dai margini chirurgici

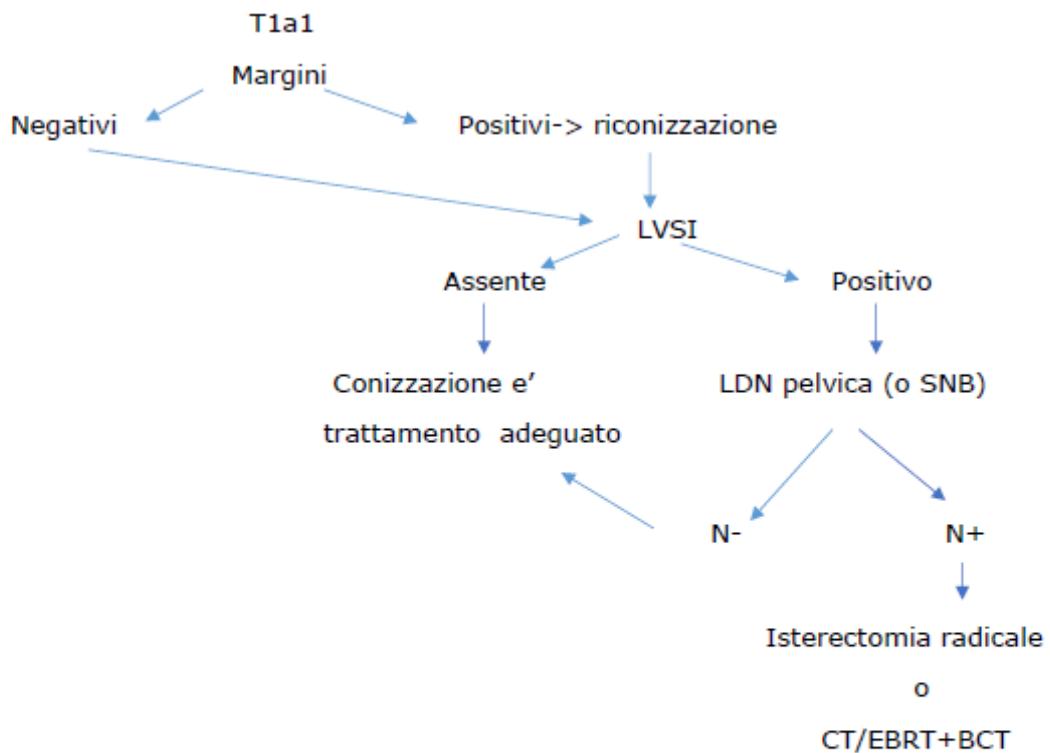
Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

Malattia clinicamente non visibile



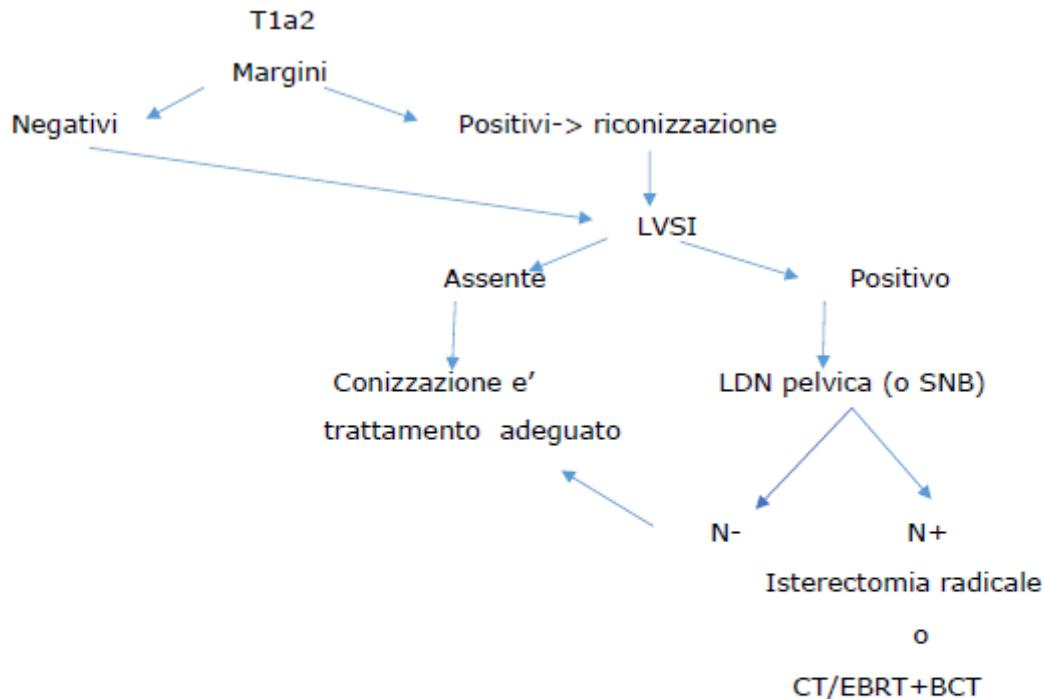
Indicatore:

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi  $\geq 20$  ( $\geq 80\%$  dei casi)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Malattia clinicamente non visibile



Indicatore

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi  $\geq 20$  ( $\geq 80\%$  dei casi)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

##### Algoritmo B

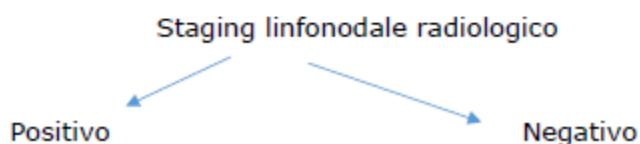
Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1-T2a1)



T1b1 (su cono) non desideroso di prole

T1b1 clinico non desideroso di prole

T2a1 clinico



### 3.6. Diagrammi di Flusso

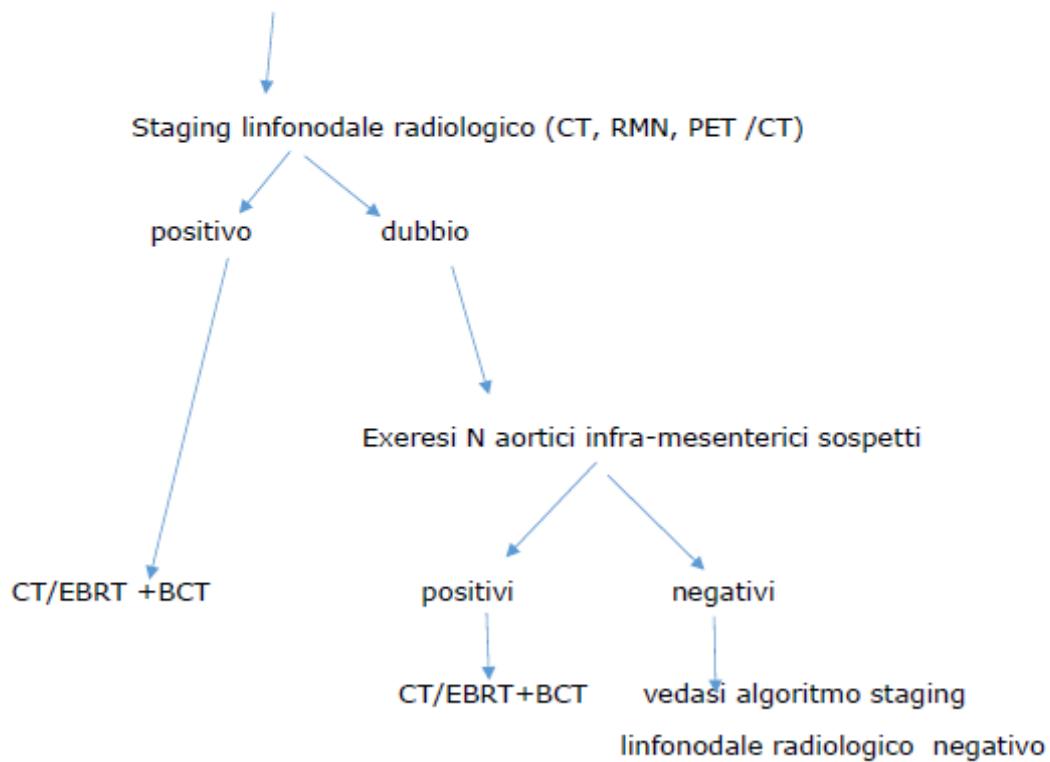
#### Carcinoma della cervice uterina

Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1-T2a1)

T1b1 (su cono) non desideroso di prole

T1b1 clinico non desideroso di prole

T2a1 clinico



### 3.6. Diagrammi di Flusso

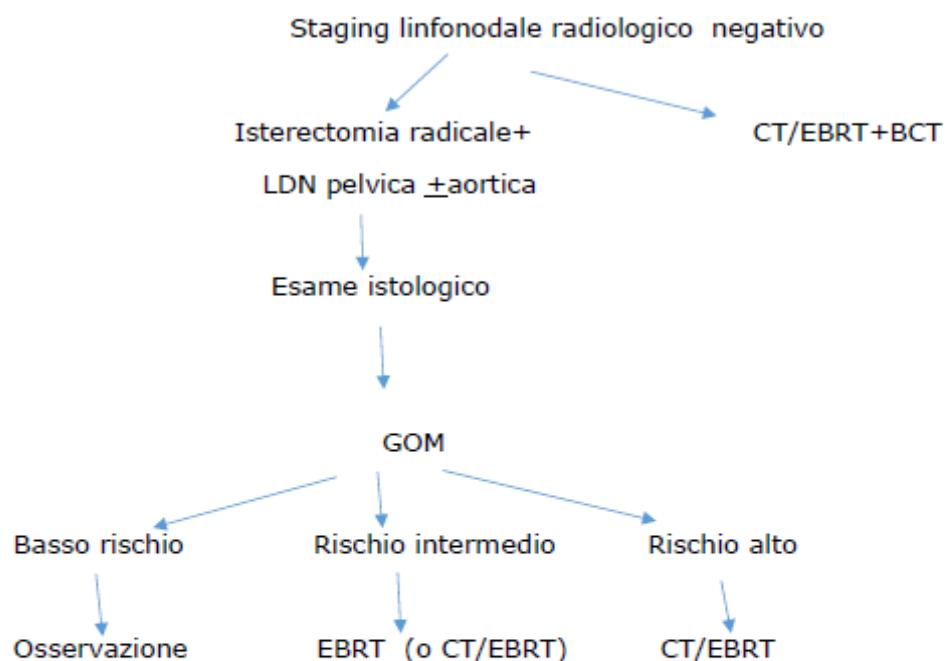
#### Carcinoma della cervice uterina

Malattia clinicamente non visibile (T1b1 su cono) o clinicamente visibile in stadio iniziale (T1b1-T2a1)

T1b1 (su cono) non desideroso di prole

T1b1 clinico non desideroso di prole

T2a1 clinico



\*Rischio definito in base a : stato linfonodale, stato parametri, margini chirurgici, variabili prognostiche sul T secondo Sedlis (invasione stromale profonda, LVSI+, D>4cm)

#### Indicatore

numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi ( $\geq 90\%$ )

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi  $\geq 20$  ( $\geq 80\%$  dei casi)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

Isterectomia radicale con linfadenectomia

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Eventuali lesioni associate (CIN, AIS)

Eventuali co-localizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato porzione vaginale

Stato parametrii

N° linfonodi asportati

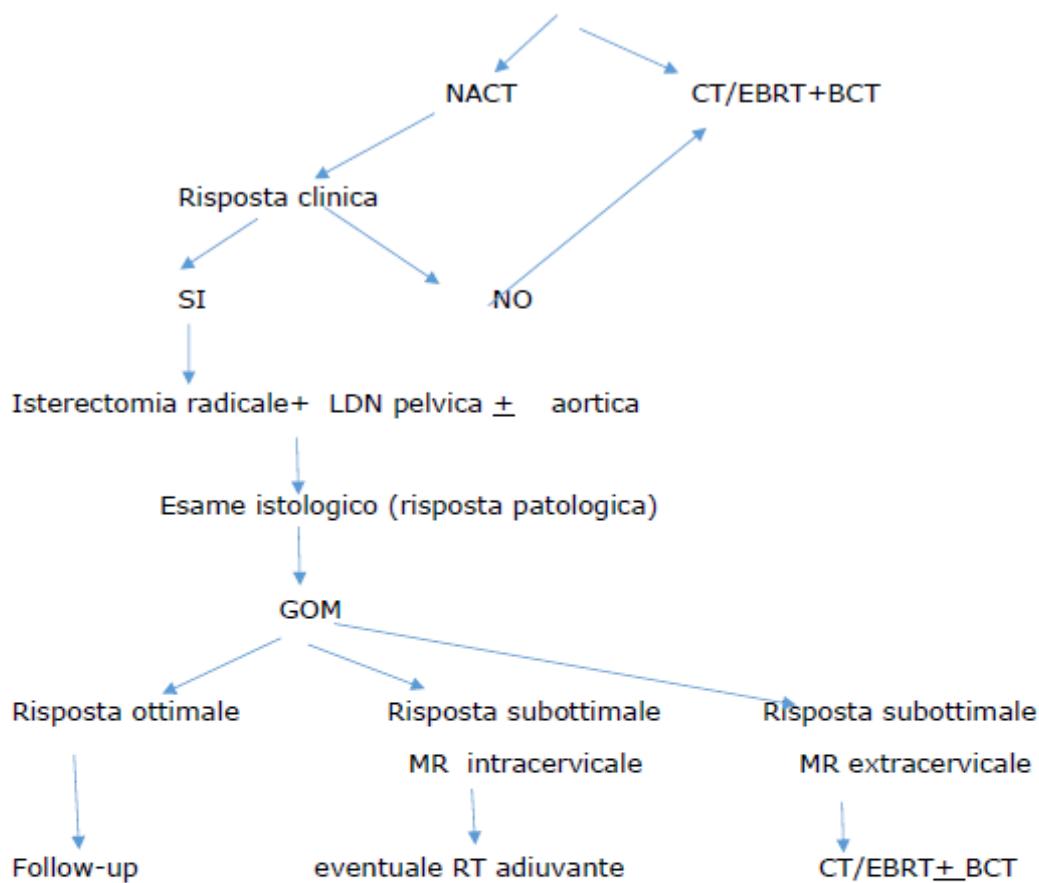
N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

##### Algoritmo C

Malattia localmente avanzata (T1b2)



#### RISPOSTA PATOLOGICA SU PEZZO OPERATORIO DI ISTERECTOMIA RADICALE + LDN PELVICA

OTTIMALE = completa scomparsa del tumore o MR persistente nella cervice con invasione stromale < 3mm ( incluso il carcinoma in situ ) ; N negativi

SUBOTTIMALE CON MR INTRA-CERVICALE = MR persistente nella cervice con invasione stromale > 3mm MR ; N negativi

SUBOTTIMALE CON MR EXTRA- CERVICALE

- a) N positivi (indipendente dallo stato dei parametri e/o margini chirurgici)
- b) N negativi(parametri e/o margini chirurgici positivi )

#### Indicatore

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

Linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi ≥20 ( ≥80% dei casi)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina

Isterectomia radicale con linfadenectomia post chemioterapia neoadiuvante

Referto isto-patologico:

Presenza/assenza di malattia residua

Se presente:

Dimensioni (se nidi isolati di cellule neoplastiche specificare numero, sede e dimensioni)

Infiltrazione stromale

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Stato porzione vaginale

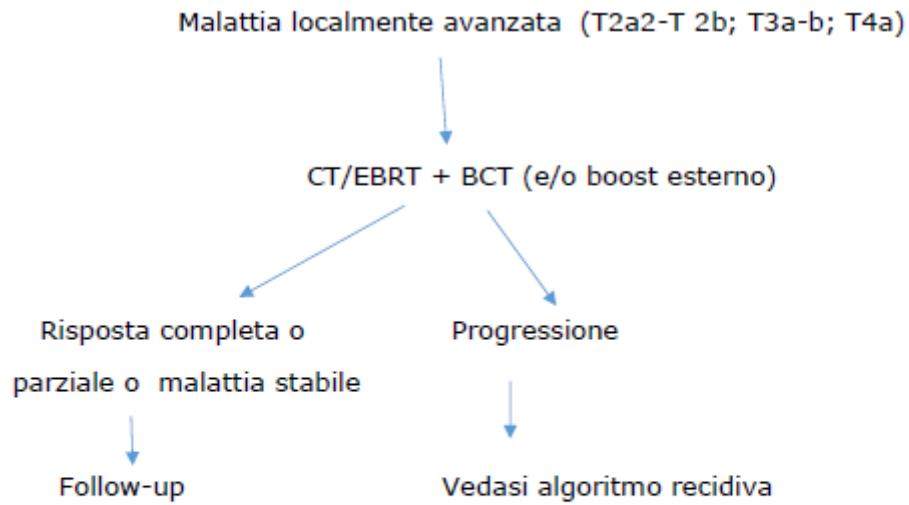
Stato parametrii

Nº linfonodi asportati

Nº linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina



Indicatore

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

Carcinoma della cervice uterina

Algoritmo D

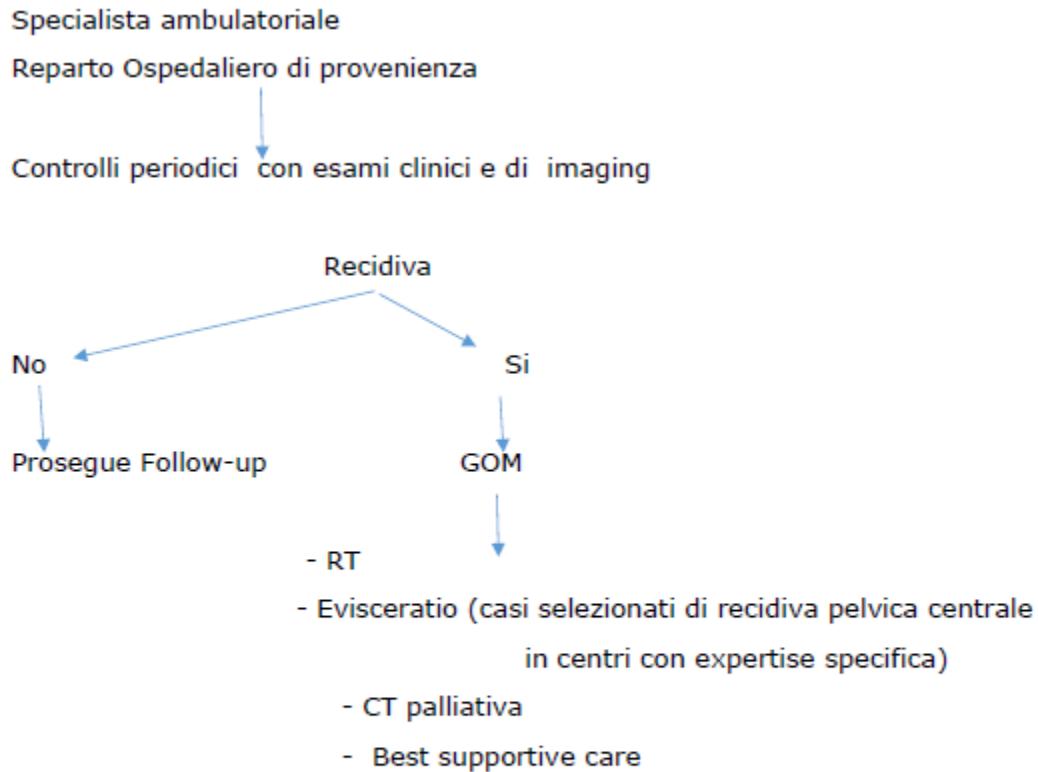
Malattia metastatica

- CT palliativa
- EBRT e/o BCT palliativa

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

### 3.6. Diagrammi di Flusso

#### Carcinoma della cervice uterina: Follow-up



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 4.Carcinoma dell' endometrio

### 4.1.Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 382.069 nuovi casi di carcinoma dell' endometrio e 89.929 decessi per questa patologia.

Classicamente i carcinomi dell' endometrio sono suddivisi in due varianti anatomo-cliniche: i carcinomi endometriodi estrogeno-dipendenti, ed i carcinomi non-endometrioidi, comprendenti il carcinoma sieroso papillare ed il carcinoma a cellule chiare, che non sono estrogeno- dipendenti e che hanno patogenesi molecolare, comportamento biologico e prognosi completamente diverse. Recentemente, The Cancer Atlas Research Network (TCGA), sulla base di analisi genomiche, trascriptomiche e proteomiche, ha proposto una classificazione molecolare del carcinoma endometriale in 4 categorie (ultramutati [POLE], ipermutati con instabilità dei microsatelliti, low-copy number [endometriodi] e high-copy number [serous-like]), che meglio riflettono l'eterogeneità di questo tumore. L'applicazione di questa nuova classificazione modificherà in futuro l' approccio terapeutico e soprattutto il trattamento adiuvante.

### 4.2. Screening

Non vi e' indicazione a screening per il carcinoma dell' endometrio nella popolazione generale.

Per le donne con sindrome di Lynch e' consigliabile uno screening annuale a partire dai 35 anni con esame ginecologico, ecografia endo-vaginale, sampling endometriale (vabra, isteroscopia), e può essere presa in considerazione una isterectomia totale con ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica una volta esaurito il desiderio riproduttivo.

### 4.3. Diagnosi

La diagnosi di questa neoplasia viene effettuata su prelievo biotico eseguito con isteroscopia o D&C. L'esame istologico deve specificare l'istotipo endometrioido o non endometriode. Il work-up preoperatorio prevede la colposcopia, il Pap-test, l'RX torace ed esami di imaging addominale.

L'ecografia trans-vaginale e la RMN possono essere utili per valutare l'infiltrazione miometriale, l'interessamento cervicale, e l'eventuale coinvolgimento delle tube e/o delle ovaie. La RMN e la CT addominale sono utilizzate anche per valutare lo stato dei linfonodi pelvici e aortici, e per evidenziare l'eventuale diffusione di malattia al fegato e al peritoneo, mentre ulteriori indagini (cistoscopia, colonoscopia, PET/CT) sono eseguite su indicazione clinica.

### 4.4. Stadiazione

Il carcinoma endometriale viene stadiato secondo la classificazione anatomo-chirurgica della FIGO (2009).

## 4.5. Terapia

### 4.5.1. Terapia conservativa

In casi accuratamente selezionati di donne giovani, fortemente desiderose di prole con diagnosi di iperplasia endometriale atipica o di carcinoma endometrioide ben differenziato (G1), è ammessa la possibilità di un trattamento conservativo, se le indagini di imaging preoperatorio dimostrano che non vi è infiltrazione miometriale, che le ovaie sono macroscopicamente indenni e che non vi sono linfonodi sospetti. La laparoscopia puo' essere eseguita in casi particolari per completare l' inquadramento diagnostico di una eventuale patologia ovarica. Il trattamento conservativo utilizza una ormonoterapia con progestinici per via orale o con IUD medicata, associati o meno ad agonista del GN-RH, previo un dettagliato counseling. La paziente deve sottoporsi a controllo istologico dell'endometrio con isteroscopia o con D&C dopo 6 mesi. In caso di risposta completa, la paziente può essere inviata ad un centro di procreazione medicalmente assistita(PMA) . In caso di risposta parziale può proseguire il trattamento per altri 6 mesi con ripetizione del prelievo endometriale. Se la paziente è in risposta completa può essere inviata alla PMA, alternativamente è consigliabile l'isterectomia totale con o senza l'ovaro-salpingectomia bilaterale.

### 4.5.2. Chirurgia

Il trattamento standard di una paziente con carcinoma endometrioide apparentemente confinato all'utero è l' isterectomia extra-fasciale con ovaro-salpingectomia bilaterale e citologia peritoneale, con o senza linfadenectomia pelvica e/o aortica e/o a biopsia del linfonodo sentinella, per via laparotomica o , preferenzialmente, mini-invasiva. Qualora la paziente non venga giudicata idonea per una chirurgia addominale soprattutto per obesità, è consigliabile inviarla per una seconda opinione presso un centro che dispone del robot per verificare se sia operabile con questo strumento; alternativamente deve essere valutata la possibilità di una colpoisterectomia anche con anestesia loco-regionale. Le pazienti non operabili neppure via vaginale sono trattate con radioterapia +/-ormonoterapia.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma endometriale sottoposti a chirurgia ogni anno per centro sia almeno 10.

Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, la paziente deve essere inviata al GOM per valutare la necessità ed il tipo di trattamento adiuvante, sulla base della stadiazione patologica, del grado di differenziazione, degli LVSI , dell' eta' , delle comorbidità e del PS . Qualora gli esami di imaging evidenzino una diffusione della malattia agli annessi e/o ai linfonodi aortici , ovvero all ' omento, al peritoneo e ai linfonodi inguinali, il trattamento iniziale è ancora chirurgico e può prevedere un intervento di debulking seguito da chemioterapia e/o radioterapia. In presenza di una malattia coinvolgente vagina, vescica, sigma-retto o parametri, la paziente viene inizialmente trattata con chemioterapia e/o radioterapia seguita da rivalutazione per eventuale chirurgia personalizzata in base alla risposta. In presenza di metastasi viscerali, la paziente riceve un trattamento medico con

successiva rivalutazione per eventuale chirurgia e/o radioterapia a scopo palliativo.

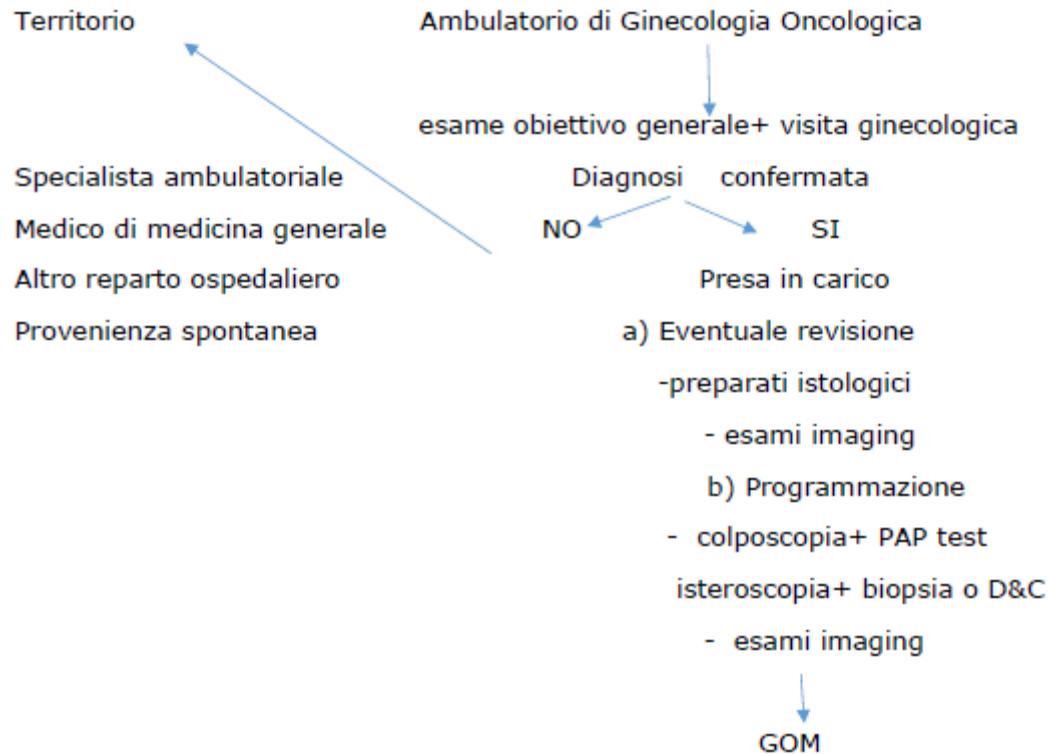
Una paziente con carcinoma non endometrioido idonea per chirurgia viene sottoposta a isterectomia extra-fasciale, ovaro-salpingectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e/o aortica o biopsia del linfonodo sentinella, omentectomia e biopsie peritoneali. Qualora la paziente non sia giudicata elegibile per chirurgia addominale, valgono le stesse indicazioni fatte per la stessa tipologia di donne con carcinoma endometrioido.

#### 4.5.3 .Terapia adiuvante e neoadiuvante

Un trattamento adiuvante postoperatorio con chemioterapia o radioterapia è utilizzato nella quasi totalità delle pazienti. Qualora la patologia coinvolga vagina, vescica, sigma-retto e parametri, la paziente viene trattata con chemioterapia +/- radioterapia e successivamente valutata per chirurgia personalizzata. Analogamente le pazienti con metastasi viscerali sono trattate con chemioterapia e successivamente, in casi selezionati, con chirurgia o radioterapia personalizzata.

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Carcinoma dell' endometrio



## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' endometrio

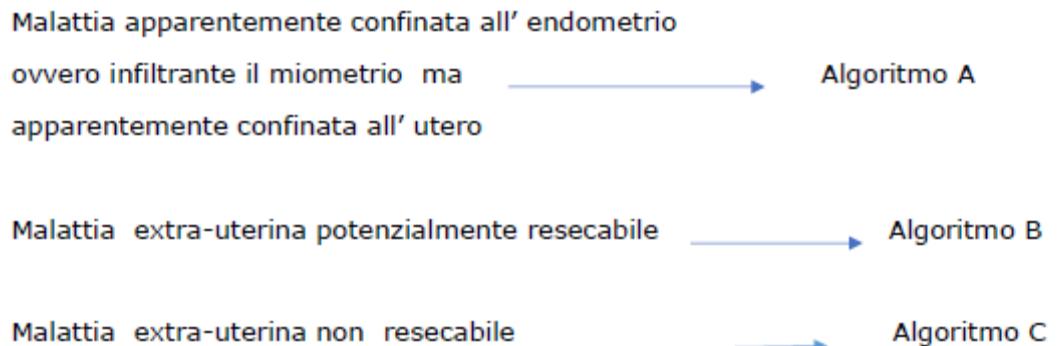
GOM

- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione internistica e anestesiologica

1. Carcinoma endometrioides
2. Carcinoma non endometrioides

#### 4.6. Diagrammi di flusso

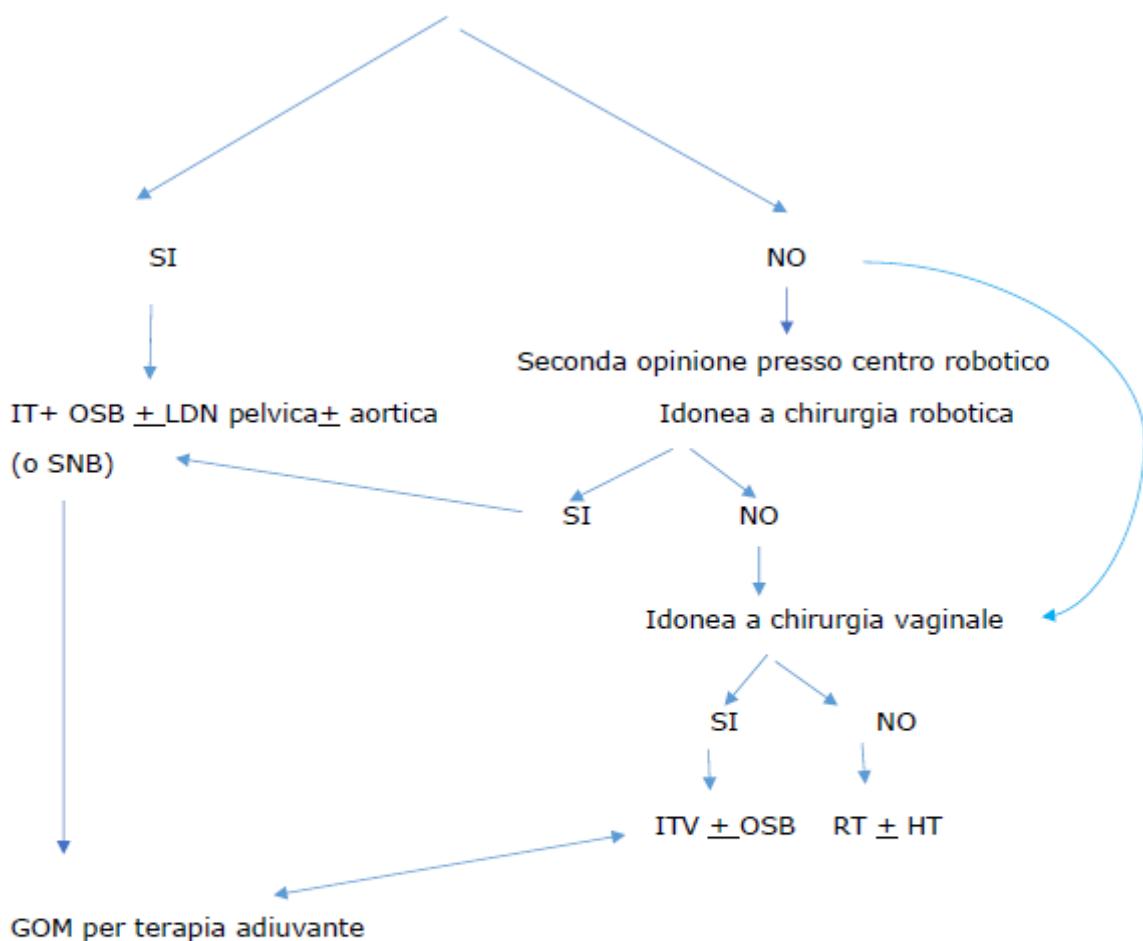
##### Carcinoma endometrioido



## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma endometrioido : Algoritmo A

paziente candidabile a chirurgia standard (se desiderosa di prole ed elegibile, valutare opzione conservativa)



Indicatori:

Numero di pazienti operate / numero totale di pazienti diagnosticate ( $> 90\%$ )

Numero di pazienti operate per via mini-invasiva / numero totale di pazienti operate (rilevamento del dato)

linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi  $\geq 20$  ( $> 80\%$  dei casi)

## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma endometrioidide

Isterectomia extrafasciale con linfadenectomia

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Infiltrazione miometriale (percentuale)

Istotipo

Grading

Distanza in mm dalla sierosa

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Stato infiammatorio intra-/peri-lesionale

Eventuali lesioni associate (EIN/EIC)

Eventuali colocalizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato parametrii

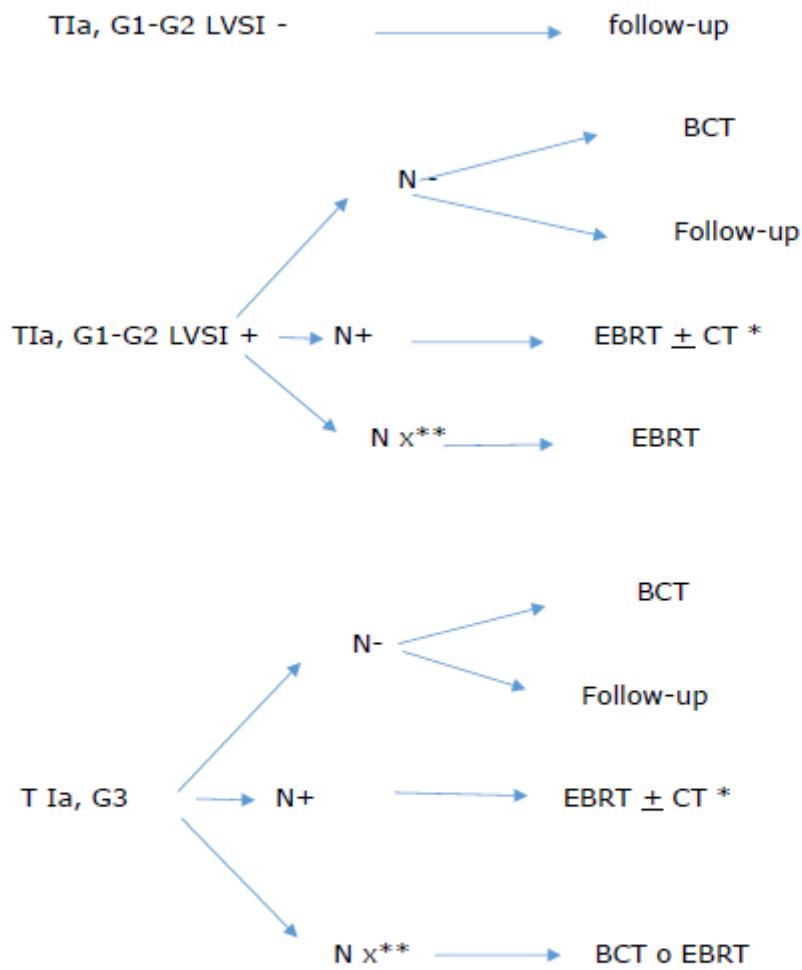
N° linfonodi asportati

N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma endometrioidide

#### Terapia adiuvante



\*In base a età, comorbidità e PS

\*\*SNB o LDN non eseguita

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 4.6. Diagrammi di flusso

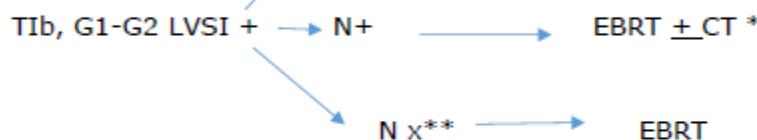
### Carcinoma endometrioido

Terapia adiuvante



N -

BCT

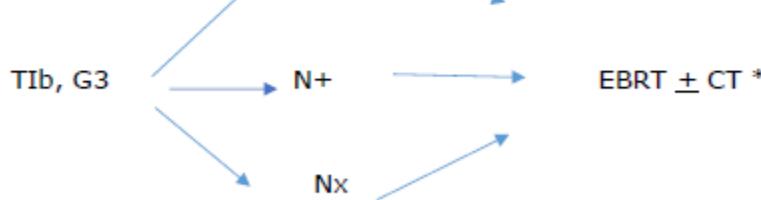


N x\*\*

EBRT

N-

EBRT ± CT \*



Nx

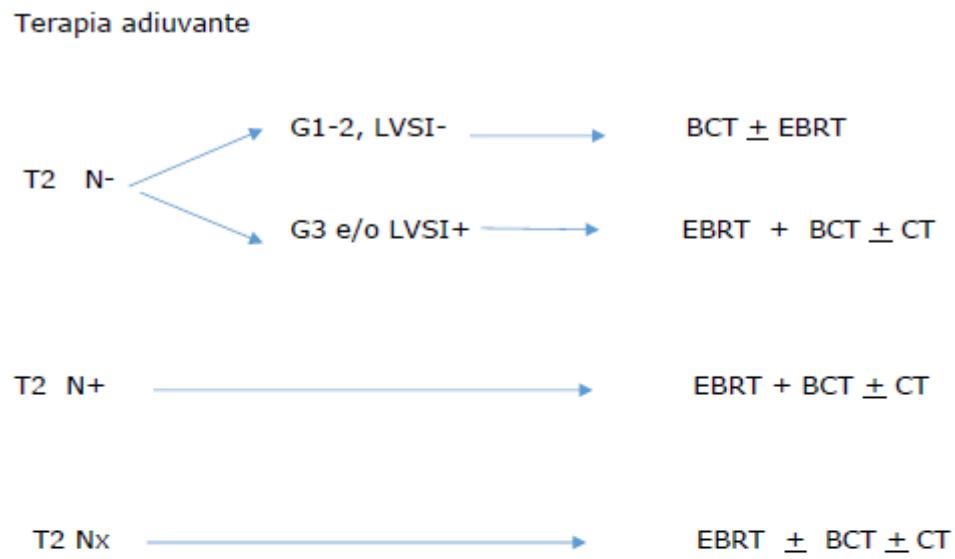
\*In base a età, comorbidità e PS

\*\*SNB o LDN non eseguita

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma endometrioidide



\*In base a età, comorbidità e PS

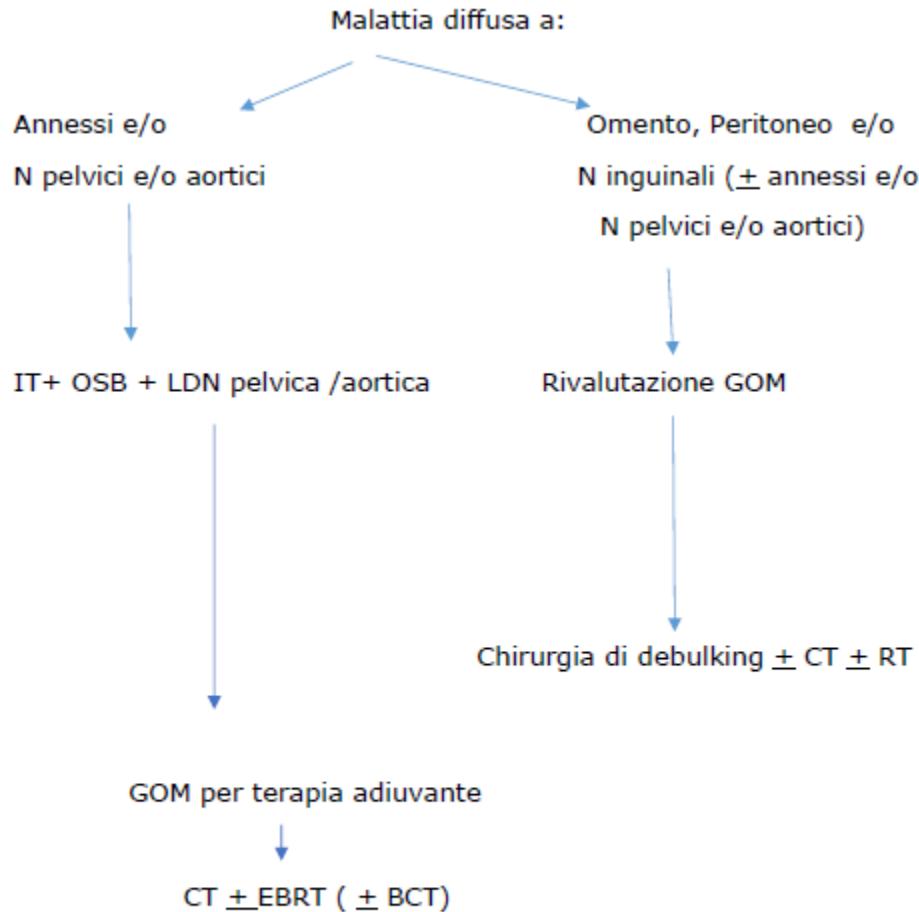
\*\*SNB o LDN non eseguita

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

#### Carcinoma endometrioido

#### Algoritmo B

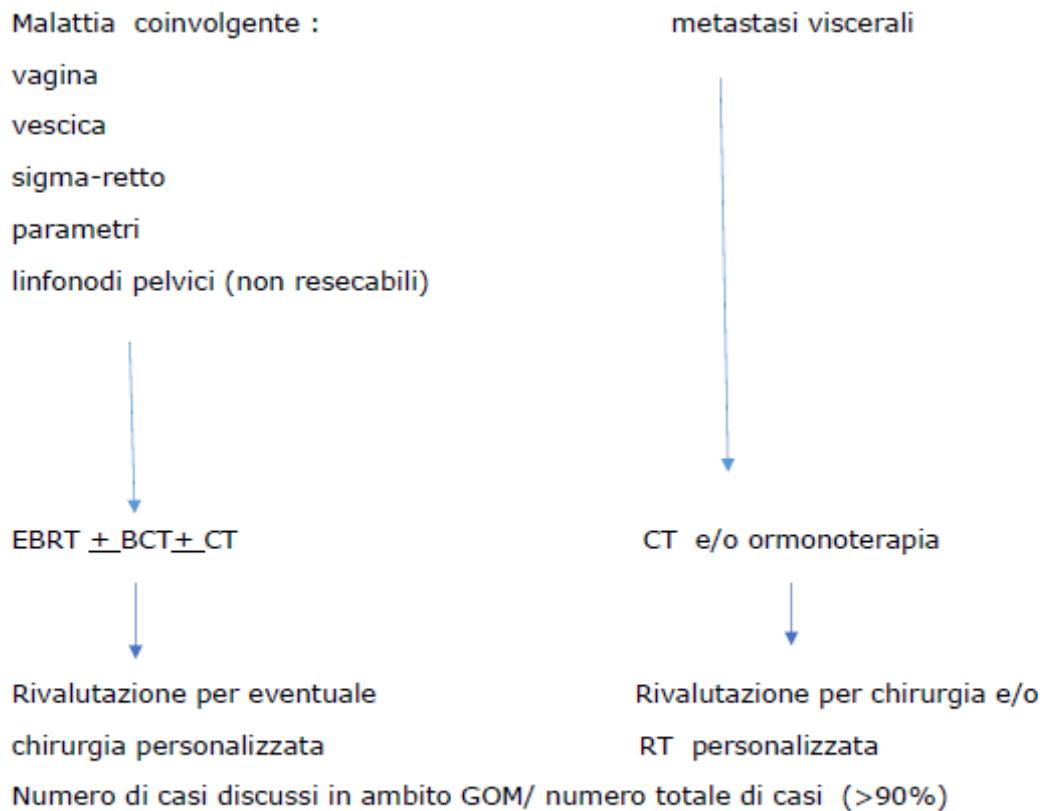


Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma endometrioido :

Algoritmo C



## 4.6. Diagrammi di flusso

Carcinoma non endometrioido

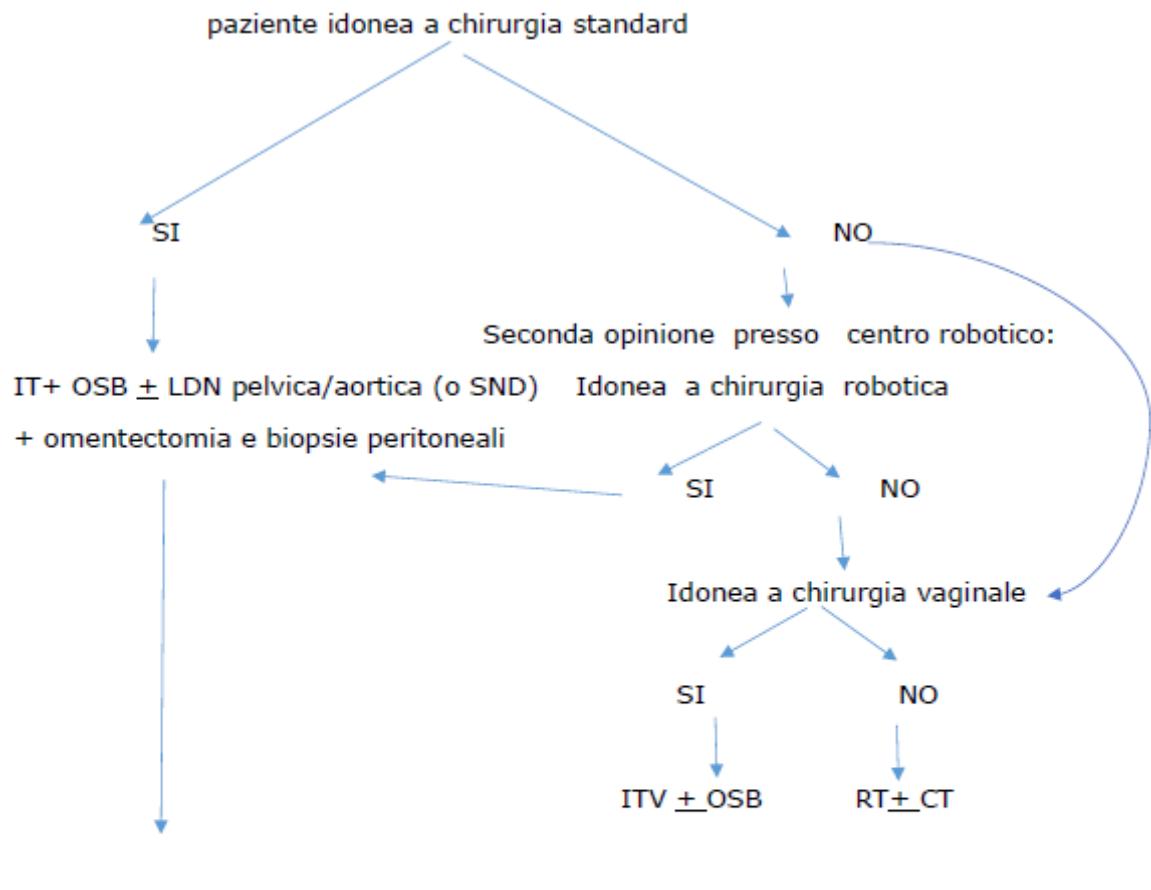
Malattia apparentemente confinata all' utero → Algoritmo E

Malattia extra-uterina potenzialmente resecabile → Algoritmo F

Malattia extra-uterina non resecabile → Algoritmo G

## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma non endometrioido : Algoritmo E



Numero di pazienti operate / numero totale di pazienti diagnosticate (> 90%)

Numero di pazienti operate per via mini-invasiva / numero totale di pazienti operate ( rilevazione del dato)

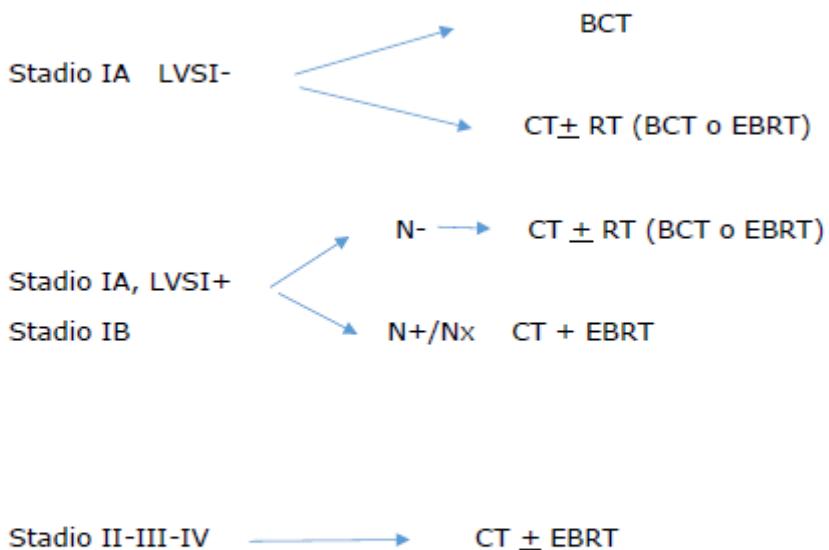
linfadenectomia pelvica : Numero di linfonodi  $\geq 20$  ( $> 80\%$  dei casi)

## 4.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma non endometrioido

GOM per terapia adiuvante :

carcinoma sieroso o a cellule chiare

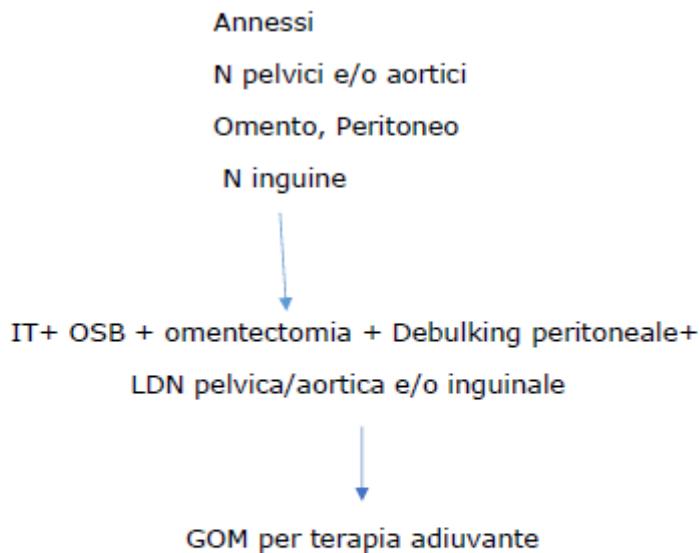


Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Carcinoma non endometrioido : Algoritmo F

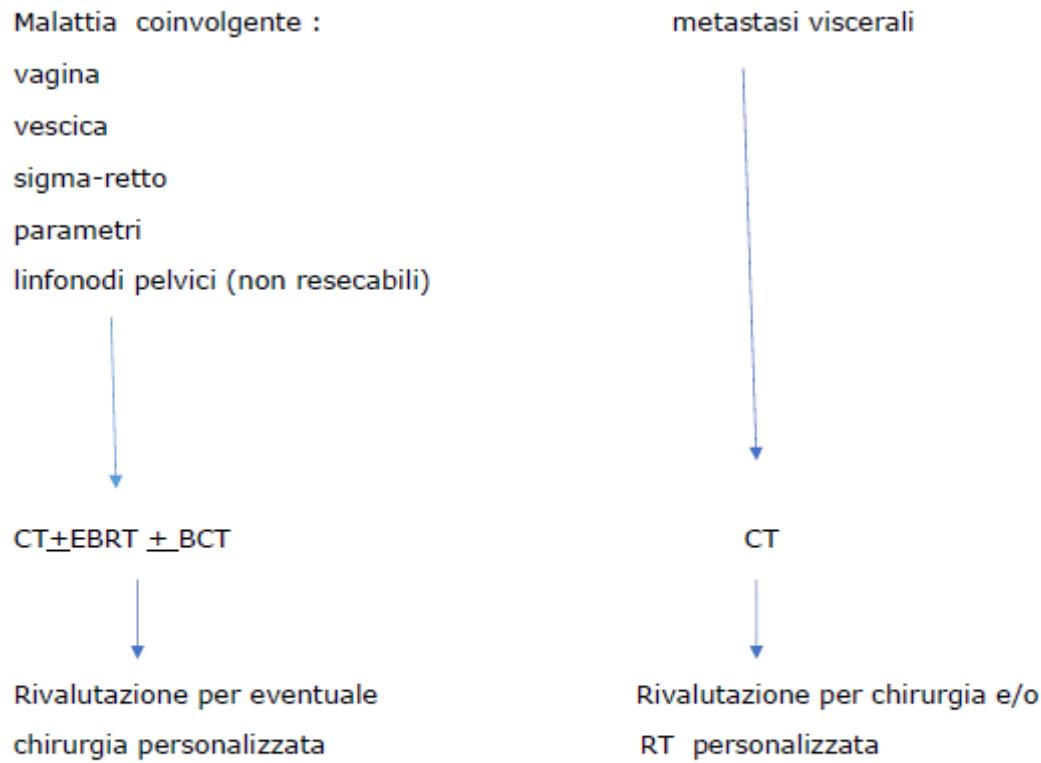
Malattia diffusa a:



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

#### Carcinoma non endometrioido : Algoritmo G

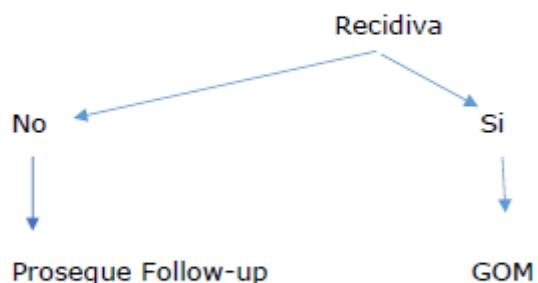


Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

#### 4.6. Diagrammi di flusso

##### Carcinoma dell' endometrio : Follow-up

Specialista ambulatoriale  
Reparto Ospedaliero di provenienza  
↓  
Controlli periodici con esami clinici e di imaging



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 5.Carcinoma dell'ovaio

### 5.1.Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato che nel 2018 vi sono stati nel mondo 295.414 nuovi casi di carcinoma dell' ovaio e 184.799 decessi per questa patologia.

Il carcinoma dell'ovaio, che rappresenta il 90% dei tumori maligni della gonade, è la neoplasia ginecologica a prognosi peggiore, sia perché viene diagnosticato in stadio avanzato nel 70-75% dei casi, sia per la mancanza di segni e sintomi specifici e per la assenza di metodiche di screening, sia per l'elevata malignità biologica intrinseca.

### 5.2. Screening e prevenzione

Non vi e' indicazione a screening per il carcinoma dell' ovaio nella popolazione generale.

In donne con mutazione del gene BRCA1 o BRCA2 e' consigliabile uno screening semestrale con visita ginecologica, ecografia pelvica e trans-vaginale, e dosaggio del CA125 a partire dai 25 anni, e va presa in considerazione una ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica dopo 35 -40 anni o comunque dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo.

### 5.3. Diagnosi

La visita ginecologica pone il sospetto di un tumore maligno dell'ovaio se riscontra una tumefazione annessiale di consistenza solida o solido-cistica, a superficie irregolare, fissa rispetto agli organi circostanti, specialmente se bilaterale. Ulteriori segni di forte sospetto sono il riscontro di ascite , di masse omentali o di versamento pleurico.

La paziente deve essere sottoposta ad una ecografia trans-vaginale e pelvica, interpretata secondo i criteri dell' International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) ed associata alla ecografia dell'addome superiore, e al dosaggio sierico del Ca125, e talvolta del CEA e del CA 19.9 (per escludere neoplasie gastroenteriche).

Se il sospetto clinico è confermato la paziente deve eseguire CT torace-addome-pelvi. La PET/CT alla diagnosi va riservata a casi selezionati, soprattutto per escludere malattia extraddominale.

Esami endoscopici (colonoscopia, esofago-gastro-duodeno-scopia) sono indicati in presenza di un dubbio clinico o radiologico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica.

### 5.4. Stadiazione

Le neoplasie ovariche sono stadiate secondo la classificazione FIGO (2014).

Il BRCA test deve essere richiesto a tutte le donne con neoplasia epiteliale non mucinosa e non borderline dell' ovaio, indipendentemente dall' età e dalla storia familiare.

## 5.5. Terapia

### 5.5.1. Chirurgia

La chirurgia, che riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta a fini sia diagnostici sia terapeutici, dovrebbe essere eseguita in un centro che dispone dell'esame istologico estemporaneo e di un team chirurgico, che oltre al ginecologo oncologo, prevede la presenza in caso di necessità di un chirurgo generale dedicato.

In presenza di una neoplasia in apparente stadio Ia o, in casi accuratamente selezionati, in apparente stadio Ic in donne giovani desiderose di prole, è proponibile una chirurgia conservativa (ovaro-salpingectomia monolaterale, con preservazione dell' annesso controlaterale e dell' utero, che deve essere sottoposto a biopsia endometriale per via isteroscopica).

Il trattamento chirurgico standard degli stadi iniziali prevede una ovari-salpingectomia bilaterale con isterectomia extra-fasciale.

L'intervento conservativo o demolitivo deve sempre comprendere una stadiazione chirurgica intensiva peritoneale e retroperitoneale. L'appendicectomia è indicata in presenza di forme mucinose. Appena disponibile l'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio, il caso deve essere discusso nell'ambito del GOM per valutare la necessità o meno di una chemioterapia adiuvante postoperatoria.

In presenza di un carcinoma in stadio avanzato, la chirurgia citoriduttiva primaria con l'intento di resecare tutto il tumore macroscopicamente visibile (*primary debulking surgery, PDS*) è il gold standard del trattamento, che deve essere preso in considerazione nelle pazienti che per condizioni generali sono in grado di sottoporsi ad un intervento aggressivo e nelle quali l'estensione del tumore (in base alla valutazione clinica, radiologica ed eventualmente laparoscopica o laparotomica) è compatibile con un debulking ottimale.

Nei casi in cui non si verificano queste condizioni, la paziente viene trattata con chemioterapia per 3 cicli seguita da una chirurgia citoriduttiva di intervallo (*interval debulking surgery, IDS*) se la malattia è in risposta completa o parziale o è stabile e se le condizioni cliniche lo consentono.

Se la paziente non può essere sottoposta a IDS dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoriduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione su base individuale dopo altri 3 cicli di terapia medica.

E' auspicabile che il numero di casi di carcinoma ovarico avanzato sottoposto a PDS o IDS ogni anno per centro sia > 10.

### 5.5.2. Chemioterapia

La chemioterapia standard di prima linea è rappresentata dal regime carboplatino e taxolo, eventualmente associato al bevacizumab in combinazione e in mantenimento o, se disponibile, seguita dal mantenimento con olaparib nelle pazienti responsive con mutazione di BRCA. Le pazienti in risposta dopo chemioterapia di prima linea vengono sottoposte ogni 3-4 mesi ad esame clinico e ginecologico, ad ecografia addomino-pelvica, e al dosaggio

del CA 125. Ulteriori indagini (CT, PET/CT) vengono eseguite in presenza di sintomi o di reperti clinico-ultrasonografici sospetti o di una elevazione del CA 125.

Le pazienti con elevazione del CA 125 in assenza di documentazione clinico-radiologica di recidiva (ripresa biochimica) sono sottoposte solo ad un follow-up intensivo. Le pazienti con documentata ripresa clinico-radiologica di malattia devono ricevere un trattamento di seconda linea.

Se la paziente ha avuto una progressione durante il platino o ha sviluppato una recidiva sintomatica precoce (platino-resistente o refrattaria), viene utilizzata una mono-chemioterapia non a base di platino (taxolo settimanale, doxorubicina liposomiale peghilata, gemcitabina, topotecan).

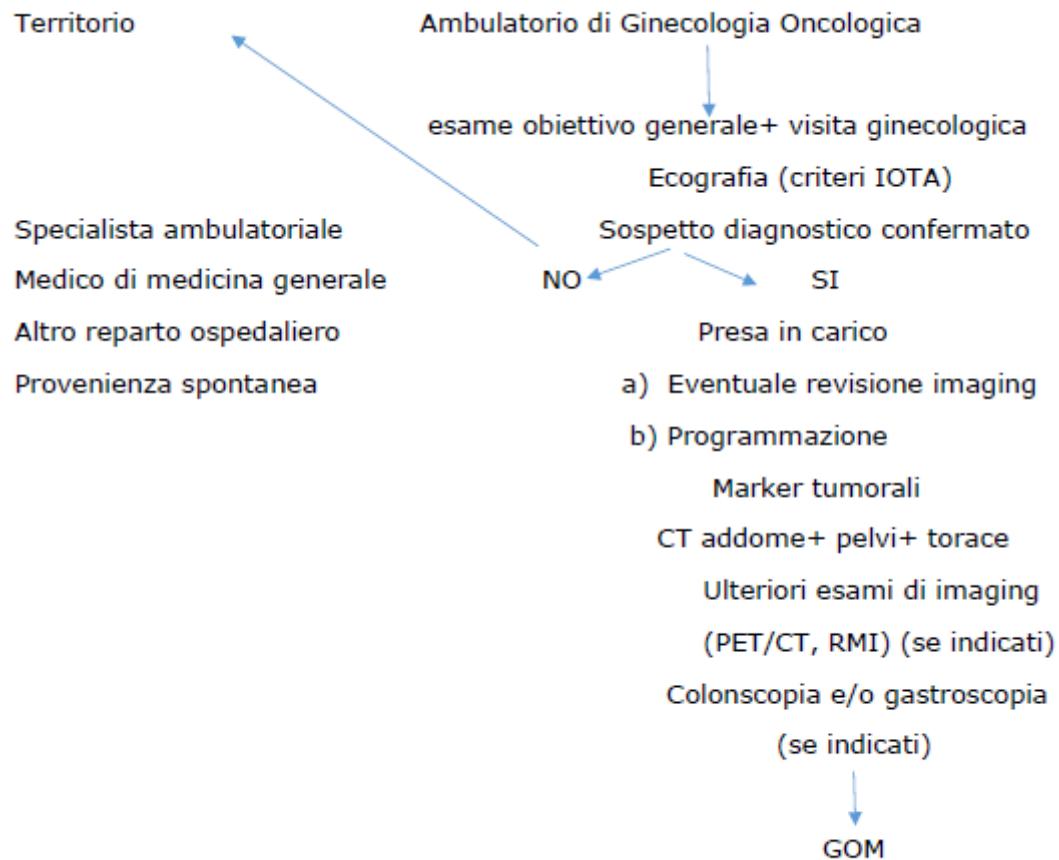
Le pazienti potenzialmente platino-responsive (risposta a pregressa terapia con platino, assenza di recidiva sintomatica precoce) vengono trattate con una doppietta di farmaci a base di platino eventualmente associata e/o seguita da terapia target (bevacizumab, parp inibitore) a seconda dei precedenti trattamenti e dello stato mutazionale del BRCA.

Un subset di pazienti che presentano un AGO-score positivo (stadio iniziale o stadio avanzato alla diagnosi con malattia residua assente dopo chirurgia primaria, PS =0 e ascite < 500 cc alla recidiva) possono essere valutate per una chirurgia citoriduttiva secondaria con l'intento di asportare tutta la recidiva macroscopicamente visibile.

Nelle pazienti platino-responsive nelle quali il platino non è un'opzione (ad esempio ipersensibilità, neuropatia severa, alterata funzione renale) o nelle pazienti con intervallo libero da platino tra 6 e 12 mesi, può essere presa in considerazione una chemioterapia con doxorubicina liposomiale peghilata e trabectedina.

## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma ovarico

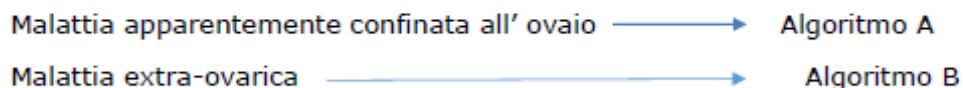


## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' ovaio

GOM

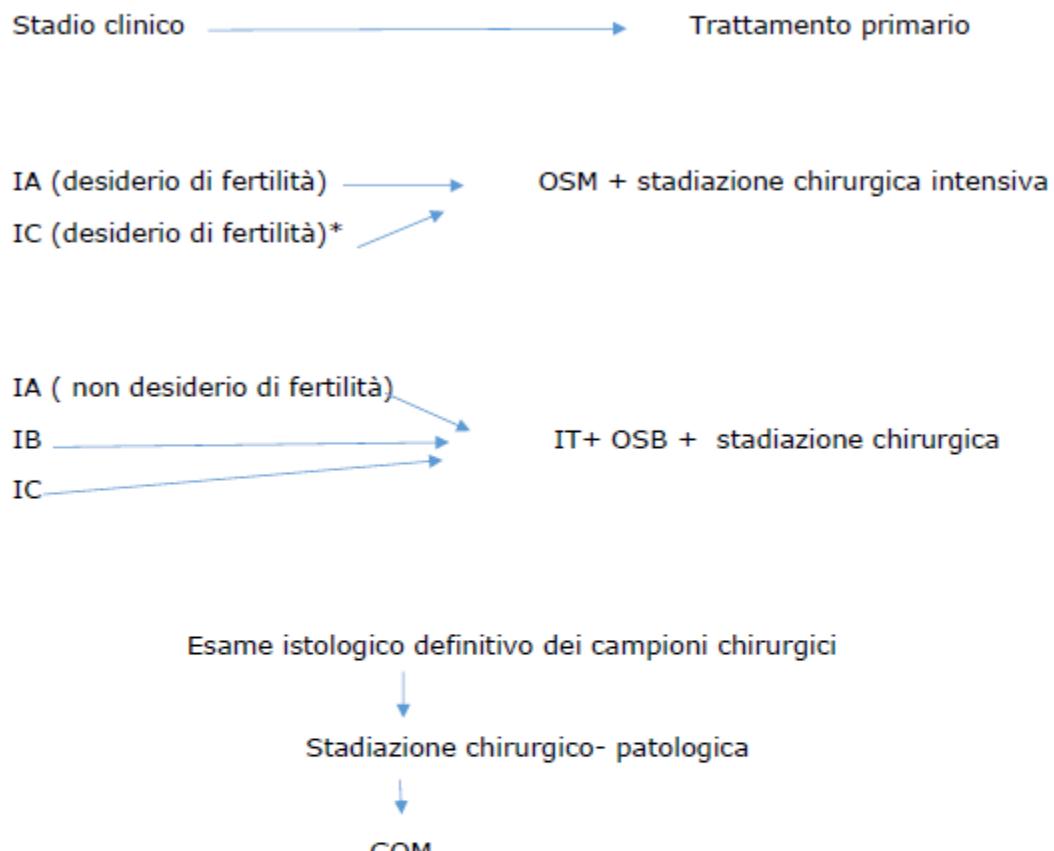
- > Valutazione estensione malattia
- > Valutazione internistica e anestesiologica



## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' ovaio : Algoritmo A

Asportazione ed esame ist. estemporaneo della massa ovarica → carcinoma invasivo



Legenda= OSM, ovarosalpingectomia omolaterale; IT, isterectomia totale; OSB, ovarosalpingectomia bilaterale

\*Casi accuratamente selezionati (Ic1-2, istotipo non a cellule chiare, G1-G2)

#### Indicatori

Numero di pazienti sottoposte stadiatione intensiva/ numero di pazienti operate (rilevazione del dato)

Numero di pazienti con carcinoma non mucinoso sottoposte a test per BRCA/ numero totale di pazienti con carcinoma non mucinoso (>90%)

## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' ovaio

Isterectomia totale , annessiectomia bilaterale e stadiazione chirurgica

Referto isto-patologico:

Dimensioni

Presenza sulla superficie ovarica esterna

Istotipo

Grading

Stato spazi linfo-vascolari

Stato spazi perineurali

Eventuali colocalizzazioni (possibili con alcuni istotipi)

Stato parametrii

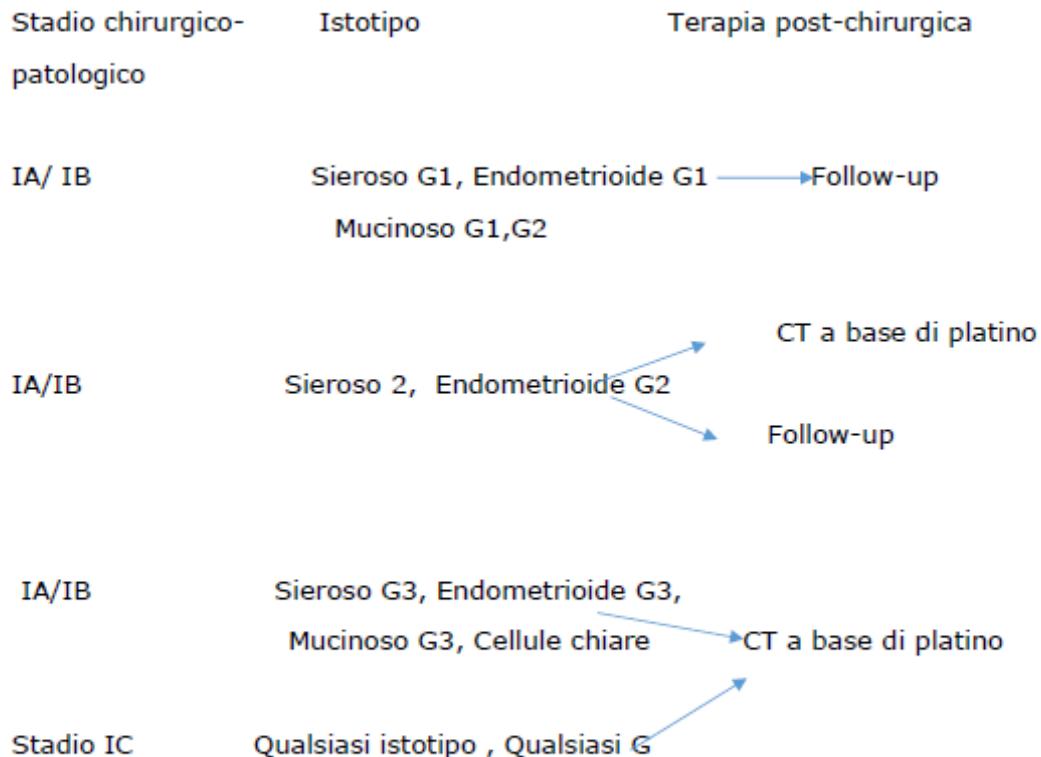
N° linfonodi asportati

N° linfonodi metastatici: dimensioni della metastasi, sede intra- o extra-capsulare.

## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' ovaio

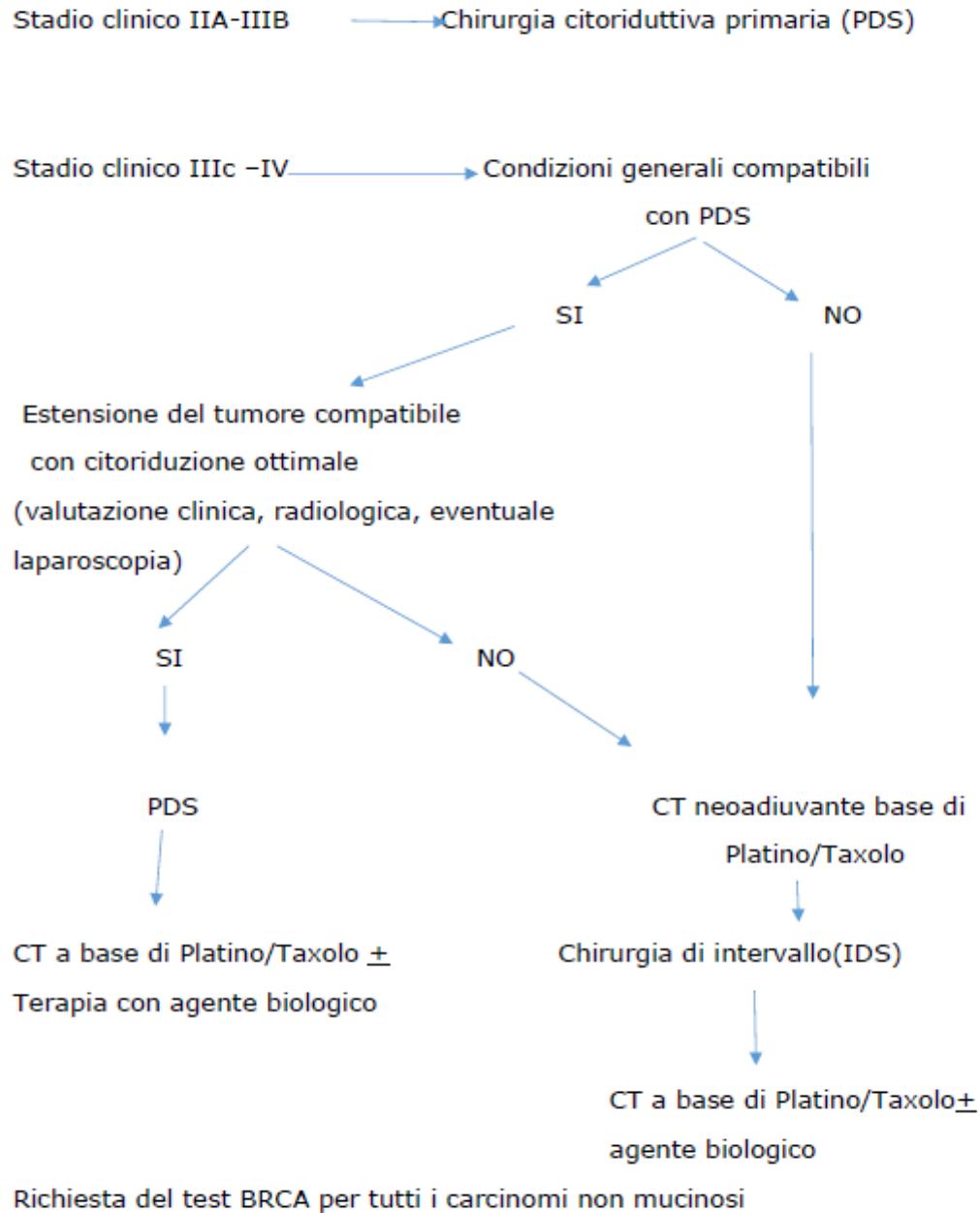
Richiesta del test BRCA per tutti i carcinomi non mucinosi



Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' ovaio : Algoritmo B



#### Indicatori

Numero di pazienti sottoposte a PDS /numero di pazienti diagnosticate  
(rilevazione del dato)

Nel gruppo PDS : numero di pazienti con MR=0/ numero di pazienti operate  
(rilevazione del dato)

Nel gruppo PDS: numero di pazienti con MR<1cm numero di pazienti operate  
(rilevazione del dato)

Numero di pazienti sottoposte a test per BRCA/ numero totale di pazienti

Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

## 5.6. Diagrammi di flusso

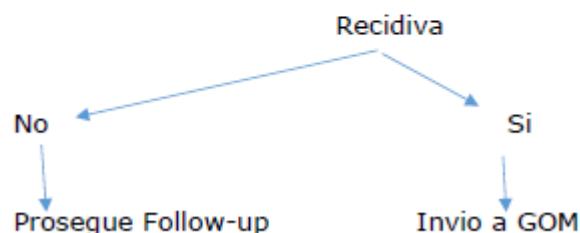
### Carcinoma dell' Ovaio : Follow-up

Specialista ambulatoriale

Reparto Ospedaliero di provenienza

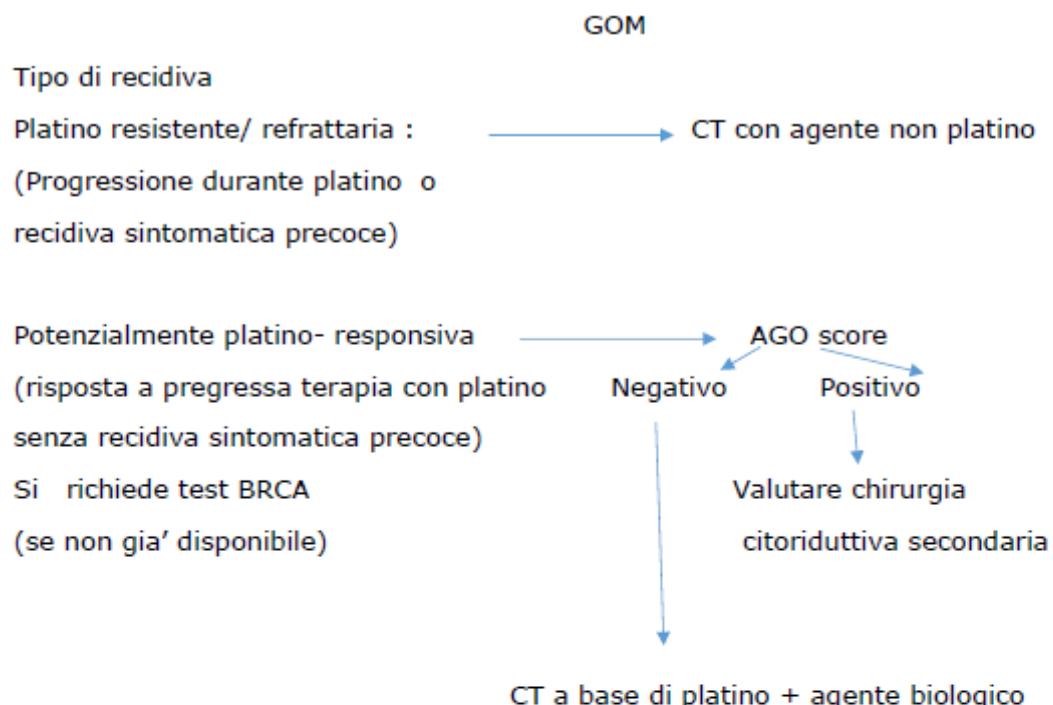


Controlli periodici con esami sierologici (CA125) clinici e imaging



## 5.6. Diagrammi di flusso

### Carcinoma dell' Ovaio : Terapia della recidiva



Indicatori:

a) Numero di casi discussi in ambito GOM/ numero totale di casi (>90%)

b) pazienti con recidiva potenzialmente platino- responsiva

b1) Numero di pazienti ritratte con platino / numero totale di pazienti  
(rilevazione del dato)

b2) Numero di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva secondaria /numero totale di pazienti  
(rilevazione del dato)

## 6. Bibliografia

### 1.Carcinoma della vulva

- Carli P, De Magnis A, Mannone F, Botti E, Taddei G, Cattaneo A. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. *J Reprod Med.* 2003 ;48:313-8.
- de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 ; 60:38-58.
- Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;60: 227-41.
- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26: 884-9.
- Fambrini M, Sorbi F, Sisti G, Checcucci V, Cariti G, Scotti V, Tinacci E, Turrini I, Micaglio M, De Magnis A. Two-team simultaneous total radical vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy via separate incisions for locally advanced (FIGO stages IB  $\geq$  4 cm-III) squamous vulvar cancer. *Anticancer Res.* 2014 ;34:7345-50.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Societa' Italiana di Oncologia Ginecologica.Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche.Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale , Cento (FE), 2014.
- Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 :802-11.
- Davick JJ, Samuelson M, Krone JT, Stockdale CK. The prevalence of lichen sclerosus in patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:305-09.
- Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Valea FA, Wyse E, Yashar CM, McMillian N, Scavone J. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:92-120.
- Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol.* 2017 ;146:572-9.
- Brincat MR, Muscat Baron Y.Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 ;27:1769-73.

- Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical management of vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15: 121-18.
- Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 ; 27: 832-837.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
- Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2018;148 :622-31.
- Grimm D, Prieske K, Mathey S, Kuerti S, Burandt E, Schmalfeldt B, Woelber L. Superficially invasive stage IA vulvar squamous cell carcinoma-therapy and prognosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29:466-73.

## 2. Carcinoma della cervice uterina

- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-40.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Clin Oncol.* 2002;20: 179-88.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD002225.
- Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Gueli Alletti D, Katsaros D, Landoni F, Lissoni A, Malzoni C, Sartori E, Scoll P, Torri V, Zola P, Mangioni C. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4137-45.
- Vale C, Tierney J, Stewart L. Concomitant chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2006;100: 442-3.

- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD008285
- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD001774.
- Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, Bocciolone L, Biffi R, Minig L, Morrow CP. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol*. 2009;114: 114: 64-8
- Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Cosio S, Zizioli V, Lapresa M, Piovano E, Landoni F. Pathological response on surgical samples is an independent prognostic variable for patients with Stage Ib2-IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: an Italian multicenter retrospective study (CTF Study). *Gynecol Oncol*. 2013;131:640-4.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Societa' Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale , Cento (FE), 2014.
- Somashekhar SP, Ashwin KR. Management of early stage cervical cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10:302-8.
- Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv72-iv83
- National Cancer Comprehensive NetworkNNCN Guidelines. Version 1.2017. Cervical Cancer
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 394-24.
- Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindgaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2018;127: 404-6.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:1895-1904.

- Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:103-14.
- Kim SI, Cho JH, Seol A, Kim YI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 ;153:3-12.
- Melamed A, Margul D J, Chen L. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018
- Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kähler P, Ottander U, Lundin ES, Wijk L, Kimmig R, Jensen PT, Zahl Eriksson AG, Mäenpää J, Persson J, Salehi S. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:1072-1076.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf2](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf2))
- IARC Working Group on Evaluation of Cervical Screening Programmes: Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening polizie. *Br Med J* 1986; 293: 659-64
- Commissione Oncologica Nazionale: Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino.In: Linee Guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia.
- Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1°giugno 1996 Linee
- Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_774\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_774_allegato.pdf)
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-basedcytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment fora randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:547-55.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P et al. Human papillomavirus testing and liquid-basedcytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomizedcontrolled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(11):765-74.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F et al. The new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107 (1 Suppl 1).
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a

- randomised controller trial comparing Human Papillomavirus testing alone to conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst 2008;100:492-501.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group. Efficacy of Human Papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:249-57.
  - Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, De Marco L et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. Eur J Cancer 2012;48:1633-7.
  - Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A et al; New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Clinical impact of the analytical specificity of the hybridcapture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. J Clin Microbiol 2013;51:2901-7.
  - Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. Int J Cancer 2007;121(12):2729-34. Ronco et al Lancet 2013.
  - Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S et al; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of our European randomized controlled trials. Lancet 2014;383:524-32.
  - HTA Report: Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4).
  - Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero
  - <https://www.osservatorionazionale.screening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf> suppl 1: e1-72
  - Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2285\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf)
  - European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements  
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af>
  - Protocollo regionale per la gestione delle citologie anormali e del follow-up post-trattamento delle lesioni precancerose della cervice uterina i programmi di screening della regione toscana in i programmi di screening della regione toscana - Quattordicesimo rapporto annuale  
[http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening\\_2013.pdf](http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/14%C2%B0Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening_2013.pdf)

### 3. Carcinoma dell' endometrio

- Janda M, Gebski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol. 2010;11: 772-80
- Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis J Natl Cancer Inst. 2012 ;104: 1625-34.
- Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46: 2422-31.
- Scotti V, Borghesi S, Meattini I, Saieva C, Rossi F, Petrucci A, Galardi A, Livi L, Agresti B, Fambrini M, Marchionni M, Biti G. Postoperative radiotherapy in stage I/II endometrial cancer: retrospective analysis of 883 patients treated at the University of Florence. .Int J Gynecol Cancer. 2010;20:1540-8.
- Gadducci A, Greco C. The evolving role of adjuvant therapy in endometrial cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78:79-91.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Societa' Italiana di Oncologia Ginecologica.Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche.Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale, Cento (FE), 2014.
- Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, Palagiano A, Perutelli A, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Crocè C, Mangioni C. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2014;210: 363.e1-363.e10
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz , Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013 ; 497: 67-73.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 21;(9):CD007585.

- Suri V, Arora A. Management of endometrial cancer: A review. Rev Recent Clin Trials. 2015;10: 309-16.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27:16-41.
- Zahl Eriksson AG, Dacie J, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, Cliby WA, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Abu-Rustum NR, Mariani A, Leitao MM JComparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion.r. Gynecol Oncol. 2016; 140:394-9.
- Janda M, Gebski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Robertson G, Walker G, Armfield NR, Graves N, McCartney AJ, Obermair A. Effect of Total Laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. JAMA. 2017 ; 317:1224-1233.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.
- de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Carinelli S, Provencher D, Hanzen C, Lutgens LCHW, Smit VTHBM, Singh N, Do V, D'Amico R, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:295-309
- Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spiros NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. J Clin Oncol. 2019 Apr 17:JCO1801575.
- Kruse AJ, Ter Brugge HG, de Haan HH, Van Eydoven HW, Nijman HW. Vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy may be an alternative treatment for endometrial cancer patients with medical co-morbidities precluding standard surgical procedures: a

systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan 18. pii: ijgc-2018-000015

#### 4. Carcinoma dell'ovaio

- Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 (Suppl 2):140-3.
- Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71: 43-52.
- Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 ;102: 982-7.
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS .Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 ;363:943-53.
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, Volgger B, Vergote I, Pignata S, Ferrero A, Sehouli J, Lortholary A, Kristensen G, Jackisch C, Joly F, Brown C, Le Fur N, du Bois A. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28: 3323-9.
- Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, Colombo N; Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 951-63.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365: 2473-83.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365 2484-96.
- Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, Filipczyk-Cisarz E, Hagberg H, Kaye SB, Colombo N, Lebedinsky C, Parekh T, Gómez J, Park YC, Alfaro V, Monk BJ. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22 :39-48.
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nyctum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without

- bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30: 2039-45.
- Scollo P, Franchi M, Raspagliesi F, Ditto A, Gadducci A. Societa' Italiana di Oncologia Ginecologica. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche.Terza Edizione, EDITEAM; Gruppo Editoriale Cento (FE), 2014.
  - Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 ; 124: 1-5.
  - Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 17;(12):CD004706.
  - Kehoe S, . Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386: 249-57.
  - Janco JM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016; 141:140-7.
  - Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, DiSilvestro PA, Rubin SC, Martin LP, Davidson SA, Huh WK, O'Malley DM, Boente MP, Michael H, Monk BJ. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 738-48.
  - Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, du Bois A, Vergote I, Reuss A, Bacon M, Friedlander M, Gallardo-Rincon D, Joly F, Chang SJ, Ferrero AM, Edmondson RJ, Wimberger P, Maenpaa J, Gaffney D, Zang R, Okamoto A, Stuart G, Ochiai K. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017; 28: 727-32.
  - Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-Coquard I, Rockall A, Sessa C, van der Zee A, Vergote I, duBois A. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27:1534-42.
  - Aletti GD, Garbi A, Messori P, Achilarre MT, Zanagnolo V, Rizzo S, Alessi S, Bocciolone L, Landoni F, Biffi R, Carinelli S, Colombo N, Maggioni A. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol.* 2017; 144:468-73.
  - Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.

- Mirza MR, Pignata S, Ledermann JA. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. Ann Oncol. 2018 ;29: 1366-76.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018; 379: 2495-05.
- Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med. 2019: 380:822-32.