

## Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo

### Linee guida nazionali di riferimento

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali  
Via Puglie, 23 - 00187 Roma  
Tel. 06-427491  
Fax: 06-42749488  
[www.agenas.it](http://www.agenas.it)

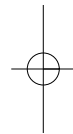




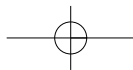
## **Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo**

**Linee guida nazionali di riferimento**

**Luglio 2012**



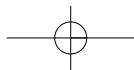
Questa pubblicazione è stata realizzata con il finanziamento del  
Ministero della Salute - Dipartimento dell'Innovazione -  
Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica.



## Indice

---

<b>Presentazione</b> .....	5
<b>Introduzione</b> .....	7
<b>Gruppo di lavoro</b> .....	11
<b>Metodologia</b> .....	13
Epidemiologia .....	21
Individui ad alto rischio .....	37
Diagnosi istopatologica e classificazione .....	49
Diagnosi clinica .....	75
La biopsia .....	91
Indagini strumentali .....	97
Follow-up .....	111
Melanoma e gravidanza .....	119
Fattori prognostici e di sopravvivenza nel melanoma .....	129
Trattamento del melanoma primario .....	141
Trattamento dei linfonodi regionali nel melanoma .....	151
Trattamento delle recidive loco-regionale del melanoma .....	163
Terapia sistemica adiuvante del melanoma .....	175
La terapia del melanoma in fase avanzata .....	185
Metastasi cerebrali .....	199
Glossario .....	211



## Presentazione

---

Queste linee guida sono state elaborate con lo scopo di fare il punto e la sintesi sulle più recenti e validate acquisizioni scientifiche sul trattamento del melanoma cutaneo

Si tratta di una patologia con un'evidente relazione con abitudini individuali (esposizione al sole) e sensibile a comportamenti preventivi, in costante aumento negli ultimi anni (10% per anno) ed è la prima neoplasia in termini di aumento di frequenza.

Si confida che questa serie di raccomandazioni provenienti da una fonte istituzionale ed elaborate da un gruppo di lavoro costituito da esperti con competenza multidisciplinare possa assistere gli operatori sanitari clinici e i decisori in sanità pubblica nella definizione delle politiche assistenziali locali e degli standard di cura, e a fare progressi verso un consenso diffuso nella comunità scientifica sulla gestione del melanoma.

Nel presentare una linea guida ritengo opportuno fare alcune considerazioni di carattere generale.

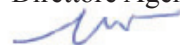
Le raccomandazioni contenute nel manuale riflettono le migliori evidenze scientifiche pubblicate disponibili che, co-

munque, trasferite da un paradigma generale ad uno locale o individuale devono sempre essere adattate al contesto in cui si opera e al paziente al quale vanno applicate. Una linea guida non può infatti identificare tutti i casi specifici, le comorbidità i diversi protocolli di trattamento ambulatoriale o ospedaliero ecc.e quindi non rivendica l'esaustività delle condotte di presa in carico terapeutico o assistenziale né intende sostituirsi alla valutazione e alla responsabilità individuale del medico di fronte al singolo paziente; può infatti essere opportuno o talora addirittura necessario, nell'interesse dei pazienti sottoposti a particolari specifiche terapie o circostanze, discostarsi dalle linee guida.

Nella pratica clinica bisogna sempre ricordare che, proprio come il rispetto delle linee guida non può sempre costituire una difesa contro una accusa di negligenza, la mancata adesione alle raccomandazioni proposte non può e non deve necessariamente essere considerata negligente, ma, laddove necessario, va motivata e giustificata dalle circostanze.

Ora, alla luce del lavoro svolto e nella piena consapevolezza della necessità di sempre ulteriori sforzi, riteniamo che questo documento, dopo essere stato presentato alla comunità scientifica, possa essere ulteriormente proiettato in ambito medico e istituzionale per raggiungere in modo tangibile gli obiettivi dichiarati e rappresentare un punto di riferimento e di orientamento clinico -organizzativo per gli operatori del settore. Come sempre, l'impegno futuro, già in realtà in atto, e intrinseco nel ruolo delle linee guida, è quello di avviare una efficace attività di diffusione e di implementazione per la loro introduzione nella pratica clinica.

Fulvio Moirano  
Direttore Agenas





## Introduzione

---

Queste linee guida di pratica clinica, sviluppate secondo la metodologia descritta in seguito, hanno l'obiettivo di fornire al clinico informazioni e raccomandazioni sul modo più corretto di attuare la prevenzione primaria e secondaria e di gestire i pazienti affetti da melanoma.

Sono state considerate valide le raccomandazioni che:

- esplicitano tutti i nodi decisionali importanti e i relativi esiti;
- identificano le migliori "evidenze esterne" riguardanti la prevenzione e gestione del melanoma e ne valutano criticamente l'attendibilità.

Le raccomandazioni sono state definite rilevanti se:

- esistono ampie variazioni nella pratica clinica corrente;
- contengono nuove evidenze suscettibili di avere un impatto sul trattamento;
- riguardano il trattamento di un numero tale di persone che anche piccoli cambiamenti nella pratica potrebbero avere un forte impatto sugli esiti o sull'impiego delle risorse.

Il quadro etico di riferimento delle linee guida si basa su quattro principi fondamentali:

- principio di beneficenza;
- principio di non-maleficenza;
- principio di rispetto per l'autonomia;
- principio di giustizia.

Al momento non sono disponibili in Italia valutazioni affidabili e generali del rapporto costo-efficacia per molti dei principali trattamenti e procedure oggetto delle presenti linee guida.

#### **Finalità e criteri**

Queste linee guida sono state sviluppate da un gruppo multidisciplinare, avendo come obiettivo di essere:

- applicabili alla realtà italiana;
- basate sulle migliori evidenze disponibili e quanto meno equivoche possibile;
- aperte alle acquisizioni più recenti;
- propositive e dinamiche.

Per ciascuna raccomandazione espressa in queste linee guida si è cercato il consenso formale su:

- validità;
- affidabilità;
- rilevanza clinica;
- applicabilità;
- comprensibilità;
- flessibilità;
- rispetto delle persone.

Queste linee guida intendono essere uno strumento applicabile praticamente, quindi sono state considerate per ciascuna raccomandazione:

- flessibilità;
- chiarezza;
- minima intrusione nella pratica clinica.

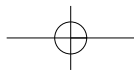
La decisione consapevole di non attenersi alle raccomandazioni non può rappresentare causa specifica di responsabilità nei confronti dell'operatore. Tuttavia, nelle normali circostanze, attenersi alle raccomandazioni di una linea guida costituisce il metodo più efficiente di operare.

La diffusione di queste linee guida sarà promossa tramite:

- presentazione ai professionisti del settore in un workshop dedicato;
- volume completo contenente tutto il materiale sviluppato;
- documento informatico accessibile tramite consultazione in rete telematica ([www.agenas.it](http://www.agenas.it))

Si prevede di sottoporre queste linee guida ad un periodo di implementazione e conferma pratica di validità su un campione rappresentativo del territorio e della popolazione, con la collaborazione di medici specialisti e di medicina generale.

Le raccomandazioni sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili. La forza delle raccomandazioni è classificata come A, B, C, o D (vedi figura pagina 14) ma la classificazione non riflette sempre l'importanza clinica delle raccomandazioni. Le migliori pratiche cliniche basate sull'esperienza clinica del gruppo di lavoro sono indicate come GPP.



## Gruppo di lavoro

---

Bruno Rusticali	Coordinatore Linee Guida, Agenas
Caterina Catricalà	Coordinatore scientifico, I.F.O. Roma
Federica Petetti	Agenas
Ada Amantea	Ospedale San Gallicano, Roma
Giuseppe Argenziano	Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
Angelo Carbone	I.F.O. Roma
Vanna Chiarion Sileni	Università di Padova
Sergio Chimenti	Università di Torvergata, Roma
Michele Danza	Fimmg
Vincenzo De Giorgi	Università di Firenze
Ornella de Pità	Istituto IDI, Roma

Paola Grammatico	A.O. San Camillo - Forlannini, Roma
Daniela Massi	Università di Firenze
Mauro Paradisi	Istituto IDI, Roma
Ketty Peris	Università dell'Aquila
Ruggero Ridolfi	IRST Mendola, Forli
Alessandro Testori	Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Revisore esterno  
Carlo Riccardo Rossi - Istituto Oncologico Veneto - Padova  
I.M.I.\*

\*anche in rappresentanza del Gruppo di lavoro che ha elaborato il documento "Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per il melanoma cutaneo" 2012 -Alleanza contro il cancro (rete degli IRCCS a indirizzo oncologico)

**Grafica:**

Dario Fella

Agenas

## Metodologia

### Elaborazione delle raccomandazioni

Si è scelto di utilizzare per queste linee guida uno schema italiano sviluppato e presentato nel Manuale Metodologico del Programma Nazionale Linee Guida: “Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica” ([www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)) sviluppato dalla Age.na.s - in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità.

Tale schema prevede un “grading” in base al quale la decisione di raccomandare o meno l’esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori tra cui la qualità delle prove scientifiche a favore, o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l’accettabilità e la praticabilità dell’intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente, in alcuni casi selezionati, può essere presente una raccomandazione di grado “A” pur in assenza di prove di tipo I o II, in particolare, per es., quando il contenuto della raccomandazione riguarda questioni non affrontate con disegni di studio randomizzati.

Classificazione delle raccomandazioni	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
<b>GPP</b>	Buona pratica clinica

Livello delle prove	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza.



### Realizzazione del processo di consenso

Nell'elaborazione del presente documento è stata seguita la seguente metodologia:

- Formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti, con particolare attenzione alle aree di maggiore incertezza clinica;
- Ricerca della letteratura scientifica attraverso strategie specifiche in grado di identificare tutte le evidenze scientifiche pubblicate relativamente ai quesiti identificati;
- Sintesi delle prove scientifiche disponibili in letteratura.

I quesiti clinici formulati dal gruppo di esperti sono stati rimodulati secondo il modello PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome) che permette di dividere il quesito clinico in 4 componenti e facilitare la ricerca della letteratura e l'identificazione delle evidenze rilevanti. Di seguito vengono descritti i singoli quesiti

La revisione della letteratura scientifica è stata effettuata seguendo i seguenti passi:

1. Individuare, attraverso una ricerca sulle principali banche dati elettroniche e su siti di agenzie sanitarie, nazionali e governative e delle principali società scientifiche le linee guida esistenti sull'argomento;
2. Identificare revisioni sistematiche di studi sperimentali (RS) sulla valutazione di efficacia dei trattamenti relativamente ai quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti
3. Identificare gli studi primari sperimentali: studi randomizzati controllati (RCT) e studi controllati (CCT). Per tutti i quesiti clinici identificati dal gruppo di esperti la ricerca è stata limitata agli studi pubblicati dopo la più recente linea guida identificata. Per i quesiti clinici non considerati nei documenti di sintesi alla ricerca bibliografica non sono stati applicati limiti temporali;

4. Identificare gli studi primari di altro tipo: di coorte o prospettici, studi retrospettivi su registri, studi caso-controllo, studi trasversali, serie consecutive di casi, per i quesiti clinici per i quali non sono stati identificati studi sperimentali;
5. Ricerca di protocolli, raccomandazioni, revisioni narrative, documenti su percorsi diagnostico-terapeutici prodotti da agenzie sanitarie, società scientifiche e organizzazioni nazionali coinvolte nella gestione di pazienti affetti da melanoma.

La ricerca bibliografica è stata condotta per il periodo temporale gennaio 2000 - agosto 2011 considerando esclusivamente pubblicazioni in lingua inglese e italiana.

#### Fonti consultate:

- Banche dati di linee guida:
  - ACP Clinical Practice Guidelines
  - NGC National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>)
  - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
  - American College of Physicians (ACP),
  - ICSI Institute for Clinical Systems Improvement:
- Linee guida:
  - National Comprehensive Cancer Network: Guidelines Melanoma 2010 Clinical
  - Practice Guidelines in Australia and New Zealand for the Management of Melanoma 2008
  - Melanoma Guidelines European Consensus-based Interdisciplinary Guideline 2009
  - U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010- British Journal of Dermatology
  - Linea guida AIOM: Melanoma – 2009

- Siti internazionali di agenzie governative
  - National Health and Medical Research Council (NHMRC) - Australia - <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/index.htm>
  - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <http://www.sbu.se/admin/index.asp>
  - US National Institutes of Health - <http://www.nih.gov/>
  - National Electronic Library for Health (NeLH) - <http://www.nelh.nhs.uk/>
  - AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA - <http://www.ahrq.gov>
  - ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia
  - CMA Canadian Medical Association, Canada - <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.as>
  - MJA- Clinical Guidelines - <http://www.mja.com.au>
  - NZGG New Zealand Guidelines Group, Nuova Zelanda - <http://www.nzgg.org.nz/>
  - PRODIGY Guidance. NHS Department of health, UK
  - RMO Le References medicales Opposables, Francia
  - SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scozia
  - NICE National Institute for Clinical Excellence, UK - <http://www.nice.org.uk>
  - ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA - <http://www.icsi.org>
  - Royal College of physician
  - Trip Database - <http://www.tripdatabase.com>
  - SNLG Sistema nazionale linee guida
- Banche dati bibliografiche (The Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl)

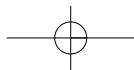
La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata al 2011

### **Stesura linee guida**

Una volta raccolte e valutate le prove, un gruppo di lavoro ristretto ha provveduto ad una prima stesura della linea guida e delle raccomandazioni. Questa bozza è stata fatta circolare tra tutti coloro che hanno contribuito al progetto e ad un revisore esterno per eventuali commenti.

Infine, si è cercato di presentare tale documento in una forma sintetica e il più possibile schematica che ne renda facile e rapida la consultazione.

# 1. Epidemiologia



## 1. Epidemiologia

Fino a pochi anni fa, il melanoma era considerato una neoplasia rara, addirittura rarissimo fino all'adolescenza, mentre attualmente rappresenta una neoplasia con incidenza in continua crescita in tutto il mondo.

Il melanoma colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 ed i 60 anni e di classe sociale medio-alta.

A livello mondiale, si stima che nell'ultimo decennio il melanoma cutaneo abbia raggiunto i 100.000 nuovi casi l'anno: un aumento di circa il 15% rispetto al decennio precedente. Il melanoma cutaneo è, in particolare, decine di volte più frequente nei soggetti di ceppo europeo (caucasici) rispetto alle altre etnie. I tassi di incidenza più elevati si riscontrano infatti nelle aree molto soleggiate e abitate da popolazioni di ceppo nordeuropeo, di pelle particolarmente chiara.

Per quanto concerne la mortalità, sulla base della documentazione disponibile relativamente ai dati nazionali, è difficile disaggregare i dati relativi al melanoma dagli altri tumori maligni della cute. Nell'ultimo quinquennio, in Italia i decessi attribuiti a melanoma cutaneo sono stati circa 4.000 nei maschi e oltre 3.000 nelle femmine, corrispondenti a tassi medi

di mortalità rispettivamente di 5 e 6 su 100.000 abitanti l'anno. Punte di incidenza superiori a 10 per 100.000 abitanti in ambedue i sessi si riscontrano a Trieste e superiori al 6-7 per 100.000 a Genova, in Veneto ed in Romagna.

Nelle Regioni settentrionali la mortalità per melanoma cutaneo è - per entrambi i sessi - circa il doppio di quella registrata nelle Regioni meridionali.

Nelle popolazioni europee, o di origine europea, tra il 1980 e il 2000 l'incidenza del melanoma cutaneo è aumentata ad un ritmo del 4-8 per cento l'anno.

A livello delle diverse sedi anatomiche, il maggior aumento dell'incidenza è stato per i melanomi del tronco e minimo per quelli della testa e del collo, per quelli delle gambe gli incrementi sono stati più marcati nel sesso femminile.

Le stime per l'Italia indicano un totale di 3.143 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e di 2.851 fra le femmine.

In particolare nel periodo 1998-2002 il melanoma cutaneo ha rappresentato l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,1% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne.

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 12,5 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,1 ogni 100.000 donne.

Per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 849 decessi per melanoma cutaneo fra i maschi e 633 decessi fra le femmine.

Il melanoma cutaneo è un tumore importante anche nelle classi d'età più giovani, infatti oltre il 50% dei casi viene diagnosticato entro i 59 anni.



Il rischio di avere una diagnosi di melanoma cutaneo nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 8,4% fra i maschi (1 caso ogni 119 uomini) e di 8,1% fra le femmine (1 caso ogni 123 donne).

Nelle tabelle seguenti importate e modificate dalla banca dati dell' AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) pubblicate nel 2010<sup>1</sup> e riferite però al 2006, sono riportati i dati di prevalenza del melanoma in Italia, distinti tra maschi e femmine e la relativa distribuzione regionale.

**Negli ultimi 20 anni**, l'incidenza è aumentata di oltre il 4% all'anno in entrambi i sessi. I trend recenti indicano un aumento persistente per gli uomini (incremento annuo percentuale=APC +3,8), e un apparente rallentamento per le donne (APC +1,9). La mortalità è ancora in crescita tra gli uomini.

**Frequenza.** Secondo i dati d'incidenza del 2003-2005, il melanoma cutaneo rappresenta il 2,1% di tutti i tumori incidenti (escluso cute non melanoma) nella popolazione maschile (2,6% in quella femminile) e l'1,1% di tutti i decessi per cancro in entrambi i sessi. Il melanoma cutaneo è al terzo posto per numero di nuovi casi nella fascia di età 0-44 anni, sia nella popolazione maschile sia in quella femminile, e negli uomini è al settimo posto (al nono nelle donne) tra le cause di morte neoplastica nella stessa classe di età.

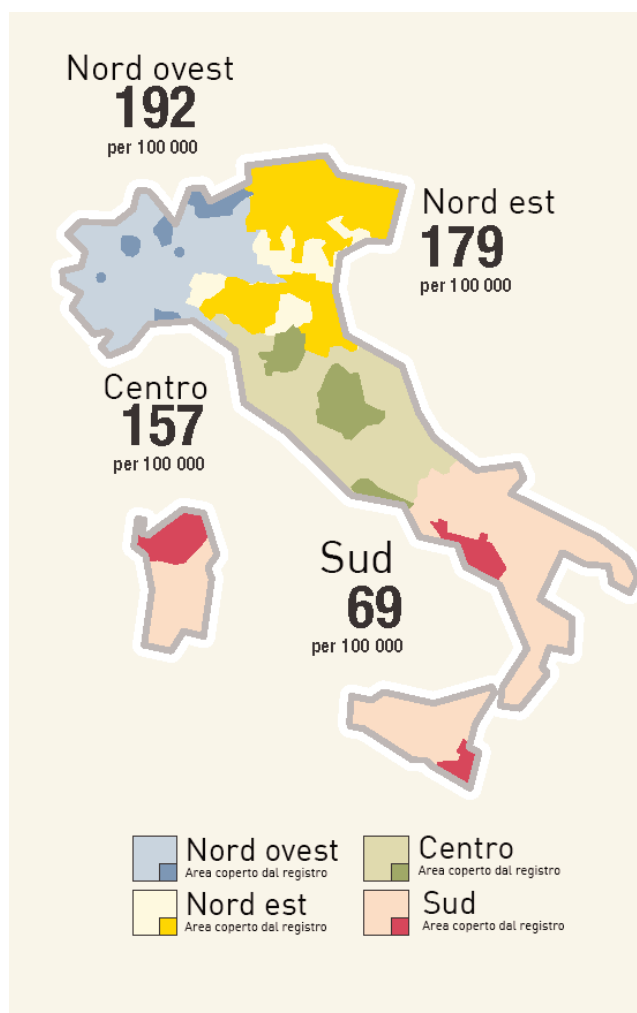
**Incidenza.** Nell'area AIRTUM, tra il 2003 ed il 2005, sono stati registrati in media ogni anno 14,3 casi per 100.000 uomini e 13,6 casi per 100.000 donne.

**Mortalità.** In Italia, secondo i dati Istat del 2006, il melanoma cutaneo ha causato 943 decessi all'anno nella popolazione maschile e 635 decessi in quella femminile.

**Invecchiamento.** L'invecchiamento ha avuto un effetto modesto sull'incremento dell'incidenza del melanoma cutaneo. Nel periodo 1998-2005, in entrambi i sessi, meno del

20% dell'aumento grezzo è attribuibile all'incremento dell'età della popolazione.

**Differenze.** Le variazioni temporali dell'incidenza e della mortalità non appaiono chiaramente correlate con l'età né con l'area geografica. I livelli sia dell'incidenza che della mortalità sono nettamente inferiori nelle aree del meridione rispetto al Centro-Nord Italia.



**Prevalenza totale per sesso, età e anni dalla diagnosi,  
del pool dei registri tumori 01.01.2006  
(proporzione per 100.000)**

Anni dalla diagnosi	Classi di età				
	Maschi	0-44	45-59	60-74	75+
< 2 anni	11	36	61	76	29
< 5 anni	23	78	134	158	62
< 10anni	34	125	218	248	97
< 15 anni	39	153	269	303	118
< 20 anni	41	166	296	226	128
Prevalenza totale	41	175	321	364	136
(95%CI)	(39-43)	(169-182)	(311-331)	(348-380)	(134-139)
Femmine	0-44	45-59	60-74	75+	tutte le età
< 2 anni	17	37	40	43	28
< 5 anni	35	82	93	98	62
< 10anni	55	142	171	185	108
< 15 anni	65	183	227	242	137
< 20 anni	68	206	265	281	155
Prevalenza totale	69	229	327	366	181
(95%CI)	(66-71)	(221-236)	(318-336)	(355-378)	(178-184)
Maschi e Femmine	0-44	45-59	60-74	75+	tutte le età
< 2 anni	14	36	49	55	28
< 5 anni	29	80	112	119	62
< 10anni	45	134	193	204	103
< 15 anni	52	168	246	264	128
< 20 anni	54	186	279	301	142
Prevalenza totale	55	202	234	265	159
(95%CI)	(53-56)	(198-207)	(317-331)	(356-375)	(157-161)

Modificato da AIRTUM 2010

**Prevalenza totale per sesso ed età, nelle macro-aree  
01.01.2006 (proporzione per 100.000)**

Macro Area		Classi di età				
Maschi	0-44	45-59	60-74	75+	tutte le età	
Nord ovest	49	206	385	422	169	
Nord est	46	193	320	136	150	
Centro	42	175	311	320	136	
Sud	19	87	164	176	60	
Femmine	0-44	45-59	60-74	75+	tutte le età	
Nord ovest	82	249	378	389	213	
Nord est	78	265	361	421	207	
Centro	72	225	309	329	176	
Sud	31	113	152	181	77	
Maschi e Femmine	0-44	45-59	60-74	75+	tutte le età	
Nord ovest	65	228	381	400	192	
Nord est	62	229	350	417	179	
Centro	57	200	310	325	157	
Sud	25	100	158	179	69	

Modificato da AIRTUM 2010

### Prevalenza per sesso e anni dalla diagnosi nelle aree coperte dal registro tumori

Macro-area Registro Tumori (RT)	Num. soggetti prevalenti		
	M	F	M + F
<b>Nord Ovest</b>			
Biella	130	213	343
Genova	572	730	1302
Milano	1204	1535	2739
Sondrio	75	186	261
Torino	765	1094	1859
Varese	489	722	1211
<b>Nord est</b>			
Alto Adige	424	652	1076
Ferrara	194	286	480
Friuli V.G	1116	1566	2682
Modena	400	516	946
Parma	237	367	604
Reggio Emilia	260	390	650
Romagna	571	764	1335
Trento	290	467	757
Veneto	13672	2039	3411
<b>Centro</b>			
Firenze Prato	985	1346	2331
Latina	275	372	647
Umbria	439	631	1070
<b>Sud</b>			
Napoli	127	155	282
Ragusa	106	128	234
Salerno	347	535	882
Sassari	120	139	259
Siracusa	129	151	280
Totale	10.627	14.984	25.611
Italia (stime)	33.973	46.829	80.802

Modificata da AIRTUM 2010

I dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che 80.802 persone, 33.973 maschi (42%) e 46.829 femmine (58%) hanno avuto una diagnosi di melanoma cutaneo, 159 persone ogni 100.000 abitanti.

La prevalenza del melanoma aumenta con l'età arrivando ad oltre 300/100.00 dopo i 60 anni ed è del 30% superiore nel sesso femminile

È confermata una evidente e significativa variabilità geografica con un andamento decrescente dal Nord, al Centro e in particolare al Sud. Le proporzioni raggiungono valori di 200/100.000 nel Nord contro valori ampiamente sotto i 100/100.00 in tutto il meridione. Le variazioni geografiche dei tassi di prevalenza coincidono con quelle dei tassi di incidenza. La sopravvivenza relativa a cinque anni è più bassa nelle aree del Sud rispetto al Centro e al Nord a dimostrazione che un forte impegno nell'attività diagnostica ha un impatto significativo sia sulla prevalenza che sull'incidenza con una maggiore individuazione di melanomi sottili e quindi a migliore prognosi. Infatti il melanoma cutaneo ha una prognosi strettamente dipendente dallo spessore raggiunto nella pelle al momento della sua diagnosi e asportazione.

Se il melanoma è ancora rimasto confinato agli strati cutanei superficiali, la prognosi è generalmente buona, con guarigione del paziente

### **Prevenzione primaria**

Le radiazioni ultraviolette (UV), in particolar modo le radiazioni solari, rappresentano il principale fattore di rischio esogeno o ambientale per il melanoma cutaneo<sup>2</sup>. L'esposizione solare di tipo intermittente, quale quella di natura ricreazionale, conferisce un rischio maggiore rispetto a un'esposizione cronica, per esempio di tipo occupazionale<sup>3</sup>. L'esposizione solare durante l'infanzia e l'adolescenza sembra essere associata con un rischio relativo più elevato rispetto ad un'esposizione più tardiva nel corso della vi-

ta.<sup>4</sup> L'esposizione solare in età infantile è inoltre associata con lo sviluppo di nevi melanocitari, che rappresentano un fattore di rischio indipendente per il melanoma<sup>5</sup>.

Anche se dati controversi sono stati riportati sulla possibilità che le radiazioni UV emesse da apparecchiature quali lettini solari, lampade ecc siano in grado di provocare il melanoma, una recente metanalisi ha mostrato un rischio relativo (RR) di sviluppare un melanoma pari a 1.15 (95% CI 1.00-1.31) per i soggetti che sono ricorsi all'abbronzatura artificiale almeno una volta nella vita rispetto a quelli che non ne hanno mai fatto uso. Tale aumento di rischio è risultato al limite della significatività statistica ma, se l'analisi viene ristretta ai soggetti più giovani di 35 anni, esso diventa maggiore e statisticamente significativo (RR 1.75; 95% CI 1.35-2.26). Inoltre, le linee guida sia Australiane, che Neozelandesi e Americane suggeriscono che l'uso delle lampade abbronzanti dovrebbe essere evitato in tutti gli individui con fototipo I (soggetti con cute chiara ed efelidi, che si scottano sempre e non si abbronzano mai) e nei giovani al di sotto dei 15 anni di età. Inoltre, i soggetti tra 15 e 18 anni che intendono ricorrere ai lettini solari o alle lampade abbronzanti dovrebbero presentare un consenso scritto da parte dei genitori.

Le radiazioni UVB contenute nei raggi solari sono responsabili della produzione cutanea del pro-ormone vitamina D3 o colecalciferolo, in seguito convertito nella forma attiva 1,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) a livello del fegato e, quindi, del rene. La cute rappresenta la principale fonte naturale di vitamina D, poiché le fonti naturali presenti nel cibo sono molto limitate (principalmente, olio di fegato di merluzzo). Livelli adeguati di tale vitamina sono necessari per una corretta mineralizzazione dello scheletro, per la preservazione della massa ossea e per la funzione muscolare<sup>6</sup>. I fattori che sono in grado di influenzare i livelli di vitamina D includono la latitudine, la nuvolosità, il periodo

dell'anno e l'ora del giorno in cui avviene l'esposizione solare. Altri fattori importanti sono il fototipo, l'età e l'indice di massa corporea. C'è una sempre maggiore evidenza che l'esposizione solare e/o una maggiore attività della vitamina D possano ridurre la mortalità per melanoma<sup>7,8</sup>.

Attualmente, non vi sono dati sufficienti per poter raccomandare in maniera chiara la durata, l'area corporea e la frequenza di esposizione solare richiesta per mantenere livelli adeguati di vitamina D. Si ritiene, tuttavia, che brevi esposizioni nel tempo siano efficaci nel garantirne adeguati livelli sierici: in linea generale, esposizioni equivalenti ad un terzo della dose eritemigena sul 15-20% della superficie corporea sono sufficienti per produrre una quantità significativa di vitamina D<sup>9</sup>. Pertanto individui con cute chiara dovrebbero esporre al sole, nella maggior parte dei giorni dell'anno, il 15-20% della superficie corporea (per esempio arti superiori e volto) per 6-8 minuti in estate e 10-50 minuti in inverno, a seconda della latitudine.

È stato dimostrato che gli schermi solari riducono l'incidenza delle cheratosi attiniche<sup>10</sup> e del carcinoma squamocellulare<sup>11</sup> mentre, secondo alcuni autori, manca l'evidenza conclusiva che gli schermi solari riducano il rischio di carcinoma basocellulare<sup>11</sup> e di melanoma<sup>12,13</sup>.

Il livello di protezione fornito dagli schermi solari è determinato non solo dal fattore di protezione solare (SPF) riportato sull'etichetta, ma anche dalla quantità di prodotto applicata e dalle condizioni di utilizzo. L'efficacia degli schermi solari può essere ridotta fortemente da un'inadeguata applicazione, dalla mancata frequente ri-applicazione e dalla perdita del prodotto a causa della sudorazione, dell'immersione in acqua e dalla frizione con i vestiti. Il danno cutaneo può intervenire anche al di sotto della soglia della scottatura<sup>14</sup> e gli schermi protettivi non dovrebbero essere utilizzati come un mezzo per prolungare l'esposizione solare. In linea generale, quando la radiazione solare è particolarmente forte ossia



nelle ore centrali e più calde della giornata (dalle ore 11 alle ore 15), l'esposizione solare andrebbe ridotta al minimo attraverso l'uso dell'ombra e di vestiti, cappelli e occhiali da sole adeguati (protezione fisica). Gli schermi solari dovrebbero essere utilizzati a complemento della protezione fisica piuttosto che come unico o principale mezzo di protezione. Dovrebbero essere applicati sulle aree corporee che non possono essere coperte completamente, per esempio il viso. Devono essere raccomandati prodotti con SPF30+ e a largo spettro, che offrano cioè protezione sia dagli UVA che dagli UVB e dovrebbero essere applicati prima di esporsi e riapplicati ogni 2 ore. L'uso corretto include l'applicazione di una quantità abbondante su cute pulita e asciutta almeno 20 minuti prima di andare all'aperto. Sebbene l'uso degli schermi solari riduca la produzione di vitamina D in laboratorio<sup>14</sup>, esistono dati controversi sulla loro capacità di ridurre i livelli in vivo. I lattanti sotto i sei mesi di età non dovrebbero essere esposti al sole quando l'intensità della radiazione solare è moderata, alta o intensa. Qualora ciò non fosse possibile, la protezione dovrebbe includere primariamente vestiti e cappelli e si dovrebbero riservare gli schermi solari solamente ad aree che non possono essere protette con vestiti o coperte (volto, orecchie, mani).

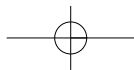
#### **Raccomandazioni (suggerimenti)**

- Evitare le scottature soprattutto in età pediatrica e usare filtri solari
- Usare gli schermi solari per integrare, ma non per sostituire, i metodi fisici di protezione dalle radiazioni UV (indumenti, cappello, occhiali ecc.)
- Spiegare ai pazienti i rischi associati con l'abbronzatura artificiale<sup>16</sup>
- Brevi esposizioni solari sono necessarie per mantenere adeguati livelli di vitamina D

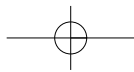
## Bibliografia

1. AIRTUM Epidemiologia e prevenzione, anno 34 sett.dic. 2010 supplemento 4
2. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1992; 55:1–316.
3. 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.
4. Gruber SB, Armstrong BK. Cutaneous and ocular melanoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2006. New York: Oxford University Press.
5. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 2003; 16(3):297–306.
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18–28.
7. Berwick M, Kesler D. Ultraviolet radiation exposure, vitamin D, and cancer. *Photochem Photobiol* 2005; 81(6):1261–1266.
8. Krickler A, Armstrong B. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1):132–139.
9. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13(8):1238–1242.
10. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14;329(16):1147-51.

11. Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N et al. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2546–2548.
12. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003; 139(12):966–978.
13. Green A C, Williams GM, Logan V, Stratton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: RCT followup. 2011. *J Clin Oncol* Jan 20;29 (3): 257-63
14. Lavker RM, Gerberick GF, Veres D et al Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(1):53–62.
15. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(6):1165–1168.
16. Mogensen M, Jemec GB. The potential carcinogenic risk of tanning beds: clinical guidelines and patient safety advice. *Cancer manag res* 2010 oct 28; 2: 277-82



## 2. Individui ad alto rischio



## 2. Individui ad alto rischio

---

Il rischio di sviluppare un melanoma è strettamente dipendente dall'interazione tra fattori di rischio genetico-costituzionali o endogeni e fattori di rischio ambientali o esogeni. Il riconoscimento di gruppi di soggetti con diverso rischio e l'applicazione di adeguate strategie di prevenzione primaria e secondaria, rappresentano i punti chiave per ridurre la morbilità e la mortalità per melanoma<sup>1</sup>.

Il numero dei nevi melanocitici comuni e/o nevi atipici, il fototipo e la pigmentazione cutanea, gli indici di esposizione solare e la storia familiare o personale di melanoma sono i fattori di rischio che contribuiscono in maniera indipendente e statisticamente significativa allo sviluppo del melanoma cutaneo<sup>2-4</sup>.

L'età più avanzata rappresenta uno dei fattori di rischio di base più importanti per il melanoma; pertanto il graduale invecchiamento della popolazione contribuirà ad aumentare i tassi di incidenza ed il numero totale dei casi, nonché il carico diagnostico e terapeutico delle strutture sanitarie<sup>5</sup>.

Il sesso maschile rappresenta un altro fattore di rischio rilevante per il melanoma<sup>6</sup>. I tassi di incidenza per età mostrano come i livelli siano più elevati nel sesso femminile fino

ai 50 anni, mentre nelle età successive gli uomini hanno valori costantemente maggiori che aumentano in maniera quasi lineare fino agli 84 anni<sup>7</sup>. Inoltre, è stato evidenziato come l'età avanzata ed il sesso maschile siano associati ad una prognosi più sfavorevole<sup>8</sup>. Le donne hanno quindi una prognosi migliore ma tale differenza scompare dopo i 65 anni<sup>8</sup>.

Il melanoma interessa prevalentemente soggetti di razza caucasica ma vi sono notevoli differenze geografiche<sup>9</sup>: i tassi più elevati si osservano nelle popolazioni Australiane e della Nuova Zelanda, che hanno valori 2-3 volte superiori a quelli di popolazioni del Nord America e dell'Europa. Nell'ambito dell'Europa si osserva un gradiente di riduzione da nord a sud. Infine i tassi di incidenza meno elevati sono riscontrabili nei soggetti di cute nera, così come negli asiatici.

Studi retrospettivi su larga scala in diversi registri tumori hanno mostrato che un pregresso melanoma rappresenta il fattore predittivo più importante per un successivo melanoma. È stato anche calcolato che la probabilità cumulativa di sviluppare un secondo melanoma a 5 e 10 anni di distanza è del 2,8% e del 3,6% rispettivamente<sup>10</sup>. Pertanto, un'adeguata informazione ed un follow-up dermatologico programmato dovrebbero determinare, nella maggioranza dei casi, una riduzione dello spessore del secondo melanoma rispetto alla prima lesione.

Individui con una storia di carcinomi cutanei (squamocellulari o basocellulari) o di cheratosi attiniche hanno un rischio relativo di sviluppare un successivo melanoma primitivo di circa 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale<sup>4</sup>.

Il rischio di un individuo di sviluppare un melanoma nel corso della vita è notevolmente aumentato se c'è una storia familiare della malattia: un parente di primo grado con melanoma approssimativamente raddoppia il rischio relativo<sup>4</sup>. In una percentuale limitata di casi, variabile tra il 5 ed il



12%, il melanoma è dovuto alla presenza di mutazioni ereditabili a carico di particolari geni di suscettibilità. Se i parenti affetti da melanoma lo hanno avuto ad un'età più giovane della media o se sono stati affetti da melanomi multipli, la probabilità che siano presenti fattori genetici familiari aumenta ulteriormente.

Numerosi studi di genetica molecolare hanno dimostrato il ruolo importante di alcuni geni di suscettibilità al melanoma nell'eziopatogenesi di tale neoplasia. Ad oggi sono stati identificati due geni di suscettibilità ad alta penetranza, il CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor type 2°) e il CDK4 (cyclin-dependent kinase type 4), e un gene di suscettibilità a bassa penetranza, l'MC1R (melanocortin 1 receptor)<sup>11,12</sup>. La probabilità di ereditare una mutazione predisponente nel gene CDKN2A aumenta in maniera proporzionale all'aumento del numero dei membri della famiglia affetti da melanoma. La penetranza delle mutazioni del CDKN2A, ossia il rischio di sviluppare il melanoma nel corso della vita tra i portatori di una determinata mutazione, varia nelle diverse aree geografiche ed è stimato, entro il compimento dell'80 anno di età, del 58% in Europa, del 76% negli Stati Uniti e del 91% in Australia<sup>13</sup>. Pertanto si pensa che il rischio possa essere influenzato da altri fattori di rischio indipendenti. Al contrario, mutazioni identificate in assenza di melanoma familiare sembrano conferire un rischio più basso di circa 4-5 volte<sup>14</sup>. Per tali motivi l'introduzione di un test genetico deve essere considerato ancora prematuro dato lo scarso impatto clinico che implicherebbe una positività sulla gestione del paziente e dei suoi familiari<sup>15</sup>. Il protooncogene CDK4 è raramente responsabile della suscettibilità genetica al melanoma. Varianti alleliche del gene MC1R sono state significativamente associate con il fenotipo red hair color (RHC) e nel melanoma sporadico si associano ad un aumentato rischio di sviluppare il melanoma di circa 2 volte ed inoltre sono in grado di aumentare la penetranza delle mutazioni del gene, ridurre l'età di insor-

Fattore di rischio	Odds ratio	Commento
11-50 mollicomuni > 2mm	1.7-1.9	Il rischio di melanoma incrementa con il numero di nevi
51-100 nevi comuni > 2 mm	3.2-3.7	
> 100 moli comuni > 2mm	7.6-7.7	
Storia familiare di melanoma	1.8	Melanoma in un parente di primo grado
Precedente storia di melanoma		Ratio di incidenza 4.5-25.6
Presenza di 1-4 nevi atipiche	1.6-7.3	
Colore rosso o chiaro di capelli	1.4-3.5	
Presenza di lentiggini atipiche	1.9-3.5	
Presenza di nevi melanocitici congeniti > 20 cm di diametro		Rischio relativo 239-1.224 per melanomi cutanei ed extracutanei
Esposizione solare elevata inusuale	2.6	
Accrescimento dimensionale di un nevo	2.3	
Occhi chiari	1.55-1.60	
Pelle chiara	1.40-1.42	
Sesso femminile		Ratio incidenza età-standardizzata femmine: maschi 1.3:1.0
Età		Raro nei bambini e adolescenti con incidenza in accrescimento dall'adolescenza all'età

da linee guida melanoma AIOM 2008

genza del melanoma e favorire lo sviluppo di melanomi multipli<sup>16</sup>. È stato inoltre recentemente dimostrato come individui portatori di varianti alleliche di MC1R hanno un maggior rischio di sviluppare melanomi con mutazioni somatiche di BRAF<sup>17</sup>.

Soggetti con capelli rossi o biondi hanno un rischio di sviluppare il melanoma maggiore del 50-100% rispetto a individui con capelli castani o neri; mentre i soggetti con occhi azzurri presentano un rischio di melanoma maggiore del 50% rispetto a quello di soggetti con occhi marroni o neri (Gandini, 2005). Inoltre, il fototipo chiaro (I, secondo Fitzpatrick) ha un rischio aumentato di circa il doppio rispetto ad un fototipo scuro (IV, secondo Fitzpatrick). Infine, anche un'elevata densità di efelidi in età adulta comporta un rischio aumentato e tutti questi aspetti fenotipici sono fattori di rischio indipendenti (Gandini, 2005). La drammatica variazione di incidenza nei diversi gruppi etnici è in parte spiegata da queste variazioni fenotipiche, sebbene intervengano senza dubbio ulteriori fattori genetici (es. MC1R), culturali e/o comportamentali.

Il rischio di sviluppare un melanoma aumenta con l'aumentare del numero di nevi melanocitici comuni, sia sull'intera superficie corporea che su di un solo distretto corporeo come le braccia. Gli individui con un numero di nevi totali superiore a 100 ha un rischio relativo 6,9 volte maggiore degli individui con meno di 15 nevi, mentre un individuo con 10 nevi totali sulle braccia ha un rischio 4,8 volte maggiore<sup>4</sup>. La presenza di un nevo melanocitico atipico comporta un aumento di rischio di 1,8 volte, mentre la presenza di più di 5 nevi melanocitici atipici determina un rischio relativo aumentato di 6,4 volte rispetto ai soggetti che non presentano nevi atipici, indipendentemente dal numero totale di nevi<sup>4</sup>.

Tuttavia la soglia che definisca i gruppi a basso ed alto rischio mediante il numero di nevi nelle diverse popolazioni non è stata ancora ben stabilita.

L'esposizione solare è il principale fattore di rischio esogeno o ambientale, con un contributo significativo fornito dalla esposizione solare totale nel corso della vita, dalla esposizione intermittente e dalla esposizione durante l'infanzia e l'adolescenza. Ciononostante, nessuna di queste modalità di esposizione può essere adeguatamente misurata in maniera retrospettiva o prospettica al di fuori di contesti di ricerca, essendo inoltre notevolmente influenzata dalla suscettibilità individuale. La presenza di danno attinico può invece essere valutata clinicamente e conferisce un rischio relativo di 2 volte maggiore. In ogni caso, per le categorie di esposizione a maggior rischio, la probabilità di sviluppare un melanoma rispetto a quelle a minor rischio risulta raramente maggiore di 1,5 volte<sup>4</sup>. Infine, come osservato in lavori di meta-analisi, pregresse ustioni solari determinano un rischio relativo doppio<sup>4</sup>.

### **Gestione clinica dei pazienti ad alto rischio**

Attualmente è universalmente accettato come soltanto la diagnosi precoce di melanoma (e la conseguente asportazione chirurgica) rappresenti l'unico approccio in grado di curare definitivamente il melanoma. La necessità di sottoporre un paziente ad esami clinici periodici deriva fondamentalmente dall'esigenza di monitorare nel tempo un soggetto che presenta fattori di rischio significativi per lo sviluppo di un melanoma. È stato infatti dimostrato che la sorveglianza clinica di questi pazienti ad alto rischio può consentire di diagnosticare il melanoma in fase più precoce<sup>18</sup> e come questo tipo di screening risulti anche cost-effective<sup>19</sup>.

L'autoesame della cute da parte del paziente stesso o coadiuvato da un partner o da un familiare permette di diagnosticare un buon numero di melanomi ma le difficoltà sono legate alla mancanza di educazione sanitaria, a difficoltà intrinseche e a sottogruppi di popolazione come gli anziani. L'esame clinico regolare della cute da parte del dermatolo-

go riveste quindi un ruolo centrale<sup>20</sup>. Il solo esame clinico ha però delle limitazioni dovute fondamentalmente alla capacità e all'esperienza dell'osservatore, ai limiti di percezione propri dell'occhio umano, alla impossibilità di obiettivare la comparsa di nuove lesioni e/o le modificazioni nel tempo di altre. Per tale motivo, nel corso degli anni, si sono impiegate a supporto tecniche di fotodocumentazione: dalle immagini macro delle singole lesioni, ad immagini sequenziali di determinati distretti corporei, fino a sistemi di fotografia total body<sup>21</sup>. È stato dimostrato che la dermatoscopia è in grado di incrementare la sensibilità diagnostica del melanoma anche fino al 35% rispetto alla sola osservazione clinica<sup>22</sup>; tale miglioramento diagnostico può essere ottenuto solo se l'osservatore ha un buon livello di esperienza nell'utilizzo della metodica<sup>23</sup>. Inoltre la dermatoscopia permette di monitorare l'evoluzione nel tempo di singole lesioni melanocitarie moderatamente atipiche in quanto consente di apprezzare anche minime modificazioni strutturali e/o della dimensione<sup>24</sup>. Effettuando un follow-up dermoscopico a breve termine (3 mesi) è stato dimostrato che è possibile identificare melanomi in stadio iniziale dermatoscopicamente "featureless", cioè che non mostrano criteri dermatoscopici atipici, ma diagnosticabili solo mediante una modificazione dermatoscopica<sup>25</sup>.

L'escissione profilattica di tutti i nevi in modo da prevenire l'eventuale insorgenza di melanoma non è consigliabile, non basandosi su nessuna evidenza scientifica e determinando morbilità non necessaria e false rassicurazioni. In conclusione, un regolare screening selettivo per gli individui ad alto rischio appare oggi il mezzo migliore per raggiungere l'obiettivo di ottenere una diagnosi di melanoma ad uno stadio più precoce possibile.

## Bibliografia

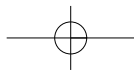
1. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351:998–1012.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41(1):28–44.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41(1):45–60.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41(14):2040–2059.
5. Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(3):148-152.
6. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol.* 2005; 23(12):2669-2675.
7. AIRTUM Working group ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)). I tumori in italia – rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia & Prevenzione* anno 30 (1) 2010 suppl. 2.
8. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 2008; 112(8):1795-1804.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase No.5, version 2.0 IARCPress, Lyon, 2004.
10. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer.* 2003; 97(3):639-643.

11. Fargnoli MC, Argenziano G, Zalaudek I, Peris K. High- and low-penetrance cutaneous melanoma susceptibility genes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6(5):657-670.
12. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet.* 2009; 126(4):499-510.
13. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(12):894–903.
14. Berwick M, Orlow I, Hummer AJ et al. The prevalence of CDKN2A germ-line mutations and relative risk for cutaneous malignant melanoma: an international population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(8):1520–1525.
15. Kefford R, Bishop JN, Tucker M et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2002; 3(11):653–654.
16. Palmer JS, Duffy DL, Box NF et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 2000; 66(1):176–186.
17. Fargnoli MC, Pike K, Pfeiffer RM et al. MC1R variants increase risk of melanomas harboring BRAF mutations. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(10):2485-2490.
18. MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in highrisk groups. *Lancet* 1993; 341:1618–1620.
19. Freedberg KA, Geller AC, Miller DR et al. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:738–745.
20. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW et al. Importance of complete cutaneous examination for the detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14: 857-860.

21. Rhodes A.R. Intervention strategy to prevent lethal cutaneous melanoma: use of dermatologic photography to aid surveillance of high risk persons *J Am Acad Dermatol* Aug1998; 39:(2 part 1):262-7.
22. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3: 159-165.
23. Chimenti S, Argenziano G, Di Stefani A et al. Linee Guida in Dermoscopia. *G Ital Dermatol Venereol* 2005;140:329-349.
24. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 467-476.
25. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1583-1589.



### **3. Diagnosi istopatologica e classificazione**



## 3. Diagnosi istopatologica e classificazione

---

### Analisi macroscopica e campionamento del melanoma

Per la valutazione istopatologica ottimale è necessario che il tumore sia esciso nella sua interezza e pervenga al laboratorio di Anatomia Patologica integro ed in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%; la quantità idonea è 20 volte il volume del frammento da fissare). I frammenti devono giungere accompagnati da un foglio di richiesta con i dati anagrafici del paziente ed i dati clinici.

L'esame macroscopico del campione dovrebbe includere la valutazione delle:

- dimensioni della losanga cutanea (lunghezza, larghezza, spessore);
- dimensioni della lesione;
- caratteristiche della lesione (forma, colore, aspetto dei margini, presenza di ulcerazione, noduli satelliti);
- la distanza minima della lesione dai margini di exeresi.

La losanga cutanea deve essere campionata con sezioni condotte lungo l'asse minore ed inclusa in toto.

### Valutazione microscopica

La maggior parte delle lesioni pigmentate può essere correttamente diagnosticata sulla base di una accurata analisi

morfologica. Nella analisi istopatologica di una proliferazione melanocitaria i criteri morfologici che sono presi in considerazione a favore di una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico sono numerosi e si diversificano tra loro nel contesto di specifiche diagnosi differenziali. In generale, oltre alle notizie cliniche, ed ai risultati di eventuali metodiche ancillari bio-molecolari, i più frequenti parametri architetturali e citologici che devono essere considerati sono:

- Dimensioni della lesione: La maggior parte dei melanomi diagnosticati clinicamente ha un diametro di almeno 4 mm. Generalmente, diametri maggiori sono a favore di una diagnosi di melanoma, ma esistono numerose eccezioni.
- Asimmetria nella distribuzione dei melanociti (per le lesioni dermo-epidermiche): la simmetria di una proliferazione melanocitaria viene valutata dopo aver tracciato una linea ideale che divida a metà la lesione, paragonando la densità e pattern di distribuzione dei melanociti ai due lati della linea. Una proliferazione melanocitaria asimmetrica depone maggiormente per una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico.
- Circostrizione: La maggior parte dei nevi melanocitici ha limiti ben demarcati mentre i melanomi tendono ad avere margini indistinti. Una proliferazione melanocitaria è definita "ben circostritta" se termina lateralmente con una teca di melanociti anzichè con melanociti singoli.
- Proliferazione di melanociti in singole unità piuttosto che in teche.
- Asimmetria nella distribuzione del pigmento.
- Confluenza di melanociti in aggregati anisodimensionali.
- Profilo infiltrante del fronte crescita in profondità.

- Risalita di melanociti al di sopra della giunzione dermo-epidermica (crescita pagetoide): La risalita pagetoide di melanociti nelle porzioni superficiali dell'epidermide è un importante criterio a favore di melanoma. Tuttavia, si deve tener presente che anche nei nevi melanocitici in sede acrale, oppure di altra sede sottoposti a traumi, escoriazioni o abrasioni, o esposizione a raggi UV, si osservano spesso espressioni di pagetoidismo.
- Configurazione dell'epidermide. L'alterazione epidermica più comunemente osservata nei melanomi è l'atrofia.
- Citologia dei melanociti (pleomorfismo, ipercromasia, nucleoli prominenti).
- Assenza di maturazione: La progressiva diminuzione nella dimensione dei nuclei dei melanociti nelle porzioni profonde della lesione, fenomeno conosciuto con il termine di "maturazione" è più comunemente osservato nei nevi melanocitici piuttosto che nei melanomi.
- Attività mitotica: La presenza di mitosi nelle porzioni profonde di una proliferazione melanocitaria, soprattutto se atipiche, depone maggiormente per una diagnosi di melanoma.

### **Classificazione istologica WHO (World Health Organization)**

La classificazione istologica WHO dei tumori melanocitari maligni<sup>1</sup> è riportata in Tabella 1

**Tabella 1: Classificazione istologica WHO (World Health Organization) dei tumori melanocitari maligni**

Melanoma Maligno	Codice Morfologico
Melanoma a diffusione superficiale	8743/3
Melanoma nodulare	8721/3
Lentigo maligna	8742/2
Melanoma acrale-lentiginoso	8744/3
Melanoma desmoplastico	8745/3
Melanoma su nevo blu	8780/3
Melanoma su nevo congenito gigante	8761/3
Melanoma dell'infanzia	
Melanoma nevoide	8720/3
Melanoma persistente e metastatico	8720/3

Codice morfologico della International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) e della Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Il comportamento clinico è codificato /3 per tumori maligni e /2 per tumori non-invasivi<sup>1</sup>.

### Melanoma a diffusione superficiale

Il melanoma a diffusione superficiale è l'istotipo più frequente ed è caratterizzato da una fase di crescita radiale nella quale melanociti atipici proliferano tra i cheratinociti in tutti gli strati dell'epidermide (pattern di crescita pagetoide). Il melanoma a diffusione superficiale in situ è caratterizzato da una proliferazione di melanociti atipici disposti sia in singole unità che in teche, con diffusione pagetoide, e confinata all'epidermide. I melanociti sono caratterizzati da ampio nucleo ed abbondante citoplasma chiaro. Il melanoma a diffusione superficiale invasivo è una proliferazione melanocitaria asimmetrica, caratterizzata da una distribuzione irregolare di melanociti disposti sia in teche che in singole

unità a livello intraepidermico ed una componente dermica nella quale non si osserva una chiara maturazione (diminuzione nella dimensione delle teche, delle cellule, dei nuclei e dei nucleoli nella porzione più profonda della lesione rispetto alla componente più superficiale. Nel contesto della lesione vi è generalmente una distribuzione irregolare del pigmento. Sono presenti figure mitotiche, talora atipiche.

### **Melanoma nodulare**

Il melanoma nodulare è il secondo istotipo per frequenza che si osserva esclusivamente in fase di crescita verticale. La neoplasia mostra generalmente un profilo polipoide/esofitico e l'epidermide sovrastante può essere atrofica e/o ulcerata. Per definizione, le cellule di melanoma possono essere presenti nell'epidermide sovrastante ma non si estendono oltre tre creste epidermiche i margini laterali della componente nodulare. La componente dermica è caratterizzata da teche e/o aggregati confluenti, generalmente senza fenomeni di maturazione. Si possono osservare melanociti a morfologia epitelioida, fusata, nevoide o pleomorfa in variabile combinazione, le cellule mostrano espressioni di ipercromasia, pleomorfismo e nucleoli prominenti.

### **Lentigo maligna**

La lentigo maligna è caratterizzata da una proliferazione intraepidermica (prevalentemente giunzionale) di melanociti atipici disposti in singole unità ed in teche a livello della giunzione dermo-epidermica e nel contesto dell'epitelio dei follicoli piliferi e dotti sudoripari. Nella cute interessata dal tumore si osservano sempre segni di danno attinico marcato, con espressioni di atrofia epidermica ed elastosi solare. Quando la neoplasia si estende nel derma si utilizza il termine di melanoma su lentigo maligna. La componente invasiva è costituita da melanociti atipici di forma fusata e, più raramente, epitelioida o nevoide, disposti in aggregati e teche anisodimensionali, spesso commiste ad uno scarso infiltrato infiammatorio con melanofagi.

### **Melanoma acrale-lentiginoso**

Il melanoma acrale lentiginoso ha un aspetto istopatologico peculiare: in fase di crescita radiale la lesione è caratterizzata da una marcata acantosi, strato corneo ispessito, allungamento della rete ridges e da una proliferazione lentiginosa di melanociti atipici a livello basale con migrazione delle cellule neoplastiche fino agli strati più superficiali dell'epidermide. La componente in situ di un melanoma acrale-lentiginoso è costituita da melanociti atipici con nuclei ingranditi e nucleoli prominenti e citoplasma repleto di melanina. I melanociti mostrano prominenti e lunghi processi dendritici. I melanociti atipici spesso coinvolgono i dotti sudoripari estendendosi nel derma reticolare profondo. In fase di crescita verticale gli aggregati neoplastici sono costituiti da melanociti di forma fusata sullo sfondo di una spiccata desmoplasia.

### **Melanoma desmoplastico**

Il melanoma desmoplastico mostra cellule fusate fibroblastosimili (scarso citoplasma e nucleo ipercromatico) e non pigmentate con variabile atipia citologica disposte tra le fibre collagene dermiche immerse in abbondante stroma fibroso. Talora le cellule neoplastiche si dispongono in pattern storiforme. Spesso si osserva una cellularità infiammatoria (linfociti e plasmacellule) nel contesto e/o alla periferia del tumore e marcata elastosi solare. Si osserva neurotropismo in circa il 30% dei casi, ed in questi casi il tumore viene classificato melanoma desmoplastico neurotrofo. La componente giunzionale può essere minima o assente.

### **Melanoma su nevo congenito gigante**

Il melanoma su nevo congenito gigante è spesso asimmetrico e ben demarcato rispetto al nevo congenito adiacente. La neoplasia spesso è ulcerata. La componente intraepidermica è generalmente composta da melanociti epitelioidi pigmentati, con pagetoidismo. Nella componente dermica si osservano noduli espansivi con cellule marcatamente atipiche,



variabilmente pigmentate, associate ad elevata attività mitotica, aree di necrosi e necrosi di singole cellule.

### **Melanoma nevoide**

Il melanoma nevoide rappresenta l'1-2% dei melanomi ed è un istotipo che simula da un punto di vista architetturale e citologico un nevo comune acquisito. Le lesioni mostrano un profilo cupoliforme, polipoide o verrucoso.

Generalmente si tratta di melanomi che hanno una minima o assente crescita intraepidermica pagеоide, un profilo relativamente simmetrico ed appaiono ben circoscritti lateralmente. La componente dermica è caratterizzata da aggregati o teche confluenti di melanociti di piccole dimensioni, piuttosto monomorfi, con nuclei ipercromatici, con spiccata attività mitotica nelle lesioni di cospicue dimensioni. Spesso si tratta di melanomi che insorgono su nevo.

### **Istotipi Rari**

Oltre alle varianti sopra elencate, il melanoma può presentarsi all'esame istopatologico con aspetti variabili e configurare istotipi rari che pongono talora problematiche di diagnosi differenziale con nevi melanocitici o con neoplasie a differenziazione epiteliale e mesenchimale (Tabella 2)<sup>2</sup>.

**Tabella 2: Istotipi rari di melanoma**

Melanoma spitzoide	Melanoma di tipo lentiginoso
Melanoma di tipo equino o animal-type	Melanoma con differenziazione eterologa (melanoma metaplastico)
Melanoma rabdoide	Melanoma a cellule giganti
Melanoma mixoide	Melanoma con differenziazione neuroendocrina
Melanoma adenoide (pseudoghiandolare)	Melanoma a piccole cellule
Melanoma ad anello con castone	Melanoma a cellule chiare
Melanoma angiotropo e angiomatoide (pseudo vascolare)	Melanoma a cellule balloniformi

Il referto istologico deve contenere tutte le informazioni diagnostiche e prognostiche utili alla gestione del paziente. Il referto istopatologico deve comprendere parametri microscopici indispensabili ai fini della stadiazione e può comprendere parametri opzionali, in linea con quanto suggerito dalle linee guida della Società Europea di Patologia<sup>3</sup>.

I parametri opzionali, pur non contribuendo a definire la stadiazione, possono avere rilevanza ai fini prognostici.

Referto Istopatologico	Note
Istotipo	SSM, NM, LM, ALM, desmoplastico, su nevo congenito gigante, nevoide altro (istotipi rari)
Spessore sec. Breslow	Misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dal fondo dell'ulcerazione fino al punto di massima infiltrazione (in mm)
Ulcerazione	Definita come: <ul style="list-style-type: none"> <li>- assenza di epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo;</li> <li>- evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili)</li> <li>- iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di notizia anamnestica di trauma</li> </ul>
Numero di mitosi/mm <sup>2</sup>	Valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dalle zone con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm <sup>2</sup> . Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale si sceglie un campo con una mitosi rappresentativa e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm <sup>2</sup> . L'indice mitotico va espresso come numero di mitosi/mm <sup>2</sup> .
Livello sec. Clark	Definito come: <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Melanoma confinato esclusivamente all'epidermide;</li> <li>II. Melanoma infiltra inizialmente, ma non espande (non riempie) il derma papillare;</li> <li>III. Melanoma infiltra completamente ed espande il derma papillare (riempie il derma papillare fino al confine con il derma reticolare);</li> <li>IV. Melanoma infiltra il derma reticolare;</li> <li>V. Melanoma infiltra il tessuto adiposo sottocutaneo.</li> </ol> Tale parametro ha perso in questi ultimi anni la sua rilevanza ai fini prognostici e di stadiazione. Nel sistema di stadiazione AJCC (2010) il livello di Clark (IV e V) è solo utilizzato come criterio per la definizione della categoria T1b nei melanomi non ulcerati qualora l'indice mitotico non possa essere determinato.

Fase di crescita	La fase radiale è la fase non tumorigenica, caratterizzata dalla proliferazione di melanociti nell'epidermide e/o nel derma papillare superficiale, senza formazione di nodulo tumorale. La fase di crescita verticale rappresenta la fase tumorigenica in cui il melanoma acquisisce capacità di metastatizzare ed è caratterizzato morfologicamente dalla presenza di un nodulo espansivo nel derma di dimensioni maggiori rispetto al più grande aggregato intraepidermico; e/o dalla presenza di figure mitotiche nel derma papillare.
Regressione	La regressione rappresenta un continuum di modificazioni dermiche comprendenti, in fase iniziale, la comparsa di un infiltrato linfocitario e lo sviluppo di processi neoangiogenetici e, in fase più avanzata, la comparsa di melanofagi e l'affermarsi di fenomeni di fibrosi con obliterazione focale o diffusa della neoplasia. Si suggerisce di quantificare la presenza di fenomeni di regressione come <75% vs >75%.
TILs	L'infiltrato linfocitario deve essere valutato nella fase verticale del melanoma e definito come segue: assente: assenza di infiltrato linfocitario o presenza linfociti che non infiltrano il tumore presente: - non brisk: infiltrato linfocitario che infiltra solo focalmente il tumore - brisk: infiltrato linfocitario che infiltra diffusamente la neoplasia o circonda l'intera base della fase verticale.
Invasione vascolare	La presenza di invasione angiolinfatica costituisce un parametro prognostico sfavorevole.
Invasione perineurale	L'invasione perineurale si riscontra particolarmente in alcune varianti quali il melanoma desmoplastico/neurotropo e la sua presenza correla con un rischio aumentato di recidiva locale.
Pigmentazione	Indicare la completa assenza di pigmento melanico (melanoma amelanotico)
Citotipo	Epitelioidi, fusati, a piccole cellule, altro
Microsatellitosi	Definita come: presenza di nidi tumorali di diametro >0,05 mm localizzati nel derma reticolare e/o nel sottocute e distanti almeno 0,3 mm dalla massa principale della neoplasia.

Nevo associato	Specificare se si tratta di nevo di tipo congenito, nevo di tipo acquisito, altro
Stato dei margini	Riportare la distanza valutata al microscopio ed espressa in mm del margine più vicino.
pTNM	Sec. AJCC 2010

### Analisi macroscopica e campionamento del linfonodo sentinella

La valutazione istopatologica del linfonodo sentinella deve essere effettuata su tessuti fissati in formalina. Devono essere riportate le dimensioni del linfonodo/i, l'eventuale presenza di colorante e di metastasi microscopicamente evidenti. L'esame istologico deve essere effettuato su sezioni multiple colorate con EE e con colorazioni immunohistochemiche. Tuttavia, al presente non esiste un protocollo universalmente accettato e non è stato ancora standardizzato né il numero di sezioni istologiche né l'intervallo tra i differenti livelli, né i marcatori immunohistochemici da utilizzare<sup>4</sup>.

Si suggerisce di adottare le linee guida EORTC Melanoma Group.<sup>5-6</sup>

Ogni linfonodo > di 5mm va sezionato in due metà, attraverso l'ilo e lungo l'asse maggiore, fissato in formalina tamponata al 10% per 24 ore e successivamente incluso in paraffina. Se il linfonodo è di grandi dimensioni, si consiglia di includere le singole metà separatamente. Da ciascuna inclusione vengono tagliate 20 sezioni secondo il seguente schema: dopo le prime 3 sezioni (sezioni 1-3), vengono eseguite altre 6 sezioni ad un intervallo di 50  $\mu$ m (sezioni 4-9); dopo successivi ulteriori intervalli di 50  $\mu$ m vengono tagliate altre 3 triplette di sezioni (sezioni 10-12, 13-15, 16-18) ed infine 2 sezioni dopo ulteriore intervallo di 50  $\mu$ m (sezioni 19-20). Le sezioni 1, 4, 10, 13, 16 e 19 vengono colorate con ematossilina-eosina; le sezioni 2, 5, 11, 14,

17 e 20 sono testate immunoistochimicamente (proteina S100); le rimanenti 8 sezioni in bianco sono tenute di riserva per ulteriori marcatori immunoistochimici, nei casi di difficile interpretazione.

### **Analisi microscopica e refertazione del linfonodo sentinella**

Nella refertazione devono essere riportati il numero di linfonodi sentinella esaminati, ed il numero di linfonodi positivi. Secondo l'attuale sistema di Stadiazione, il linfonodo sentinella viene considerato positivo in presenza di cellule tumorali isolate anche se evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche per HMB45 e/o per Melan A/Mart1 od altri marcatori melanoma specifici.

Si raccomanda di segnalare nel referto anche:

- il diametro massimo della metastasi (se ci sono più focolai, il diametro massimo di quello maggiore);
- la sede della metastasi: capsulare, sottocapsulare, parenchimale o mista;
- la presenza di estensione extracapsulare;
- la profondità di invasione secondo Starz<sup>7</sup> che viene misurata dalla superficie interna della capsula linfonodale al punto più profondo di infiltrazione del parenchima linfonodale ed espressa in mm.
- la presenza di cellule nevice

### **Stadiazione del melanoma**

Nel 2002 e poi nel 2009, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e l'Unione Internazionale per la Ricerca sul Cancro (UICC) hanno effettuato una revisione del sistema di classificazione e stadiazione del melanoma basandosi sull'analisi di dati relativi a 17.600 pazienti provenienti da 13 diversi centri di ricerca sul cancro.

L'AJCC ha utilizzato le seguenti raccomandazioni per stabilire quali siano i criteri da adoperare per una corretta stadiazione del melanoma:

- I. Il sistema di stadiazione deve essere pratico, riproducibile ed applicabile in base alle specifiche necessità delle diverse discipline mediche
- II. I criteri devono rispecchiare, in modo accurato, la biologia del melanoma basandosi sui risultati del trattamento effettuato sui pazienti presso strutture appartenenti a paesi diversi
- III. È necessario che i criteri si basino sull'evidenza clinica e riflettano i principali fattori prognostici identificati dal modello di Cox.
- IV. I criteri devono essere facilmente applicabili ed essere regolarmente ricercati durante l'esecuzione dell'esame clinico.
- V. È fondamentale che i dati richiesti siano semplici da registrare per poter essere facilmente reperibili nei registri medici e consentire una migliore codificazione dello stadio di malattia.

La commissione per la stadiazione del melanoma si è riunita a partire dal 2006 per definire la nuova versione del sistema di stadiazione AJCC, la cui pubblicazione è avvenuta alla fine del 2009 e tale versione (VII edizione del "AJCC Cancer Staging Manual" - Manuale AJCC di Stadiazione del Cancro) è stata resa operativa a partire dal 2010<sup>1</sup>.

Lo studio ha fornito importanti dati relativi alla stadiazione e al tasso di sopravvivenza, riportati nella 6<sup>a</sup> edizione del sistema AJCC di stadiazione del melanoma.

Sono stati, inoltre, definiti tre fattori che consentono una migliore classificazione dello stato dei linfonodi regionali (N) ovvero il numero dei linfonodi metastatici, sia clinicamente occulti che evidenti, e la presenza o assenza di ulcerazione del tumore primario.

Infine, si è stabilito, per la categoria delle metastasi a distanza (M), che metastasi non viscerali si associano ad una migliore sopravvivenza rispetto ai casi in cui vi sono metastasi d'organo.

Nella tabella sono riportate le procedure che consentono di definire le categorie del sistema di stadiazione TNM: T (estensione del tumore primario), N (presenza di linfonodi regionali metastatici), M (metastasi a distanza)

### Regole per la classificazione

È necessario che vi sia una conferma istologica di malattia

**Tabella 3**  
**TNM del melanoma cutaneo (AJCC 2009, VII edizione)**

<b>Tx</b>	Il tumore primitivo non può essere valutato
<b>T0</b>	Non evidenza di tumore primitivo
<b>Tis</b>	Melanoma in situ
<b>T1</b>	Melanoma <1,0 mm in spessore
<b>T1a</b>	Assenza di ulcerazione e mitosi <1/mm <sup>2</sup>
<b>T1b*</b>	Presenza di ulcerazione o mitosi ≥1/mm <sup>2</sup>
<b>T2</b>	Melanoma in spessore 1,01 – 2,0 mm
<b>T2a</b>	Assenza di ulcerazione
<b>T2b</b>	Presenza di ulcerazione
<b>T3</b>	Melanoma in spessore 2,01-4,0 mm
<b>T3a</b>	Assenza di ulcerazione
<b>T3b</b>	Presenza di ulcerazione
<b>T4</b>	Melanoma in spessore >4.0 mm
<b>T4a</b>	Assenza di ulcerazione
<b>T4b</b>	Presenza di ulcerazione

a\* Nelle rare circostanze in cui il numero di mitosi non può essere determinato con accuratezza, il livello di invasione di Clark pari a IV o V può essere utilizzato per definire un melanoma T1b.



<b>Nx</b>	I linfonodi regionali non possono essere valutati
<b>N0</b>	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	1 linfonodo metastatico
<b>N1a</b>	Micrometastasi*
<b>N1b</b>	Macrometastasi**
<b>N2</b>	2-3 linfonodi metastatici
<b>N2a</b>	Micrometastasi*
<b>N2b</b>	Macrometastasi**
<b>N2c</b>	Metastasi in transit/satellite-I, in assenza di metastasi linfonodali
<b>N3</b>	Clinico: 3 1 linfonodo metastatico con metastasi in transit/satellite-i; patologico: 4 o più linfonodi metastatici, or matted nodes, o metastasi in transit/ satellite-i con linfonodo-i metastatico-i

\* Micrometastasi sono diagnosticate dopo biopsia del linfonodo sentinella e linfadenectomia (se eseguita)

\*\* Macrometastasi sono definite come metastasi diagnosticate clinicamente confermate da linfadenectomia terapeutica o in presenza di metastasi linfonodale con estensione extracapsulare macroscopica.

<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1a</b>	Metastasi alla cute, tessuti sottocutanei, o linfonodi a distanza
<b>M1b</b>	Metastasi polmonari
<b>M1c</b>	Metastasi a tutte le altre sedi viscerali o metastasi a distanza in qualsiasi sede combinate con un'elevata LDH sierica

**Tabella 4**  
**Stadio Clinico (AJCC 2009, VII edizione)**

Gruppo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T5b	N0	M0
III	Qualsiasi T	Qualsiasi N >N0	M0
IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Lo stadio clinico comprende la microstadiazione del tumore primitivo e la valutazione clinica/radiologica delle metastasi. Per convenzione, dovrebbe essere utilizzato dopo completa escissione del tumore primitivo e valutazione clinica di metastasi regionali e a distanza.

**Tabella 5**  
**Stadio Patologico (AJCC 2009, VII edizione)**

Gruppo	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Qualsiasi T	N3	M0
IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Lo stadio patologico comprende la microstadiazione del melanoma primitivo e l'informazione patologica sui linfonodi regionali dopo infoadenectomia parziale o complete. Lo stadio patologico Stadio 0 o Stadio IA rappresentano una eccezione in quanto non richiedono valutazione patologica dei linfonodi.

### Principali differenze rispetto alla Stadiazione precedente

I punti salienti e le principali novità introdotte dalla Stadiazione del 2009<sup>1</sup> rispetto alle precedenti<sup>2-4</sup> possono essere riassunti come segue:

- Introduzione della valutazione dell'indice mitotico (numero di mitosi/mm<sup>2</sup>), che rappresenta un importante fattore prognostico, anche per i melanomi a basso rischio;
- Per i melanomi T1, oltre alla ulcerazione, l'indice mitotico sostituisce il livello di Clark come principale criterio per la identificazione dei melanoma T1b;
- Il linfonodo sentinella viene considerato positivo in presenza di cellule tumorali isolate anche se evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche per HMB45 e/o per Melan A/Mart1 od altri marcatori melanoma specifici;
- Depositi linfonodali minori di 0.2 mm di diametro (che in precedenza rappresentavano il limite inferiore per definire malattia metastatica linfonodale) sono considerati malattia metastatica;
- La sede delle metastasi a distanza (non viscerale, quale cute/sottocute/linfonodi a distanza vs. polmone vs. tutte le altre sedi viscerali) continua a rappresentare la principale definizione della categoria M;
- Un elevato livello di LDH sierico rappresenta un significativo parametro predittivo di sopravvivenza ed è utilizzato per definire la categoria M;
- La presenza di microsatellite è mantenuta come categoria N2c;

- Metastasi isolate nei linfonodi, cute e sottocute da primitivo occulto sono definite come Stadio III anzichè Stadio IV;
- Sono state chiarite le definizioni di ulcerazione, indice mitotico, e microsatelliti;
- Si raccomanda la linfoscintigrafia seguita da mappatura linfatica e biopsia del linfonodo sentinella ai fini di una corretta stadiazione dei pazienti con melanoma ed in particolare nel definire lo Stadio III occulto in pazienti che si presentano con Stadio clinico IB o II.

### Stadiazione del melanoma cutaneo (AJCC 2009)

Stadio	Tumore primario (pT)	Linfonodi (N)	Metastasi (M)
IA	< 1 mm, no ulcerazione, mitosi < 1 mm <sup>2</sup>		
IB	< 1 mm, con ulcerazione o mitosi ≥ 1 mm <sup>2</sup> a		
IIA	1.01–2 mm, con ulcerazione 2.01–4 mm, no ulcerazione		
IIB	2.01–4 mm, con ulcerazione > 4 mm, no ulcerazione		
IIC	> 4 mm, con ulcerazione		
IIIA	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	Micrometastasi 1–3 linfonodi	
IIIB	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	Micrometastasi 1–3 linfonodi	
	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	1–3 metastasi linfonodali palpabili	
	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	No linfonodi, ma con metastasi in-transit o satelliti	
IIIC	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	Fino a 3 linfonodi palpabili	
	Qualsiasi spessore di Breslow, con o senza ulcerazione	4 o più linfonodi o coalescenza di linfonodi o metastasi in-transit + linfonodi	
	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	No linfonodi, ma con metastasi in-transit o satelliti	
IV, M1a			Metastasi cutanee, sottocutanee o linfonodali distanti
IV, M1b			Metastasi polmonari
IV, M1c			Tutti gli altri organi o qualsiasi organo con aumento valori lattato deidrogenasi

a Nelle rare circostanze in cui il numero di mitosi non può essere determinato con accuratezza, il livello di invasione di Clark pari a IV o V può essere utilizzato per definire un melanoma T1b.

### Differenze tra parametri 2002 e 2009 del Melanoma Staging System

Critero	Criteri 2002	Criteri 2009	Commenti
Spessore	Determinante primario della stadiazione	idem	Limite 1,0 2,0 e 4,0 mm
Livello di invasione	Usato solo per definire il melanoma T1	idem	Utilizzato come criterio solo se il tasso mitotico non può essere determinato
Ulcerazione	Incluso come determinante secondario della stadiazione T e N	idem	Indicatore di lesione locale avanzata, fattore prognostico dominante per raggruppare gli stadi I, II e III
Tasso di mitosi per mm <sup>2</sup>	Non usato	usato per il melanoma T1	mitosi? 1/mm <sup>2</sup> usato come principale criterio per definire il melanoma T1b
Metastasi satellite	Nella categoria N	idem	Incluso nelle lesioni in transito
Numero di linfonodi metastatici	Determinante primario della stadiazione N	idem	Limite di 1 v 2-3 v 4 o+ linfonodi
Volume metastasi	Determinante secondario della stadiazione N	idem	Linfonodi microscopici diagnosticati con la biopsia del linfonodo sentinella vs linfonodi clinicamente palpabili o attraverso diagnostica per immagini
Metastasi polmonari	Individua la categoria come M1b	idem	Come modesta miglior prognosi di altre metastasi viscerali
Livello LDH elevato	Incluso come determinante secondario della stadiazione M	idem	Si raccomanda una ripetizione di conferma se LDH elevato
Stadiazione clinica vs anatomopatologica	Linfonodo sentinella risulta incorporato nella definizione di stadiazione a.patologica		Ampia variabilità di out come tra stadiazione clinica e anatomopatologica; la biopsia del linfonodo sentinella consigliata per la terapia standard, dovrebbe essere mandataria per l'ammissione in un trial clinico

Il corrente sistema di classificazione AJCC/UICC deve essere utilizzato per la stadiazione dei pazienti affetti da melanoma.

**IA**

Il corrente sistema di classificazione AJCC/UICC deve essere utilizzato per la stadiazione dei pazienti affetti da melanoma.

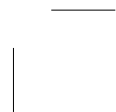
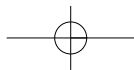


## Bibliografia

1. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Skin tumours. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (Eds.) IARC Press, Lyon, 2006.
2. Diagnostic Atlas of Melanocytic Pathology. Phillip H. McKee and J. Eduardo Calonje. Expert Consult. Mosby 2009.
3. Batistatou A, Gököz O, Cook MG, Massi D; Dermatopathology Working Group of the European Society of Pathology. Melanoma histopathology report: proposal for a standardized terminology. *Virchows Arch.* 2011 Mar;458(3):359-61.
4. Cook MG, Di Palma S. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. 1. *J Clin Pathol.* 2008 Aug;61(8):897-902.
5. Cook MG, Green MA, Anderson B, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200(3):314-9
6. Van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM et al. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2736-42.
7. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-8S.
8. AJCC. American Joint Committee on Cancer 2010 Webinar Series-Implementing the Seventh Edition of the AJCC Cancer Staging Manual
9. Edge SE, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). *Melanoma of the Skin. AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup> edn.* New York, NY: Springer, 2009.

10. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3635-48.
11. AJCC. American Joint Committee Cancer Staging Manual. 6th edn. 2002. New York: Springer-Verlag.
12. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622-3634.

## 4. Diagnosi clinica



## 4. Diagnosi clinica

---

### **Come i pazienti scoprono di essere affetti da melanoma**

È importante che il paziente presti attenzione a qualsiasi cambiamento di una lesione pigmentata della pelle. Il paziente, se opportunamente istruito, può sospettare precocemente la presenza di un melanoma attraverso variazioni di dimensione, forma, colore o aumento di spessore di una macchia o di un nevo preesistente; quando invece il melanoma è in fase avanzata il paziente più spesso lo individua per la comparsa di un nodulo, di una ulcerazione e/o sanguinamento. Il tempo necessario perché un melanoma diventi clinicamente evidente varia da alcuni mesi ad anni in relazione alle caratteristiche cliniche e all'aggressività biologica del melanoma.

### **Come i medici scoprono un melanoma**

Per poter diagnosticare un melanoma è necessario che lo specialista esegua un'attenta analisi dell'intera superficie cutanea servendosi di un buon sistema di illuminazione e che esegua un esame dermoscopico, dotato di maggiore precisione diagnostica.

La maggior parte dei melanomi si presenta come una lesione piana (melanoma che cresce superficialmente, lentigo maligna e melanoma lentiginoso acrale) le cui caratteristi-

che cliniche sono sintetizzate nell'acronimo ABCD (E) \* (Asimmetria, Bordo irregolare, Variazione di Colore, Diametro >6 mm (ed Evoluzione). Si raccomanda ai medici esperti di utilizzare, nella pratica clinica, come sistema di riferimento per la diagnosi, sia la regola ABCD (E) che la 7 point checklist.

Circa il 15% dei melanomi si presenta, invece, come un nodulo simmetrico, compatto, di colore uniforme, spesso rosa o rosso e, non di rado, si commette l'errore di diagnosticare queste lesioni come tumore cutaneo diverso dal melanoma. Il melanoma nodulare cresce rapidamente ed è, quindi, necessario eseguirne una immediata biopsia escissionale. Esso rappresenta circa la metà dei melanomi spessi e contribuisce ad aumentare notevolmente il tasso di mortalità, in virtù delle caratteristiche di aggressività che presenta.

È necessario, quindi, diagnosticare tempestivamente questo tipo di melanoma al fine di intervenire rapidamente. Le caratteristiche di tali lesioni possono essere sintetizzate nell'acronimo EFG (Elevated - rilevato, Firm - compatto e Growing - a rapida crescita).

### I diversi tipi di melanoma

I diversi sottotipi di melanoma sono stati descritti, per la prima volta, da Wallace Clark come lesioni dotate di specifiche caratteristiche cliniche, epidemiologiche e con predilezione di una sede di insorgenza.

Gli aspetti clinici sono qui di seguito riassunti:

- **Melanoma a Diffusione Superficiale (SSM- superficial spreading melanoma):** è il più comune sottotipo ed è caratterizzato da una fase iniziale in cui si osserva o la comparsa di una nuova lesione pigmentata su cute sana o variazioni di dimensioni, forma e colore di una

\* Asymmetry, Border irregularity, Colour variation, large Diameter [and Evolution)].<sup>1</sup>

lesione pigmentata preesistente. Il SSM può comparire, precocemente, in età adolescenziale ma, generalmente, l'età media in cui se ne osserva la comparsa è la quarta decade di vita. Da un punto di vista eziologico un ruolo determinante è attribuito ad una esposizione intensa e intermittente ai raggi ultravioletti.

- **Melanoma Nodulare (NM - nodular melanoma):** rappresenta circa il 15% dei melanomi ma, sicuramente, costituisce il gruppo più cospicuo dei melanomi "a superficie rilevata". Si presenta come un nodulo simmetrico, di colore uniforme e, di frequente, non pigmentato, che si sviluppa in larghezza e spessore. Spesso presenta ulcerazione. Il NM si manifesta, con maggiore frequenza, in persone anziane, soprattutto di sesso maschile, e predilige, come sede di insorgenza, la regione della testa e del collo.
- **Lentigo Maligna e Lentigo Maligna Melanoma (LMM, forma invasiva della LM):** costituiscono il 10-15% dei melanomi. Si manifestano come una macula pigmentata che muta lentamente il suo aspetto fino a presentare nel suo contesto noduli ed ulcerazioni. La diagnosi differenziale va posta con le cheratosi seborroiche, le cheratosi attiniche pigmentate e le lentigini solari. Da un punto di vista eziologico lo sviluppo della LM è riconducibile all'esposizione cronica ai raggi UV. La LM si manifesta più frequentemente nelle sedi foto esposte (volto, collo, decolté), in soggetti che lavorano all'aperto, negli anziani e in pazienti con una storia di foto esposizione cronica e può essere associata a neoplasia cutanea diversa dal melanoma (cheratosi attinica o carcinomi cutanei).
- **Melanoma Acrale lentiginoso (ALM):** costituisce l'1-3% dei melanomi e si manifesta a livello palmare o plantare come una lesione piana con aspetto e mutamenti analoghi al SSM. Solitamente il melanoma acrale può presentarsi di colore marrone scuro o chiaro o anche lievemente pigmentato o roseo. Bisogna presta-

re particolare attenzione poichè i melanomi che si sviluppano in sede palmare/plantare, pur presentandosi come lesioni piane, potrebbero mostrare, all'esame istologico, un significativo sviluppo in profondità. Sebbene l'epidemiologia non sia del tutto nota, questa tipologia di melanoma si riscontra in soggetti di tutte le etnie ed il suo sviluppo sembrerebbe non connesso ad esposizione ai raggi UV.

- **Melanoma subungueale:** è una variante dell'ALM, origina nel contesto della matrice ungueale e si presenta, inizialmente, come una melanonichia longitudinale (una striscia di colore marrone/nero che si estende per l'intera lunghezza dell'unghia). La diagnosi differenziale della melanonichia longitudinale va posta con nevi, lentiggini della matrice ungueale, pigmentazione di tipo etnico (osservata in soggetti con pelle scura, spesso familiare, che interessa soprattutto le falangi) e pigmentazione iatrogena da farmaco. Talora vi può anche essere un coinvolgimento della cute intorno all'unghia (segno di Hutchinson). La più comune diagnosi differenziale di questa tipologia di melanoma è con l'ematoma sottoungueale ma l'esame demoscopico consente una facile differenziazione tra le due diagnosi. Analogamente all'ALM, il melanoma ungueale può presentarsi in individui di tutte le etnie e sembrerebbe non connesso all'esposizione solare.
- **Melanoma Desmoplastico:** può svilupparsi nel contesto di una lentigo maligna o insorgere de novo. In quest'ultimo caso, si presenta come un nodulo compatto, dal colore omogeneo color pelle o rosa in crescita progressiva. La diagnosi differenziale include il dermatofibroma e la cicatrice ipertrofica.
- **Melanoma delle mucose:** variante rara che può svilupparsi dalle mucose, specialmente quella nasale, orale, vulvare e ano-rettale; il melanoma che insorge nelle mucose può presentare una prima fase di crescita ra-



diale come nel SSM ma più spesso che nella cute va incontro ad una crescita verticale con formazione di noduli. A livello vulvare e congiuntivale può presentare aspetti da SSM o LM. Clinicamente questa forma di melanoma può presentarsi come macula brunastra o come nodulo. La diagnosi differenziale include il nevo blu, il lago venoso, la melanosì e nel cavo orale il tatuaggio da amalgama

Alcuni melanomi non sono classificabili secondo queste categorie e possono mostrare caratteristiche di sovrapposizione.

#### **Aspetti da considerare per una buona pratica clinica**

- L'esame clinico che ci permette di diagnosticare un eventuale melanoma richiede una attenta analisi dell'intera superficie cutanea corporea attraverso un buon sistema di illuminazione
- Per porre diagnosi di melanoma, soprattutto per quei casi che non si presentano con caratteristiche cliniche tipiche, è necessario effettuare una attenta anamnesi con particolare attenzione ad una storia clinica che evidenzii mutamenti della lesione, sintomi connessi e tempo intercorso dalla loro manifestazione
- Laddove non vi sia un reale sospetto clinico di melanoma, si può ricorrere ad un breve periodo di osservazione durante il quale eseguire misurazioni della lesione, foto cliniche o immagini dermoscopiche che ne evidenzino eventuali mutazioni

#### **Utilizzo di strumenti e tecniche non-invasive per la diagnosi clinica di melanoma**

##### **Dermoscopia**

La dermoscopia (sinonimi: microscopia di superficie, microscopia ad epiluminescenza, dermatoscopia) è una tecnica che si serve di uno strumento di ingrandimento manuale che utilizza un liquido interposto o la luce polarizzata. Tale tecnica consente di visualizzare alcune specifiche caratteri-

stiche delle lesioni pigmentate che non è possibile scorgere ad occhio nudo<sup>2-5</sup>. Meta-analisi relative a studi eseguiti in diverse condizioni cliniche e sperimentali hanno dimostrato che l'uso della demoscopia migliora l'accuratezza diagnostica per il melanoma<sup>6-7</sup>. Una meta-analisi eseguita su nove studi diagnostici di II livello ha mostrato che l'accuratezza diagnostica per il melanoma, espressa in termini di odds ratio risultava essere 15,6 (95% CI 2.9-83.7) volte maggiore per la demoscopia rispetto alla semplice osservazione ad occhio nudo. Tale valutazione è stata poi ristretta a studi che mettevano a confronto esclusivamente i due metodi. La sensibilità della tecnica dermoscopia è risultata essere del 18% (95% CI 9%-27%; P= 0,002) superiore rispetto a quella dell'osservazione clinica ad occhio nudo, ma non vi erano dati relativi alla specificità<sup>8</sup>. Questo dato, non considerato nella meta-analisi, potrebbe essere ottenuto valutando gli effetti delle due metodiche, sulla variazione del numero di lesioni benigne escisse. I risultati di questi studi<sup>2-5</sup> indicano una significativa riduzione del numero di lesioni benigne escisse grazie all'impiego della demoscopia e forniscono prova indiretta dell'aumentata specificità in ambito specialistico<sup>9-10</sup>.

I tre studi presi in considerazione (di cui uno condotto sia da specialisti esperti nell'uso della dermoscopia che da specialisti inesperti) mostrano un significativo aumento della sensibilità per la diagnosi di melanoma o per l'identificazione di lesioni sospette da asportare<sup>11-13</sup>. È importante sottolineare la necessità di una formazione in campo dermoscopic per ottenere un miglioramento dell'accuratezza diagnostica.

### **Imaging sequenziale digitale**

L'imaging sequenziale digitale (ISD) consiste nel fotografare, registrare e valutare una sequenza temporale di immagini dermoscopiche relative ad una o più lesioni melanocitarie in modo da evidenziare i mutamenti sospetti avvenuti nel tem-

po. Ciò è realizzato in due fasi: un monitoraggio digitale a breve termine (per un periodo di 1.5-4.5 mesi) per le lesioni sospette, ed uno di sorveglianza a lungo termine (di solito ad intervalli di 6-12 mesi)<sup>14</sup>. Quattro studi di II livello, condotti in ambito specialistico, dimostrano che l'ISD consente di individuare il melanoma quando è ancora privo degli aspetti dermoscospici tipici<sup>15-18</sup>. In uno studio prospettico, inoltre, è risultato che il 34% di melanomi è stato diagnosticato utilizzando esclusivamente i cambiamenti riscontrati attraverso l'ISD poiché le lesioni non mostravano le caratteristiche dermoscospiche tipiche<sup>16</sup>. Il follow up digitale a lungo termine è, generalmente, impiegato per sorvegliare pazienti ad alto rischio, che presentano nevi atipici multipli. Al contrario, il monitoraggio digitale a breve termine di singole lesioni sospette può essere impiegato per tutti i pazienti. Fino ad oggi, tuttavia, non è stato possibile accertare l'accuratezza diagnostica di questa metodica.

### **Strumenti automatizzati per la diagnosi di melanoma primario.**

Si definisce strumento diagnostico automatizzato qualsiasi tecnica che consenta di ottenere una diagnosi senza alcun intervento da parte del medico. Ogni strumento automatizzato usufruisce di una diversa tecnologia ed è dotato di una particolare capacità diagnostica. Sono state pubblicate linee guida per la valutazione di queste strumentazioni<sup>19</sup>, ma fino ad oggi, solo tre di esse hanno mostrato una accuratezza diagnostica paragonabile a quella dell'esame clinico eseguito dal medico esperto<sup>20-22</sup>. Tuttavia, tali strumenti hanno mostrato una specificità diagnostica per il melanoma significativamente inferiore<sup>20,22</sup> o equivalente<sup>21</sup> a quella dell'esame clinico specialistico. In tutti gli studi effettuati, il campione esaminato non risultava essere sufficientemente ampio da consentire l'individuazione di potenziali differenze nella sensibilità diagnostica. È, pertanto, necessario eseguire ulteriori studi per valutare l'utilità degli strumenti automatizzati in campo diagnostico rispetto all'esame clinico.

### Fotografia total body per la diagnosi precoce di melanoma in soggetti ad alto rischio

La fotografia total body (FTB) è ampiamente utilizzata per eseguire il follow-up di pazienti ad elevato rischio di melanoma, come raccomandato in numerosi studi effettuati<sup>23-30</sup>, soprattutto per coloro che presentano un numero elevato di nevi melanocitici comuni o atipici. La FTB è necessaria, inoltre, per il rinvenimento di lesioni pigmentate di nuova insorgenza o che mutano il proprio aspetto. Tale tecnica riduce il numero di escissioni inutili di lesioni benigne<sup>25-26</sup> e aumenta la sensibilità e la specificità dell'esame clinico finalizzato all'individuazione del melanoma<sup>26-27</sup>. Diversi autori hanno sottolineato quanto la FTB sia determinante per il riconoscimento del melanoma nei pazienti ad alto rischio<sup>24,26,28</sup> ed, in particolare, due di essi hanno evidenziato come tale metodica possa consentire l'individuazione di un melanoma clinicamente subdolo o non facilmente diagnosticabile<sup>26-27</sup>.

Tuttavia non è stato ancora realizzato uno studio randomizzato su pazienti ad elevato rischio di melanoma, che possa confermare tali osservazioni. Sicuramente possiamo affermare che quasi tutti i melanomi sono lesioni insorte de novo o che mutano il proprio aspetto e le immagini sono determinanti per consentirne l'identificazione.

#### Sommario delle evidenze

La sensibilità della dermoscopia è del 18% (95%,CI9%-27%; P= 0,002) superiore rispetto al semplice esame clinico eseguito a occhio nudo.	21,22,24,31	Liv I
La dermoscopia riduce sia il rapporto tra il numero di lesioni melanocitarie benigne /maligne sottoposte ad escissione che il numero di pazienti per i quali viene richiesta una biopsia in ambito specialistico	22,23	Liv II

Quattro studi di II livello hanno dimostrato che l'imaging demoscopico digitale sequenziale consente di evidenziare mutamenti demoscopici sospetti nei melanoma che, al semplice esame demoscopico non presentano le caratteristiche tipiche del melanoma	35,38	Liv II
Sino ad oggi sono stati valutati solo tre diversi strumenti automatizzati per la diagnosi di melanoma confrontando i risultati ottenuti, su un ampio campione, con tali metodiche rispetto al semplice esame clinico specialistico. La specificità della tecnica strumentale è risultata inferiore o equivalente a quella della diagnosi clinica specialistica.	25,40,41	Liv II
Otto studi di IV livello e uno studio di livello III hanno valutato l'utilità del monitoraggio dei pazienti ad alto rischio di melanoma, mediante fotografia total body.	43-51	Liv IV

### Raccomandazioni

È importante che gli specialisti siano esperti della dermoscopia e che usufruiscano di tale metodica (dermoscopia ottica) per analizzare le lesioni pigmentate cutanee durante l'esame.

**IA**

Impiegare la tecnica dell'imaging digitale sequenziale per individuare melanomi che non presentano le caratteristiche tipiche alla dermoscopia

**IB**

Utilizzare la fotografia total body come mezzo per la diagnosi precoce nei pazienti ad alto rischio di melanoma (pazienti con sindrome del nevo atipico)

**IIC**

## Bibliografia

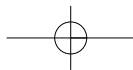
1. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; 35(3):130–151.
2. Menzies S, Crotty KA, Ingvar C, McCarthy WH. *An Atlas of Surface Microscopy of Pigmented Skin Lesions: Dermoscopy*. 2nd ed. Sydney: McGraw-Hill, 2003.
3. Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2006; 142(9):1211–1212.
4. Bowling J, Argenziano G, Azenha A et al. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 2007; 214(1):3–5.
5. Malvehy J, Puig S, Argenziano G et al. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1):84–95.
6. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3(3):159–165.
7. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137(10):1343–1350.
8. Vestergaard M., Macaskill P, Holt P, Menzies SW. Dermoscopy compared to naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159:669-76.
9. Carli P, De G V, Chiarugi A, Nardini P et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(23).

10. Carli P, De G, V, Crocetti E et al. Improvement of malignant/ benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol* 2004; 150(4):687–692.
11. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1877–1882.
12. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141(8):1008–1014.
13. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000; 143(5):1016–1020.
14. Liu W, Hill D, Gibbs AF et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: the ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res* 2005; 15(6):549–554.
15. Kittler H, Guitera P, Riedl E et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006; 142(9): 1113–1119.
16. Haenssle HA, Krueger U, Vente C et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126(5):980–985.
17. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137(12):1583–1589.
18. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 2004; 140(1):49–56.

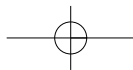
19. Rosado B, Menzies S, Harbauer A et al. Accuracy of computer diagnosis of melanoma: a quantitative meta-analysis. *Arch Dermatol* 2003; 139(3):361–367.
20. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter  $\leq$  3mm. *Br J Dermatol* 2006; 155(3):570–573.
21. Bauer P, Cristofolini P, Boi S, Burrioni M et al. Digital epiluminescence microscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmentary lesions. A statistical comparison between visual and computer inspection. *Melanoma Res* 2000; 10(4):345–349.
22. Har-Shai Y, Glickman YA, Siller G et al. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(3):782–790.
23. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with ‘classic’ atypical-mole syndrome. A case-control study. *Arch Dermatol* 1994; 130(8):993–998.
24. Rivers JK, Kopf AW, Vinokur AF et al. Clinical characteristics of malignant melanomas developing in persons with dysplastic nevi. *Cancer* 1990; 65(5):1232–1236.
25. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust* 1997; 167(4):191–194.
26. Feit NE, Dusza SW, Marghoob AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol* 2004; 150(4):706–714.
27. Masri GD, Clark WH, Jr., Guerry D et al. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(6 Pt 1):1042–1048.
28. MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant



- melanoma in high-risk groups. *Lancet* 1993; 341(8861): 1618–1620.
29. Wang SQ, Kopf AW, Koenig K et al. Detection of melanomas in patients followed up with total cutaneous examinations, total cutaneous photography, and dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1):15–20.
  30. Tiersten AD, Grin CM, Kopf AW et al. Prospective follow-up for malignant melanoma in patients with atypical-mole (dysplastic-nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17(1):44–48.
  31. Carli P, Mannone F, De G, V, Nardini P et al. The problem of false-positive diagnosis in melanoma screening: the impact of dermoscopy. *Melanoma Res* 2003; 13(2):179–182.
  32. Bono A, Bartoli C, Cascinelli N et al. Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology* 2002; 205(4):362–366.
  33. Benelli C, Roscetti E, Pozzo VD et al. The dermoscopic versus the clinical diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 1999; 9(6):470–476.
  34. Cristofolini M, Zumiani G, Bauer P et al. Dermatoscopy: usefulness in the differential diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Melanoma Res* 1994; 4(6):391–394.
  35. Dummer W, Doehnel KA, Remy W. Videomicroscopy in differential diagnosis of skin tumors and secondary prevention of malignant melanoma. *Hautarzt* 1993; 44(12):772–776.
  36. Stanganelli I, Serafini M, Bucch L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000; 200(1):11–16
  37. Banky JP, Kelly JW, English DR et al. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141(8):998–1006.



## 5. La biopsia



## 5. La biopsia

---

### La biopsia

Nel caso di lesioni pigmentate atipiche o sospette di malignità sono possibili diversi tipi di biopsia tra cui l'escissione completa, la biopsia incisionale e l'esame citologico.

1) Il metodo di prima scelta deve sempre essere **l'escissione completa della lesione, con margini di 2 mm di cute sana peri-lesionale**<sup>1</sup>. È da ricordare che il taglio chirurgico dovrebbe sempre seguire le linee di tensione della cute (linee di Langer) e arrivare in profondità fino al tessuto sottocutaneo mentre non è consigliabile superare i 3-5 mm di cute peri-lesionale per non alterare l'anatomia delle vie linfatiche ed interferire con il risultato di una eventuale linfoscintigrafia e biopsia del linfonodo sentinella; inoltre, sono da evitare lembi di rotazione o innesti. Le aree sospette della lesione possono essere contrassegnate con inchiostro di china o con un punto di sutura o con un'incisione con una biopsia tipo punch.

2) **la biopsia incisionale** di una lesione melanocitaria deve essere evitata perché impedisce di avere un adeguato referto istologico<sup>2</sup>. In particolare, non possono essere valutati con accuratezza l'infiltrazione linfatica e la regressione, e nel 20% dei casi lo spessore di Breslow è sottostimato. Una biopsia tipo punch, pur permettendo di valutare l'invasione in profondità, non è sufficientemente larga quindi è prona ad errori; inoltre più piccola è la biopsia maggiore è il rischio di avere una diagnosi errata. Tuttavia la biopsia incisionale può ri-

sultare utile nel caso di lesioni pigmentate di ampie dimensioni o localizzate in un'area anatomica di grande impatto estetico come il volto. La lentigo maligna, ad esempio, è un melanoma superficiale che si localizza principalmente sulle sedi fotoesposte e ancor più sul volto: poiché questa neoformazione pigmentata può essere anche di alcuni centimetri, la diagnosi differenziale con altre neoformazioni pigmentate del volto quali la lentigo solare e la cheratosi seborroica non è sempre agevole e l'approfondimento diagnostico mediante escissione completa della lesione può avere degli esiti importanti da un punto di vista estetico, il sospetto di lentigo maligna può essere verificato mediante biopsia incisionale in aree atipiche da un punto di vista clinico e/o dermoscopico.

La biopsia tipo "shaving" sia superficiale che profonda non è consigliabile perché inficia la valutazione dello spessore di Breslow<sup>3</sup>. Anche se le biopsie incisionali devono essere utilizzate in casi molto ben selezionati ed effettuate da clinici esperti è importante ribadire che non sono associate a un rischio più elevato di disseminazione delle cellule tumorali (metastatizzazione) o ad una prognosi sfavorevole<sup>4</sup>. Se il sospetto clinico permane anche dopo referto istologico e' consigliabile comunque effettuare l'escissione completa o discutere il caso con il patologo o ottenere una seconda opinione.

- 3) **l'esame citologico** è sempre inappropriato per lesioni melanocitarie primitive ma può essere effettuato per esempio in caso di metastasi linfonodali

### Raccomandazioni

**IVC**

L'approccio per una biopsia ottimale è l'escissione completa con un margine di 2 mm di cute sana perilesionale

Biopsie parziali nn possono essere pienamente rappresentative della lesione e hanno bisogno di essere interpretate alla luce dei risultati clinici

**IVC**

Biopsie incisionali, tipi punch o shaving possono essere appropriate in casi clinici selezionati, per esempio, per le grandi lesioni facciali o acrali, o dove è basso il sospetto di melanoma

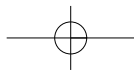
**IIIC**

## Bibliografia

1. SIGN Guideline No 72. Cutaneous Melanoma: A National Clinical Guideline. Updated February 2004. 2003. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
2. Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(9):1278–1283
3. Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS et al. Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5):798–802.
4. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):690–694.



## 6. Indagini strumentali



## 6. Indagini strumentali

---

### Indagini da eseguire in seguito alla diagnosi di un melanoma primario

Le indagini da eseguire, in seguito alla diagnosi di melanoma primario, mirano al riscontro di malattia regionale occulta o sistemica e la necessità di effettuarle è proporzionale al rischio di malattia metastatica, valutato in base a fattori prognostici noti quali lo spessore di Breslow. Scopo primario delle indagini è quello di migliorare la sopravvivenza attraverso un intervento o un trattamento diretto a mutare l'evoluzione naturale della malattia. Ad ogni modo non vi sono dati che possano confermare che un riscontro precoce della malattia metastatica occulta sia associato ad un indice di sopravvivenza maggiore rispetto ad un riscontro tardivo di malattia sistemica sintomatica. Scopo secondario è quello di identificare una malattia occulta al III - IV stadio, la cui diagnosi non è suggerita dall'anamnesi e dagli esami clinici.

Il metodo più accurato per identificare metastasi occulte ai linfonodi regionali è la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB). In quei pazienti in cui la SLNB ha avuto esito negativo, è stata valutata l'utilità di ulteriori metodi radiologici per l'indagine dei linfonodi regionali. Una meta-analisi ha evidenziato quanto l'ecografia dei linfonodi risultasse di gran lunga più accurata, rispetto alla semplice palpazione,

per il rinvenimento di metastasi. Gli ultrasuoni consentivano di individuare metastasi linfonodali di grandezza  $> 4,5$  mm.<sup>1</sup> Ad ogni modo, studi prospettici hanno dimostrato che la SLNB è superiore, rispetto all'indagine ecografia, per l'individuazione di metastasi occulte ai linfonodi regionali. Simili studi, mettendo a confronto la sensibilità e la specificità di PET e SLNB, hanno mostrato che la PET ha una sensibilità del 13% inferiore alla SLNB. Tali studi hanno anche mostrato un numero elevato di falsi positivi e non vi sono dati che mettano in relazione i risultati ottenuti, mediante ecografia e PET, con il tasso di sopravvivenza.

Il riscontro di dosi sieriche elevate dell'enzima LDH non si è rivelato utile, per l'individuazione di metastasi occulte, nei pazienti affetti da melanoma al I o II stadio e gli autori hanno concluso che l'impiego di tale dosaggio non abbia utilità. Allo stesso modo, in uno studio prospettico condotto su 90 pazienti affetti da melanoma primario, l'esecuzione di esami emocromocitometrici, il dosaggio degli elettroliti sierici e degli indici di funzionalità epatica in combinazione con gli esami radiologici, inclusa la TC, non hanno evidenziato la presenza di metastasi occulte.

Quattro studi osservazionali, in cui è stata valutata l'utilità di effettuare RX al torace (CXR) per individuare metastasi polmonari occulte in pazienti con melanoma cutaneo primario, hanno mostrato un tasso di veri-positivi pari allo 0,0-0,1%, per cui l'impiego di tale metodica non è da ritenersi utile. Risultati analoghi sono stati osservati anche per l'esame TC di testa, torace, addome e zona pelvica<sup>2,3</sup>. Più recentemente, due studi prospettici non randomizzati hanno valutato l'utilità di impiego della PET total body, ottenendo risultati sovrapponibili nei pazienti affetti da melanoma cutaneo al I e al II stadio<sup>4,5</sup>. Nessuno degli studi realizzati ha evidenziato un maggior numero di sedi di malattia metastatica (veri-positivi) ma sia la TC che la PET hanno dato dei falsi-positivi.

In conclusione, nessun tipo di indagine eseguita in pazienti affetti da melanoma al I e II stadio si è rivelata utile per l'individuazione di malattia occulta al IV stadio. Qualsiasi metodo di indagine presenta dei falsi positivi, per cui, nessuno di essi è consigliabile. Per il rinvenimento di malattia occulta al III stadio, l'indagine ecografica, così come gli esami TC e PET si sono rivelati inefficienti rispetto alla SLNB, non solo in termini di risultati ottenuti, ma anche in relazione ai costi<sup>6</sup>. Non vi sono dati relativi all'utilità delle indagini in pazienti affetti da melanoma al I o II stadio. Le indagini radiologiche potrebbero essere richieste di routine esclusivamente per i pazienti che partecipano a trial clinici.

### Sommario delle evidenze

L'ecografia dei linfonodi è un'indagine che consente di ottenere maggiori indicazioni, rispetto alla semplice palpazione, per individuare metastasi ai linfonodi regionali	1	Liv II
La biopsia del linfonodo sentinella è un'indagine sicuramente più accurata dell'ecografia o della PET per individuare metastasi occulte a livello di linfonodi	2-6	Liv III
Indagini quali analisi esami ematochimici, RX del torace, TC o PET total body raramente identificano la malattia occulta al IV stadio nei pazienti che presentano melanoma cutaneo di I e II livello. Inoltre tali indagini spesso presentano un elevato numero di falso-positivi per malattia metastatica.	3-9, 11-13	Liv II

### Raccomandazioni

In seguito alla diagnosi di melanoma cutaneo primario (stadio I,II) non vi è alcuna indicazione per l'esecuzione di ulteriori indagini in pazienti asintomatici.

**IID**

### **Indagini da effettuare in seguito alla diagnosi di malattia locoregionale.**

Lo scopo delle indagini di routine nei pazienti affetti da melanoma loco regionale è quello di individuare la malattia occulta, migliorare il tasso di sopravvivenza, formulare una prognosi più accurata.

Nessuno degli studi randomizzati effettuati è riuscito a dimostrare o ad escludere l'utilità di eseguire indagini di routine in pazienti affetti da melanoma cutaneo locoregionale. Nella maggior parte dei casi, si tratta di studi descrittivi o osservazionali e tra essi vi sono una metanalisi, due revisioni e 3 linee guida. Non vi sono studi che forniscano una valutazione del rapporto costo/beneficio.

Anche in tal caso, lo scopo delle indagini di routine, da eseguire nei pazienti affetti da melanoma locoregionale, è quello di individuare la malattia occulta al IV stadio cercando, così, di migliorare il tasso di sopravvivenza, cambiare la gestione del paziente o fornire una prognosi più accurata. Non vi sono dati che si riferiscano all'uso di specifiche indagini in seguito alla diagnosi di melanoma cutaneo al III stadio. Gli studi pubblicati sino ad oggi hanno valutato i diversi metodi di indagine per la diagnosi di malattia metastatica, e due di essi hanno esaminato l'importanza delle indagini per la gestione del paziente.

I pazienti affetti da melanoma al III stadio possono essere suddivisi in tre diversi sottogruppi che saranno analizzati separatamente:

1. pazienti con SLNB positivo (stadio III microscopico);
2. pazienti che presentano metastasi linfonodali clinicamente apprezzabili (stadio III macroscopico);
3. pazienti con metastasi in-transit (stadio IIIC).

Per i pazienti con linfonodo sentinella positivo, studi di coorte hanno valutato l'utilità di esami di routine quali RX torace, TC scan di torace, addome e pelvi, e risonanza magne-

tica (MRI) del cranio. Eseguendo tali indagini (ogni sei mesi) in modo combinato, su due gruppi di studio composti da 185 e 270 pazienti, il numero di veri-positivi risultava pari allo 0,5% e 1,9 %, rispettivamente<sup>15,16</sup>. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti per i pazienti con melanoma al I-II stadio e non includono dati circa gli esiti della malattia.

Più recentemente, si è studiato il ruolo della PET nei pazienti che presentavano, alla diagnosi, malattia al III stadio. Tali studi hanno dimostrato che la PET ha maggiore sensibilità, rispetto ad altri tipi di indagine, nel riconoscere una malattia metastatica fatta eccezione per le metastasi polmonari. Tuttavia il numero di falsi-positivi per malattia metastatica è nell'ordine del 10%<sup>17-19,23</sup>.

In conclusione, gli esami PET o TC, eseguiti di routine nei pazienti con melanoma al III stadio, consentono, nel 20% dei casi, di identificare una malattia al IV stadio, anche se il numero di falsi positivi costituisce ancora un problema per tutti i metodi di indagine adoperati. Per i pazienti ai quali è stata diagnosticata la malattia al III stadio e per i quali è programmabile un trattamento, da escludere, invece, in caso di malattia metastatica, si può eseguire una TC al torace, addome e zona pelvica o una PET total body. Non vi sono dati relativi al ruolo delle indagini nei pazienti affetti da malattia al III stadio con metastasi in-transit

#### **Indagini successive alla diagnosi di melanoma metastatico**

Non esiste alcuno studio randomizzato che sostenga o escluda l'importanza di effettuare indagini di routine in seguito alla diagnosi di melanoma al IV stadio. La maggior parte degli studi sono semplicemente descrittivi o osservazionali.

Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di melanoma metastatico è posta in seguito ad indagini di routine effettuate per indagare sintomatologie specifiche riferite dal paziente. Si è dimostrato che la tomografia computerizzata è più ef-

ficente rispetto ai raggi X del torace nel diagnosticare metastasi polmonari, poiché riesce ad identificare il 20% in più di lesioni metastatiche<sup>20</sup>. Recentemente, si è osservato che la PET è un'indagine particolarmente utile per la diagnosi di melanoma metastatico in quanto la sensibilità e la specificità di tale metodica sono pari, rispettivamente, all'85% e al 97%<sup>21,22</sup>.

Tuttavia, la sensibilità della PET diminuisce fino ad arrivare al 4% per le lesioni di dimensioni < 6 mm<sup>21</sup>. Nonostante questo limite, tale metodica è più sensibile della TC per l'individuazione di metastasi in diverse sedi, fatta eccezione per cervello e polmone<sup>23,24</sup>. Se da un lato l'evidenza scientifica indica che la PET è superiore alla TC per il numero di metastasi individuate, è anche vero che, una volta posta diagnosi di melanoma metastatico, attraverso tecniche di imaging convenzionale, l'ulteriore impiego della PET ha scarso valore, a meno che, il risultato ottenuto non modifichi l'approccio clinico al paziente. Tre studi hanno valutato come la PET, in aggiunta all'imaging convenzionale, possa influenzare la gestione dei pazienti con melanoma al IV stadio, per i quali, normalmente, è prevista l'escissione delle metastasi<sup>17,25,26</sup>. Infatti, l'uso di questa metodica, ha influenzato l'approccio clinico nel 22-49% dei casi<sup>17,25,26</sup>. La PET pre-operatoria, in caso di escissione di metastasi polmonari, permette, ad esempio, di selezionare i pazienti che non presentano ulteriori metastasi e che, con maggiore probabilità, trarranno giovamento dalla resezione chirurgica.

Studi comparativi prospettici e retrospettivi hanno dimostrato che la Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto è più utile rispetto alla tomografia computerizzata per individuare metastasi al cervello, reperire l'esatta sede anatomica delle lesioni e stabilire se si tratti di lesioni singole o multiple<sup>27,28</sup>. Uno studio retrospettivo, condotto su pazienti con melanoma al I-IV stadio, ha dimostrato che la RM permette di individuare, esclusivamente, metastasi ce-



rebrali asintomatiche in pazienti con malattia conclamata al IV stadio<sup>29</sup>. La RM risulta quindi utile solo nel caso in cui, reperire metastasi cerebrali asintomatiche, significhi avere un impatto sulla strategia terapeutica.

Nei pazienti con melanoma metastatico, per i quali le tecniche di imaging convenzionali producono risultati equivoci, si può ricorrere alla PET come indagine complementare<sup>30</sup>. Qualora gli studi di imaging non risolvano i dubbi diagnostici è opportuno eseguire, ove possibile, un ago aspirato/biopsia delle lesioni d'organo sospette per metastasi di melanoma. Una volta posta la diagnosi di melanoma al IV stadio mediante imaging e/ o biopsia, è indicato dosare il livello sierico dell'enzima LDH per una più corretta definizione della prognosi.

### Sommario delle evidenze

- La PET presenta una sensibilità maggiore rispetto alla TC nell'individuare metastasi nelle varie sedi anatomiche ad eccezione del cervello e, talvolta, del polmone. Tale difficoltà sussiste anche per lesioni di dimensioni <6mm **III**
- La RM cerebrale fornisce una stadiazione più accurata e completa rispetto alla TC **IV**
- Una volta posta diagnosi di melanoma metastatico attraverso le tecniche di imaging convenzionali, l'uso supplementare della PET ha scarso valore a meno che i risultati ottenuti non inducano una diversa gestione del paziente. **III**
- Nei pazienti con malattia allo stadio IV, l'impiego di indagini di routine quali TC, risonanza magnetica o PET possono influenzare la gestione clinica in circa il 49% dei casi. **III**

## Raccomandazioni

**III D**

Il dosaggio di LDH, TC, risonanza magnetica e/o PET, sono indicate nei pazienti sintomatici per i quali si sospetta un melanoma metastatico.

**III D**

Una volta posta la diagnosi di melanoma metastatico non è necessario ripetere periodicamente le indagini di imaging che risultano invece necessarie nel caso in cui si prevede un approccio chirurgico o qualora l'identificazione di ulteriori metastasi a distanza implichi una variazione nella gestione del paziente.

## Bibliografia

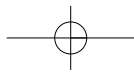
1. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89(5):1019–1025.
2. Zartman GM, Thomas MR, Robinson WA. Metastatic disease in patients with newly diagnosed malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1987; 35(3):163–164.
3. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(4):638–643.
4. Hafner J, Schmid MH, Kempf W et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150(4):677–686
5. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104(3):570–579.
6. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients—monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87(2):151–157.
7. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5(11):673–680.
8. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA et al. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(1):18–23.
9. Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N et al. Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1990; 26(7):827–830.

10. Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ et al. Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(8):662–664.
11. Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N et al. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; 14(2):141–145.
12. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):399–405.
13. Terhune MH, Swanson N, Johnson TM. Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998; 134(5):569–572.
14. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI et al. Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):2104–2108.
15. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2858–2865.
16. Miranda EP, Gertner M, Wall J et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg* 2004; 139(8):831–836.
17. Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K et al. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4):525–532.

18. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(1):70–75.
19. Stas M, Stroobants S, Dupont P et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res* 2002; 12(5):479–490.
20. Heaston DK, Putman CE, Rodan BA et al. Solitary pulmonary metastases in high-risk melanoma patients: a prospective comparison of conventional and computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(1):169–174.
21. Schauwecker DS, Siddiqui AR, Wagner JD et al. Melanoma patients evaluated by four different positron emission tomography reconstruction techniques. *Nucl Med Commun* 2003; 24(3):281–289.
22. Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7):646–653.
23. Dietlein M, Krug B, Groth W et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999; 20(3):255–261.
24. Fuster D, Chiang S, Johnson G et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med* 2004; 45(8):1323–1327.
25. Gulec SA, Faries MB, Lee CC et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003; 28(12):961–965.

26. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996; 6(4):325–329.
27. Akeson P, Larsson EM, Kristoffersen DT et al. Brain metastases--comparison of gadodiamide injection-enhanced MR imaging at standard and high dose, contrast-enhanced CT and noncontrast-enhanced MR imaging. *Acta Radiol* 1995; 36(3):300–6.
28. Pfannenbergh C, Aschoff P, Schanz S et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2007; 43(3):557–64.
29. Fogarty GB, Tartaglia C. The utility of magnetic resonance imaging in the detection of brain metastases in the staging of cutaneous melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(4):360–2.
30. Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(8):731–738.

## 7. Follow-up





## 7. Follow-up

---

### Introduzione

Lo scopo principale del follow-up è quello di individuare precocemente le recidive di malattia per poter intraprendere rapidamente una terapia mirata e ottenere quindi un miglioramento della qualità della vita e della sopravvivenza. Inoltre il follow up è fondamentale per l'individuazione anche di nuovi melanomi primitivi che insorgono in un individuo con pregresso melanoma con un'incidenza del 2-8%.

### Eseguire il follow-up

Le attuali linee-guida internazionali non sono univoche sulle modalità con cui eseguire il follow-up dei pazienti affetti da melanoma<sup>1,2</sup>. Molti autori<sup>1-5</sup> considerano centrale nella pratica del follow-up la figura del paziente: secondo tali autori il paziente, opportunamente istruito a riconoscere specifici segni e sintomi del melanoma, sarebbe in grado di individuare sia le recidive di malattia sia eventuali nuovi melanomi primitivi. Altri autori, invece, non concordano con questa impostazione del follow-up in quanto non tutti i pazienti hanno la stessa capacità di riconoscere segni e sintomi utili a sospettare e diagnosticare precocemente il melanoma<sup>6-8</sup>. In effetti in Australia, dove vi è una elevata consapevolezza e conoscenza della malattia, il 75% circa dei pazienti è capace di individuare le recidive mentre nel resto del mondo la percentuale media è del 62%<sup>9</sup>.

## Sommario delle evidenze

**IV**

**IV**

- Molti autori<sup>1-5</sup> considerano centrale nella pratica del follow-up la figura del paziente: La maggior parte dei pazienti istruiti circa i segni e i sintomi da osservare riesce a riconoscere una recidiva o un nuovo melanoma primario.
- L'autoanalisi può essere combinata, se opportuno, con il follow-up di routine eseguito da uno specialista.

## Raccomandazioni

L'autoanalisi da parte dei pazienti è essenziale pertanto è necessario insegnare loro il metodo migliore per effettuarla.

**IVC**

Il follow-up di routine da parte dello specialista scelto dal paziente può essere utile per evidenziare un secondo melanoma primitivo.

## Intervalli tra i follow-up

L'intervallo di tempo tra i follow-up per pazienti affetti da melanoma varia a seconda dello stadio di malattia.

Nei pazienti al I stadio AJCC si raccomanda di eseguire un follow-up semestrale per i primi 5 anni dall'escissione del melanoma cutaneo primitivo e un follow-up clinico annuale nei successivi 5 anni.

Nei pazienti al II e III stadio AJCC raccomanda invece di eseguire un follow-up a 3-5 mesi nei primi 5 anni dalla diagnosi della malattia per poi eseguire solo controlli annuali per i secondi 5 anni.

È necessario inoltre un follow-up stretto (ogni 6 mesi) anche per quei pazienti che, pur non essendo affetti da melanoma, presentano un numero elevatissimo di nevi atipici o

un'anamnesi familiare positiva per melanoma o per coloro che hanno difficoltà ad eseguire l'autoispezione periodica. La scelta di questi intervalli si basa sull'osservazione che circa l'80% delle recidive insorge entro i primi tre anni<sup>10</sup>. Nonostante la durata del follow-up del melanoma sia stata individuata in un periodo di 10 anni alcuni esperti raccomandano una sorveglianza a vita poiché in diversi casi le recidive di malattia sono insorte anche dopo moltissimi anni dall'escissione del melanoma primario<sup>11</sup>. Nell'esecuzione del follow-up si è concordi nel ritenere che un'attenta anamnesi e un accurato esame obiettivo dermatologico siano gli strumenti più incisivi, anche in termini di rapporto costo-beneficio, nell'individuare le recidive di malattia. Nel follow-up di pazienti con melanoma in stadio II e III alla ricerca delle recidive cutanee è necessario associare anche quella di eventuali metastasi a distanza: tale ricerca viene effettuata attraverso l'impiego di tecniche di imaging ed esami ematochimici sebbene non vi siano studi randomizzati che ne confermino l'utilità nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti con melanoma<sup>12,13</sup>

L'ecografia è una tecnica sempre più utilizzata per individuare metastasi ai linfonodi regionali nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia l'uso di questa metodica nel follow-up presenta alcuni limiti: è una tecnica operatore-dipendente, le casistiche di pazienti necessarie a validarne l'uso sono limitate e infine vi sono pochi studi che dimostrano che l'esecuzione di tale metodica incida realmente sulla sopravvivenza del paziente<sup>14-17</sup>.

### Valore del follow-up

Alcuni autori hanno messo in dubbio il valore del follow-up di routine nei pazienti affetti da melanoma poiché non vi sono prove convincenti a sostegno della sua utilità nel miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza. Tre studi effettuati hanno evidenziato come non vi sia alcun miglioramento di sopravvivenza in seguito al riscontro di recidive<sup>1,8,18</sup>.

La mancanza di studi prospettici randomizzati che valutino l'utilità di eseguire il follow-up è legata a diversi motivi:

- riluttanza del paziente ad accettare un rischio del 50% di essere assegnato al gruppo di studio non sottoposto ad ultrasuoni o follow-up;
- numero cospicuo di pazienti da monitorare;
- lungo periodo di monitoraggio (pari a 15 anni);
- mancanza di dati su sopravvivenza e tassi di recidiva nei pazienti che non effettuano follow-up né esami ecografici di controllo.

### Sommario delle evidenze

#### IV

- Gli intervalli tra i follow up sono stabiliti in modo arbitrario ma si è concordi nel ritenere che, nei pazienti con malattia in fase avanzata, siano necessari controlli più frequenti.
- Nei pazienti con malattia in fase avanzata, l'ecografia, risulta utile solo se eseguita da operatori esperti. Non vi sono, invece, indagini aggiuntive che risultino necessarie in pazienti con malattia localizzata.

### Raccomandazioni

#### IVD

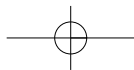
Per i pazienti affetti da malattia al I stadio è opportuno eseguire follow up ad intervalli di sei mesi per i primi 5 anni mentre, per i pazienti con malattia al II o III stadio, l'intervallo tra i controlli dovrebbe essere pari a tre o quattro mesi per cinque anni. Successivamente è necessario sottoporre tutti i pazienti ad un controllo annuale. Gli ultrasuoni possono essere utilizzati, in aggiunta alla valutazione clinica, solo nel follow-up di pazienti con malattia primaria in stadio avanzato. Per i pazienti arruolati in studi clinici, le raccomandazioni di cui sopra potrebbero subire variazioni in accordo con i protocolli di follow-up di tali esperimenti.

## Bibliografia

1. Baughan CA, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma:
2. Bain NS, Campbell NC, Ritchie LD, Cassidy J. Striking the right balance in colorectal cancer care – a qualitative study of rural and urban patients. *Fam Pract* 2002; 19(4):369–374.
3. Kersey PA, Iscoe NA, Gapski JA, Osoba D et al. The value of staging and serial follow-up investigations in patients with completely resected, primary, cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 1985; 72(8):614–617.
4. Ruark D, Shaw H, Ingvar C et al. Who detects the primary recurrence in stage I cutaneous melanoma: patient or doctor? *Melanoma Res* 1993; 3(Supplement 1):44.
5. Jillela A, Mani S, Nair B et al. The role for close follow-up of melanoma patients with AJCC stage I-III: a preliminary analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:413.
6. Basseres N, Grob JJ, Richard MA et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191(3):199–203.
7. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86(11):2252–2258.
8. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W et al. Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer* 2002; 87(2):151–157.
9. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA et al. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6):1924–1933.

10. Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. Scottish Melanoma Group. *Br J Dermatol* 1999; 140(2):249–254.
11. Rosenkranz L, Schroeder C. Recurrent malignant melanoma following a 46-year disease-free interval. *N Y State J Med* 1985; 85(3):95.
12. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; 274(21):1703–1705.
13. Mooney MM, Kulas M, McKinley B et al. Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(1):54–63.
14. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel W et al. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 2000; 88(11):2534–2539.
15. Voit C, Mayer T, Kron M et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001; 91(12):2409–2416.
16. Brountzos EN, Panagiotou IE, Bafaloukos DI, Kelekis DA. Ultrasonographic detection of regional lymph node metastases in patients with intermediate or thick malignant melanoma. *Oncol Rep* 2003; 10(2):505–510.
17. Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J et al. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma.
18. Binder M, Kittler H, Steiner A et al. Lymph node sonography versus palpation for detecting recurrent disease in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33(11):1805–1808.

## **8. Melanoma e gravidanza**





## 8. Melanoma e gravidanza

### Nevi e gravidanza

La gravidanza aumenta l'attività dei melanociti causando iperpigmentazioni come il cloasma e l'aumentata pigmentazione delle areole mammarie. Non si sa con certezza se i nevi subiscano mutamenti significativi durante la gravidanza<sup>1,2</sup> per cui si raccomanda di esaminare attentamente qualsiasi nevo il cui aspetto possa variare o che manifesti caratteristiche tipiche del melanoma<sup>3</sup>. La biopsia escissionale può essere eseguita senza rischio, utilizzando un anestetico locale, con il consenso del paziente e del ginecologo.

### Sommario delle evidenze

I nevi di solito non mostrano significativi cambiamenti durante la gravidanza.

**III**

### Raccomandazioni

Bisogna osservare qualsiasi nevo che muti il proprio aspetto durante la gravidanza e/o che manifesti caratteristiche tipiche del melanoma.

**IIIC**

## Melanoma e gravidanza

Il melanoma è la neoplasia che più frequentemente colpisce le donne di età compresa tra i 25 e i 29 anni e si è stimato che, in tutto il mondo, il 35% circa di donne affette da melanoma sono in età fertile. L'incidenza di un tumore maligno in gravidanza è di 1:1000 e, nell'8% dei casi, si tratta di un melanoma (tali dati risalgono agli anni '70). Si stima che l'incidenza del melanoma in gravidanza sia di 1:40.000 o pari a 2,6 -2,8 su 1000 gravidanze<sup>9,12</sup>.

La gravidanza non aumenta il rischio di sviluppare un melanoma<sup>4</sup>.

Non vi è alcuna differenza significativa circa la sopravvivenza delle pazienti in gravidanza a cui si diagnostica un melanoma o affette da melanoma al I stadio<sup>4-12</sup>.

Le donne incinte, affette da melanoma regionale o metastatico, non presentano una prognosi peggiore<sup>4</sup>.

L'effetto di una precedente gravidanza sulla prognosi non sembra essere statisticamente significativo<sup>4-12</sup>. Inoltre una gravidanza successiva alla diagnosi di melanoma sembra non abbia alcun effetto sulla prognosi nei casi di melanoma in stadio iniziale<sup>5,10,13,14</sup> mentre nei casi di melanoma ad alto rischio (spessore di Breslow > 1mm e/o presenza di ulcera) sia raccomandabile aspettare 2-3 anni prima di iniziare una gravidanza<sup>3</sup>.

## Sommario delle evidenze



Non sembra esservi alcuna relazione tra la gravidanza e il rischio di sviluppare un melanoma.

## Raccomandazioni

Il trattamento da effettuare ad una donna incinta, affetta da melanoma, è il medesimo che si riserva alle altre pazienti e dipende dallo spessore della lesione e dalla presenza di ulcerazione

**IIIC**

## La gravidanza dopo la diagnosi di melanoma.

Non vi sono linee-guida da seguire per le pazienti che desiderano una gravidanza dopo la diagnosi e il trattamento di un melanoma, ma si concorda nel raccomandare alla donna di evitare una gravidanza per il periodo dei 2-3 anni successivi alla diagnosi di melanoma<sup>3</sup> in quanto la maggior parte delle recidive si presenta in questo intervallo di tempo. Le donne con un melanoma di spessore < 0,5mm presentano un rischio di recidiva, nei 5 anni successivi, pari all'1-3% mentre le donne con melanoma di spessore > 4mm presentano un rischio di recidiva fino al 50% nei due anni successivi. Tuttavia, non è possibile fare previsioni perché ogni caso è a se stante per cui, una volta informata la paziente, bisognerebbe lasciare a lei la decisione finale.

## Raccomandazioni

Bisogna informare, circa la loro prognosi, tutte le donne in età fertile, che affrontano i primi cinque anni successivi alla diagnosi e terapia di un melanoma ad alto rischio di recidive e che intendono intraprendere una gravidanza.

**IIIC**

## Trattamento del melanoma durante la gravidanza

Quando un melanoma viene diagnosticato in gravidanza l'intervento chirurgico di escissione della neoplasia viene stabilito in base al tempo del parto. Nei casi in cui la paziente affetta da sospetto melanoma sia prossima al parto l'escissione verrà posposta alle settimane immediatamente successive al

parto; quando invece il melanoma viene diagnosticato nel primo o secondo trimestre di gravidanza molti autori concordano sul procedere in ogni caso all'escissione chirurgica nel più breve tempo possibile. Nel caso sia necessario eseguire la ricerca del linfonodo sentinella, attualmente la linfoscintigrafia con il tecnezio-99m viene considerata sicura<sup>15-17</sup> sebbene molti autori in passato suggerivano di ritardare, quando possibile, tale indagine a circa 6 settimane dopo il parto poiché la scintigrafia era ancora gravata da alcune controversie riguardo al profilo di sicurezza in gravidanza<sup>18</sup>. Le pazienti a cui si diagnostica un melanoma in gravidanza o affette da melanoma metastatico dovrebbe essere curate presso un centro specializzato multidisciplinare.

### Sommario delle evidenze

**III**

La biopsia del linfonodo sentinella è un'indagine sicura per le donne in gravidanza e va eseguita con l'utilizzo del tecnezio.

### Raccomandazioni

**B**

La biopsia del linfonodo sentinella in donne incinte può essere effettuata utilizzando esclusivamente il tecnezio.

**C**

Donne in gravidanza con melanomi di ampio spessore e metastasi linfonodali devono essere trattate presso centri specializzati.

### Il melanoma, la terapia ormonale sostitutiva e la pillola contraccettiva

Non vi è alcuna prova che la terapia ormonale sostitutiva (HRT) o l'uso della pillola contraccettiva (OCP) possano influenzare la storia naturale del melanoma<sup>19-29</sup>.

### Raccomandazioni

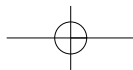
La terapia ormonale sostitutiva e l'uso di contraccettivi orali non sono controindicati in donne che sono state affette da melanoma

## Bibliografia

1. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi, and melanoma: an approach to the patient. *Am Acad Dermatol*. 2007 Dec;57(6):919-31
2. Sanchez JL, Figueroa LD, Rodriguez E. Behavior of melanocytic nevi during pregnancy. *Am J Dermatopathol* 1984;6(Suppl. 1):89-91.
3. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):116-21
4. Driscoll MS, Grin-Jorgensen CM, Grant-Kels JM. Does pregnancy influence the prognosis of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993;29:619– 30
5. Reintgen DS, McCarty KS, Vollmer R et al. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer* 1985;55:1340–4.
6. McManamny DS, Moss ALH, Pocock PV et al. Melanoma and pregnancy: along term follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1419– 23.
7. Wong JH, Stern EE, Kopald KH et al. Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. *Arch Surg* 1989;124:1227 – 31.
8. Daryanani D, Plukker JT, De Hullu JA et al. Pregnancy and early-stage melanoma. *Cancer* 2003;97:2248– 53.
9. Slingluff Jr CL, Reintgen DS, Vollmer RT et al. Malignant melanoma arising during pregnancy: a study of 100 patients. *Ann Surg* 1990;21:552– 9.
10. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 1991;337:653– 5.
11. Lens MB, Rosdahl I, Ahlbom A et al. Effect of pregnancy on survival in women with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22: 4369-75.

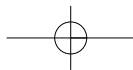
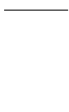
12. O'Meara AT, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy: a population-based evaluation. *Cancer* 2005;103:1217-26.
13. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A et al. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. *Lancet* 1991;337:653-5.
14. Bork K, Brauninger W. Prior pregnancy and melanoma survival. *Arch Dermatol* 1986;122:1097
15. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14 (1):218-21.
16. Keleher A, Wendt R, Delpassand E et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-5.
17. Schwartz JL, Mozurkewich EL, Johnson TM. Current management of patients with melanoma who are pregnant, want to get pregnant, or do not want to get pregnant. *Cancer* 2003;97:2130-3
18. Squatrito RC, Harlow SP. Melanoma complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:407-16.
19. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002;86:1085-92.
20. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol* 1998;138: 122-4.
21. Palmer JR, Rosenberg L, Strom BL et al. Oral contraceptive use and the risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Causes Control* 1992;3: 547-54.
22. Holly EA, Weiss NS, Liff JM. Cutaneous melanoma in relation to exogenous hormones and reproductive factors. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:827-31.

23. Beral V, Evans S, Shaw H et al. Oral contraceptive use and malignant melanoma in Australia. *Br J Cancer* 1984;50:681-5.
24. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer* 1988;42:821-4.
25. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB et al. Reproductive factors, oral contraceptives, and risk of malignant melanoma: Western Canada melanoma study. *Br J Cancer* 1985;52:901-7.
26. Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ. Cutaneous malignant melanoma in females: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br J Cancer* 1984;50:673-80.
27. Naldi L, Altieri A, Imberti GL et al. Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol* 2005;15:545-50.
28. Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 1977;36: 804-9.
29. Persson I, Yuen J, Berkvist L et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy: long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.





## **9. Fattori prognostici e di sopravvivenza nel melanoma**



## 9. Fattori prognostici e di sopravvivenza nel melanoma

### Fattori prognostici

Lo stadio clinico è il più importante fattore prognostico nel melanoma. Pazienti affetti da melanoma diagnosticato in stadio iniziale presentano, molto frequentemente, una prognosi eccellente. La prognosi diviene invece più incerta con l'avanzare dello stadio. Il sistema di stadiazione AJCC, convalidato su un numero di 17.600 pazienti affetti da melanoma, impiega la classificazione TNM con le categorie T (Estensione del Tumore Primario), N (coinvolgimento dei linfonodi) e M (Metastasi a distanza) per stabilire una prognosi di sopravvivenza<sup>1,2</sup>. In aggiunta alla stadiazione TNM sono stati definiti anche altri fattori rilevanti da un punto di vista prognostico.

I fattori prognostici più importanti in caso di melanoma localizzato (stadi I e II) sono lo spessore di Breslow e la presenza di ulcerazione. Il livello di invasione secondo Clark rappresenta invece ancora un punto controverso. Numerosi studi, condotti di recente, hanno sottolineato l'importanza dell'indice mitotico come fattore prognostico nel melanoma sottile<sup>3-9</sup>. Altri fattori come il grado di infiltrazione linfocitaria, la presenza di regressione, l'invasione vascolare e la tipologia cellulare sono da considerarsi di minore importanza o ancora controversi<sup>3,5,10-12</sup>. La gravidanza, invece, non sembra influenzare la prognosi<sup>13</sup>.

È stato dimostrato che la fase di crescita tumorale ha un valore limitato, sebbene possa essere d'aiuto nella classificazione dei melanomi sottili<sup>3</sup>. Il sottotipo istologico fornisce scarse indicazioni prognostiche rispetto allo spessore di Breslow, fatta eccezione per i melanomi desmoplastici che sembrerebbero avere una prognosi leggermente migliore<sup>14</sup>.

Sebbene molti studi molecolari e immunoistochimici abbiano identificato possibili markers prognostici, analisi multivariate mostrano che essi non forniscano indicazioni aggiuntive rispetto ai criteri morfologici standard<sup>15</sup>. I markers sierici come l'S100B e la proteina di inibizione dell'attività del melanoma potrebbero fornire dati prognostici ma soprattutto informazioni utili nel monitoraggio degli effetti del trattamento in pazienti con melanomi in stadio avanzato<sup>16</sup>.

Sono stati allestiti, usando una combinazione di caratteristiche cliniche e patologiche, diversi modelli prognostici ottenendo tuttavia risultati non sempre soddisfacenti. Alcuni di essi, infatti, sono complessi e sebbene siano promettenti quando applicati ad intere popolazioni, presentano un valore predittivo limitato quando applicati al singolo paziente<sup>17</sup>.

La sede anatomica di insorgenza del melanoma è importante come fattore prognostico solo per alcune sedi: i tumori localizzati in sede palmo-plantare e nella regione sub-ungueale hanno una prognosi peggiore.

Anche l'etnia è da considerarsi un fattore prognostico poiché è stato dimostrato che a parità di caratteristiche clinico-patologiche il melanoma nelle popolazioni afro-americane ha una prognosi più sfavorevole.

Nel melanoma al III stadio (con presenza di metastasi regionali), il più importante fattore prognostico è il numero di linfonodi interessati: maggiore è il numero di linfonodi interessato e peggiore è la prognosi. Inoltre risulta prognosticamente rilevante se le metastasi linfonodali sono apprezzabili solo a livello microscopico oppure siano sospettabili già clinicamente: in questo secondo caso infatti la prognosi è peggiore.

Fattori prognostici negativi sono anche la presenza di ulce-razione nel tumore primario, l'età avanzata del paziente e la localizzazione del melanoma al tronco, alla testa o al collo.

Al IV stadio (presenza di metastasi a distanza) la prognosi peggiora con l'aumentare del numero di siti metastatici, particolarmente se le metastasi coinvolgono gli organi interni<sup>18</sup>.

Elevati livelli sierici dell'enzima lattato deidrogenasi (LDH) che è un marker di coinvolgimento epatico e un cattivo performance status del paziente si associano ad una ridotta sopravvivenza<sup>19</sup>.

Nei casi di melanoma metastatico in cui non si riesca ad identificare la lesione primaria (5% dei casi) la prognosi è sovrapponibile a quella di pazienti con il medesimo stadio di malattia ma con un melanoma primario noto<sup>17</sup>.

Infine, vi sono fattori prognostici più strettamente dipendenti dal paziente: età, sesso e status socio-economico. Il rischio di morte per melanoma è maggiore nei pazienti anziani (> 60 anni di età) e nel sesso maschile<sup>10,20-38</sup> mentre un basso status socio-economico non sembra associato in modo univoco ad una prognosi peggiore<sup>25,29,31</sup>.

### Fattori prognostici nel melanoma

		Fattore prognostico
<b>Relativi al tumore</b>	Fattori determinanti	Stadio TNM Spessore di Breslow
	Generalmente considerati importanti	Ulcerazione Indice mitotico Regressioni Livello di Clark (soprattutto per i melanomi sottili) Invasione linfovaskolare
	Di importanza incerta o discussa	Infiltrazione linfocitaria Fase di crescita del tumore Tipo desmoplastico
<b>Relativi al paziente</b>		Età Sesso Sede anatomica * Dosaggio di LDH * Performance status

\* nella malattia allo stadio IV

## Bibliografia

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. 2002. New York: Springer-Verlag.
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–3634.
3. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer staging. *J Clin Oncol* 2004; 22(18):3668–3676.
4. Gimotty PA, Van Belle P, Elder DE et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):8048–8056.
5. Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1129–1134.
6. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97(6):1488–1498.
7. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A et al. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32(4):268–273.
8. Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(3):380–384.
9. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(4):426–433.

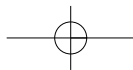
10. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: an analysis of the central malignant melanoma registry of the german dermatological society. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3660–3667.
11. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM et al. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001; 137(9):1169–1173.
12. Cook MG, Spatz A, Brocker EB, Ruitter DJ. Identification of histological features associated with metastatic potential in thin (<1.0 mm) cutaneous melanoma with metastases. A study on behalf of the EORTC Melanoma Group. *J Pathol* 2002; 197(2):188–193.
13. O’Meara AT, Cress R, Xing G et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005; 103(6):1217–1226.
14. Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ et al. Cutaneous desmoplastic melanoma: reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(11):1518–1525.
15. Carlson JA, Ross JS, Slominski A et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5): 743–775.
16. Li N, Mangini J, Bhawan J. New prognostic factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2002; 29(6):324–340.
17. Gershenwald JE, Balch CM, Soong S-J, et al. Prognostic factors and natural history. In: Balch CM, Houghton AN, Sober A.J., Soong S-J, editors. *Cutaneous Melanoma*. 2003. St Louis: Quality Medical Publishing.
18. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY et al. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer* 2001; 91(6):1148–1155.



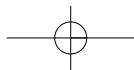
19. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; 18(22):3782–3793.
20. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75(10):2484–2491.
21. Corona R, Scio M, Mele A et al. Survival and prognostic factors in patients with localised cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Istituto Dermopatico dell'Immacolata in Rome, Italy. *Eur J Cancer* 1994; 30A(3):333–338.
22. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83(8):1664–1678.
23. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg* 2006; 243(5):693–698.
24. Balzi D, Carli P, Giannotti B, Buiatti E. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. *Eur J Cancer* 1998; 34(5):699–704.
25. Berwick M, Dubin N, Luo ST, Flannery J. No improvement in survival from melanoma diagnosed from 1973 to 1984. *Int J Epidemiol* 1994; 23(4):673–681.
26. Heenan PJ, English DR, Holman CD, Armstrong BK. Survival among patients with clinical stage I cutaneous malignant melanoma diagnosed in Western Australia in 1975/1976 and 1980/1981. *Cancer* 1991; 68(9):2079–2087.
27. Brenner B, Borok S, Rakowsky E et al. Older age and second skin cancer as prognostic factors in localized malignant melanomas. *Oncol Rep* 2003; 10(6):2051–2057.

28. Karakousis CP, Driscoll DL. Prognostic parameters in localised melanoma: gender versus anatomical location. *Eur J Cancer* 1995; 31A(3):320–324.
29. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, Salti GI. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg* 2003; 138(10): 1135–1138.
30. Ringborg U, Afzelius LE, Lagerlof B et al. Cutaneous malignant melanoma of the head and neck. Analysis of treatment results and prognostic factors in 581 patients: a report from the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1993; 71(3):751–758.
31. Tillman DM, Aitchison T, Watt DC, MacKie RM. Stage II melanoma in the west of Scotland, 1976–1985: prognostic factors for survival. *Eur J Cancer* 1991; 27(7):870–876.
32. Chang JW, Yeh KY, Wang CH et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004; 14(6):537–541.
33. Masback A, Westerdahl J, Ingvar C et al. Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975, and 1985. Prognostic factors and histologic correlations. *Cancer* 1997; 79(2):275–283.
34. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C et al. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* 1998; 78(3):315–319.
35. Cohen HJ, Cox E, Manton K, Woodbury M. Malignant melanoma in the elderly. *J Clin Oncol* 1987; 5(1):100–106.
36. Vossaert KA, Silverman MK, Kopf AW et al. Influence of gender on survival in patients with stage I malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(3 Pt 2):429–440.
37. Kuehnl-Petzoldt C, Fischer S. Tumor thickness is not a prognostic factor in thin melanoma. *Arch Dermatol Res* 1987; 279(7):487–488.

38. MacKie RM, Hole DJ. Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. *BMJ* 1996; 312(7039):1125–1128.



## **10. Trattamento del melanoma primario**



## 10.Trattamento del melanoma primario

---

Il trattamento standard del melanoma primario consiste in un'ampia escissione della cute e dei tessuti sottocutanei che circondavano il melanoma con l'obiettivo di eradicare qualunque componente melanomatosa residua nel tessuto. Tale intervento chirurgico, definito di radicalizzazione, deve essere confermato da un attento esame istologico dell'intero campione con particolare riferimento alle zone periferiche e alla presenza di aree di proliferazione melanomatosa in situ che si estendono spesso oltre l'area interessata dal melanoma invasivo.

Le escissioni devono essere eseguite con bordi verticali al fine di garantire margini regolari. L'escissione della lesione in profondità deve estendersi fino alla fascia, senza però comprenderla, a meno che non sia anch'essa coinvolta.

Le raccomandazioni per i minimi margini di escissione radiale utilizzati nella WLE si basano sullo spessore massimo di Breslow del melanoma primario.

Questo margine chirurgico viene misurato dal bordo della cicatrice del pregresso melanoma, utilizzando un righello e un pennarello, prima di iniziare l'intervento. I margini devono essere misurati prima dell'escissione perché la retra-

zione del tessuto dopo l'escissione, e durante il fissaggio in formalina, riduce il margine misurato. Il trattamento del melanoma primario può differire in base al tipo e alla sede specifica del melanoma.

### Margini chirurgici per l'intervento di radicalizzazione del melanoma primario

Spessore del tumore	margini raccomandati	Forza della raccomandazione
In situ	0,5 cm	III B
≤ 0 < 1 mm	1,0 cm	I A
1,01-2 mm	1-2 cm	I A
2,01-4 mm	2,0 cm	I A
> 4 mm	2-3 cm	II B

I margini possono essere modificati sulla base di considerazioni anatomiche o funzionali individuali

### Revisione dell'evidenza

Tre revisioni sistematiche<sup>1-3</sup> e cinque trials randomizzati e controllati (RCT)<sup>4-9</sup> hanno messo a confronto diversi margini di escissione nel melanoma primario.

Gli studi RCT hanno comparato margini di escissione stretti vs. ampi, valutando la sopravvivenza complessiva e la recidiva locale del melanoma definita come recidiva melanomatosa nella stessa sede del melanoma primitivo escisso, con un follow-up mediano che varia da 5 a 16 anni. Tuttavia, le definizioni di 'recidiva local' è spesso inconsistenti e imprecise non hanno reso possibile ottenere da questi RCT indicazioni sull'impatto dei margini di escissione sulla sopravvivenza del paziente.



L'evidenza estrapolata dalle revisioni sistematiche e dagli RCT attualmente disponibili sottolinea quanto segue:

- **melanoma in-situ**: nessun RCT disponibile;
- **melanomi con spessore < 1 mm**: nessun RCT ha valutato esclusivamente melanomi con spessore inferiore a 1 mm.

Gli RCT di Francia, Svezia e dell'OMS hanno indagato melanomi con spessore inferiore a 2 mm, che includevano melanomi con spessore < 1 mm.

Non è stata osservata alcuna differenza in termini di mortalità per l'escissione più ampia (5 cm nello studio francese, 5 cm nello studio svedese, 3 cm nello studio dell'OMS) rispetto all'escissione più ristretta (2 cm nello studio francese, 2 cm nello studio svedese, 1 cm nello studio dell'OMS)

- **melanomi con spessore di 1–2 mm**: gli RCT di Francia, Svezia e dell'OMS hanno valutato melanomi con spessore inferiore a 2 mm, e 272 pazienti dello studio Intergruppo presentavano melanomi con spessore compreso tra 1 mm e 2 mm. Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza complessiva tra i due gruppi trattati con l'escissione più ampia o più ristretta.
- **melanomi con spessore di 2–4 mm**: RCT Intergruppo e BAPS/MSG includevano melanomi con spessore compreso tra 2 mm e 4 mm. Anche in questo caso non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza complessiva tra i due gruppi trattati con margini di escissione più ampi o più ristretti.
- **melanomi con spessore > 4 mm**: solo gli RCT BAPS/MSG (~207 pazienti valutabili) riguardavano melanomi con spessore > 4 mm ma tali dati non sono stati sufficienti per un'analisi statisticamente significativa.
- In caso di melanoma invasivo che insorga all'interno di una lentigo maligna, i margini di escissione raccomandati sono identici a quelli previsti per gli altri sottotipi

di melanoma primario invasivo. Quando localizzato al viso, per le implicazioni tecniche, funzionali ed estetiche che l'atto chirurgico può comportare, il melanoma invasivo che insorge su lentigo maligna non è sempre asportabile con il margine raccomandato di 1 cm ed è quindi accettabile anche un margine inferiore<sup>10</sup>.

- Nel trattamento della lentigo maligna devono essere inclusi anche trattamenti alternativi a quello chirurgico qualora le dimensioni del melanoma, la sede anatomica, le condizioni cliniche del paziente rappresentino una controindicazione importante all'escissione chirurgica come raccomandato da linee guida. Tra tali terapie la radioterapia rappresenta una potenziale opzione di trattamento per la lentigo maligna, in tutti quei casi in cui non è possibile intervenire chirurgicamente. Non sono attualmente disponibili dati di trial prospettici o randomizzati sull'efficacia della radioterapia nel trattamento della lentigo maligna e l'interpretazione degli esiti estrapolati dalla letteratura è ostacolata dalla eterogeneità dei trattamenti descritti e dai periodi di follow-up relativamente brevi di questi studi. Tali studi, tuttavia, indicano che si tratta di una terapia conveniente e ben tollerata, con un modesto tasso di recidiva che va utilizzata tuttavia solo in caso di lesioni inoperabili o di pazienti le cui condizioni cliniche generali non consentano l'escissione chirurgica.

La crioterapia è stata utilizzata in condizioni cliniche nelle quali si osserva un impedimento alla chirurgia o una co-morbidità significativa. La crioterapia è una tecnica distruttiva, che difficilmente garantisce un'efficace rimozione di tutte le cellule melanotiche presenti nella sede della lesione. Il trattamento dovrebbe essere somministrato con grande cautela.

Non vi sono inoltre evidenze cliniche soddisfacenti che raccomandino l'utilizzo di terapie topiche nel trattamento della lentigo maligna.

- i dati sul melanoma acrale lentiginoso e subungueale sono molto limitati, principalmente a causa della minore incidenza rispetto alle altre forme di melanoma cutaneo<sup>11-14</sup>.
- il melanoma lentiginoso delle estremità e il melanoma subungueale possono essere presi in esame per un'amputazione 'funzionale', dato che studi limitati non evidenziano alcuna differenza statistica di recidiva o sopravvivenza rispetto a un'amputazione più radicale<sup>11-14</sup>.
- Alcune varianti di melanoma come il melanoma amelanotico subungueale, il melanoma desmoplastico o i melanomi che insorgono su cute gravemente fotodanneggiata possono essere escisse in modo incompleto nonostante l'impiego dei margini precedentemente raccomandati. In tali situazioni può essere raccomandabile utilizzare un margine di escissione più ampio di quelli finora definiti.

### Sommario delle evidenze

Non esiste alcuna convincente evidenza di RCT secondo la quale un margine di escissione superiore a 2 cm migliori la sopravvivenza complessiva del paziente o riduca la frequenza di 'recidiva locale', a prescindere dallo spessore del melanoma

**I**

Per il melanoma acrale lentiginoso e il melanoma subungueale non esistono RCT o SR che definiscano i margini di escissione. I dati derivano da casistica retrospettiva

**IV**

## Raccomandazioni

**IC**

Dopo l'iniziale biopsia per escissione, i margini di escissione radiali, misurati clinicamente dal bordo della cicatrice del pregresso melanoma devono essere:

(pTis) melanoma in situ: margine 5 mm

**IB**

(pT1) melanoma < 1,0 mm: margine 1 cm

**IB**

(pT2) melanoma 1,0–2,0 mm: margine 1 cm

**IB**

(pT3) melanoma 2,0–4,0 mm: margine 2 cm

**IB**

(pT4) melanoma > 4,0 mm: margine 2 cm

**B**

Prestare cautela per i melanomi con spessore di 2-4 mm, poiché l'evidenza riguardante i margini di escissione ottimali non è chiara. Laddove possibile, può essere indicato adottare un margine di escissione più ampio (2 cm) per questi tumori in base alla sede del tumore e alla preferenza del chirurgo/paziente

**IVD**

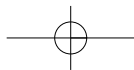
Il melanoma acrale lentiginoso e il melanoma subungueale sono solitamente trattati con un margine minimo; dove praticabile si può eseguire l'amputazione digitale parziale che, solitamente, include l'articolazione immediatamente prossimale al melanoma

## Bibliografia

1. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002; 137(10):1101–1105.
2. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46(6):419–426.
3. Sladden M, Barzilai S, Hollis S et al. Excision margins for localised cutaneous melanoma. (Protocol for a Cochrane Review). 2004. Chichester UK, John Wiley & Sons Ltd. The Cochrane Library, Issue 2.
4. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;(126):438–441.
5. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(4):272–275.
6. Balch CM, Soong SJ, Smith T et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1–4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(2):101–108.
7. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. *Cancer* 2000; 89(7):1495–1501.
8. Khayat D, Rixe O, Martin G et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97(8):1941–1946.

9. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350(8):757–766.
10. Huilgol SC, Selva D, Chen C et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004; 140(9):1087–1092.
11. Park KG FAU, Blessing KF, Kernohan NM et al. Surgical aspects of subungual malignant melanomas. The Scottish Melanoma Group
12. Moehrle M, Metzger S, Schippert W et al. “Functional” surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003 Apr;29 (4):366–74 2003; 29:366–374.
13. Lazar A, Abimelec P, Dumontier C. Full thickness skin graft for nail unit reconstruction. *J Hand Surg [Br]* 2005 May; 30 (2):194–8 2005; 30:194–198.
14. Cohen T, Busam KJ, Patel A, Brady MS. Subungual melanoma: management considerations. *Am J Surg* 2008 Feb; 195 (2):244–8 2008; 195:244–248.

## **11. Trattamento dei linfonodi regionali nel melanoma**





## 11. Trattamento dei linfonodi regionali nel melanoma

Tutti i pazienti affetti da melanoma invasivo sono a rischio di metastasi ai linfonodi loco-regionali. Nel protocollo di follow-up è pertanto fondamentale eseguire un accurato esame dei linfonodi durante ciascuna visita di controllo. Da un punto di vista clinico i linfonodi interessati da metastasi di melanoma aumentano rapidamente di volume, non sono dolenti al tatto e hanno una consistenza variabile da solida a dura.

Il rischio di sviluppare metastasi ai linfonodi è direttamente correlato allo spessore di Breslow del melanoma primario.<sup>1</sup> Le metastasi sono quindi rare nei melanomi sottili (< 0,75 mm) mentre il rischio di sviluppare una metastasi linfonodale per tumori con spessore di 0,75–1,0 mm è di circa il 5%. I melanomi con spessore intermedio (1–4 mm) presentano un rischio iniziale di circa l'8% per i tumori da 1 mm, che aumenta costantemente fino al 30% con l'aumentare dello spessore di Breslow. I melanomi con spessore superiore a 4,0 mm presentano un rischio di coinvolgimento linfonodale di circa il 40%, e frequentemente la linfadenomegalia è già clinicamente evidente al momento della diagnosi del melanoma primario.

### Ricerca del Linfonodo Sentinella

Negli ultimi anni è stata raccolta una significativa mole di evidenze riguardanti la mappatura linfatica e la linfoscintigrafia per la ricerca e la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB). Il linfonodo sentinella può essere definito come il linfonodo che riceve direttamente il drenaggio linfatico dalla sede del melanoma primario.

Per individuare il linfonodo sentinella si esegue una linfoscintigrafia che definisca la mappa linfatica del paziente. La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma si suddivide in più fasi consecutive: somministrazione di un radiofarmaco, principalmente il Tecnezio 99m, attesa e acquisizione delle immagini scintigrafiche.

La somministrazione si attua generalmente mediante l'iniezione intradermica di quattro "dosi" di radiotracciante nei punti cardinali intorno alla lesione o alla cicatrice chirurgica.

Dopo l'iniezione vengono acquisite immagini scintigrafiche utilizzando una Gamma camera fino alla individuazione del percorso della via linfatica di drenaggio e del relativo linfonodo sentinella. Una volta individuato il linfonodo sentinella è necessario definire con una certa accuratezza la superficie cutanea soprastante il linfonodo per poter poi procedere alla sua escissione. Il linfonodo sentinella viene quindi asportato e sottoposto a indagine istologica.

È possibile osservare linfonodi sentinella anche in più di un campo linfonodale, soprattutto se il tumore è localizzato lungo la regione vertebrale. Tra le sedi in cui la biopsia del linfonodo sentinella può essere tecnicamente difficoltosa ci sono la testa e il collo: in queste siti anatomici infatti il drenaggio linfatico avviene regolarmente verso più zone del distretto linfonodale cervicale; in queste sedi la biopsia del linfonodo sentinella necessita di personale adeguatamente preparato<sup>2</sup>.

Il patologo svolge inoltre un ruolo importante nel conseguimento di risultati accurati da una SLNB. L'affidabilità della biopsia del linfonodo sentinella dopo un'ampia escissione pregressa non è nota, ma potrebbe indurre l'analisi del linfonodo errato. I pazienti candidati a una biopsia del linfonodo sentinella dovrebbero effettuare questa procedura prima di essere sottoposti a un'ampia escissione locale del tumore primario.

Lo status del linfonodo sentinella indica in modo affidabile la presenza o l'assenza di metastasi in quel distretto linfonodale ed è il fattore prognostico più accurato nel melanoma primario in aggiunta alle ulteriori informazioni prognostiche derivate dalla lesione primaria<sup>3</sup>.

Un trial multicentrico, randomizzato, controllato<sup>4</sup> (MSLT-1) ha valutato l'utilità in termini di miglioramento della sopravvivenza della ricerca di metastasi occulte con la tecnica del linfonodo sentinella. In questo studio sono stati randomizzati 1.269 pazienti affetti da melanomi con spessore di Breslow tra 1,2 e 3,5 mm divisi in due gruppi: il gruppo di studio in cui i pazienti eseguivano dissezione linfonodale dopo riscontro istologico di metastasi nel linfonodo sentinella e il gruppo in cui la dissezione linfonodale veniva eseguita successivamente, solo in caso di evidenza clinica di metastasi linfonodali<sup>5</sup>. Lo spessore di Breslow tra 1,2 e 3,5 è stato preso come riferimento per definire il gruppo di studio in quanto dal database del John Wayne Cancer Institute il timing con cui era eseguita la dissezione linfonodale (immediata dopo la radicalizzazione del melanoma primario o successiva in caso di evidenza clinica di metastasi linfonodali) sembrava essere determinante in termini di sopravvivenza del paziente. Nel gruppo di studio primario si è osservato che i tassi di sopravvivenza a cinque anni erano sovrapponibili a quelli del gruppo di pazienti solo in osservazione (rispettivamente  $87,1 \pm 1,3\%$  e  $86,6 \pm 1,6\%$ ) (hazard ratio 0,92; CI 95%, 0,67–1,25;  $P = 0,58$ ). Il tasso di sopravvivenza

esente da malattia, a cinque anni, era significativamente aumentato nel gruppo sottoposto a biopsia del linfonodo sentinella rispetto al gruppo di osservazione ( $78,3 \pm 1,6\%$  e  $73,1 \pm 2,1\%$  rispettivamente; hazard ratio 0,74; CI 95%, 0,59–0,93;  $P = 0,009$ ). La sopravvivenza a cinque anni era significativamente superiore nel gruppo sottoposto a dissezione linfonodale immediata per un linfonodo sentinella positivo rispetto al gruppo sottoposto a osservazione linfonodale e sottoposto a linfoadenectomia solo nel caso di comparsa clinica di metastasi linfonodali ( $72,3 \pm 4,6\%$  vs.  $52,4 \pm 5,9\%$ ; hazard ratio for death 0,51; CI 95%, 0,32–0,81;  $P = 0,004$ ).

Lo studio infine dimostrava che pur non essendoci un vantaggio in termini di sopravvivenza complessiva, la sopravvivenza libera da malattia era superiore nel gruppo che eseguiva la biopsia del linfonodo sentinella rispetto al gruppo in osservazione e, inoltre, che la ricerca del linfonodo sentinella aveva un importante valore nella stadiazione come nella formulazione della prognosi.

Lavori successivi hanno evidenziato l'utilità della biopsia del linfonodo sentinella anche in pazienti in cui il melanoma primario presenti uno spessore di Breslow tra 0,75 e 1,2 mm associato ad ulcerazione, livello di Clark (IV-V) o n° di mitosi  $> 1^6$ . La biopsia del linfonodo sentinella può essere utile anche in quei casi in cui il melanoma sia stato esciso accidentalmente mediante shaving e non sia possibile determinare l'effettivo spessore di Breslow oppure nei soggetti di età inferiore ai 35 anni. Il rischio di sviluppare micrometastasi linfonodali è infatti inversamente correlato all'età del paziente e i soggetti con meno di 35 anni con melanoma  $< 1,0$  mm possono trarre vantaggio dalla biopsia del linfonodo sentinella<sup>7</sup>.

## Sommario delle evidenze

Lo studio MSLT-1 non evidenzia alcun beneficio in termini di sopravvivenza complessiva nei pazienti che eseguono la biopsia del linfonodo sentinella rispetto a chi non la esegue

**II**

I pazienti che si sottopongono alla SLNB presentano un tasso significativamente inferiore di metastasi remote rispetto a i pazienti che invece restano solo in osservazione clinica.

**II**

I risultati dello studio MSLT-1 dimostrano un potenziale beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia per i pazienti affetti da melanomi con spessore di 1,2–3,5 mm e linfonodi sentinella positivi che vengono sottoposti a una immediata linfadenectomia completa rispetto a quelli del gruppo di controllo che sono sottoposti a osservazione clinica e dissezione linfonodale solo in caso di evidenza clinica di metastasi linfonodale

**III**

La biopsia del linfonodo sentinella può essere tecnicamente difficoltosa e necessita di notevoli risorse e competenze

**II**

## Raccomandazioni

I pazienti affetti da un melanoma con spessore superiore a 1,0 mm devono avere la possibilità di sottoporsi a una biopsia del linfonodo sentinella per ottenere una più accurata stadiazione e definire meglio la prognosi

**IIC**

La SLNB può essere eseguita solamente in una struttura provvista di servizi di chirurgia, medicina nucleare e patologia

**IIIC**

### Dissezione linfonodale terapeutica

La dissezione linfonodale terapeutica è un intervento che comporta l'eliminazione radicale di un campo linfatico e, nel melanoma, è indicata in presenza di una linfadenopatia metastatica.

Le metastasi linfonodali identificate durante l'osservazione clinica devono essere confermate mediante ago-aspirato sotto guida ecografica del linfonodo sospetto. Una ago-aspirato negativo non è conclusivo e dovrebbe essere ripetuto se il linfonodo rimane clinicamente sospetto dopo un periodo di osservazione di un mese. La biopsia escissionale del linfonodo è raccomandata solo nei centri in cui non è possibile effettuare una analisi citologica.

Una revisione sistematica di RCT che mettono a confronto la dissezione linfonodale elettiva immediata con dissezione linfonodale eseguita solo successivamente in caso di evidenza clinica di metastasi non ha evidenziato alcun beneficio in termini di sopravvivenza complessiva per i pazienti sottoposti a dissezione linfonodale elettiva<sup>8</sup>. Pertanto, eccetto rare circostanze, la dissezione linfonodale elettiva non è raccomandata per i pazienti affetti da melanoma.

Le dissezioni linfonodali radicali dei melanomi sono interventi relativamente difficili e richiedono una adeguata esperienza specifica. Sussiste un sostanziale rischio di recidiva nei campi linfonodali dissezionati nei pazienti con linfonodi clinicamente positivi e solo una dissezione completa ridurrà significativamente il rischio di recidiva in un campo linfonodale dissezionato. Una dissezione può essere considerata completa solo se include i livelli I–III nell'ascella e una eliminazione completa dei linfonodi del triangolo femorale dell'inguine<sup>6</sup>. Si dovrebbero considerare procedure estese comprendenti la rimozione del muscolo pettorale minore nell'ascella e la parotidectomia superficiale nel collo. Quando si trattano metastasi linfatiche inguinali, si dovreb-

be prestare attenzione allo status dei linfonodi otturatore e iliaco esterno ipsilaterale nella pelvi. L'estensione della dissezione inguinale allo scopo di includere i linfonodi della pelvi, cioè una dissezione ileo-inguinale, può essere indicata nelle seguenti circostanze: evidenza di coinvolgimento dei linfonodi pelvici nelle indagini di stadiazione; coinvolgimento anatomopatologico o evidenza di coinvolgimento in tre o più linfonodi della regione inguinale; linfonodi clinicamente sospetti nella regione inguinale superiore<sup>6,9</sup>. La dissezione terapeutica a livello del collo in pazienti affetti da melanoma implica un elevato rischio di recidiva nel campo linfonodale. Si tratta di un intervento difficoltoso, denso di complicazioni, ed è fondamentale un addestramento specifico per ottenere un esito ottimale. L'incidenza di recidiva nel collo è considerevole (fino al 28%) persino quando questa dissezione è eseguita da chirurghi specializzati. Si può valutare l'impiego di una terapia radiante post-operatoria se il referto patologico indica diffusione neoplastica extra-capsulare, un elevato numero di linfonodi coinvolti o la presenza di linfonodi di grandi dimensioni<sup>10</sup>. Tutti i pazienti con linfonodi positivi sono ad alto rischio di disseminazione sistemica. È quindi importante predisporre un consulto con un centro multidisciplinare per il trattamento del melanoma<sup>11</sup>.

### Sommario delle evidenze

La dissezione linfonodale elettiva non è raccomandata, a prescindere dallo spessore di Breslow del tumore primario

I

La linfoadenectomia completa può indurre complicazioni in circa un terzo dei pazienti si tratta per lo più di complicazioni minori, ma il tasso di linfoedema clinicamente significativo dopo dissezione ascellare o inguinale è del 5–10%

IV

**IV**

Tutti i pazienti con linfonodi positivi sono ad alto rischio di disseminazione sistemica. È quindi importante predisporre un consulto con un centro multidisciplinare per il trattamento del melanoma

### Raccomandazioni

**IIIC**

Nei pazienti con linfonodo sentinella positivo per metastasi di melanoma può essere utile una linfadenectomia completa

**IVC**

La dissezione linfonodale terapeutica deve essere proposta a tutti i pazienti con evidenza di malattia linfonodale metastatica dopo aver escluso, con apposite indagini, una malattia di stadio

### Nozioni di buona pratica clinica

Una dissezione linfonodale terapeutica include l'eliminazione di interi livelli (da I° a III°) nell'ascella. Una dissezione terapeutica a livello del collo può includere una parotidectomia superficiale, come clinicamente indicato.

I pazienti con metastasi ai linfonodi inguinali devono essere sottoposti alla asportazione dei linfonodi intra-pelvici iliaco e otturatore quando l'indagine di stadiazione dimostra l'evidenza del loro coinvolgimento.

L'eliminazione elettiva dei linfonodi pelvici può essere valutata qualora si osservi un interessamento istopatologico del campo linfonodale inguinale o si riscontrano tre o più linfonodi istologicamente positivi sotto il livello del legamento inguinale.

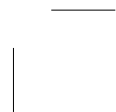
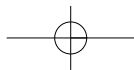


## Bibliografia

1. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002; 89(10):1223–1227.
2. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238(4):538–549.
3. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–3634.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307–1317.
5. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. The rationale for sentinel node biopsy for melanoma. In press. *Nature Clinical Practice Oncology*.
6. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: Clinical Practice Guidelines in Oncology. version 2. 2007. National Comprehensive Cancer Network.
7. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3):247–258.
8. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989; 124(2):162–166.

9. Stevens G, Thompson JF, Firth I et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88(1):88–9.
10. Burmeister BH, Smithers BM, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; 81(136):142.
11. Johnson TM, Chang A, Redman B et al. Management of melanoma with a multidisciplinary melanoma clinic model. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5 Pt 1):820–826.

## **12. Trattamento della recidiva loco-regionale di melanoma**



## 12. Trattamento della recidiva loco-regionale di melanoma

Con recidiva locoregionale di melanoma si intende la recidiva del melanoma nella regione anatomica compresa tra la sede primaria del melanoma e i linfonodi loco-regionali, dopo l'escissione apparentemente completa. La recidiva loco-regionale di melanoma presenta uno spettro di manifestazioni, sia temporali che anatomiche.

Da un punto di vista anatomico, la recidiva loco-regionale può essere definita come:

- recidiva locale nella sede dell'escissione primaria, cioè: ricorrenza di un melanoma primario non completamente escisso, che coinvolge la cicatrice o l'innesto nella sede dell'escissione (melanoma persistente);
- metastasi locali nella sede primaria.
- metastasi in-transito o satellitose: metastasi che si sviluppano per via linfatica e/o ematica.
- metastasi linfonodale regionale;
- comparsa isolata o in associazione alla malattia disseminata.

Si tratta di distinzioni importanti poiché gli obiettivi del trattamento e la prognosi differiscono in modo significativo.

### **Melanoma persistente**

La distinzione tra melanoma persistente e metastasi locale si ottiene istologicamente.

Il melanoma persistente è un riscontro raro, e deve essere completamente escisso<sup>1</sup> utilizzando i margini definiti per l'escissione del melanoma primario. Nel caso in cui la ri-escissione non sia eseguibile per difficoltà anatomiche o legate alle condizioni cliniche del paziente può essere valutata come trattamento la terapia radiante adiuvante<sup>2</sup>.

### **Metastasi locali, metastasi in transito e satellitosi**

Metastasi locale, metastasi in transito e satellitosi sono recidive che si osservano generalmente nei vasi linfatici, a livello più prossimale, verso i linfonodi regionali. I pazienti presentano generalmente una prognosi infausta con frequente sviluppo di metastasi a distanza. L'obiettivo del trattamento in questi casi è quello di mantenere sotto controllo la malattia a livello locale. Nelle metastasi locali, metastasi in transito e satellitosi melanomatose il trattamento d'elezione resta sempre la escissione chirurgica ma possono essere utilizzate anche alte strategie terapeutiche tra cui crioterapia, laser CO<sub>2</sub>, elettrochemioterapia, terapia radiante<sup>3,4</sup>. Queste modalità di trattamento possono risultare utili quando la malattia è localizzata e progredisce lentamente. Tuttavia, non esiste alcuna evidenza scientifica secondo la quale i trattamenti alternativi a quello chirurgico siano di pari efficacia.

Riguardo alla perfusione isolata degli arti eseguita a scopo profilattico non si osservano significativi vantaggi rispetto alle altre modalità di trattamento sopra menzionate se non per una sopravvivenza libera da malattia leggermente migliorata<sup>5</sup>.

### Lesioni multiple

Il trattamento di pazienti con lesioni multiple o rapidamente progressive dipende dalla sede anatomica. Gli arti coinvolti dovrebbero essere trattati con una terapia farmacologica regionale. La perfusione isolata degli arti (ILP) utilizzando melfalan in condizioni normo/ipertermiche rappresenta lo standard terapeutico, ma implica un elevato livello di abilità tecnica ed esperienza per minimizzare le complicazioni<sup>6</sup>. L'infusione isolata degli arti (ILI), che è un metodo più semplice di somministrazione farmacologica regionale, sembra fornire un tasso di risposta e una durata di risposta simili a quelli della ILP<sup>7</sup>. Questi metodi permettono di ottenere regolarmente tassi di risposta prossimi al 90%, includendo tassi di risposta completa del 60-70%, con una bassa frequenza di complicazioni. I tassi di risposta completa possono essere mantenuti per periodi di quasi un anno in circa il 50% dei pazienti che rispondono inizialmente alla terapia.

Duplici procedure di ILP o ILI non sono associate a un miglioramento dei tassi di risposta e della durata di risposta. Tuttavia, un'ulteriore ILP o ILI dopo la recidiva è associata a tassi di risposta simili a quelli ottenuti con la ILP iniziale. L'impiego di farmaci diversi da melfalan rimane sperimentale. L'aggiunta del fattore della necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) a melfalan non migliora significativamente il tasso di risposta né la durata della risposta rispetto al solo melfalan. Esiste tuttavia una certa evidenza secondo cui la ILP associata a melfalan + TNF $\alpha$  può essere utile dopo una ILP iniziale con scarsa risposta, oppure nei casi con malattia "bulky".

Il trattamento di metastasi in transito estese o rapidamente progressive, non idonee alla terapia farmacologica regionale (per es. arto prossimale, tronco, testa/collo) è difficoltoso e deve essere personalizzato e discusso con una equipe multidisciplinare. Le opzioni includono associazioni di terapie farmacologiche sistemiche e terapie locali<sup>3,4</sup>.

### Linfonodi regionali

Nel caso in cui i linfonodi non siano clinicamente coinvolti e non vi sia stata alcuna pregressa dissezione è suggerita la SLNB sebbene manchi un'evidenza per la sua validità in questa situazione<sup>8</sup>.

Quando invece i linfonodi, senza alcuna pregressa dissezione, appaiono clinicamente coinvolti il bacino linfonodale dovrebbe essere dissezionato, così da migliorare il controllo locale della malattia<sup>9</sup>. L'impiego di una terapia radiante postoperatoria adiuvante rimane controverso e deve essere deciso in rapporto alla sua potenziale tossicità e ad altre terapie. La terapia radiante postoperatoria potrebbe essere valutata qualora il referto patologico indicasse diffusione melanomatosa extracapsulare e un coinvolgimento di linfonodi di grandi dimensioni e/o di numero elevato<sup>2,10</sup>. Sebbene la maggior parte dell'evidenza si riferisca al trattamento iniziale dei linfonodi la traslazione alle recidive metastatiche linfonodali sembra essere ragionevole. Nessun particolare regime di trattamento radiante è risultato superiore agli altri regimi terapeutici.

Infine nel caso in cui vi sia una recidiva clinica in un bacino linfonodale precedentemente dissezionato si dovrebbe effettuare un'ulteriore dissezione ed eventualmente considerare una terapia radiante postoperatoria<sup>2,10</sup>.

### Sommario delle evidenze

**IV**

Il melanoma persistente dovrebbe essere completamente escisso

**IV**

Per quanto concerne il melanoma persistente escisso con margini ravvicinati o positivi, la terapia radiante adiuvante riduce il rischio di ulteriori recidive



La perfusione isolata dell'arto migliora l'intervallo libero da malattia ma non migliora la sopravvivenza complessiva

**II**

Per quanto concerne le metastasi locali, quelle in transito e le satellitose numerosi trattamenti locali sono risultati efficaci per il controllo locale della malattia senza che, tuttavia, i risultati siano comparabili a quelli ottenuti dall'escissione chirurgica

**IV**

La terapia farmacologica regionale che utilizza la perfusione isolata degli arti (ILP) o l'infusione isolata degli arti (ILI) produce risposte complessive complete e durevoli. La ILP o ILI ripetuta per la recidiva nello stesso arto genera tassi di risposta simili a quelli ottenuti con la procedura iniziale. La ILP/ILI è tecnicamente impegnativa, con una incidenza documentata di gravi complicazioni

**II**

La ILI è un'alternativa più semplice alla ILP e può indurre risultati equivalenti

**IV**

Per quanto concerne il melanoma recidivante con lesioni multiple e/o in rapida crescita, non trattabile con una terapia farmacologica regionale, una gamma di trattamenti locali è risultata efficace per il controllo locale

**IV**

Nei pazienti non sottoposti inizialmente a dissezione linfonodale non esiste una sufficiente evidenza per determinare se l'esecuzione di SLNB dopo recidiva loco regionale del melanoma migliori la sopravvivenza

**IV**

Per quanto concerne il melanoma persistente escisso con margini ravvicinati o positivi, la terapia radiante adiuvante riduce il rischio di ulteriori recidive

**IV**

**IV**

Il trattamento ottimale dei linfonodi clinicamente coinvolti in un bacino linfonodale non precedentemente trattato è la dissezione linfonodale

**IV**

La terapia radiante postoperatoria diretta a un bacino linfonodale può efficacemente ridurre il tasso di recidiva locale

**IV**

Il trattamento ottimale della recidiva in una regione linfonodale precedentemente dissezionata è l'asportazione chirurgica del melanoma seguita da terapia radiante postoperatoria se questa non è stata precedentemente somministrata

### Raccomandazioni

**IVC**

Il melanoma persistente deve essere completamente escisso

**IVC**

La terapia radiante adiuvante può essere considerata per margini ravvicinati o positivi non idonei a una nuova escissione

**IVC**

Metastasi locale, metastasi in transito e satellitosi possono essere gestite con una varietà di trattamenti locali

**IIA**

La perfusione isolata dell'arto (ILP) non è raccomandata come profilassi

**IIA**

La recidiva in un arto con lesioni multiple o rapidamente progressive non idonee a trattamenti locali è meglio gestita con la ILP utilizzando melfalan in condizioni normo/ipertermiche, se tecnicamente possibile

La ILI può sostituire la ILP nei pazienti "fragili" che non possono tollerare la ILP

**IVC**

La recidiva che coinvolge lesioni multiple o rapidamente progressive non idonee alla terapia farmacologica regionale deve essere gestita su base individuale da equipe multidisciplinare sfruttando una gamma di trattamenti locali

**IVC**

La SLNB deve essere considerata se il bacino linfonodale non è stato dissezionato e se non esiste alcuna evidenza clinica di coinvolgimento linfonodale

**IVD**

La dissezione linfonodale deve interessare i linfonodi clinicamente coinvolti non precedentemente sottoposti a dissezione, dopo conferma della presenza di cellule melanomatose preferibilmente con agoaspirato

**IVC**

La terapia radiante post-operatoria adiuvante deve essere valutata qualora il referto patologico indicasse diffusione melanomatosa extracapsulare e un coinvolgimento di linfonodi di grandi dimensioni e/o di numero elevato sebbene il suo valore rimanga incerto

**IVC**

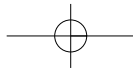
La recidiva clinica in un bacino linfonodale precedentemente dissezionato deve essere gestita mediante escissione, se possibile, seguita dalla terapia radiante postoperatoria (se non precedentemente somministrata)

**IVC**

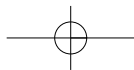
## Bibliografia

1. Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995; 21(4):285–290.
2. Stevens G, Thompson JF, Firth I et al. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88(1):88–94.
3. Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg* 2004; 91(6):673–682.
4. Gaudy C, Richard MA, Folchetti G et al. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg* 2006; 10(3):115–121.
5. Koops HS, Vaglini M, Suci S et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 1998; 16(9):2906–2912.
6. Cornett WR, McCall LM, Petersen RP et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24(25):4196–4201.
7. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(3):238–247.

8. Yao KA, Hsueh EC, Essner RE et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003; 238(5):743–747.
9. Van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(1):102–108.
10. Burmeister BH, Smithers BM, Burmeister E et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma – Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; 81(136):142.



## **13. Terapia sistemica adjuvante del melanoma**





## 13. Terapia sistemica adiuvante del melanoma

---

L'uso della terapia adiuvante nel melanoma resta tuttora un argomento controverso, per la presenza di dati talora contraddittori in letteratura e verosimilmente per l'assenza di farmaci fortemente efficaci anche negli stadi avanzati di malattia.

La terapia adiuvante va offerta a pazienti senza evidenza di metastasi ma ad alto rischio di recidiva.

Una revisione di letteratura condotta su 37 studi randomizzati 2 metanalisi ed una review sistematica, pubblicati fra il 1980 ed il 2004, ha verificato che gli "immunostimolanti", i chemioterapici, i vaccini e l'Interferone (IFN) a basse dosi non hanno mai comportato vantaggi sulla sopravvivenza globale (OS)<sup>1</sup>. Questo dato è stato poi confermato più di recente da una pubblicazione ESMO che ha aggiunto a questo concetto, come alcuni trials clinici che valutavano formulazioni vacciniche siano stati addirittura pur debolmente detrimenti<sup>2-4</sup>.

A tutt'oggi l'unico farmaco che ha dimostrato efficacia come terapia adiuvante nel melanoma è l'Interferone, pur con notevoli differenze di valutazioni circa le dosi, la durata dei trattamenti, i subsets di pazienti trattati ed il tipo di beneficio registrato<sup>2</sup>.

Una review sistematica, una metanalisi di tutti i trials pubblicati ed una pooled analysis degli studi con Interferone (IFN), compresi i primi due con alte dosi di IFN (HD-IFN), hanno verificato un consistente vantaggio in Disease Free Survival (DFS) ma nessun beneficio significativo in OS per tutti i trattamenti con IFN rispetto ai gruppi di controllo senza alcuna terapia<sup>5-7</sup>. Infine, una metanalisi eseguita sui data-base dei singoli pazienti di tutti gli studi, comprendenti anche lo studio ECOG 2696 con HD-IFN in cui il gruppo di controllo era stato trattato con GM2-ganglioside vaccino<sup>8</sup>, ha consentito di quantificare il beneficio statisticamente significativo per la DFS in un 7% e per l'OS nel 3%.<sup>9</sup>.

Si potrebbe concludere, dall'insieme dei dati, che esiste comunque un beneficio dal trattamento con IFN, non strettamente correlato con la dose né con la durata del trattamento<sup>2</sup>.

Per avere tuttavia un quadro che consenta di avere ulteriori elementi di valutazione vanno considerati i seguenti punti:

- La terapia con IFN a dosi basse (3 Milioni U x3 volte /settimana per periodi variabili da 6 a 36 mesi) o a dosi intermedie (5-10 Milioni U x3 volte /settimana per periodi variabili da 6 a 24 mesi) eseguita in studi su pazienti con stadio II o III, ha mostrato talora vantaggi in DFS, senza mai incrementare l'OS. Fa eccezione il più recente trial tedesco in cui l'IFN-alfa2a a basse dosi ha mostrato vantaggio anche in OS rispetto al controllo ed allo stesso IFN in combinazione con Dacarbazina<sup>2,10</sup>.
- L'uso della forma peghilata di IFN (PEG-IFN) in un consistente studio EORTC eseguito su pazienti in stadio III, ha mostrato un aumento della DFS del 7%, ma non ha mostrato vantaggi in OS (Hazard Ratio 0,98). Un incremento di OS (HZ 0,85) è stato registrato nel subset di pazienti con micrometastasi linfonodali N1<sup>11</sup>.
- L'uso dell'HD-IFN (20 Milioni U/mq e.v. x 5 giorni x 4 settimane, poi 10 Milioni/mq s.c. x 3 volte/settimana x 11 mesi) ha sempre mostrato vantaggio in DFS e, se

comprendiamo anche il già citato studio ECOG 2696 anche in OS in 2 studi su 3<sup>8,12,13</sup>. Tale trattamento, tuttavia presenta una tossicità consistente (febbre elevata, flu-like syndrome, epatotossicità, sindromi depressive), che è reversibile e che può in gran parte essere controllata con opportuni accorgimenti, ma che va considerata in relazione ai costi benefici<sup>14</sup>.

- Uno studio randomizzato presentato all'ASCO nel 2007 ha confrontato il solo mese di induzione (HD-IFN) per via endovenosa con lo schema completo per 1 anno, mostrando una efficacia sostanzialmente simile. Tuttavia l'uso di dosi differenti (lievemente più basse) in entrambi i bracci del trial, rispetto agli studi precedenti con HD-IFN, non consente di assumere questo dato come conclusivo per ridurre il trattamento alla sola fase di induzione<sup>15</sup>.
- Una ulteriore osservazione che riguarda la terapia con HD-IFN si può trarre da un piccolo studio di terapia neoadiuvante in cui è stata osservata una Remissione Globale su 11 pazienti ed una remissione completa su 3 di essi su un totale di 17 pazienti trattati con il solo mese di induzione secondo HD-IFN prima della asportazione di linfonodi metastatici in precedenza biopsiati. Lo studio ha consentito anche di verificare importanti prove di correlazione fra le risposte ottenute ed alcune modificazioni immunologiche nella successiva analisi istologica<sup>16</sup>.
- È stato dimostrato, infine, che i pazienti trattati con HD-IFN che hanno sviluppato manifestazioni autoimmuni (cliniche e/o con produzione di autoanticorpi) hanno ottenuto un indiscutibile vantaggio in OS rispetto agli altri<sup>17</sup>. Sono, ora, in fase di studio markers che possano essere usati come predittori di risposta. Per il momento appare promettente, seppure ancora da validare con certezza, la determinazione nel siero del valore della proteina S100 quale marker prognostico<sup>18,19</sup>.

Prima di giungere ad una conclusione, è bene fare, inoltre, alcune ulteriori considerazioni. Tutti gli studi pubblicati fino ai primi anni 2000 vanno considerati con cautela, poiché sono stati condotti e valutati con la vecchia classificazione, con la metodica di ricerca del linfonodo sentinella non ancora routinaria e con modalità diagnostiche di stadi azione sicuramente meno accurate delle attuali. In pratica mentre fino al 2002 uno stadio III comportava una sopravvivenza a 5 anni del 28-40% con una probabilità di recidiva dell'85%, attualmente uno stadio III comporta una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 24 al 69,5%, quindi con una prognosi molto migliore, soprattutto per la presenza degli stadi IIIA<sup>20-22</sup>.

Tenendo nel debito conto anche questo concetto, va citata, infine, una recentissima metanalisi italiana che ha revisionato, in studi condotti dal 1990 al 2008, ben 8122 pazienti, il numero più elevato fino ad ora considerato. Valutando globalmente i diversi protocolli terapeutici e modalità di somministrazione, tale revisione ha evidenziato come il trattamento adiuvante con IFN migliori in maniera statisticamente significativa sia la DFS (riduzione del rischio del 18%) che l'OS (riduzione del rischio dell' 11%) dei pazienti con melanoma ad alto rischio<sup>23</sup>.

### Raccomandazioni

**IB**

La terapia adiuvante con alfa interferone è la sola che ha una efficacia dimostrata nel trattamento del melanoma

Essa incrementa l'intervallo libero da malattia del 10% circa a 5 anni e può avere un modesto impatto sulla sopravvivenza totale. I suoi benefici vanno in ogni caso bilanciati con la considerevole, anche se rapidamente reversibile, tossicità

**B**

Stadio I: (basso rischio; probabilità di sopravvivenza a 10 anni > dell'80-85%): Follow-up

Considerando il rischio dei pazienti in base allo stadio di malattia, le raccomandazioni di BPC possono essere le seguenti:

Stadi IIA, IIB, IIIA: (rischio intermedio; probabilità di sopravvivenza a 10 anni > del 50%): inserimento in trial clinici e valutazione di eventuale terapia adiuvante con IFN, concordando il trattamento col paziente e tenendo conto di patologie concomitanti e delle aspettative di vita

**B**

Stadi IIC, IIIB, IIIC: (alto rischio; probabilità di sopravvivenza a 10 anni < del 50%): va considerato un trattamento con HD-IFN (o, preferibilmente, inserimento in trials clinici)

**B**

Stadio IIIC (estensione al tessuto adiposo ed ai tessuti sottocutanei vicini): può essere considerato, in aggiunta alla terapia sistemica, un trattamento con radioterapia locale post-operatoria<sup>24</sup>

**B**

Stadio IV resecati: pur in assenza di dati di efficacia da trials clinici, può essere considerato caso, per caso un trattamento adiuvante con IFN

**B**

## Bibliografia

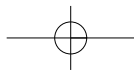
1. Verma S, Quirt I, McCready D et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 2006;106:1431-1442.
2. Eggermont AM, Testori A, Marsden J et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20 Suppl 6:vi30-4. Review.
3. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF et al. MMAIT Clinical Trials Group. An International, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25, ASCO Proc A8508
4. Eggermont AM, Suci S, Ruka W et al. EORTC 18961. Post-operative adjuvant ganglioside GM2-KLH21 vaccination treatment vs observation in stage II (T3-T4 N0M0) melanoma: 2nd interim analysis led to an early disclosure of the results. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26, ASCO Proc A9004.
5. Lens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-1825.
6. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2003 Aug;29(4):241-52.
7. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.
8. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2370-80.

9. Wheatley K, Ives N, Eggermont AM et al Interferon-alpha as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25, ASCO Proc. A8526
10. Garbe C, Radny P, Linse R et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1195-201.
11. Eggermont AM, Suciú S, Santinami M et al. EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9633):117-26.
12. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST-1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
13. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-2458.
14. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, Romanini A et al. Tolerability of intensified intravenous interferon alfa-2b versus the ECOG 1684 schedule as adjuvant therapy for stage III melanoma: a randomized phase III Italian Melanoma Inter-group trial (IMI - Mel.A.) [ISRCTN75125874]. *BMC Cancer.* 2006;6:44.
15. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):939-44.

16. Moschos SJ, Edington HD, Land SR et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3164-71.
17. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-718.
18. Bouwhuis MG, Suciú S, Kruit W et al. On behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Group. Prognostic value of serial blood S100B determinations in stage IIB-III melanoma patients: A corollary study to EORTC trial 18952. *Eur J Cancer.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
19. Gogas H, Eggermont AM, Hauschild A et al. Biomarkers in melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6:vi8-13. Review.
20. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635-48. Review.
21. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622-34.
22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206. Epub 2009 Nov 16.
23. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.
24. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.



## **14. La terapia del melanoma in fase avanzata**



## 14. La terapia del melanoma in fase avanzata

---

La prognosi dei pazienti affetti da melanoma in fase avanzata (stadio IV) è tuttora sfavorevole<sup>1</sup>. La sopravvivenza mediana per tali pazienti è stimata in 6-9 mesi, con meno del 10% di pazienti vivi a 5 anni, pur con variazioni dipendenti da diversi fattori prognostici quali il sito ed il numero delle metastasi e l'elevato valore ematico di Lattico Deidrogenasi (LDH)<sup>2,3</sup>. Una recente meta-analisi condotta su 42 studi di fase II dal 1975 al 2005 fissa in 1 anno la sopravvivenza mediana dei pazienti "selezionati" per tali studi, quale punto di riferimento per gli studi futur<sup>4</sup>.

Fra i chemioterapici che hanno dimostrato una efficacia terapeutica in monochemioterapia la **Dacarbazina** resta un farmaco di riferimento, poichè non è mai stata dimostrata inferiore né ad altri farmaci né a schemi di combinazione<sup>5</sup>. Per questo, a tutt'oggi nelle review è considerata la terapia "standard"<sup>6</sup>, pur offrendo, nei più recenti trial clinici, percentuali di risposte globali (OR) veramente modeste: 5,5-12% ed una sopravvivenza mediana (OS) di 7-7,4 mesi, altrettanto deludente<sup>7-10</sup>.

**Fotemustina** e **Temozolomide** sono farmaci di più recente introduzione ed hanno mostrato una “non-inferiorità” rispetto alla DTIC. Spesso la sostituiscono nella pratica clinica, anche per una certa efficacia nei confronti delle metastasi cerebrali<sup>8,9</sup>.

Come già detto gli schemi di combinazione a più farmaci chemioterapici, generalmente comprendenti Cisplatino o Carboplatino, alcaloidi della Vinca e più di recente Tassolo, non hanno mostrato di aumentare la sopravvivenza globale rispetto alla sola Dacarbazina in studi di fase III<sup>7,11</sup>. L'aggiunta di immunoterapici, quali interferone (IFN) o Interleuchina-2 (IL-2), pur mostrando talora segnali di incremento di risposte ed un trend lievemente favorevole per l'OS, non hanno mai mostrato, a loro volta, superiorità rispetto agli schemi di polichemioterapia<sup>12-15</sup>, infine, una più recente meta-analisi di Ives NJ. su 18 trials di Bio-chemioterapia indica una OR a netto favore di quest'ultima (Odds Ratio 0,59;  $p < .00001$ ), ma ancora una volta nessun beneficio in OS (Odds Ratio 0,99;  $p = .9$ )<sup>18</sup>. Per esempio, il regime di Dartmouth (cisplatino, carmustina, DTIC e tamoxifene) evidenzia un tasso di risposta leggermente aumentato ma non si osserva alcun miglioramento in termini di sopravvivenza rispetto alla sola dacarbazina<sup>4</sup>. L'associazione di cisplatino e temozolomide non ha migliorato l'esito clinico rispetto al solo temozolomide<sup>9</sup>. L'aggiunta di tamoxifene alla chemioterapia è inefficace<sup>10</sup>.

L'agente biologico interferone-alfa ha ottenuto, come singolo agente, tassi di risposta di circa il 15%, mentre i trial in fase II con IL2 variavano tra il 3% e il 50%.<sup>11,12</sup> Trial randomizzati di questa combinazione non hanno evidenziato alcun vantaggio rispetto ai singoli agenti<sup>13</sup>. L'associazione di interferone-alfa con la chemioterapia non ha migliorato la sopravvivenza. La IL2 è stata associata a dacarbazina solo nei trial in fase II<sup>14</sup>. Similmente, l'aggiunta di interferone-alfa a temozolomide ha migliorato il tasso

di risposta ma questo non si è tradotto in un vantaggio di sopravvivenza. Studi randomizzati sull'aggiunta di interferone o interleuchina, o di entrambi, alla chemioterapia combinata non hanno indotto un miglioramento della sopravvivenza in pazienti con melanoma metastatico<sup>15,16</sup>.

A questo riguardo sono da segnalare alcune revisioni di letteratura che hanno cercato di chiarire la reale portata delle combinazioni:

- Lui P. ha revisionato 48 trials ed ha verificato che la combinazione Dacarbazina ed IFN aumenta la OR (Odds Ratio 1,69), ma non l'OS<sup>16</sup>;
- Eiglenter TK. ha revisionato 41 trials randomizzati per concludere che, anche se i grafici evidenziano un trend a favore della Bio-chemioterapia, non c'è alcuna evidenza di maggior efficacia di quest'ultima, rispetto alla sola chemioterapia, in termini di OR e di sopravvivenza (OS)<sup>17</sup>;

Fra i farmaci definiti "**biologici**", la IL-2 è una citochina approvata dalla Food and Drug Statunitense per la terapia del melanoma. Essa, usata ad alte dosi ev, ha consentito di osservare casi di risposte durature e di lungosopravvivenze in casi sporadici: il 6% di risposte complete (ormai da considerare "guarigioni") in una casistica di circa 230 pazienti<sup>19</sup>. Altre risposte complete durevoli (19,2% su 38 pazienti) con alte dosi di IL-2 ev sono state osservate in pazienti che erano andati in progressione a seguito di biochemioterapia<sup>20</sup> e più di recente in una casistica altrettanto super-selezionata è stata ottenuta una stupefacente percentuale di 72% di OR con IL-2 ad alte dosi con reinfusione di TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) autologhi e selezionati dopo linfo-deplezione con chemioterapia e total body irradiation<sup>21</sup>. È evidente che questi approcci, con alte dosi ev di IL-2, sono ben lontani dall'essere applicabili in realtà diverse da Istituti di Ricerca altamente specialistici, ma prefigurano prospettive nuove, così come le recenti pubblicazioni che riguardano farmaci come l'anticorpo monoclonale anti-

CTLA-4 (ipilimumab), che, agendo con meccanismi esclusivamente immunoterapici, fornisce la dimostrazione di possibile efficacia delle terapie immunologiche<sup>22</sup>. Per la prima volta, infatti, in uno studio di fase III è stato dimostrato un aumento di sopravvivenza nel melanoma avanzato grazie all'uso di questo anticorpo monoclonale: 10,0 vs 6,4 mesi (Hazard Ratio 0,68;  $p < 0,001$ )<sup>23</sup>. Negli ultimi mesi la letteratura si è arricchita di segnalazioni di efficacia del farmaco, non ancora autorizzato dagli Enti regolatori, ma estremamente promettente; va anche segnalato che l'ipilimumab, non esente da effetti collaterali talora importanti, quali coliti e manifestazioni di tipo autoimmune, ha portato al concretizzarsi di nuovi criteri di valutazione della risposta clinica in oncologia: irCR (immuno-related Criteria Responses)<sup>24,25</sup>. Questi criteri tengono conto di tutto il carico tumorale e soprattutto di possibili risposte tardive dopo iniziale stabilità o progressione, situazioni che possono accadere alquanto frequentemente con tutti i trattamenti immunoterapici, compresi i:

**Vaccini.** Approcci vaccinici di vario tipo sono spesso usati nella sperimentazione clinica in pazienti affetti da melanoma e pur non essendo entrati nella routine, per la eterogeneità delle metodiche ed i risultati talora dissimili fra loro, mostrano complessivamente una tendenza all'aumento della sopravvivenza nei pazienti che mostrano segni di immunoresponsività<sup>26</sup>.

**La target-therapy,** infine, è una ulteriore modalità di trattamento che si sta introducendo prepotentemente anche nella terapia del melanoma, come in quella della gran parte dei tumori solidi. La determinazione di oncogeni mutati quali target specifici apre la via per terapie da applicarsi a sottogruppi di pazienti selezionati appunto per la presenza o meno di tali target. Al momento gli oncogeni più promettenti per essere target terapeutici nel melanoma sono il B-RAF, mutato nel circa 45% di tutti i casi, ed il c-Kit, particolarmente espresso nei melanomi acrali e della mucose<sup>27</sup>. La pub-

blicazione dello studio di fase II con anti-B-RAF (Vemurafenib) mutato in un, pur piccolo numero pazienti portatori documentati della mutazione, ha descritto una straordinaria percentuale dell'81% di OR, che apre a prospettive terapeutiche veramente inaspettate<sup>28</sup>. Inoltre, nello studio randomizzato di fase III (BRIM-3), i pazienti trattati con Vemurafenib hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza mediana di 2,5 mesi rispetto a quelli sottoposti a DTIC<sup>29</sup>.

### **Radioterapia:**

La radiosensibilità delle cellule di melanoma è variabile per cui una Radioterapia (RT) palliativa può essere considerata a scopo sintomatico con l'intento di migliorare il controllo locale su diverse localizzazioni metastatiche<sup>30</sup>. In particolare la RT può trovare un ruolo benefico nelle metastasi ossee soprattutto vertebrali, nelle metastasi linfonodali mediastiniche o anche addominali o pelviche che provocano dolori da compressione. Può trovare talora indicazione il trattamento delle lesioni cutanee-sottocutanee, ulcerate o sanguinanti, in particolare in corso di trattamenti immunoterapici, anche per l'"abscopal effect" di liberazione antigenica favorente la terapia sistemica<sup>31</sup>. Ma il principale ruolo della RT nel melanoma è svolto nel trattamento delle metastasi cerebrali. Il trattamento radiante panencefalico a dosi convenzionali (30 Gy) (whole brain-RT), è una opzione terapeutica in grado di attenuare i sintomi, ma non modifica l'OS<sup>32</sup>. La radio-chirurgia stereotassica, invece, in pazienti con un basso numero di lesioni encefaliche (5-7) e con dimensioni non superiori ai 3 cm, offre oggi risultati nettamente migliori della "whole brain-RT", con OR del 55% e con prolungamento del tempo alla ripresa di malattia nel 90-95% dei casi<sup>33,34</sup>.

### **Chirurgia e terapia loco-regionale:**

La resezione chirurgica di metastasi uniche o comunque asportabili radicalmente è un'opzione che va sempre presa

in considerazione, anche perché nello studio di fase III, negativo per l'efficacia del Canvaxin come terapia adiuvante, il braccio di controllo con sola chirurgia ha consentito una sopravvivenza a 5 anni del 42,5%.<sup>35</sup>. Anche ulteriori resezioni nel tempo possono essere perseguite poiché lo stesso gruppo di Morton ha riportato un 20% di pazienti liberi da malattia dopo 5 anni da una seconda resezione radicale di metastasi<sup>36</sup>. Anche per le metastasi loco regionali in transit o satellitose recidivanti vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi anche per più tempi successivi.

Quando l'approccio chirurgico non è attuabile, può essere preso in considerazione il trattamento perfusionale in ipertermia con melfalan da solo o in associazione con TNF $\alpha$ <sup>37,38</sup>. In casi selezionati o in alternativa, può essere impiegata l'ablazione con CO<sub>2</sub> laser o l'uso di elettrochemioterapia<sup>39</sup>.

### Raccomandazioni

Stadio IV con metastasi uniche o comunque radicalmente asportabili: opzione chirurgica.

Stadio IV con malattia localizzata e recidivante in particolare agli arti: se l'opzione chirurgica viene esclusa, prima della terapia sistemica può essere considerato un trattamento locoregionale con ipertermia e chemioterapia o con elettrochemioterapia.

Stadio IV malattia disseminata: inserimento in studi clinici controllati o trattamento chemioterapico con Dacarbazina; se il paziente è giovane ed in buone condizioni generali può essere considerato uno schema a più farmaci comprendente Platino.



Stadio IV metastasi cerebrali: va considerata l'opzione chirurgica o di radiochirurgia per lesioni piccole e poco numerose, altrimenti a scopo palliativo può esserci indicazione alla "whole brain irradiation". Quale terapia sistemica eventuale uso di Fotemustina o Temozolomide.

Raccomandazioni per le future gestioni: vista la recente evoluzione della ricerca è raccomandabile vigilare sulla entrata in commercio dei nuovi farmaci e richiedere, inoltre, per i singoli casi la valutazione nei preparati istologici di oncogeni mutati: B-RAF e c-Kit (quest'ultimo per melanomi acrali e delle mucose).

## Bibliografia

1. Tsoo H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):998-1012.
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M et al. EUROCORE Working Group. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):931-91. Epub 2009 Jan 24.
3. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622-34.
4. Korn EL, Liu PY, Lee SJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):527-34.
5. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-445.
6. Flaherty KT. Chemotherapy and targeted therapy combinations in advanced melanoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1;12(7 Pt 2):2366s-2370s. Review.
7. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2745-51.
8. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
9. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.

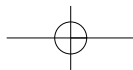
10. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B et al. DC study group of the DeCOG. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol.* 2006 Apr;17(4):563-70. Epub 2006 Jan 17.
11. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
12. Eton O, Legha SS, Bedikian AY et al. Sequential biochemiotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
13. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
14. Kielholz U, Punt CJ, Gore M et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
15. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577.
16. Lui P, Cashin R, Machado M et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2007 Dec;33(8):665-80. Epub 2007 Oct 4. Review.

17. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*. 2003 Dec;4(12):748-59.
18. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5426-34.
19. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher J et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17:2105-2116.
20. Tarhini AA, Kirkwood JM, Gooding WE et al. A phase 2 trial of sequential temozolomide chemotherapy followed by high-dose interleukin 2 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1632-40.
21. Dudley ME, Yang JC, Sherry R et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5233-9. Epub 2008 Sep 22.
22. Eggermont AM. Advances in systemic treatment of melanoma. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii339-vii344.
23. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290.
24. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412-20. Epub 2009 Nov 24.
25. Nakai N, Hartmann G, Kishimoto S, Katoh N. Dendritic cell vaccination in human melanoma: relationships between clinical effects and vaccine parameters. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010 Oct;23(5):607-19. Epub 2010 Jul 27.

26. Friedlander P, Hodi FS. Advances in targeted therapy for melanoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010 Sep;8(9):619-35.
27. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 26;363(9):809-19.
28. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 30; 364(26):2507-16.
29. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
30. Demaria S, Ng B, Devitt M et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58:862-870.
31. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820.
32. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY et al. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2265-72.
33. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1277-87.
34. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF et al. MMAIT Clinical Trials Group. An International, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25, ASCO Proc A8508

35. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol.* 1999 Aug;71(4):209-13.
36. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
37. Kroon HM, Lin DY, Kam PC, Thompson JF. Isolated limb infusion as palliative treatment for advanced limb disease in patients with AJCC stage IV melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2009 May;16(5):1193-201. Epub 2009 Feb 18.
38. Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev.* 2003 Oct;29(5):371-87. Review.

## 15. Metastasi cerebrali





## 15. Metastasi cerebrali

### Metastasi cerebrali

Per i pazienti con singole metastasi cerebrali che manifestano segni prognostici favorevoli - tra cui nessuna patologia extracranica, buono status di rendimento (PS) e presentazione iniziale con metastasi cerebrali - l'asportazione sembra essere migliore della WBRT (Whole Brain Radiotherapy)<sup>1</sup>. La sopravvivenza mediana varia da 1,8 mesi a 10,5 mesi in base ai fattori prognostici<sup>2</sup>. I pazienti con lesioni multiple chirurgicamente accessibili e patologia extracraniale ridotta o non presente possono altresì manifestare un miglioramento della prognosi quando sottoposti ad asportazione chirurgica delle metastasi.

Per i pazienti con metastasi multiple o chirurgicamente inaccessibili e co-morbilità mediche, la SRS (radiochirurgia stereotattica) può offrire una migliore sopravvivenza rispetto alla WBRT<sup>2-6</sup>.

La risposta completa o parziale si osserva nel 55% dei pazienti, con una assenza di progressione nel 90-95% dopo SRS<sup>7</sup>. La sopravvivenza mediana è risultata migliore per una lesione solitaria rispetto alle metastasi multiple<sup>8</sup>.

Dopo la chirurgia o SRS, la WBRT adiuvante potrebbe migliorare il controllo locale ma non evidenzia un chiaro beneficio di sopravvivenza<sup>4, 9,10</sup>. Per i pazienti con prognosi infausta, le opzioni includono WBRT, chemioterapia, steroidi o BSC (migliore assistenza di supporto). In uno studio, la sola WBRT ha indotto una sopravvivenza mediana di 3,4 mesi rispetto a 2,1 mesi per la sola BSC<sup>3</sup>. La somministrazione di steroidi 2–7 giorni prima della radioterapia ha migliorato i sintomi nel 73% dei pazienti<sup>11</sup>. La chirurgia potrebbe alleviare utilmente i sintomi indotti da grandi lesioni. Il ruolo della chemioterapia è principalmente valutato in piccoli trial in fase II. In un trial in fase II condotto su 151 pazienti, temozolomide ha evidenziato un tasso di risposta del 7%, con malattia stabilizzata nel 29%, e una sopravvivenza complessiva di 3,5 mesi in pazienti precedentemente non trattati<sup>12</sup>. Altri agenti studiati erano talidomide e docetaxel, solo o in associazione<sup>13</sup>. Due piccoli studi in fase II hanno valutato il ruolo della radioterapia concomitante alla chemioterapia utilizzando temozolomide e fotemustina con MS di 8 mesi<sup>14,15</sup>. Avril ha segnalato un RR del 5,9% per la fotemustina, rispetto alla DTIC(dacarbazine), in un trial in fase III del melanoma metastatico in cui il 18% dei pazienti manifestava metastasi cerebrali<sup>16</sup>. I problemi correlati agli studi in fase II sono stati illustrati da uno studio di Avril in cui il tasso di risposta di quasi il 30%, precedentemente riportato in fase II, non è stato replicato in questo studio in fase III di maggiori dimensioni.

### Chirurgia

In un trial in fase III di terapia adiuvante, l'asportazione chirurgica in pazienti selezionati, affetti da melanoma metastatico interessante fino a cinque sedi anatomiche, induce una sopravvivenza a cinque anni del 42,5%<sup>17</sup>. Il miglioramento della sopravvivenza è stato segnalato per metastasi localizzate a livello di cute, tessuto molle sottocutaneo, linfonodi a distanza, polmone, cervello, ghiandole surrenali, fegato e sistema gastrointestinale<sup>18-25</sup>. Uno dei più importanti fatto-

ri prognostici per la sopravvivenza è la presenza di una metastasi solitaria<sup>26</sup>. Anche la chirurgia di ulteriori recidive può essere di una certa utilità. In una piccola serie di studi, il 20% dei pazienti sottoposti a una seconda asportazione completa hanno manifestato una sopravvivenza esente da malattia di oltre cinque anni<sup>27</sup>.

### Sommario delle evidenze

Fotemustina, dacarbazina o temozolomide, come singoli agenti, possono essere utilizzati come terapia palliativa in pazienti con melanoma disseminato<sup>18,28,29</sup>

**II**

Agenti biologici come interferone-alfa e interleuchina-2 generano tassi di risposta come singoli agenti, ma non migliorano la sopravvivenza se somministrati come monoterapia nè quando associati a una chemioterapia singola o combinata. Nessun vaccino si è rivelato efficace<sup>30,31,32,33</sup>

**II**

La radioterapia è efficace nell'alleviare i sintomi di pazienti con melanoma metastatico laddove le metastasi coinvolgono ossa, cervello, tessuti molli, fegato e surreni<sup>34</sup>

**IV**

I programmi ipo-frazionati possono risultare maggiormente efficaci nella malattia dei tessuti molli, ma non in tutte le sedi anatomiche<sup>35</sup>

**IV**

Per quanto concerne le metastasi cerebrali limitate, senza alcuna malattia extracraniale, con buona prognosi, la chirurgia migliora la sopravvivenza rispetto alla radioterapia dell'intero cervello<sup>4,5</sup>

**IV**

**IV**

Per quanto concerne le metastasi cerebrali chirurgicamente inaccessibili, senza alcuna malattia extracraniale, con buona prognosi, la radiochirurgia stereotattica migliora la sopravvivenza<sup>4-8,36</sup>

**II**

La chirurgia o radiochirurgia di poche metastasi cerebrali, o di una sola metastasi, seguita da radioterapia dell'intero cervello, riduce efficacemente la recidiva intracraniale ma non migliora la sopravvivenza complessiva<sup>9,10</sup>

**IV**

I pazienti con metastasi chirurgicamente asportabili manifestano una sopravvivenza prolungata dopo l'asportazione. La chirurgia può migliorare la sopravvivenza nei pazienti con metastasi limitate a livello di cute, tessuto sottocutaneo, linfonodi a distanza, polmone, ghiandole surrenali, fegato e/o sistema gastrointestinale<sup>17-26</sup>

### Raccomandazioni

**IIC**

I pazienti affetti da melanoma metastatico devono essere valutati per la chemioterapia e/o l'assistenza palliativa allo scopo di migliorare i loro sintomi

**IVC**

I pazienti con sintomi localizzati da metastasi di melanoma devono essere sottoposti a radioterapia

Al fine di migliorare la sopravvivenza, i pazienti con malattia extracraniale limitata o assente e che presentano metastasi cerebrali con prognosi favorevole devono essere candidati all'asportazione chirurgica e, se la malattia non è asportabile, alla radiocirurgia stereotattica. I pazienti metastatici con prognosi infausta devono ricevere una cura palliativa mediante chirurgia, radioterapia dell'intero cervello, chemioterapia, steroidi o assistenza palliativa

IVC

I pazienti con metastasi chirurgicamente operabili devono essere sottoposti all'asportazione

IVC

### Assistenza multidisciplinare dei pazienti affetti da melanoma

Il melanoma è caratterizzato da un decorso clinico particolarmente variabile e i singoli pazienti necessitano un'assistenza multidisciplinare durante il loro trattamento. Il beneficio e la necessità di un approccio multidisciplinare per l'intera durata dell'assistenza sono stati identificati in The New Zealand Cancer Control Strategy<sup>1</sup> e The New Zealand Cancer Control Strategy Action Plan 2005–2010<sup>2</sup>. L'obiettivo<sup>3</sup> impone che il paziente possa essere correttamente trattato da un'equipe multidisciplinare per l'intera durata della malattia. L'assistenza ai pazienti deve essere prestata in ambiti che variano dai grandi ospedali, provvisti di centri oncologici specialistici, fino alle strutture di assistenza primaria. L'assistenza multidisciplinare del melanoma implica una cura centralizzata e coordinata dei pazienti e la presenza di servizi clinici multipli<sup>3</sup>. Le attività multidisciplinari devono essere generalmente presenti nelle grandi strutture preposte al trattamento del tumore e coinvolgono chirurghi, dermatologi, patologi, infermieri specializzati. Frequentemente, l'equipe multidisciplinare include anche l'importante ruolo del coordinatore all'assistenza, come pu-

re oncologi clinici, oncologi radiologi, medici preposti alla cura palliativa e psicologi specializzati. Anche il medico generico del paziente può essere un membro dell'equipe, e può svolgere vari ruoli, per es. il riferimento per la diagnosi, il coordinamento dell'assistenza e il follow-up. Sebbene non sia sempre possibile né pratico che il medico generico partecipi alle riunioni dell'equipe multidisciplinare, è essenziale che sia però tempestivamente informato sulle decisioni terapeutiche adottate.

### Revisione dell'evidenza

Sebbene non sia disponibile alcun dato sulla valutazione del melanoma, l'evidenza registrata in altri tumori, soprattutto nel carcinoma mammario<sup>6</sup>, dimostra che l'assistenza multidisciplinare è correlata a un miglioramento della sopravvivenza. Nell'ambito sanitario del Nord America, l'assistenza multidisciplinare dei pazienti affetti da melanoma si è dimostrata più costo-efficace rispetto alla semplice assistenza clinica<sup>7</sup>. L'evidenza dimostra inoltre che l'impiego di esperti nella cura palliativa può migliorare la qualità dell'assistenza ai pazienti con malattia in stadio avanzato, incluso il melanoma

### Sommario delle evidenze

L'assistenza multidisciplinare dei pazienti affetti da melanoma è più costo-efficace rispetto alla semplice assistenza clinica. III-2<sup>7</sup>

### Raccomandazione

**IIC**

L'assistenza multidisciplinare deve essere presa in considerazione per l'intera durata del trattamento nei pazienti affetti da melanoma

## Bibliografia

1. Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88(1):11–20.
2. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY et al. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94(8):2265–2272.
3. Fife KM, Colman MH, Stevens GN et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1293–1300.
4. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93(1):9–18.
5. Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G et al. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases. Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000; 44(4):211–218.
6. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5):1277–1287.
7. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(3):581–589.
8. Grob JJ, Regis J, Laurans R et al. Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Club de Cancerologie Cutanee. Eur J Cancer* 1998; 34(8):1187–1192.

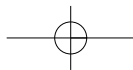
9. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(4):256–273.
10. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17):1485–1489.
11. Katz HR. The relative effectiveness of radiation therapy, corticosteroids, and surgery in the management of melanoma metastatic to the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(7):897–906.
12. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2101–2107.
13. Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilias G et al. The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14(4):289–294.
14. Ulrich J, Gademann G, Gollnick H. Management of cerebral metastases from malignant melanoma: results of a combined, simultaneous treatment with fotemustine and irradiation. *J Neurooncol* 1999; 43(2):173–178.
15. Hofmann M, Kiecker F, Wurm R et al. Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. *J Neurooncol* 2006; 76(1):59–64.
16. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1118–1125.
17. Morton D, Mozzillo N, Thompson J et al. An international randomized phase III trial of Bacillus Calmette-Guerin plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S [June 20 supplement]):8508.



18. Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994; 115(3):295–302.
19. La Hei E, Thompson J, McCaughan B et al. Surgical resection of pulmonary metastatic melanoma: A review of 83 thoracotomies. *Asia Pacific Heart J* 1996; 5(2):111–114.
20. Tafra L, Dale PS, Wanek LA et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(1):119–128.
21. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine. *J Clin Oncol* 2002; 20(23):4549–4554.
22. Branum GD, Epstein RE, Leight GS, Seigler HF. The role of resection in the management of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Surgery* 1991; 109(2):127–131.
23. Rose DM, Essner R, Hughes TM et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001; 136(8):950–955.
24. Khadra MH, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH. The justification for surgical treatment of metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171(5):413–416.
25. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131(9):975–979.
26. Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, Wilmarth TJ. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 1998; 175(5):413–417.
27. Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71(4):209–213.

28. Hill GJ, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer* 1984; 53(6):1299–1305.
29. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):158–166.
30. Coates A, Rallings M, Hersey P, Swanson C. Phase-II study of recombinant alpha 2-interferon in advanced malignant melanoma. *J Interferon Res* 1986; 6(1):1–4.
31. Philip PA, Flaherty L. Treatment of malignant melanoma with interleukin-2. *Semin Oncol* 1997; 24(1 Suppl 4): S32–S38.
32. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17(4):571–577.
33. Keilholz U, Punt CJ, Gore M et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6747–6755.
34. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6(4):247–255.
35. Ziegler JC, Cooper JS. Brain metastases from malignant melanoma: conventional vs. high-doseper-fraction radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12(10):1839–1842.

36. Selek U, Chang EL, Hassenbusch SJ et al. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4):1097–1106.



## Glossario

---

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Melanoma acrale-lentiginoso
BSC	Best Supportive Care migliore assistenza di supporto
CDK4	Cyclin-dependent kinase type 4
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor type 2
CRX	Chest x-ray radiografia del torace
DFS	Disease Free Survival, Sopravvivenza libera da malattia
DTIC	Ddacarbazine
EFG	Elevated - rilevato, Firm - compatto e Growing - a rapida crescita
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology

HD-IFN	High-dose interferon, Interferonealta dose
HMB45	Human Melanoma Black, anticorpo monoclonale.
HRT H	Hormone replacement therapy terapia ormonale sostitutiva
IFN	Interferon-alpha
IL-2	Interleuchina-2
ILI	Isolated limb infusion infusione isolata degli arti
ILP	Isolated limb perfusion PERfusione isolata degli arti
ISD	Imaging sequenziale digitale
LDH	Lattico Deidrogenasi serica
LMM	Melanoma su lentigo maligna
MART-1	Melanoma Antigen Recognized by T cells 1
MC1R	Melanocortin 1 receptor
MS	Median survival, Sopravvivenza media
MSLT	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial
NM	Melanoma nodulare
OCP	Oral contraceptive pill pillola contraccettiva orale
OS	Overall Survival, Sopravvivenza globale
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni, Positron Emission Tomography
RHC	Red hair color

RT	Radioterapia
SLNB	Sentinel lymph node biopsy
SPF	Fattore di Protezione Solare – Sun Protection Factor
SRS	Stereotactic radio Surgery radiochirurgia stereotattica
SSM	Superficial spreading melanoma, melanoma a diffusione superficiale
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes linfociti infiltranti il tumore
TNF $\alpha$	Tumour necrosis factor a fattore della necrosi tumorale $\alpha$
WBRT	Whole Brain-Radiotherapy
WLE	Wide local excision

