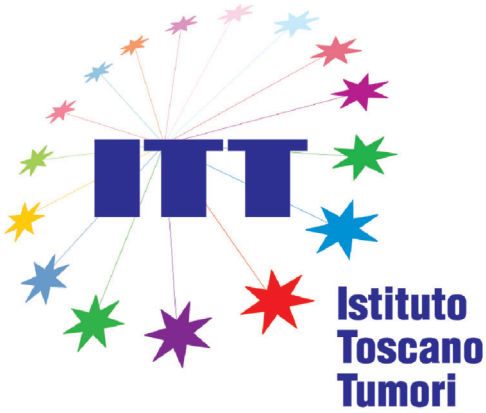
Istituto Toscano Tumori

Raccomandazioni cliniche per il melanoma cutaneo

Maggio 2007

SST Servizio Sanitario della Toscana

a Paolo Carli



Raccomandazioni cliniche per il melanoma cutaneo

Maggio 2007

Raccomandazioni cliniche per il melanoma cutaneo

Coordinatore
Lorenzo Borgognoni
Centro di Riferimento Regionale per il Melanoma - U.O. Chirurgia Plastica, Azienda Sanitaria, Firenze

Comitato di redazione
Paolo Carli *Dermatologia, Università degli Studi - Azienda Sanitaria, Firenze*
Emanuele Crocetti *Epidemiologia, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze*
Michele Maio *Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena*
Nicola Pimpinelli *Dermatologia, Università degli Studi - Azienda Sanitaria, Firenze*
Antonella Romanini *Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Pisa*
Marco Santucci *Anatomia Patologica, Università degli Studi - Azienda Ospedaliera, Firenze*
Luca Vaggelli *Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

Progetto grafico, editing
Sergio Landi, *Scientific Press*

ISBN 88-86233-33-7

I capitoli in formato pdf sono disponibili all'interno del sito www.salute.toscana.it

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Algeri Renato	Oncologia	ASL 9 Grosseto
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Apicella Paola	Anatomia Patologica	ASL 3 Pistoia
Arena Angela	Medicina Nucleare	ASL 4 Prato
Armati Gianpiero	Dermatologia	ASL 8 Arezzo
Bagnoni Giovanni	Dermatologia	ASL 6 Livorno
Baldelli Massimo	Chirurgia Plastica	ASL 8 Arezzo
Barachini Paolo	Dermatologia	AOU Pisa
Barsanti Gemma	Oncologia	ASL 2 Lucca
Bartalini Paolo	Dermatologia	ASL 7 Siena
Basolo Fulvio	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Battistini Silvio	Dermatologia	ASL 1 Massa Carrara
Bevilacqua Generoso	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Biagioli Maurizio	Dermatologia	AOU Siena
Biancalani Mauro	Anatomia Patologica	ASL 11 Empoli
Boni Giuseppe	Medicina Nucleare	AOU Pisa
Brandani Paola	Dermatologia – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 Firenze
Bruscino Paolo	Dermatologia	ASL 11 Empoli
Buffoni Ferdinando	Medicina Nucleare	ASL 6 Livorno
Burroni Luca	Medicina Nucleare	AOU Siena
Cantore Maurizio	Oncologia	ASL 1 Massa Carrara
Castagna Maura	Anatomia Patologica	AUO Pisa
Castelli Antonio	Dermatologia	ASL 8 Arezzo
Ceccarini Massimo	Dermatologia	ASL 6 Livorno
Cecchi Roberto	Dermatologia	ASL 3 Pistoia
Chiarugi Cristina	Ch. Plastica – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 Firenze
Cintorino Marcella	Anatomia Patologica	AOU Siena
Crispino Sergio	Oncologia	ASL 7 Siena
Cristiani Giovanni	Dermatologia	AOU Pisa
D'Aniello Carlo	Chirurgia Plastica	AOU Siena
De Giorgi Vincenzo	Dermatologia	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
De Simone Michele	Chirurgia	ASL 11 Empoli
Di Costanzo Francesco	Oncologia	AOUC Firenze
Di Leo Angelo	Oncologia	ASL 4 Prato
Di Lieto Marco	Oncologia	ASL 3 Pistoia
Dini Mario	Chirurgia Plastica	AOUC Firenze
Fabbri Paolo	Dermatologia	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
Falcone Alfredo	Oncologia	ASL 6 Livorno
Filomena Alessandro	Chirurgia	ASL 10 Firenze
Fimiani Michele	Dermatologia	AOU Siena
Fiorentini Giammaria	Oncologia	ASL 11 Empoli
Fioretto Luisa	Oncologia	ASL 10 Firenze
Fontanini Gabriella	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Franchi Alessandro	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Francini Guido	Oncologia	AOU Siena
Galli Alessandro	Chirurgia	AOUC Firenze
Gandini Daniele	Chirurgia Plastica	AOU Pisa
Gattai Riccardo	Chirurgia – Centro Rif. Reg. Terap. Perfus.	AOUC Firenze
Gelli Riccardo	Ch. Plastica – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 Firenze
Gentili Cesare	Anatomia Patologica	ASL 12 Versilia
Gerlini Gianni	Dermatologia – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 Firenze
Ghezzi Paolo	Oncologia	ASL 8 Arezzo
Giannini Augusto	Anatomia Patologica	ASL 4 Prato
Giannotti Benvenuto	Dermatologia	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
Giannotti Vanni	Ch. Plastica – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
Giomi Andrea	Dermatologia	ASL 3 Pistoia
Leoncini Lorenzo	Anatomia Patologica	AOU Siena
Lo Scocco Giovanni	Dermatologia	ASL 4 Prato

Lorenzi Stefano	Dermatologia	ASL 2 Lucca
Lotti Torello	Dermatologia	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
Luzi Pietro	Anatomia Patologica	AOU Siena
Maccanti Gabriele	Dermatologia	ASL 9 Grosseto
Manca Gianpiero	Medicina Nucleare	AOU Pisa
Maneschi Alberto	Medicina Nucleare	ASL 1 Massa Carrara
Mariani Giuliano	Medicina Nucleare	AOU Pisa
Marsili Franco	Dermatologia	ASL 12 Versilia
Martini Patrizia	Dermatologia	ASL 2 Lucca
Massei Alessandro	Chirurgia Plastica	AOU Pisa
Massi Daniela	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Mazzei Teresita	Farmacologia	AOUC Firenze
Mazzuca Nicola	Medicina Nucleare	ASL 9 Grosseto
Mini Enrico	Farmacologia	AOUC Firenze
Miracco Clelia	Anatomia Patologica	AOU Siena
Mirri Francesco	Anatomia Patologica	ASL 8 Arezzo
Moretti Silvia	Dermatologia	ASL 10 – Università degli Studi Firenze
Morini Silvano	Oncologia	ASL 3 Pescia
Naccarato Antonio Giuseppe	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Pace Marcello	Chirurgia – Centro Rif. Reg. Terap. Perfus.	AOUC Firenze
Pata Maria Antonia	Dermatologia	ASL 10 Firenze
Pesciullesi Enrico	Medicina Nucleare	ASL 8 Arezzo
Petrini Nerella	Dermatologia	ASL 10 Firenze
Pietrini Flavio	Anatomia Patologica	ASL 1 Massa Carrara
Pingitore Raffaele	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Pioli Federico	Dermatologia	ASL 5 Pisa
Reali Umberto Maria	Ch. Plastica – Centro Rif. Reg. Melanoma	ASL 10 Firenze
Ricci Sergio	Oncologia	AOU Pisa
Rinaldini Michela	Oncologia	ASL 8 Arezzo
Rondanelli Erasmo	Anatomia Patologica	ASL 9 Grosseto
Sabò Claudio	Anatomia Patologica	ASL 2 Lucca
Sarnelli Roberta	Anatomia Patologica	ASL 6 Livorno
Sforza Vincenzo	Anatomia Patologica	ASL 8 Arezzo
Sirna Riccardo	Dermatologia	ASL 9 Grosseto
Taddei Gian Luigi	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Talini Guglielmo	Otorinolaringoiatria	AOUC Firenze
Tarchi Roberto	Medicina Nucleare	ASL 2 Lucca
Tosi Piero	Anatomia Patologica	AOU Siena
Urso Carmelo	Anatomia Patologica	ASL 10 Firenze
Viacava Paolo	Anatomia Patologica	AOU Pisa
Zappa Marco	Epidemiologia	CSPO Firenze
Zini Enzo	Anatomia Patologica	ASL 10 Firenze
Zolfanelli Federica	Anatomia Patologica	ASL 10 Firenze

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica – Firenze

INDICE

Presentazione Enrico Rossi pag. 9

Introduzione Gianni Amunni » 11

Introduzione Lucio Luzzatto » 13

1. Introduzione » 15
1.1 Epidemiologia descrittiva del melanoma cutaneo in Toscana » 15

2. Diagnosi » 19
2.1 Diagnosi precoce » 19
2.2 Visita specialistica » 20
2.3 Esame diagnostico non invasivo mediante dermatoscopia (microscopia in epiluminescenza) » 20
2.4 Biopsia escissionale » 21

3. Anatomia patologica » 21
3.1 Diagnosi istologica ed immunoistochimica » 21
3.2 Tecnica istopatologica » 22

4. Trattamento del melanoma stadio I-II » 22
4.1 Ampiezza di escissione del melanoma primario » 22
4.2 Biopsia del linfonodo sentinella » 23
4.3 Immunoterapia adiuvante » 24

5. Trattamento del melanoma stadio III » 25
5.1 Trattamento dei linfonodi regionali » 25
5.2 Trattamento di satellitosi/metastasi in transit » 25
5.3 Immunoterapia adiuvante » 26

6. Trattamento del melanoma stadio IV » 26
6.1 Terapia chirurgica » 26
6.2 Terapia medica » 27
6.3 Radioterapia » 28

7. Follow-up » 29

8. Bibliografia » 29

9. Appendice » 34
9.1 Classificazione in stadi » 34
9.2 Algoritmo del percorso di prevenzione secondaria » 35
9.3 Attrezzature e referto per la diagnosi dermoscopica » 35
9.4 Algoritmo diagnostico » 39
9.5 Algoritmo di terapia chirurgica » 40
9.6 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni » 41

PRESENTAZIONE

È con grande piacere che presento questa pubblicazione dell'Istituto Toscano Tumori dedicata alle raccomandazioni cliniche per il melanoma.
Ancora una volta si conferma la vivacità dell'oncologia toscana che ormai da qualche anno produce documenti che, come questo, sono il punto d'arrivo della discussione tra i clinici e della loro volontà di condividere i comportamenti.
La definizione delle procedure più appropriate per tutte le fasi della malattia è il presupposto per garantire ai cittadini quella qualità diffusa della cura che è uno degli obiettivi del nostro sistema particolarmente attento ai temi dell'omogeneità dell'offerta sanitaria e del diritto di ognuno al trattamento più adeguato.
Sono certo che anche per il melanoma, così come stiamo facendo per i principali tumori solidi, sarà oggi più facile monitorare il percorso assistenziale, condividere criticità e adottare, con il supporto dei clinici, necessari interventi per mantenere efficace e aggiornato il nostro sistema di prevenzione, diagnosi e cura.

Enrico Rossi
Assessore al Diritto alla Salute
Regione Toscana

INTRODUZIONE

Con la pubblicazione delle "Raccomandazioni cliniche per il melanoma cutaneo" si allarga lo spettro dei tumori su cui la discussione tra i diversi operatori coinvolti in questa patologia ha prodotto un documento condiviso e validato dall'ITT che costituirà da oggi il riferimento per le scelte diagnostiche e terapeutiche in questo settore.
La disponibilità di questo testo appare particolarmente importante proprio in riferimento alla specificità di questa patologia che richiede conoscenze diffuse sul territorio per la diagnosi precoce, opportuna canalizzazione della casistica verso centri di riferimento per la terapia sia chirurgica che medica, necessità di tecniche avanzate e di alti livelli di integrazione di diverse competenze e/o settori specialistici.
Occorre ricordare che il "gruppo melanoma" rappresenta una realtà ormai attiva da molti anni che ha colto immediatamente nell'ITT un'occasione per arricchirsi e rafforzarsi; in esso sono rappresentate le diverse realtà geografiche, le diverse competenze specialistiche e soprattutto tutte le fasi del percorso assistenziale a partire dalla diagnosi precoce fino alla complessità del trattamento integrato della malattia avanzata.
Pur essendo questo testo la sintesi dello stato dell'arte in questa patologia e il riferimento per la definizione degli standard diagnostici e terapeutici, non mancano interessanti spunti per una discussione che deve continuare guardando anche ai settori della ricerca e più in generale dell'innovazione.
Infine ricordo che anche per il melanoma sarà possibile evincere da queste "Raccomandazioni ciniche" una serie di criteri su cui costruire un programma di monitoraggio teso a evidenziare possibili criticità nella realizzazione di un appropriato iter diagnostico e terapeutico per tutti i pazienti nella nostra Regione.
Sono convinto infatti che la disponibilità di documenti condivisi tra diversi operatori dell'ITT sia uno degli strumenti con cui cercare di offrire ai cittadini che si rivolgono alle nostre strutture prestazioni appropriate, aggiornate e soprattutto omogenee su tutto il territorio regionale.

Gianni Amunni
Direttore Operativo
Istituto Toscano Tumori

INTRODUZIONE

L'eterogeneità biologica e clinica dei tumori costituisce una delle sfide maggiori dell'oncologia. Per prestare ai pazienti cure ottimali è importante perciò avere da un lato l'esperienza necessaria, dall'altro, attenersi a protocolli elaborati in base a una completa e aggiornata conoscenza dello stato dell'arte, basato sull'evidenza, inerente a ogni particolare tipo di tumore. Era logico che l'ITT iniziasse con il concordare le raccomandazioni cliniche per i tumori che hanno la più alta incidenza: ma tutti gli altri tumori non sono meno importanti, soltanto meno frequenti.

Il melanoma mi sembra una scelta opportuna per vari motivi. Anzitutto, tra i tumori non generalmente designati come i *big killers*, non è certo dei più rari, come ben documentato nel testo che segue. Inoltre, molte caratteristiche del melanoma ricapitolano in modo illuminante i problemi che dobbiamo affrontare per molti altri tumori.

- In linea di principio dovremmo sempre in primo luogo puntare alla *prevenzione primaria*. Nel caso del melanoma si tratta di un obiettivo realistico, che potrebbe invertire, mediante un controllo intelligente dell'esposizione ai raggi solari, la tendenza all'aumento di questo tumore in molte parti del mondo. La *diagnosi precoce* (spesso chiamata prevenzione secondaria) è cruciale nel melanoma: essa si basa sulla triade educazione del pubblico, servizi di medicina generale adeguati e tecnologia idonea per soggetti a rischio aumentato. L'importanza di queste misure è evidente se pensiamo alla prognosi del melanoma stadio I-II e a quella del melanoma stadio IV: naturalmente la discrepanza nella prognosi vale per molti altri tumori, ma è spettacolare nel caso del melanoma.

- Il melanoma è paradigmatico anche riguardo al *ruolo dell'eredità* nella patogenesi dei tumori. Una stima prudente è che una predisposizione ereditaria sia presente in almeno il 10% dei casi, e il protagonista (sebbene certamente non l'unico responsabile) è il gene oncosoppressore *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A). Questo gene, localizzato sul braccio corto del cromosoma 9 (9p21), è un esempio assai interessante di "un gene, due proteine": infatti, attraverso l'uso di due diversi esoni 1 (chiamati perciò 1α e 1β), e adottando due diversi "reading frames", il gene produce due diverse proteine, chiamate rispettivamente INK4A (o p16 per indicare il peso molecolare di circa 16,000) e ARF (o p14). p16 è il vero inibitore delle cinasi CDK4 e CDK6; mentre p14, legandosi a HDM2, regola la degradazione di p53. Pertanto, attraverso due proteine e due meccanismi diversi il gene *CDKN2A* controlla l'entrata nel ciclo cellulare; e mutazioni ereditarie di *CDKN2A* che compromettono la funzione di p16, o di p14, o di entrambe queste proteine, comportano l'insorgenza di melanoma con una penetranza stimata di circa 70%. Si sono individuate in varie popolazioni, compresa quelle dell'Italia, mutazioni di *CDKN2A* di tipo fondatore; il che può facilitare l'esecuzione di test genetici nei casi indicati. È necessario perciò interfacciarsi con i consultori di oncogenetica, che l'ITT sta costituendo nell'ambito del programma RIGE. Inoltre, si sta perseguendo attivamente la ricerca di geni a bassa penetranza: tra i candidati figurano alcuni alleli del gene *MC1R*, che produce il *melanocortin 1 receptor* (il cui ligando è il *α-melanocyte stimulating hormone*, α-MSH). Questo recettore è implicato non solo nell'attività dei melanociti in generale, ma specificamente nella risposta fisiologica che porta all'abbronzatura: non è strano perciò che influisca sulla protezione dai raggi ultravioletti e pertanto sul rischio che insorga un melanoma.

- I *modelli animali*, soprattutto se imitano fedelmente le caratteristiche di un tumore umano, si stanno rivelando strumenti preziosi per capire i meccanismi dell'oncogenesi, che sappiamo ormai avere un grado elevato di specificità per ogni tipo di tumore. Negli ultimi anni numerosi modelli sono stati costruiti ad arte, di solito ingegnerizzando nel topo lesioni molecolari individuate in tumori umani. A questo riguardo, il caso del melanoma è veramente unico poiché melanomi con alto grado di malignità e a insorgenza spontanea sono stati scoperti e studiati da più di mezzo secolo in pesci del genere *Xiphophorus*. Eleganti esperimenti genetici hanno permesso di identificare due geni implicati: di questi, uno produce una proteina omologa dell'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), che attiva una via di trasduzione del segnale utilizzante Braf, il cui gene è spesso mutato nel melanoma umano; l'altro è probabilmente un omologo di *CDKN2A*, citato sopra come implicato nella forma eredo-familiare di melanoma umano. È significativo, e in certo modo non sorprendente, che in specie evolutivamente così distanti come il teleosteo *Xiphophorus* e il primate *Homo*, meccanismi assai simili sottendano la melanomagenesi. Comunque, vale la pena di chiedersi se sperimentare protocolli terapeutici in *Xiphophorus* potrebbe aiutarci nel migliorare le cure degli stadi avanzati del melanoma umano.

- Un'*immunoterapia* efficace è da decenni un miraggio dell'oncologia: e il melanoma è stato per molto tempo al centro di questo settore di ricerca. Un punto di partenza è stata l'osservazione clinica di rari casi di regressione "spontanea" o di inattesa sopravvivenza prolungata di pazienti con melanoma al IV stadio; e – in pazienti Afro-americani – l'associazione di tali eventi con lo straordinario fenomeno di depigmentazione cutanea tal-

volta estesa a quasi tutto il corpo. È sembrata ragionevole l'ipotesi che un processo auto-immune fosse diretto contro i melanociti: sia quelli del tumore, sia quelli della cute normale. Era perciò logico chiedersi quali antigeni fossero il bersaglio del processo auto-immune, se questi fossero super-espressi in alcuni casi di melanoma più che in altri, e via dicendo. Questo filone di ricerca ha portato all'identificazione di numerose proteine alle quali, per motivi solo in parte noti, il sistema immunitario sembra non avere tolleranza. Tali proteine, che includono ad esempio MAGE-1 e MAGE-3, e che sono espresse dalle cellule del melanoma, sono state considerate candidate per lo sviluppo di un'immunoterapia passiva o attiva contro il melanoma. Sebbene, come giustamente affermato in questo prontuario, nessun "vaccino anti-melanoma" sia ancora entrato a far parte del trattamento convenzionale ottimale di questo tumore, è significativo che IL-2 e INF siano entrati a farne parte. Le ricerche in questo settore sono in continuo sviluppo, ed è assai positivo per l'ITT che vengano perseguite validamente anche in Toscana.

Lucio Luzzatto
Direttore Scientifico
Istituto Toscano Tumori

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL MELANOMA CUTANEO

1. INTRODUZIONE

Ormai da molti decenni stiamo assistendo ad un continuo incremento dei tassi di incidenza e di mortalità per il melanoma cutaneo, in particolare nelle popolazioni di razza caucasica, con un incremento annuo del tasso di incidenza stimato intorno al 3-7% e del tasso di mortalità del 2%, dati che fanno del melanoma cutaneo il tumore a più rapido incremento nelle popolazioni di razza bianca [1]. In Europa l'incidenza del melanoma è raddoppiata ogni 12-15 anni. Nei paesi del nord Europa i tassi di incidenza sono più alti rispetto a quelli dei paesi del sud ed est Europa, ma mentre nei primi i tassi di incidenza sembrano stabilizzati, nei secondi stanno ancora aumentando [2] e aumenti sono previsti nel futuro anche nella nostra regione [3].
Un individuo di razza bianca residente in un paese industriale ha circa una probabilità su 100 di sviluppare un melanoma nel corso della vita, ma soprattutto, essendo il melanoma causa di un'elevata mortalità tra persone di giovane e media età, è stato calcolato che negli stati Uniti si ha una perdita di vita attesa di 18,6 anni per ciascuna morte da melanoma, che è uno dei valori più alti tra i tumori dell'età adulta [4].
L'identificazione dei fattori di rischio insieme alla diagnosi precoce sono i cardini su cui si basa la lotta a questo tumore e, verosimilmente a seguito dei progressi nella diagnosi precoce, la mortalità per melanoma sta mostrando nell'ultimo decennio una tendenza alla stabilizzazione [2-5]. Infatti, per le sue peculiari caratteristiche di accrescimento, il melanoma può rimanere confinato a lungo agli strati più superficiali della cute e l'asportazione in questa fase si associa ad una prognosi favorevole, con una sopravvivenza a 10 anni di circa il 90% per melanomi invasivi di spessore < 1 mm. Al contrario, quando il tumore si è diffuso ai linfonodi regionali la sopravvivenza a 10 anni è di circa il 40% e scende a circa il 10% in caso di metastasi a distanza [6].
Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati fatti nel campo della diagnosi precoce mediante campagne di informazione e con l'ausilio di nuove tecnologie quali la dermatoscopia, in quello chirurgico con tecniche maggiormente conservative a livello della lesione primaria e dei linfonodi regionali con la biopsia del linfonodo sentinella; purtroppo sono ancora deludenti i risultati di immuno-terapie adiuvanti e chemioterapie, anche se si nutrono speranze per il futuro dalle nuove molecole bersaglio specifiche.
È evidente pertanto come nella lotta al melanoma sia sempre più importante una collaborazione tra i vari specialisti ed un approccio multidisciplinare.

1.1 Epidemiologia descrittiva del melanoma cutaneo in Toscana

Il melanoma cutaneo ha mostrato nelle decadi recenti, in Toscana e nei paesi di tipo occidentale, un notevole cambiamento delle proprie caratteristiche epidemiologiche, con una sostanziale crescita dell'incidenza.
Le informazioni relative all'epidemiologia del melanoma cutaneo nella regione Toscana possono essere ricavate dai dati del Registro Tumori Toscano (RTT), un sistema informativo della Regione Toscana che produce dati di incidenza, prevalenza e sopravvivenza relativi ai tumori diagnosticati nei residenti nelle province di Firenze e Prato. È iniziata l'estensione della registrazione dei tumori a tutto il territorio regionale e pertanto saranno presto disponibili i dati del Registro Tumori di tutta la regione Toscana. Il RTT produce le stime dei casi incidenti e prevalenti per le singole ASL della Regione (www.cspo.it).
Per quanto riguarda la mortalità, in Toscana è attivo anche un flusso informativo orientato alla registrazione e all'analisi di tutte le cause di morte dei cittadini residenti nell'intera regione, il Registro di Mortalità Regionale, i cui dati sono accessibili presso www.cspo.it.

1.1.1 Incidenza

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) di Lione ha stimato che ogni anno vi siano nel mondo oltre 160.000 nuove diagnosi di melanoma cutaneo, di queste oltre 62.000 sono stimate nei paesi europei. In Italia si stima che il carico diagnostico per il melanoma cutaneo sia nell'ordine di circa 6000 nuovi casi per anno (www-depdb.iarc.fr/globocan/globocan2002.htm).
I dati del RTT hanno rilevato che nel 2003 in media sono stati diagnosticati circa 15-16 casi di melanoma ogni 100.000 residenti. Nel complesso è stato stimato che nelle regione siano diagnosticati ogni anno circa 850 nuovi casi di melanoma cutaneo (Tabella 1).

Tabella 1 - Registro Tumori Toscano – Melanoma cutaneo. Stima del numero annuale di casi incidenti e stima del numero dei casi prevalenti (diagnosticati nei 5 anni precedenti e ancora in vita) in Regione Toscana, per Azienda Sanitaria Locale

	Casi incidenti (stimati)	Casi prevalenti (stimati)
Massa Carrara	56	198
Lucca	40	143
Pistoia	63	222
Prato	42	150
Pisa	83	299
Livorno	100	354
Siena	60	216
Arezzo	76	272
Grosseto	52	181
Firenze	193	680
Empoli	47	169
Viareggio	41	145
Regione	**853**	**3029**

Nella Figura 1 è indicato l'andamento dei tassi di incidenza del melanoma cutaneo dal 1985 al 2003. I tassi, standardizzati per età per permetterne il confronto fra i diversi anni, mostrano come sia presente anche nell'area del RTT, in accordo con quanto sta accadendo in altri paesi di tipo occidentale, un'evidente tendenza all'incremento delle nuove diagnosi, che sono quasi raddoppiate in un arco temporale relativamente breve.
L'aumento dell'incidenza che si è osservato anche nell'area del RTT ha contribuito a modificare sensibilmente il rischio individuale di avere una diagnosi di melanoma cutaneo nel corso della vita (fra 0 e 74 anni). Infatti, in base ai dati RTT 1985-1987, ci potevamo aspettare un caso di melanoma nel corso della vita ogni 197 soggetti (maschi e femmine), mentre in base ai dati di incidenza più recenti (2001-2003) ci aspettiamo un caso di melanoma ogni 116 persone.
L'aumento dell'incidenza è un fenomeno che si presenta in entrambi i sessi (Figura 1) e in tutte le fasce d'età. L'incremento annuo del tasso di incidenza è risultato particolarmente elevato nelle età giovani (20-39 anni; +7.2% annuo) e soprattutto nelle donne, anche se è in crescita significativa tra gli adulti (40-59 anni; +4.7% annuo) e nei soggetti di età più avanzata (≥ 60 anni; +4.5% annuo).
La frequenza con cui viene diagnosticato il melanoma cresce con l'età, anche se è già elevata nelle età mediogiovani (Figura 2). Pertanto, l'aumento del numero delle nuove diagnosi di melanoma risulta ancora più evidente e cospicuo, in termini di carico di lavoro per le strutture sanitarie, se consideriamo i tassi di incidenza grezzi, che risentono, oltre che della frequenza con cui la malattia si manifesta nella popolazione, anche del crescente invecchiamento della popolazione stessa.

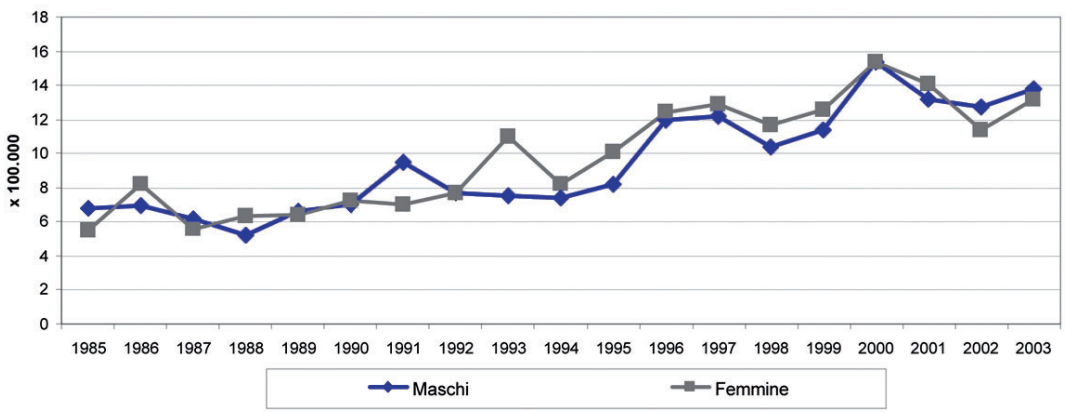


Figura 1 - Registro Tumori Toscano. Melanoma cutaneo - Tassi standardizzati (pop. europea) di incidenza per sesso.

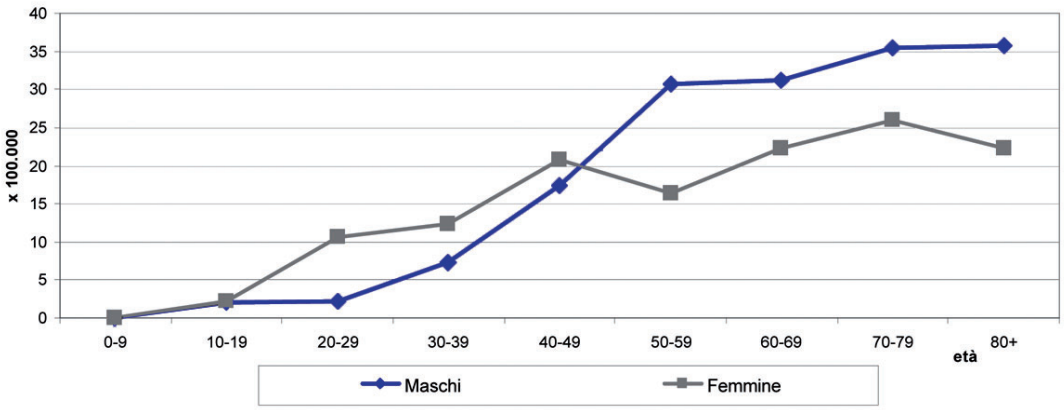


Figura 2 - Registro Tumori Toscano 2002-2003. Melanoma cutaneo - Tassi di incidenza età specifici per sesso.

Considerando le varie forme morfologiche, l'aumento dell'incidenza del melanoma è sostenuto sostanzialmente dalle forme a diffusione superficiale [7]. Per quello che riguarda la sede cutanea di insorgenza, l'incremento di incidenza è risultato limitato alle sedi esposte in maniera intermittente alla luce solare (tronco ed arti), ma non ha riguardato la testa ed il collo, aree cronicamente esposte alla luce. Questi dati fanno pensare che il cambiamento occorso negli ultimi decenni nell'abitudine ricreazionale di esporsi alla luce solare possa aver svolto un ruolo rilevante nell'incremento dell'incidenza del melanoma anche nella nostra area.
L'aumento dell'incidenza osservato nel tempo ha influito anche sulle stime relative all'intera regione Toscana, per le quali il numero annuo atteso era di circa 258 casi nel 1987, ed è diventato, come già accennato, di oltre 880 nel 2006 (www.cspo.it).
L'osservazione che l'aumento dell'incidenza sia prevalentemente a carico delle forme di melanoma "sottile" (spessore secondo Breslow ≤ 1.0 mm), così come delle forme *in situ*, sembra indicare un possibile ruolo dell'attività di diagnosi precoce. Le forme sottili rappresentavano il 20.8% dell'intera casistica nel periodo 1985-1989 e sono più che raddoppiate (45.6%) nel periodo 1999-2003 (Tabella 2). In termini di tassi di incidenza, quelli delle forme sottili sono quadruplicati dal 1985-1989 al 1999-2003. Tuttavia non si è osservata una riduzione delle forme di melanoma "spesso", che presentano tassi di incidenza sostanzialmente stabili. L'età avanzata e la forma istologica nodulare sono i due fattori indipendenti associati al rischio di avere una diagnosi di melanoma "spesso", a prognosi sfavorevole [8]. L'incremento dell'incidenza sostenuto soprattutto da forme sottili, a prognosi ottima, in assenza di un decremento delle forme spesse e della mortalità, può indicare la presenza di forme "indolenti" che non avrebbero dato segno di sé e non avrebbero interferito con il percorso clinico dei pazienti; questa quota di possibile "sovradiagnosi", presente in tutte le attività di diagnosi precoce, considerato il trattamento solitamente conservativo e locale, non si accompagna pertanto nel caso del melanoma ad un rilevante "sovratrattamento".

1.1.2 Sopravvivenza

Considerando i casi diagnosticati nei periodi 1985-1989, 1990-1994 e 1995-2000, la sopravvivenza relativa a 5 anni (aggiustata per effetto della mortalità per altre cause) è costantemente aumentata in entrambi i sessi e soprattutto nei maschi, dove è passata dal 59 all'84%, mentre tra le femmine è cresciuta dall'82 al 91%, rimanendo sempre più elevata rispetto al sesso maschile (Figura 3).

Tabella 2 - Registro Tumori Toscano, melanoma cutaneo. Distribuzione dei casi incidenti negli anni 1985-1989 e 1999-2003 per spessore (≤ 1 mm, > 1 mm, n.s non specificato), numero di casi e tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea

	1985-1989			1999-2003		
	n. casi	**%**	**Tasso std**	**n. casi**	**%**	**Tasso std**
≤ 1 mm	96	20.8	1.4	447	45.6	6.4
> 1 mm	196	44.3	2.8	310	31.6	3.9
n.s.	154	34.8	2.1	223	22.8	2.9
Totale	442		6.3	980		13.2

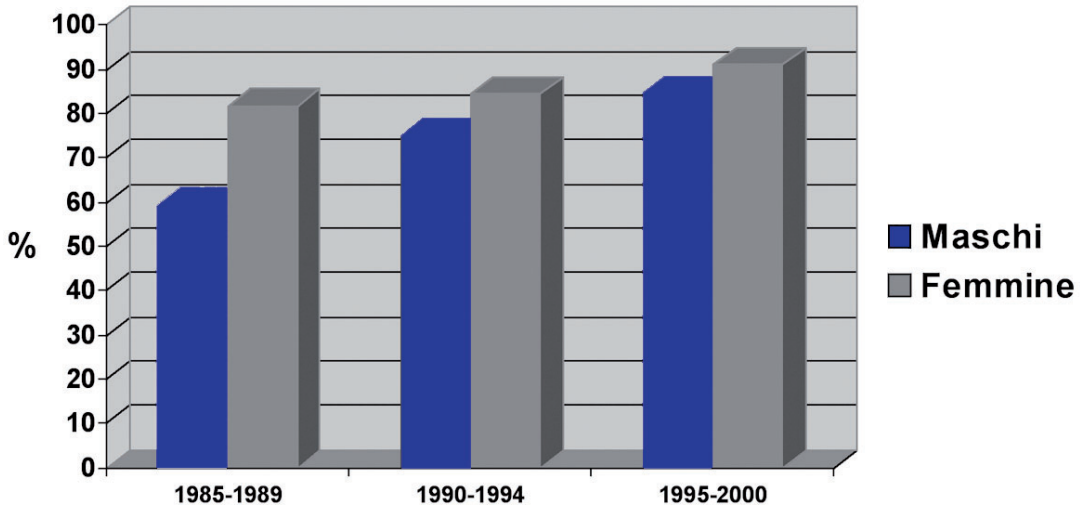


Figura 3 - Registro Tumori Toscano. Melanoma cutaneo - sopravvivenza relativa a 5 anni (%) per periodo di diagnosi.

Lo spessore risulta uno dei fattori prognostici più importanti per il melanoma, pertanto, in accordo con l'incremento delle forme sottili, anche la sopravvivenza relativa ha mostrato nell'area del RTT un sostanziale incremento. L'analisi dei casi del RTT del periodo 1996-2000 ha evidenziato che la sopravvivenza osservata a 5 anni per i melanomi di spessore ≤ 1 mm è del 93.9%, mentre quella dei melanomi di spessore > 1 mm è del 65.9% (Figura 4). Oltre allo spessore sottile risultano fattori indipendenti di prognosi favorevole il sesso femminile, l'età giovane, i livelli di Clark minori e il tipo morfologico a diffusione superficiale.

1.1.3 Mortalità

Ogni anno nel mondo vi sono quasi 41.000 decessi attribuiti al melanoma cutaneo dei quali 1400 avvengono in Italia (www-depdb.iarc.fr/globocan/globocan2002.htm).
I decessi per melanoma osservati nell'intera regione Toscana nel 2005 sono stati 122 (76 fra i maschi e 46 fra le femmine).

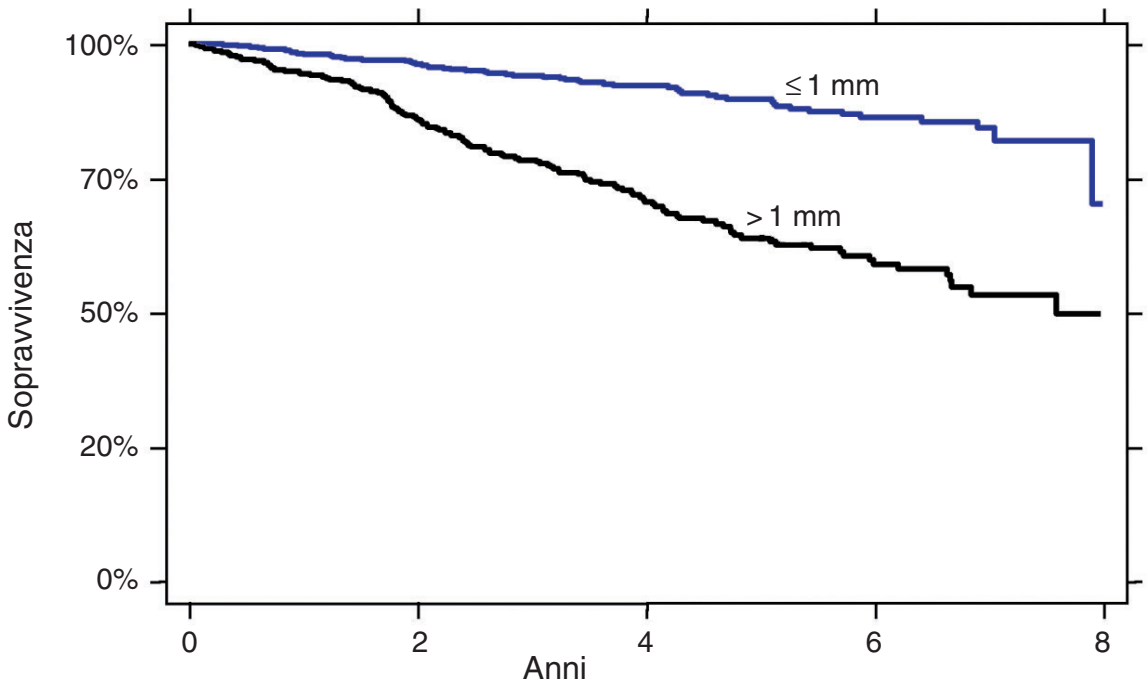


Figura 4 - Registro Tumori Toscano. Melanoma cutaneo - sopravvivenza per spessore.

I tassi di mortalità negli anni più recenti sono di 3-4 casi ogni 100.000 abitanti. Nonostante la possibile instabilità legata ai piccoli numeri, la mortalità per melanoma, sulla base dei dati del Registro di Mortalità Regionale del periodo 1987-2005, sembra, soprattutto negli ultimi anni, in aumento soprattutto fra gli uomini (Figura 5). Questo dato, se confermato, risulterebbe di particolare rilevanza in quanto in contro tendenza rispetto alla stabilizzazione della mortalità osservata in anni recenti in Italia, e potrebbe indicare che la crescita dell'incidenza del melanoma è anche sostenuta da forme aggressive a prognosi infausta.

1.1.4 Prevalenza

La prevalenza indica il numero di pazienti affetti da una certa patologia presenti nella popolazione e risente sia della frequenza della malattia (incidenza), che della sua prognosi. Siccome l'incidenza del melanoma cutaneo è in aumento, e questo è a carico soprattutto delle forme sottili che hanno una prognosi molto buona, nella popolazione tendono ad accumularsi soggetti che hanno avuto nella loro storia clinica un'anamnesi positiva per melanoma cutaneo. Se consideriamo solo i casi diagnosticati entro 5 anni dal momento dell'osservazione, è stato stimato che in Italia ve ne siano oltre 24.000 (www-depdb.iarc.fr/globocan/globocan2002.htm) e che in Toscana il loro numero sia di oltre 3.000 (Tabella 1). Questo indicatore quantifica il carico, notevole e crescente, dei servizi di follow-up per il controllo dei pazienti che hanno avuto una diagnosi di melanoma cutaneo.

In conclusione, gli aspetti più rilevanti nell'epidemiologia del melanoma cutaneo nella regione Toscana sono:
- il notevole aumento dell'incidenza in accordo con quanto osservato nei paesi di tipo occidentale;
- l'aumento dell'incidenza a carico soprattutto delle forme sottili (≤ 1 mm), sostanzialmente melanomi a diffusione superficiale, a prognosi molto buona; fenomeno che non si è accompagnato tuttavia a una riduzione dei casi di melanoma "spesso", i cui tassi di incidenza sono stabili;
- l'incremento notevole della sopravvivenza nel tempo, legato alla rilevante quota di forme sottili a prognosi buona;
- la tendenza a un lieve incremento della mortalità; dato che necessita di un approfondimento.

2. DIAGNOSI

2.1 Diagnosi precoce

La strategia per la lotta al melanoma cutaneo si basa – oltre che sull'educazione della popolazione a ridurre un'eccessiva esposizione solare (prevenzione primaria) – sul miglioramento della diagnosi precoce (prevenzione secondaria).
Infatti, per le caratteristiche clinico-epidemiologiche del melanoma, uno screening rivolto a una determinata fascia di popolazione (identificata ad es. per età, sesso, caratteristiche fenotipiche) non sarebbe praticabile né probabilmente utile. Anche se più frequente nell'età media, il melanoma può infatti colpire tutto l'arco dell'età adulta e ovviamente entrambi i sessi (la sua comparsa in età prepubere è estremamente rara). Inoltre, benché siano stati ormai identificati alcuni importanti fattori di rischio (carnagione chiara, scarsa capacità di abbronzarsi, elevato numero di nevi melanocitici, presenza di nevi clinicamente atipici, familiarità), soltanto il 40% circa

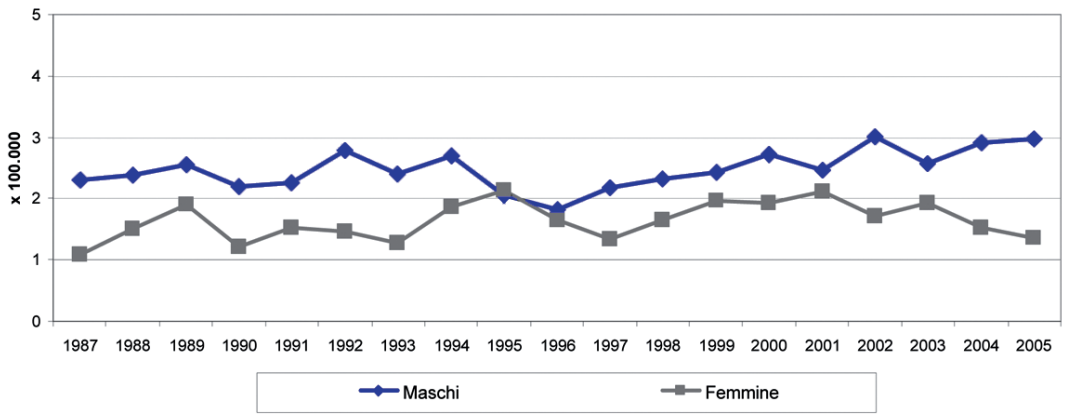


Figura 5 - Registro di Mortalità Regionale della Toscana. Melanoma cutaneo - Tassi standardizzati (pop. europea) di mortalità per sesso.

dei melanomi insorge nei soggetti che presentano tali condizioni. Esiste invece accordo a livello internazionale nell'efficacia preventiva di una strategia basata sull'educazione della popolazione a ridurre l'esposizione ai raggi solari, soprattutto in età giovanile, e a eseguire un autoesame cutaneo e sul coinvolgimento dei medici di medicina generale e degli specialisti dermatologi deputati alla diagnosi.
Negli ultimi anni nella regione Toscana è stata pertanto portata avanti una strategia di formazione degli operatori e di informazione della popolazione finalizzata alla diagnosi precoce del melanoma cutaneo. Le modalità operative di tale strategia, descritte in dettaglio nel IV Rapporto Annuale sugli Screening della regione Toscana [9], prevedono l'educazione della popolazione con l'invito all'esecuzione dell'autoesame cutaneo, poi un primo filtro sanitario costituito dal medico di medicina generale, che dunque invierà i casi sospetti agli ambulatori dermatologici dedicati all'esame delle neoformazioni cutanee sospette (vd. algoritmo 9.2). Questa modalità operativa è comunemente utilizzata in altre esperienze internazionali, ad esempio nel Regno Unito e in Australia [10-12].
Un miglioramento della diagnosi precoce può venire raggiunto dal versante educativo mediante campagne mirate alla sensibilizzazione della popolazione, del personale sanitario e di quello parasanitario e dal versante medico attraverso una migliore attività diagnostica caratterizzata da adeguati standard di accuratezza che riducano al minimo il rischio di falsi negativi e la quota di falsi positivi diagnostici [13].
Attualmente la creazione di una rete di ambulatori "dedicati" alla diagnosi precoce (presenti in ognuna delle Aziende Sanitarie della Regione Toscana), dove opera personale specificamente preparato e con attrezzatura idonea, costituisce la modalità più adeguata allo scopo.

2.2 Visita specialistica

Il medico di medicina generale, in occasione di una visita eseguita per altri motivi o a cui si rivolge il paziente che ha identificato una neoformazione pigmentata sospetta di essere un melanoma, dopo avere escluso i più comuni simulatori clinici del melanoma di natura benigna, seleziona i casi che necessitano di visita specialistica e li invia ai presidi ambulatoriali "dedicati" alla diagnosi precoce del melanoma, presenti in ognuna delle Aziende Sanitarie della Toscana.
È raccomandato che gli ambulatori dedicati alla diagnosi precoce del melanoma si attengano alle modalità ed alla scheda di refertazione riportate nel capitolo 9.3.

2.3 Esame diagnostico non invasivo mediante dermatoscopia (microscopia in epiluminescenza)

Questa metodica rappresenta un valido ausilio nella diagnosi delle neoformazioni pigmentate cutanee. Nel caso di dubbio diagnostico, l'esame dermoscopico consente di migliorare la capacità di diagnosi differenziale tra neoformazione pigmentata di natura melanocitaria e non melanocitaria e – nell'ambito delle neoformazioni melanocitarie – fra lesioni benigne e maligne [14].
In particolare, uno studio prospettico randomizzato controllato ha evidenziato che l'esame dermoscopico preoperatorio riduce la possibilità di falsi positivi all'escissione chirurgica, limitando così il rischio di asportare lesioni pigmentate definite sospette all'esame clinico, ma che risultano poi benigne all'esame istologico [15] (livello di evidenza 2).
Siccome l'accuratezza diagnostica della dermoscopia non raggiunge il 100%, è importante che la valutazione diagnostica finale derivi dall'integrazione delle caratteristiche dermoscopiche con quelle anamnestiche e cliniche (morfologia macroscopica della lesione) rilevate dall'osservatore. In particolare risulta importante la corretta valutazione del segno del "brutto anatroccolo" ("ugly duckling sign") secondo il quale deve essere considerato potenzialmente sospetto un "nevo" che appare diverso dagli altri nevi. Tale segno appare un'utile integrazione della regola dell'ABCDE basata sulla morfologia della lesione (A = Asimmetria; B = Bordi irregolari, C = Colore disomogeneo, D = Dimensioni > 6 mm, E = Evoluzione nel tempo), scarsamente sensibile nel caso di melanomi in fase iniziale. Siccome inoltre esistono melanomi "featureless", cioè che dal punto di vista dermoscopico non presentano caratteri di malignità identificabili con certezza, solo un esame integrato della lesione permetterà di evitare il rischio di falsi negativi [16]. È importante sottolineare che l'incremento di accuratezza diagnostica ottenuto con l'esame dermoscopico si ha soltanto nel caso di osservatori esperti.
Nel caso di lesioni clinicamente e/o dermoscopicamente sospette devono essere effettuate escissione chirurgica ed esame istologico. Il ricorso all'archiviazione digitale dell'immagine per il controllo nel tempo è da limitarsi a casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare la biopsia escissionale) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma). Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione [17, 18 www.eblue.org]. Non esistono attualmente evidenze che la cosiddetta "mappatura dei nevi", cioè l'archiviazione fotografica di aree corporee e/o l'archiviazione digitale mediante videodermatoscopio di alcune o tutte le formazioni neviche di un soggetto, risulti utile nel migliorare la diagnosi precoce rispetto alla visita di controllo tradizionale (visita clinica + eventuale esame dermatoscopico).

2.4 Biopsia escissionale

Viene effettuata biopsia escissionale in caso di lesioni sospette, cioè escissione in toto della neoformazione con un margine di tessuto sano non eccedente i 5 mm. In caso di sospetto di melanoma, o comunque di neoformazione cutanea non diagnosticabile con certezza, non devono essere effettuate asportazioni incomplete, diatermocoagulazione, laser-terapia, mentre si raccomanda l'asportazione mediante biopsia escissionale seguita da esame istologico per conferma diagnostica.
La biopsia incisionale è da sconsigliare di principio. Può tuttavia trovare indicazione in casi particolari: la sede sottoungueale, le grandi lentigo del volto, lesioni pigmentate genitali, il nevo melanocitico congenito gigante, le lesioni in sedi non facilmente raggiungibili come il meato auricolare e, comunque, quando un medico esperto non riesca a porre una diagnosi di certezza una volta esperite tutte le possibilità diagnostiche e l'exeresi completa comporti demolizioni non giustificabili in caso di lesione benigna.
Per quanto riguarda l'ampiezza di exeresi del melanoma primario si rimanda alla sezione 4.

3. ANATOMIA PATOLOGICA

3.1 Diagnosi istologica e immunoistochimica

La diagnosi dei tumori melanocitici può essere difficile, anche di fronte a frammenti tessutali di dimensioni adeguate, ben fissati e correttamente processati. Molti errori, infatti, derivano dal tentativo di effettuare una diagnosi su materiale di qualità subottimale.
I frammenti da inviare al laboratorio di istopatologia (per evitarne la distorsione) devono essere posti in contenitori di dimensioni idonee, contenenti un'adeguata quantità di fissativo ed opportunamente contrassegnati con i dati del paziente. Se le lesioni sono multiple, queste vanno poste in contenitori distinti, opportunamente contrassegnati. Il materiale di exeresi deve pervenire intatto al laboratorio, onde permettere una valutazione completa ed accurata dei caratteri morfologici della lesione. Il fissativo raccomandato è la formalina tamponata al 10%; la quantità idonea è 20 volte il volume del frammento da fissare. Il tempo di fissazione medio è di 24 ore; una riduzione di questo tempo può essere ottenuta tagliando il frammento in sezioni parallele, dopo alcune ore di prefissazione. I frammenti devono giungere accompagnati da un foglio di richiesta con i dati anagrafici del paziente, i dati clinici della lesione (dimensione, colore, margini, tempo di comparsa, velocità di crescita, ecc.) e la diagnosi clinica provvisoria. È sconsigliato l'utilizzo di liquidi fissativi alternativi[1], quali sostituti della formalina.
Biopsia escissionale: è il tipo di biopsia più idoneo per la valutazione di una lesione melanocitica, che va escissa *in toto* con una rima di tessuto normale. Si ottiene in genere una losanga cutanea, che deve essere misurata nelle sue tre dimensioni (lunghezza, larghezza, spessore); deve essere misurata anche la lesione (lunghezza, larghezza) e annotata la sua distanza dal margine chirurgico più vicino. La lesione va sezionata perpendicolarmente all'asse maggiore e inclusa nella sua totalità (inclusioni seriate) [19].
Biopsia escissionale della cicatrice: viene eseguita dopo la diagnosi istologica di melanoma per adeguare i margini di escissione. Se alla prima asportazione i margini erano risultati negativi, e macroscopicamente non si evidenziano lesioni pigmentate, è sufficiente un campionamento *random* della cicatrice (1 inclusione ogni 1-2 cm lineari). Se i margini erano risultati positivi, è opportuno eseguire inclusioni seriate.
Biopsia del linfonodo sentinella: si adotta il protocollo dell'EORTC Melanoma Group [20]. Ogni linfonodo va diviso in due metà, attraverso l'ilo e lungo l'asse maggiore, fissato in formalina 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 a un intervallo di 50 mm (sezioni 4-9); dopo successivi ulteriori intervalli di 50 mm vengono tagliate altre 3 triplette di sezioni (sezioni 10-12, 13-15, 16-18) e infine 2 sezioni dopo ulteriore intervallo di 50 mm (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 sono tenute di riserva per ulteriori studi [16].
Linfadenectomia: il tessuto adiposo contenente i linfonodi deve essere dissecato accuratamente per isolare i linfonodi, che devono essere contati e inclusi.

[1] Tali miscele fissative, generalmente a base alcolica, provocano alterazioni dalla "consueta" morfologia cellulare/tessutale, che si concretizzano in alterazioni della tingibilità tessutale, condensazione dei citoplasmi e modificazioni della struttura dei nuclei, con maggiore evidenza dei nucleoli. Inoltre determinano impossibilità di eseguire o comunque di fare sicuro affidamento sulle indagini immunoistochimiche. Tali alterazioni possono portare ad un'errata interpretazione dei reperti morfologici, specialmente nei casi di difficile inquadramento, quali ad esempio lesioni melanocitarie con caratteri di "atipia", e di conseguenza a un'errata diagnosi con possibili ricadute negative per il paziente, siano esse legate a una sovrastima che sottostima del rischio biologico del quadro patologico in essere.

3.1.1. Il referto istologico

Il referto istologico deve contenere tutte le informazioni diagnostiche e prognostiche utili alla gestione del paziente. In caso di melanoma, secondo le raccomandazioni del WHO, il referto deve specificare: tipo istologico di melanoma, presenza o assenza di ulcerazione, spessore sec. Breslow, livello di Clark, eventuale presenza di regressione, numero di mitosi per mm^2, stato dei margini, stato dei linfonodi (se esaminati), categorie TNM e stadiazione finale. L'evidenza di invasione vascolare e/o di (micro)satelliti deve essere segnalata. Possono essere inoltre riportati l'eventuale presenza e l'intensità dell'infiltrato infiammatorio reattivo e, nei melanomi di II livello, la fase di crescita.
In caso di positività, si raccomanda che il referto istologico del linfonodo sentinella contenga il pattern microanatomico delle metastasi (numero e localizzazione dei focolai neoplastici) e il diametro massimo del focus metastatico più grande [21].

3.2 Tecnica istopatologica

L'esame dopo inclusione in paraffina e colorazione con ematossilina-eosina è la procedura diagnostica standard.
L'esame intraoperatorio al congelatore è generalmente sconsigliato per la diagnosi di tutte le lesioni melanocitiche cutanee.
La citologia nella diagnosi di melanoma primitivo ha un ruolo del tutto secondario. Si possono ottenere preparati per apposizione in caso di melanomi ulcerati, centrifugati o thin-prep da liquido pleurico, peritoneale o cerebrospinale per la ricerca di cellule neoplastiche. L'agoaspirato può essere utilizzato nel caso di presenza di masse metastatiche in organi raggiungibili dall'ago.
L'istochimica può talora essere di ausilio alla diagnosi. La colorazione di Masson-Fontana può aiutare a identificare la melanina, la colorazione tricromica di Masson può aiutare la distinzione del derma papillare dal reticolare nella valutazione del livello di Clark.
L'immunoistochimica ha un ruolo importante nella diagnosi differenziale tra melanoma metastatico e metastasi da altri tumori (proteina S100, HMB45, MART-1, MiTF, ecc.). Questi anticorpi possono anche essere usati quale ausilio nell'identificazione delle micrometastasi nel linfonodo sentinella. L'HMB45 talora può aiutare nella diagnosi differenziale tra melanoma e nevo, ma sempre in subordine alla morfologia. Il Ki67 (Mib-1) può essere usato per valutare l'attività proliferativa di una lesione. La proteina S100 può essere utile nello studio dei margini. Il CD31 e l'anticorpo D240 possono essere utilizzati per aiutare nell'identificazione di invasione vascolare ematica e/o linfatica.

4. TRATTAMENTO DEL MELANOMA STADIO I-II

Il trattamento chirurgico rappresenta la terapia elettiva del melanoma primario (livello di evidenza C).
La procedura chirurgica prevede l'asportazione del melanoma cutaneo con un margine di tessuto sano circostante. È raccomandata una valutazione pre-operatoria clinica, ed eventualmente ecografica, della stazione linfonodale presumibilmente drenante, nonché dei tegumenti compresi tra questa e il tumore primario. Per molti anni si è discusso sull'opportunità o meno di effettuare la linfadenectomia regionale profilattica, tuttavia quattro trial prospettici randomizzati non hanno evidenziato un beneficio di questa procedura in termini di sopravvivenza [22-25]. Attualmente la problematica sembra superata con l'introduzione a fini stadiativo-prognostici della tecnica mini-invasiva della biopsia del linfonodo sentinella, che si è dimostrata altamente sensibile nell'identificare metastasi linfonodali clinicamente occulte [26, 27].

4.1 Ampiezza di escissione del melanoma primario

Viene raccomandata un'escissione a 5 mm dai margini per melanoma in situ (o comunque escissione completa con margini istologici liberi) [28].
Per melanomi invasivi di spessore < 2 mm è raccomandata asportazione a 1 cm dai margini; studi randomizzati non hanno evidenziato differenze significative tra asportazione a 1 cm dai margini e asportazioni più ampie in rapporto a recidive locali, metastasi a distanza, intervallo libero e sopravvivenza [29-33] (livello di evidenza 1).
Per melanomi di spessore compreso tra 2 e 4 mm sono indicati margini di escissione chirurgica di 2 cm [33]. Un recente studio randomizzato effettuato in Inghilterra ha confrontato l'asportazione a 1 o 3 cm dai margini per melanomi di spessore > 2 mm e ha evidenziato un numero significativamente più alto di metastasi loco-regionali nei casi di asportazione a 1 cm dai margini, senza tuttavia evidenziare differenze significative nella sopravvivenza globale tra i due tipi di trattamento [34] (livello di evidenza 1).

Per melanomi di spessore > 4 mm è generalmente indicata un'escissione almeno a 2 cm dai margini, 3 ove anatomicamente possibile [28, 35] (livello di evidenza 3).
L'exeresi si deve estendere in profondità fino alla fascia muscolare che, ove presente, viene conservata. È generalmente raccomandato effettuare intervento chirurgico allargato entro un mese dalla precedente biopsia escissionale, tuttavia uno studio recente non ha evidenziato differenze nella sopravvivenza e nel tasso di recidive per un intervallo di tempo fino a 3 mesi tra la biopsia escissionale del primario e l'intervento di allargamento [36].
L'ampiezza di exeresi può essere ridotta in relazione a sedi particolari di insorgenza del melanoma, quali il volto, in cui un'asportazione allargata determini esiti invalidanti dal punto di vista estetico e funzionale.
L'asportazione di melanomi del letto ungueale o della cute distale delle dita delle mani o dei piedi necessita disarticolazione della falange distale. Per melanomi a localizzazione prossimale delle dita o degli spazi interfalangei si procede ad amputazione qualora non sia possibile asportazione con adeguati margini di radicalità e ricostruzione con innesti o lembi [28].

4.2 Biopsia del linfonodo sentinella

Negli ultimi anni la biopsia del linfonodo sentinella (LS) ha assunto il ruolo di tecnica stadiativo-prognostica nel melanoma cutaneo, da applicare quando non vi sia evidenza all'esame clinico di linfoadenopatia regionale [37, 38].
L'accuratezza diagnostica della tecnica per identificare micrometastasi clinicamente occulte nei linfonodi regionali è stata dimostrata in numerosi studi, con una sensibilità di circa il 99% [26, 39-42].
Lo stato del LS è il fattore prognostico maggiormente significativo per il melanoma nei confronti di intervallo libero e sopravvivenza [43]. L'intervallo libero da malattia a 3 anni è di circa 85% per pazienti LS- e 50% per pazienti LS+; la sopravvivenza a tre anni è di circa 95% per pazienti LS- e 70% per pazienti LS+ [43-46].
Lo stato del LS è inserito nel nuovo sistema stadiativo dell'American Joint Committee for Cancer (AJCC) [47]. La sopravvivenza a 5 anni per pazienti con melanoma in stadio III varia dal 69% per pazienti con melanoma non ulcerato e un solo linfonodo sede di micrometastasi, al 13% per pazienti con melanoma ulcerato e 4 o più linfonodi sede di metastasi [47]. È inoltre dimostrata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra pazienti con un solo linfonodo positivo con micrometastasi (i.e. metastasi clinicamente occulte) (61%) e pazienti con un solo linfonodo positivo con macrometastasi (i.e linfonodo palpabile) (46%) [6].
Questa tecnica mini-invasiva permette di identificare i pazienti con micrometastasi linfonodali con maggior precisione rispetto alla linfadenectomia profilattica. Infatti il LS è esaminato più approfonditamente rispetto agli altri linfonodi, venendo effettuate sezioni seriate e indagini immunoistochimiche, che aumentano la sensibilità diagnostica [48, 49].
La percentuale di LS sede di metastasi occulte varia in rapporto allo spessore del melanoma. Il LS è positivo in circa il 10-15% dei casi di melanoma di spessore 1.01-2 mm, nel 30-35% dei casi di melanoma di spessore 2.01-4.0 mm, nel 40-55% dei casi di melanoma > 4 mm [45, 46, 50]. Sono riportati casi di LS positivo anche per melanomi < 1 mm di spessore (1.5-2% circa per melanomi < 0.75 mm, 5% circa per melanomi di spessore 0.75-1.0 mm) [51].
I risultati dello studio multicentrico prospettico randomizzato MSLT-1 hanno recentemente confermato che la tecnica è altamente sensibile, che lo stato del linfonodo sentinella nel melanoma è il fattore prognostico maggiormente significativo rispetto alla sopravvivenza all'analisi multivariata e che tra i pazienti con metastasi linfonodali la sopravvivenza a 5 anni è significativamente più alta per coloro che effettuano la linfadenectomia immediata dopo biopsia del linfonodo sentinella positiva, rispetto ai pazienti non stadiati con la biopsia del linfonodo sentinella che effettuano la linfadenectomia al momento della comparsa clinica di metastasi nel follow-up (72.3% vs 52.4%; p = 0.004) [37].

La biopsia del LS è pertanto indicata per melanomi di spessore ≥ 1 mm o inferiore se ulcerati o di livello ≥ IV (livello di evidenza 1).
La biopsia del LS dovrebbe essere effettuata entro 3 mesi dalla pregressa biopsia escissionale e non è indicata dopo ampie asportazioni del melanoma primario e ricostruzione con lembi. Qualora il LS risulti positivo all'esame istologico, è attualmente indicata linfadenectomia regionale radicale (vedi capitolo 5).
Per il successo della metodica è importante un approccio multidisciplinare e una stretta collaborazione tra medico nucleare, chirurgo e anatomo patologo. La metodica deve essere condotta da un team di specialisti che abbiano completato una curva di apprendimento di almeno 30 casi consecutivi con tasso di identificazione non inferiore al 90%. L'analisi sull'accuratezza della metodica del trial randomizzato MSLT-1 ha evidenziato che anche dopo una fase di apprendimento di 30 casi e di ulteriori 25 casi, l'accuratezza della metodica continua ad aumentare in base all'esperienza del centro [42] (livello di evidenza 1). Viene pertanto raccomandato che tale metodica sia effettuata in centri che garantiscano esperienza ed elevati standard qualitativi in ognuna delle sue fasi [52, 53].
Al fine di ottenere il più alto tasso di identificazione del LS e ridurre al minimo i falsi negativi, si raccomanda:
– linfoscintigrafia pre-operatoria con acquisizione di immagini statiche e dinamiche: serve per evidenziare il ba-

cino o i bacini linfonodali drenanti, il numero e la sede dei linfonodi sentinella, eventuali "interval nodes", che vengono tatuati sulla cute;
- colorazione vitale pre-operatoria: si eseguono iniezioni intradermiche peri-lesionali (Patent Bleu - 0.5-1 ml);
- impiego di sonda scintigrafica intra-operatoria: si esegue la ricerca intra-operatoria radio-guidata del/dei LS sì da asportare linfonodi eventualmente non colorati; inoltre, questo apparecchio consente di effettuare la biopsia con una minima incisione; viene raccomandato l'uso di collimatori ad alta risoluzione o a collimazione variabile;
- isolare il LS insieme al collettore linfatico afferente che dovrebbe risultare di colore blu;
- asportare tutti i linfonodi blu e quei linfonodi eventualmente non colorati che abbiano una radioattività > 10% rispetto al linfonodo più "caldo" o un rapporto linfonodo/fondo > 2:1;
- identificare e asportare eventuali "interval nodes".

Studi clinici valutano la possibilità di effettuare la biopsia del LS in casi particolari. Ad esempio in casi di asportazione del melanoma primario a più di 1 cm dai margini della lesione, casi di melanoma con regressione o < 1 mm di spessore (ma di livello inferiore al IV, non ulcerati). Attualmente particolare attenzione viene rivolta a melanomi < 1 mm di spessore di III livello, pertanto a crescita verticale e al subset di melanomi di spessore compreso tra 0.75-1 mm (indipendentemente dal livello) [51] e a casi di recidive locali isolate [54]. La segnalazione di casi di linfonodo sentinella positivo (nonché di progressioni linfonodali) per melanomi di spessore < 0.75 mm, lascia comunque aperta la possibilità di effettuare la metodica in tali situazioni su richiesta di paziente informato. La biopsia del linfonodo è stata anche proposta nei melanomi spitzoidi/tumori di Spitz atipici [55-57].
Si segnala l'importanza di effettuare la biopsia del LS anche per il corretto arruolamento dei pazienti in studi di terapie adiuvanti [58].

4.2.1 Linfoscintigafia per la ricerca del linfonodo sentinella

Preparazione del paziente: nessuna.

Precauzioni: non eseguire l'esame in presenza di infezione locale o franco processo infiammatorio.

Radiofarmaci e dosi: particelle colloidali di albumina umana marcata con il 99mTc-nanocoll. Si preparano multiple aliquote di circa 37MBq/ml. Dose: 0.6-1 mCi . Volume 0.6-1 ml .

Somministrazione e acquisizione: iniezione intradermica con ago di 25-27 G tangente alla superficie cutanea ad una distanza di 0.5-1 cm dal margine della lesione o della cicatrice. Il volume è sufficientemente piccolo da provocare un piccolo ponfo cutaneo.
Il numero di iniezioni (da due a otto) dipende dalle dimensioni e dalla sede della lesione o della cicatrice. L'iniezione avviene prossimalmente nei melanomi di piede e gamba, preferibilmente sia prossimalmente che distalmente in quelli di coscia e comunque radialmente in quelli con drenaggio ambiguo.
Acquisizione: Gammacamera a grande campo, collimatore ad alta risoluzione, acquisizione di immagini dinamiche per circa 20-30 minuti (se necessario fino a 45 min) dopo l'iniezione (20 sec/frame, matrice128x128). In assenza di migrazione dopo 10 minuti massaggiare la sede di iniezione o mobilizzare l'arto. La sede del/i linfonodo/i sentinella viene individuata e segnata con un marker sulla superficie cutanea.
Acquisizione di immagini statiche (300 sec, matrice 128x128 oppure 256x256) in proiezioni ortogonali e oblique. La localizzazione è facilitata dall'uso di una sorgente di 57Co o ^{99m}Tc.
Le immagini statiche possono essere ripetute fino a 18 ore (nel caso di double day), appena prima dell'intervento.
In relazione alla sede del melanoma, estrema attenzione deve essere posta nell'identificare eventuali linfonodi sentinella a livello delle regioni poplitea ed epitrocleare nonché nell'identificazione di "interval nodes" nella superficie cutanea compresa tra la lesione primaria ed il bacino linfonodale drenante.
L'esame può essere completato con conferma della sede del linfonodo sentinella mediante conteggio esterno con sonda per chirurgia radioguidata.

Fase intra-operatoria: la condizione ottimale prevede il medico nucleare in sala operatoria; in alternativa si raccomanda una stretta collaborazione fra medico nucleare e chirurgo. È raccomandato anche registrare su un'apposita scheda le conte linfonodali in vivo, ex vivo, nel campo operatorio residuo ed all'esterno.

4.3 Immunoterapia adiuvante

Nei melanomi stadio I-II non è indicato alcun trattamento adiuvante.
L'interferone-alfa (IFN) ha dato risultati controversi, variabili a seconda dello stadio della malattia, della dose

somministrata, del tempo di somministrazione e del sottogruppo di pazienti selezionato per gli studi. Il suo impiego in adiuvante, per i pazienti in stadio II, deve essere considerato inappropriato sulla base di un livello di evidenza di tipo 1 [59-65] e suscettibile di un impiego clinico nel singolo caso sulla base di un livello di evidenza di tipo 2 solo nella malattia in stadio pT4b.
Non esistono evidenze di beneficio in termini di sopravvivenza o sopravvivenza libera da progressione della vaccinoterapia. La biopsia del linfonodo sentinella è un importante criterio di selezione per l'ingresso dei pazienti in studi clinici controllati di immunoterapia adiuvante. Alcuni trial sono in corso.

5. TRATTAMENTO DEL MELANOMA STADIO III

5.1 Trattamento dei linfonodi regionali

La linfadenectomia radicale è la terapia di scelta nei casi di metastasi linfonodale regionale da melanoma in assenza di metastasi a distanza (livello di evidenza C).
I bacini linfonodali tributari da considerare per la linfoadenectomia sono rappresentati dai distretti cervicali, ascellari e inguino-crurali; altre sedi (epitrocleare, poplitea) risultano interessate solo occasionalmente. L'exeresi consiste nell'asportazione in blocco del tessuto cellulare-adiposo in cui sono immersi i vari gruppi linfonodali.
A seconda della sede interessata viene effettuata:

a) dissezione radicale o radicale modificata del collo comprendente i linfonodi dei livelli I-V, conservativa del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo spinale accessorio. La parotidectomia conservativa del nervo faciale viene generalmente associata alla linfadenectomia del collo in presenza di metastasi infraparotidee documentate [28, 66, 67];
b) linfadenectomia ascellare, comprendente i linfonodi dei 3 livelli ascellari [28, 66];
c) dissezione inguino-iliaco-otturatoria o dissezione inguinale superficiale e profonda (con esami strumentali e linfonodo di Cloquet negativi) [28, 66].

Attualmente gli stessi principi terapeutici si applicano anche dopo biopsia positiva del linfonodo sentinella. Alcuni trial sono in corso.

5.2 Trattamento di satellitosi / metastasi in transit

Il trattamento di scelta per recidive locali, satellitosi, metastasi in transit isolate, quando possibile una radicalità, è l'exeresi chirurgica con ampi margini di escissione (1-3 cm), sulla base di un'evidenza di tipo C [28, 68, 69].

5.2.1 Perfusione isolata di arto

La perfusione isolata di arto (ILP) può trovare indicazione in caso di metastasi in transit diffuse degli arti, senza evidenza di metastasi a distanza, non diversamente trattabili, sulla base di un'evidenza di tipo 3 [70]. In presenza di metastasi ai linfonodi regionali si associa la linfadenectomia regionale radicale. I risultati degli studi randomizzati e delle diverse casistiche (che utilizzano generalmente la stadiazione del M.D. Anderson Cancer Center [71]) non evidenziano tuttavia un impatto sulla sopravvivenza, in quanto la metodica non comporta una riduzione di incidenza delle metastasi sistemiche, ma un controllo locale della malattia con risposte obiettive che si attestano su valori del 52-60% [70, 72]. A scopo palliativo può essere indicata per migliorare la qualità della vita residua, particolarmente nei casi in cui si prospetti la necessità di interventi di amputazione dell'arto. La perfusione isolata di arto non è raccomandata in senso profilattico dopo asportazione di metastasi da melanoma degli arti (né come adiuvante dopo asportazione di melanoma primario "a rischio" > 1.5 mm) sulla base di un'evidenza di tipo 2 (1 per il primario) [70, 73].
Allo stato attuale il melphalan (L-PAM: L-phenylalanine mustard) è l'agente chemioterapico di scelta per il trattamento perfusionale [73] associato a ipertermia moderata o "alta" (L-PAM HILP) [74-77]. Nei casi di metastasi in transit a grossi noduli o estesamente diffusi a tutto l'arto e in caso di seconda perfusione il TNFα può essere associato nei trattamenti perfusionali degli arti inferiori (TNF-LPAM-ILP) per un risultato più completo e duraturo [78-80].
I trattamenti perfusionali in circolazione extracorporea sono procedure complesse, di alto livello specialistico, da eseguire in centri di riferimento dedicati. L'eleggibilità dei pazienti ai trattamenti si basa su accertamenti diagnostici mirati, spesso inseriti in protocolli clinici e terapeutici nazionali e internazionali.
Per realizzare le procedure è necessario disporre di sistemi di supporto per la conduzione della circolazione extracorporea connessi a dispositivi tecnologicamente avanzati per la produzione del calore e il monitoraggio delle temperature e di altri parametri fisici durante tutta la fase del trattamento perfusionale chemo-ipertermico

[75, 81]. I tempi chirurgici del trattamento riguardano la fase dell'isolamento vascolare, il clampaggio di tutti i vasi collaterali a livello dell'accesso vascolare prescelto, l'inserimento del circuito extracorporeo e alla fine del trattamento dopo scannulamento, il ripristino della circolazione dell'arto [82, 83].
Requisiti tecnici essenziali della metodica sono: a) estensione del trattamento a tutto il distretto regionale; b) nel protocollo con ipertermia "alta", regime ipertermico elevato (41-42°C) compatibile con i limiti fisiologici per tutta la fase attiva del trattamento (60 minuti); c) realizzare un sistema adiabatico che produca una distribuzione uniforme del calore in tutti i tessuti dell'arto; d) garantire un monitoraggio accurato delle temperature nel sistema arto-circuito che opera a livelli termici critici; e) mantenere livelli elevati di concentrazione di L-PAM durante la perfusione [84]. Gli accessi vascolari di prima scelta sono: ascellare per l'arto superiore, iliaco o femorale per l'arto inferiore.
I trattamenti per la loro complessità e invasività sono gravati da effetti tossici, per lo più reversibili.
La metodica ILP può essere ripetuta in caso di non risposta o ripresa di malattia, ma a condizione che sia eseguita con accesso vascolare diverso rispetto alla precedente perfusione.

5.2.2 Infusione antiblastica ipossica di arto

È una metodica alternativa alla ILP che consiste in un'infusione intra-arteriosa di chemioterapici in bolo unico, in condizione di ipossia dell'arto in cui il ritorno venoso è temporaneamente bloccato (20-30 minuti), in genere alla radice dell'arto, mediante una cuffia pneumatica [85].
La procedura è indicata nei casi di recidiva dopo trattamento perfusionale o in pazienti non eleggibili alla ILP perché giudicati, per età avanzata (oltre 75 anni) o per condizioni generali e/o locali, a rischio elevato.
La metodica può essere realizzata mediante approccio vascolare chirurgico o con posizionamento di cateteri vascolari per via percutanea che sono provvisti di cuffie gonfiabili occludenti il lume endovasale in modo da ottenere un isolamento vascolare secondo la tecnica dello stop-flow impiegata per neoplasie addominali o pelviche. L'infusione del chemioterapico ha una durata di 30 minuti. Il trattamento può essere eseguito in anestesia locoregionale. La tecnica risulta più semplice, meno rischiosa, ripetibile con cicli terapeutici mensili e più economica rispetto alla ILP, ma la sua efficacia deve essere tuttora valutata con studi clinici controllati.

5.3 Immunoterapia adiuvante

Gli studi clinici che hanno impiegato IFN a basse dosi e a dosi intermedie non hanno fatto osservare benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti affetti da melanoma in stadio III [60, 86, 87].
Una revisione recente [88], che ha raccolto gli studi randomizzati più importanti sull'impiego dell'IFN adiuvante sia a dosi basse che alte nel melanoma, ha concluso che non c'è beneficio nell'impiego di basse dosi di IFN né in intervallo libero da malattia né in sopravvivenza globale, mentre un vantaggio sull'intervallo libero da malattia si osserva con IFN ad alte dosi, a prezzo di una considerevole tossicità, che comunque risulta reversibile entro due settimane dalla sospensione del trattamento [59, 89-91].
Un'analisi complessiva degli studi di Kirkwood sull'IFN ad alte dosi [64, 92, 93] ha mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione per i pazienti trattati con IFN ad alte dosi, di circa il 10% a 5 anni, ma nessun chiaro beneficio in termini di sopravvivenza globale, rispetto al gruppo di pazienti assegnato random al braccio di osservazione o al trattamento con vaccino gangliosidico [94].
Vista l'assenza di evidenza di un beneficio clinico in termini di sopravvivenza (livello di evidenza 2) e l'elevata tossicità, l'IFN ad alte dosi non può essere considerato la terapia standard in adiuvante, ma da proporre, al di fuori di studi clinici controllati, in casi selezionati in base al giudizio del clinico. Per la complessità del trattamento con IFN ad alte dosi e la sua elevata tossicità, è consigliabile che i pazienti vengano trattati in centri di riferimento. Lo sviluppo di autoimmunità durante e dopo il trattamento con alte dosi di IFN è un importante fattore prognostico e predittivo e può aiutare a identificare i pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento [95]. Restano ancora da valutare i risultati di studi nazionali e internazionali appena conclusi o in corso, che hanno valutato diverse dosi, modalità di somministrazione, durata di trattamento e testato nuove formulazioni di IFN (peg-IFN).

6. TRATTAMENTO DEL MELANOMA STADIO IV

6.1 Terapia chirurgica

La chirurgia può essere indicata su base individuale quando è possibile raggiungere la rimozione completa di metastasi a distanza insorte in ambito cutaneo, o in presenza di metastasi viscerali uniche asportabili radicalmente [96-98] (livello di evidenza 3).

6.2 Terapia medica

Una terapia sistemica è indicata in caso di malattia metastatica non operabile sulla base di un'evidenza di tipo R. Fino ad oggi, nessun regime terapeutico si è dimostrato più efficace della monochemioterapia in termini di sopravvivenza globale, anche se polichemioterapia e soprattutto biochemioterapia (vedi più avanti) possono avere un vantaggio in termini di percentuale di risposte.
Tuttavia i risultati ottenibili nella malattia metastatica con gli agenti terapeutici attualmente a nostra disposizione sono complessivamente limitati, pertanto è indicato anche l'arruolamento dei pazienti nell'ambito di studi clinici controllati.

6.2.1 Monochemioterapia

La dacarbazina (DTIC) è il farmaco fino ad oggi singolarmente più impiegato. Questo agente alchilante è in grado di indurre risposte nel 6-10% dei casi; tali risposte sono raramente complete (3%) e per lo più di breve durata (2-6 mesi). Le sedi più responsive sono i tessuti molli (cute, sottocute e linfonodi) e i polmoni, mentre del tutto infrequenti sono le regressioni di metastasi epatiche, ossee e cerebrali. Gli altri farmaci considerati attivi nel melanoma sono nitrosouree, cisplatino (CDDP), alcaloidi della vinca, taxani, temozolomide (profarmaco di DTIC che può essere somministrato per via orale e diffonde anche nel SNC; ha fatto osservare una percentuale di risposte simile a quella ottenuta con DTIC in uno studio randomizzato) [99], fotoemustine (farmaco disponibile solo in Europa, che diffonde anche nel SNC; in un recente studio randomizzato ha dato risposte nel 15.5% vs. 6.8% di DTIC, con ritardo nella comparsa di metastasi cerebrali rispetto al braccio trattato con DTIC - mediana: 22.7 vs. 7.2 mesi, pur non dimostrando vantaggi significativi in termini di sopravvivenza) [100].
Il trattamento perfusionale intraepatico con fotoemustine [101] si è rivelato promettente, per quanto ancora sperimentale, nel caso di metastasi epatiche isolate da melanoma dell'occhio.

6.2.2 Polichemioterapia

I regimi polichemioterapici, tra i più usati il CVD (CDDP + vindesina + DTIC) o una combinazione di CDDP e DTIC, fanno osservare una percentuale di risposte compresa tra il 20 e il 45% e una durata mediana inferiore a 6 mesi [102]. Per quanto sia preferibile inserire i pazienti affetti da melanoma metastatico in studi clinici controllati, la scelta tra mono e polichemioterapia è applicabile sulla base di una scelta clinica individuale con evidenza di tipo R, poiché non ci sono dati che supportino un vantaggio in termini di sopravvivenza in relazione al tipo di trattamento. Infatti combinare il DTIC con altri farmaci chemioterapici attivi o con immunoterapici non migliora la sopravvivenza in misura clinicamente significativa e può aumentare la tossicità rispetto al DTIC da solo in mono-somministrazione (850-1000 mg/m^2) ogni 3 settimane [103]. La polichemioterapia è indicata in pazienti con alto tumor load che per le loro condizioni cliniche non possono tollerare la biochemioterapia. La chemioterapia ad alte dosi resta un approccio sperimentale in quanto non ha fatto osservare percentuali significative di remissioni complete durature.

6.2.3 Immunoterapia

Interferone e interleuchina-2 sono i composti più utilizzati nell'immunoterapia del melanoma metastatico. L'IFN ricombinante dà il 12-18% di risposte con dosi variabili tra 3 e 18 milioni di unità s.c. tre volte alla settimana. A questi dosaggi, le risposte in sedi viscerali sono rare. Risposte sulla base dell'attivazione dell'immunità sono state documentate recentemente quando il farmaco è stato impiegato ad alte dosi in fase neoadiuvante [104]. Interleuchina-2 ricombinante (IL-2) dà il 15-20% di risposte a dosi comprese tra 8 e 18 milioni di UI, totale o mq. È somministrata per via sottocutanea o, più spesso, tramite i.c. [105, 106]. L'IL-2 ad alte dosi ha indotto una percentuale di risposte complete del 7%, di cui il 4% a lungo termine, a prezzo di una notevole tossicità [107]. Sebbene la combinazione di IFN e IL-2 si sia dimostrata sinergistica in vitro, i risultati in clinica sono stati deludenti [108].

6.2.4 Chemio-immunoterapia (biochemioterapia)

Il regime di biochemioterapia con DTIC, CDDP e IL-2 è in grado di indurre il 60% di risposte obiettive, con il 23% di risposte complete di cui la metà sono di lunga durata, a prezzo di una notevole tossicità sistemica che ne controindica l'impiego in tutti i pazienti. Per questo motivo sono stati formulati regimi di polichemioterapia con dosi basse di interferone e interleuchina-2, somministrabili in regime di day-hospital, che danno percentuali di risposte obiettive tra il 30-50% ma non hanno fatto osservare percentuali accettabili di pazienti lungo-sopravvi-

venti [109, 110]. Al momento la biochemioterapia è indicata in pazienti giovani con metastasi polmonari o dei tessuti molli, coadiuvata eventualmente dalla chirurgia delle lesioni residue.

6.2.5 Chemioterapia e tamoxifene

L'impiego del tamoxifene non è raccomandato, secondo un livello di evidenza di tipo 2, dato che la maggior parte dei dati disponibili da studi prospettici randomizzati non ha dimostrato alcun vantaggio aggiungendo il tamoxifene al regime CVD, al DTIC o a combinazioni di DTIC+CDDP in pazienti con malattia resistente al CDDP [111-115].

6.2.6 Terapia genica e vaccini

Vaccini e terapia genica dovrebbero essere raccomandati come strettamente sperimentali [116].

In definitiva, i regimi di terapia medica delle metastasi da melanoma possono essere così schematizzati:

A. Monochemioterapia

FOTEMUSTINA (100 mg/m^2 e.v./sett x 3 sett consecutive, seguite da un intervallo di 5 settimane → se risposta o malattia stabile prosecuzione allo stesso dosaggio ogni 21 giorni): da considerare attualmente il farmaco di riferimento in monoterapia [100].
DTIC (1000 mg/m^2 e.v. giorno 1 ogni 21): da considerare come alternativa nei pazienti anziani, dato il maggior rischio di piastrinopenie gravi associato al trattamento con fotoemustine in questi pazienti.

B. Biochemioterapia o polichemioterapia

Nelle situazioni cliniche in cui è ragionevole aspirare a una risposta clinica duratura (PS 0, LDH nella norma, < 3 siti metastatici, assenza di metastasi cerebrali); per ridurre la massa tumorale in pazienti selezionati.

CDDP 75 mg/m^2, DTIC 800 mg/m^2 e.v. g1, IL-2 4.5 MUI s.c./die giorni 3, 4, 5 e giorni 8-12, IFN 3 MUI s.c. a giorni alterni dal giorno 3 ogni 21 giorni (somministrabile in regime di day-hospital).

Oppure:
CVD (cisplatino / vindesina / dacarbazina)

Vindesina	2.5 mg/m^2 e.v. diretta	(giorno 1)
Cisplatino	30 mg/m^2 e.v.	(giorni 1-3)
Dacarbazina	250 mg/m^2 e.v.	(giorni 1-3)

Oppure:
CVD secondo Legha [117] (somministrabile in regime di ricovero).

6.3 Radioterapia

La radioterapia nel melanoma ha indicazioni limitate, solo su base individuale come trattamento palliativo per i casi di compressione midollare, metastasi ossee, cerebrali, polmonari e linfonodali, nonché dopo chirurgia per metastasi cerebrali e a scopo palliativo per il controllo del dolore [118-125].
Dati radiobiologici e clinici non supportano tuttavia completamente il concetto di radioresistenza del melanoma [126-129]. La radiosensibilità intrinseca appare eterogenea, pur se entro l'intervallo di valori osservato per la maggior parte delle linee cellulari di tumori solidi. Il melanoma può rispondere alla radioterapia usando diversi frazionamenti e intervalli di dose. Le cellule di melanoma hanno la capacità di riparare con efficienza sia ai danni subletali che potenzialmente letali da radioterapia [130-132]; questi dati radiobiologici e i dati clinici sono in accordo con l'osservazione che elevate dosi/frazione possono ottenere un maggior numero di risposte complete [127], ma uno studio randomizzato che confrontava alte (8 Gy x 4) verso basse (2.5 Gy x 20) dosi/frazione ha dimostrato un'analoga percentuale di risposte (range 27-72%; controllo locale a 2 anni: 48-82%) [129]. Entrambi gli schemi di frazionamento possono quindi essere considerati come opzioni sulla base di un livello di evidenza di tipo 2 [119, 121, 129]. L'aspettativa di vita del paziente, la sua qualità di vita o la possibilità di comparsa di effetti collaterali a lungo termine possono orientare verso la scelta del regime di trattamento radioterapico, che può essere indicato su base individuale.

7. FOLLOW-UP

Attualmente non esistono indicazioni univoche dalla letteratura sullo schema di follow-up per il melanoma cutaneo, per quanto riguarda la frequenza dei controlli clinici, il tipo e la frequenza delle indagini strumentali eventualmente utilizzate [133-137]. Non vi sono evidenze che permettono di trarre conclusioni definitive tra follow-up più o meno intensivi sulla base di un confronto fra l'effettivo beneficio clinico (diagnosi precoce di recidiva o vantaggio in sopravvivenza) ottenuto dall'una o dall'altra strategia. Tuttavia, una recente analisi prospettica su un'ampia casistica, sembra documentare un potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza globale associato all'individuazione precoce di recidiva, evidenziando il ruolo dell'ecografia linfonodale per la diagnosi precoce di metastasi ai linfonodi regionali [133]. È riportato anche un possibile impatto sulla sopravvivenza a seguito di trattamento chirurgico precoce di metastasi viscerali uniche [96-98]. Attualmente sappiamo che nei pazienti con linfonodo sentinella negativo è fattore prognostico altamente significativo lo spessore della lesione primaria, con una percentuale di progressione molto bassa per melanomi sottili ≤ 1 mm di spessore (5-10%), che aumenta progressivamente con l'aumentare dello spessore della lesione (60-70% per melanomi di spessore > 4 mm). La probabilità di sviluppare una metastasi per melanomi in stadio I-II decresce durante i primi 5 anni, dopo di che si stabilizza a valori bassi [133]. Sulla base di questi dati il follow-up del melanoma può essere differenziato in rapporto allo spessore della lesione e al tempo trascorso dall'escissione.
Tenuto presente che il melanoma cutaneo diffonde di preferenza per via linfatica, dovrà essere valutato con estrema cura lo stato delle stazioni linfonodali drenanti il sito di insorgenza, il tegumento tra sede di insorgenza e stazione drenante per la ricerca di eventuali metastasi in transit e tutto l'ambito cutaneo per l'identificazione di un eventuale secondo melanoma primario. Le localizzazioni metastatiche viscerali, per via ematica, sono prevalenti nel parenchima polmonare, epatico, cerebrale e, tipicamente, l'ambito sottocutaneo. Per melanomi in situ può essere effettuato un controllo clinico ogni 6-12 mesi. Per melanomi invasivi di spessore ≤ 1 mm, può essere effettuato un controllo clinico ogni 4-6 mesi per i primi cinque anni, ogni 6-12 mesi da 5 a 10 anni. Per melanomi di spessore > 1 mm può essere effettuato controllo clinico ogni 3 mesi, Rx torace, ecografia epatica ed eventualmente linfonodale ogni 12 mesi per i primi 5 anni; controllo clinico ogni 6 mesi da 5 a 10 anni. Indagini strumentali che espongono a una maggiore dose di radiazioni, più sofisticate e costose, sono generalmente riservate a pazienti sintomatici o a pazienti particolarmente a rischio [133, 138, 139]. La possibilità che un paziente affetto da melanoma possa presentare un secondo melanoma primario (3-5% dei casi) e la descrizione di progressioni anche dopo 10 anni dall'asportazione della lesione primaria fa consigliare un follow-up clinico prolungato [140, 141].

8. BIBLIOGRAFIA

1. Diepgen TL, Mahler V: *The epidemiology of skin cancer.* Br J Dermatol 2002; 146 (Suppl 61): 1-6.
2. De Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM: *Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia*. Int J Cancer 2003; 107: 119-26.
3. Crocetti E, Carli P, Miccinesi G: *Melanoma incidence in central Italy will go on increasing also in the near future: a registry-based, age-period-cohort analysis*. Eur J Cancer Prev 2007; 16: 50-4.
4. Thompson JF, Scolyer RA, Keffrd RF: *Cutaneous melanoma*. Lancet 2005; 365: 687-701.
5. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F: *Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off?* Mel Res 2004; 14: 301-9.
6. 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: 3622-34.
7. Crocetti E, Carli P: *Only superficial spreading melanoma is causing the melanoma epidemics?* Eur J Epidemiol 2004; 19: 91-2.
8. Crocetti E, Carli P: *Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and dermographic correlates of melanoma thickness*. Eur J dermatol 2003; 13: 72-5.
9. Carli P, Pattarino E, Crocetti E, Giannotti B: *Strategia per il miglioramento della diagnosi precoce del melanoma cutaneo in Toscana*. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M (a cura di): *I programmi d screening della regione Toscana: quarto rapporto annuale*. 2003; 88-95.
10. MacKie RM, Hole D: *Audit of public education to encourage earlier detection of malignant melanoma.* Br Med J 1992; 304: 1012-5.
11. Gibbon KL: *Pigmented lesion clinics: are they a waste of resource?* Clin Exp Dermatol 1998; 23: 3-8.
12. Aitken JF, Janda M, Elwod M, et al: *Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program*. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 105-14.
13. Carli P, De Giorgi V, Giannotti B, et al: *Relationship between cause of referral and diagnostic outcome in pigmented lesion clinics aimed to melanoma screening: a multicenter survey of the Italian Multidisciplinary group on Melanoma (GIPMe)*. Melanoma Research 2003; 13: 207-11.
14. Stolz W, Riemann A, Cognetta AB, et al: *ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of melanoma.* Eur J Dermatol 1994; 4: 521-7.
15. Carli P, De Giogi V, Chiarugi A, et al: *Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study*. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 683-9.

16. Carli P, De Giorgi V, Giannotti B: *Dermoscopy and early diagnosis of melanoma. The light and the dark*. Arch Dermatol 2001; 137: 1641-4.
17. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W: *Long-term dermoscopic follow-up of melanocyitc naevi: clinical outcome and patient compliance*. Br J Dermatol 2003; 149: 79-86.
18. Carli P, De Giorgi V, Giannotti B: *Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: is this really an advisable procedure?* J Am Acad Dermatol 2002; 47: 55-9.
19. Andreola S, Andrion A, Arbustini E, et al: FISAPEC: *Manuale delle procedure tecniche per l'esame macroscopico ed il campionamento dei pezzi chirurgici*. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori 1994; 121-3.
20. Cook MG, Green MA, Anderson B, et al: *The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma*. J Pathol 2003; 200: 314-9.
21. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG: *The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement.* J Clin Oncol 2004; 22: 3345-9.
22. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al: *Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities*. Cancer 1982; 49: 2420-30.
23. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, et al: *A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results*. Cancer 1978; 41: 948-56.
24. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al: *Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age or younger*. Ann Surg 1996; 224: 255-63; discussion 263-6.
25. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al: *Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO Melanoma Programme*. Lancet 1998; 351: 793-6.
26. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al: *Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group*. Ann Surg 1999; 230: 453-65.
27. McMasters KL, Reintgen DS, Ross MI, et al: *Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement*. J Clin Oncol 2001; 19: 2851-5.
28. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ: *Current therapy of cutaneous melanoma*. Plast Reconstr Surg 2000; 105: 1774-99.
29. Veronesi U, Cascinelli N: *Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma*. Arch Surg 1991; 126: 438-41.
30. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al: *Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm*. N Engl J Med 1988; 318: 1159-62.
31. 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: 1495-501.
32. 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: 101-8.
33. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al: *Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-istitutional randomized surgical trial.* Ann Surg 1993; 218: 262-7.
34. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al: *Excision margins in high-risk malignant melanoma*. N Engl J Med 2004; 350: 757-66.
35. Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al: *Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma*. Ann Surg Oncol 1998; 5: 322-8.
36. McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR: *The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival*. Br J Dermatol 2002; 147: 48-54.
37. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med 2006; 355: 1307-17.
38. Balch CM, Cascinelli N: *Sentinel node biopsy in melanoma*. N Engl J Med 2006; 355: 1370-1.
39. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch Surg 1992; 127: 392-9.
40. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al: *The orderly progression of melanoma nodal metastases*. Ann Surg 1994; 220: 759-67.
41. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch MJ, et al: *Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes*. Melanoma Res 1995; 5: 255-60.
42. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al and the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group: *Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial.* Ann Surg 2005; 242: 302-11.
43. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al: *Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients*. J Clin Oncol 1999; 17: 976-83.
44. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB: *Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years*. Ann Surg Oncol 2003; 10: 681-8.
45. Nowecki ZI, Rutkowski P, Guttmejer AN, Ruka W: *Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinical negative regional lymph nodes - one institution's experience*. Mel Res 2003; 13: 35-43.
46. Borgognoni L, Urso C, Vaggelli L, Brandani P, Gerlini G, Reali UM: *Sentinel node biopsy procedures with an analysis of recurrence patterns and prognosis in melanoma patients: technical advantages using computer-assisted gamma probe with adjustable collimation*. Melanoma Res 2004; 14: 311-9.
47. 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: 3635-48.
48. Baisden BL, Askin FB, Lange JR, Westra WH: *HMB-45 immunohistochemical staining of sentinel lymph nodes: a specific method for enhancing detection of micrometastases in patients with melanoma*. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1140-6.

49. Vaggelli L, Castagnoli A, Borgognoni L, Urso C, Matteini M, Cesco P: *Radioisotopic lymphatic mapping of the sentinel node in melanoma: importance of immunohistochemistry*. Tumori 2000; 86: 346-8.
50. Carlson GW, Murray DR, Hestley A, Staley CA, Lyles RH, Cohen C: *Sentinel lymph node mapping for thick (≥ 4mm) melanoma: should we be doing it?* Ann Surg Oncol 2003; 10: 408-15:
51. Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA: *Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma*. Arch Dermatol 2003; 139: 617-21.
52. Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, et al: *U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma*. Br J Dermatol 2002; 146: 7-17.
53. ESMO: *ESMO minimal clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma*. Ann Oncol 2005; 16 (Suppl 1): i66-8.
54. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL: *Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in transit recurrent melanoma?* Ann Surg 2003; 238: 743-7.
55. Lohmann CM, Coit DG, Brady MS, et al: *Sentinel lymph node biopsy in patients with diagnostically controversial spitzoid tumors*. Am J Surg Pathol 2002; 26: 47-55.
56. Su LD, Fullen DR, Sondak VK, et al: *Sentinel lymph node biopsy for patients with problematic melanocytic lesions. A report on 18 patients*. Cancer 2003; 97: 499-507.
57. Urso C, Borgognoni L, Saieva C, et al: *Sentinel lymph node biopsy in patients with "atypical Spitz tumors". A report on 12 cases*. Hum Pathol 2006; 37: 816-23.
58. Eggermont AMM: *Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping*. Recent Results Cancer Res 2000; 157: 178-89.
59. Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N: *Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma*. Cancer 2006; 106: 1431-42.
60. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A: *Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial*. Lancet 2001; 358: 866-9.
61. Nathanson L: *Interferon adjuvant therapy of melanoma*. Cancer 1996; 78: 944-7.
62. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al: *Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma*. J Clini Oncol 1995; 13: 2776-83.
63. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al: *Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma*. Lancet 1998; 351: 1905-10.
64. 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.
65. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al: *Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group*. J Clin Oncol 1998; 16: 1425-9.
66. Karakousis CP: *Therapeutic node dissections in malignant melanoma*. Ann Surg Oncol 1998; 5: 473-82.
67. O'Brien CJ, Peterson-Schaefer K, Ruark D, et al: *Radical, modified and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma*. Head Neck 1995; 17: 232-41.
68. Urist MM: *The role of surgery in the management of advanced melanoma*. In: Rumke Ph (ed): *Therapy of advanced melanoma. Pigment cell*. Basel, Karger, 1990; 1-13.
69. Coit D, Wallak M, Balch C: *Society of surgical oncology practice guidelines: melanoma surgical practice guidelines.* Oncology 1997; 11: 1317-23.
70. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Coevorden F, Kroon BB: *Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use?* Ann Surg Oncol 2004; 11: 837-45.
71. Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, et al: *Limb recurrence-free interval and survival in patients with recurrent melanoma of the extremities treated with normothermic isolated perfusion*. J Am Coll Surg 1994; 178: 564-72.
72. Fraker DL: *Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs*. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds): *Cutaneous melanoma*, 3rd ed. St Louis, Quality Medical Publishing, 1998; 281-300.
73. Lens MB, Dawes M: *Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials.* Lancet Oncol 2003; 4: 359-64.
74. Stehlin JS Jr: *Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities*. Surg Gynecol Obstet 1969; 129: 305-8.
75. Pace M, Millanta L, Polignano M, Gattai R, Macera Mascitelli E: *Optimal procedure for thermal delivery in hyperthermic/chemotherapeutic treatments in the isolated perfusion of the the limbs*. J Exp Clin Cancer Res 2005; 24: 35-42.
76. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al: *Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies*. Cancer 1967; 20: 1351-81.
77. Knorr C, Meyer T, Janssen T, Goehl J, Hohenberger W: *Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) in malignant melanoma. Experience with 101 patients*. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 224-7.
78. Fraker D, Alexander H, Ross M, et al: *A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumor necrosis factor (TNF) plus interferon gamma*. Ann Surg Oncol 2002; S8.
79. Eggermont AM, Brunstein F, Grunhagen D, ten Hagen TL: *Regional treatment of metastasis: role of regional perfusion. State of the art isolated limb perfusion for limb salvage*. Ann Oncol 2004; 15 (Suppl 4): 107-12.
80. Grunhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM: *Isolated limb perfusion for melanoma patients-a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha*. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 371-80.
81. Gattai R, Macera Mascitelli M, Millanta L, et al: *Computerization and electronic integration in the optimization of biomedical system for the hyperthermic antiblastic perfusion in extracorporeal circulation*. IBy-Pass 2003; XV: 2043-6.
82. Pace M: *Optimization of the vascular isolation in isolated regional perfusion of the limbs*. Reg Cancer Treat 1990; 3: 90-7.
83. De Simone M, Vaira M: *Hyperthermic isolated limb perfusion.* In: Baronzio GF, Gramaglia A (eds): *Locoregional radiofrequency-perfusional and whole-body hyperthermia in cancer treatment: new clinical aspects*. Berlin, Springer & Verlag, 2006; 1-10.

84. Pace M, Galli A, Bellacci A: *True hyperthermia plus double Melphalan bolus in the isolated perfusion for stage III lower limb melanoma. A pilot study*. Reg Cancer Treat 1994; 9: 1-7.
85. 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: 238-47.
86. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al: *Adjuvant interferon in high-risk melanoma the AIM HIGH Study - United Kingdom Coordinating Committee on Cancer research Randomized study of Adjuvant Low-Dose Extended-Duration Interferon Alfa-2a in High-Risk Resected Malignant Melanoma*. J Clin Oncol 2004; 22: 53-61.
87. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, et al: *Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial*. Lancet 2005; 366: 1189-96.
88. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suciu S: *Does adjuvant inteferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomized trials*. Canc Treat Rev 2003; 29: 241-52.
89. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, et al: *Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study*. J Clin Oncol 1996; 14: 2666-73.
90. Ravaud A, Bedane C, Geoffrois L, Lesimple T, Delaunay M: *Toxicity and feasibility of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in patients with melanoma in clinical oncologic practice*. Br J Cancer 1999; 80: 1767-9.
91. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, et al: *Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy*. J Clin Oncol 2002; 20: 3703-18.
92. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al: *High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial 1690/S9111/C9190*. J Clin Oncol 2000; 18: 2444-58.
93. 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; 19: 2370-80.
94. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group: *A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma*. Clin Cancer Res 2004; 10: 1670-7.
95. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al: *Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon*. N Engl J Med 2006; 354: 709-18.
96. Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al: *Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted?* Br J Cancer 2000; 83: 569-72.
97. Essner R: *Surgical treatment of malignant melanoma*. Surg Clin North Am 2003; 83: 109-56.
98. Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL: *Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma*. Arch Surg 2004; 139: 966-77.
99. 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: 158-66. Erratum in: J Clin Oncol 2000; 18: 2351.
100. 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: 1118-25.
101. Peters S, Voelter V, Zografos L, et al: *Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients*. Ann Oncol 2006; 17: 578-83.
102. Luikart SD, Kennealey GT, Kirkwood JM: *Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma*. J Clin Oncol 1984; 2: 164-8.
103. Eggermont AM, Kirkwood JM: *Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years?* Eur J Cancer 2004; 40: 1825-36.
104. Kirkwood JM: *Buiding upon the standard of care in ajuvant therapy of high-risk melanoma*. J Clin Oncol 2005; 23: 8559-63.
105. Keilholz U, Conradt C, Legha SS, et al: *Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis of 631 patients*. J Clin Oncol 1998; 16: 2921-9.
106. Kirkwood JM: *Melanoma.* In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Biologic therapy of cancer*, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1995; 388-411.
107. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA: *High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update*. Cancer J Sci Am 2000; 6 (Suppl 1): S11-4.
108. Atzpodien J, Shimazaki C, Wisniewski D, et al: *Interleukin-2 und interferon-a in der adoptiven Immunotherapie des Plasmozytoms: ein experimentelles Model*. In: Lutz D, Heinz R, Nowotny H, et al (eds): *Leukaemien und Lymphome*. Munchen-Wien-Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1988; 211-2.
109. Dorval T, Negrier S, Chevreau C, et al: *Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon-alpha-2a in patients with metastatic melanoma: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Multicenter, parallel study*. Cancer 1999; 85: 1060-6.
110. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al: *Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b*. J Clin Oncol 1999; 17: 968-75.
111. Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM: *A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma*. Cancer 1999; 85: 1979-84.
112. Cocconi C, Bella M, Calabresi F, et al: *Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen*. N Engl J Med 1992; 327: 516-23.
113. Margolin KA, Liu PY, Flaherty LE, et al: *Phase II study of carmustine, dacarbazine, cisplatin, and tamoxifen in advanced melanoma: a Southwest Oncology Group study*. J Clin Oncol 1998; 16: 664-9.
114. Mc Clay CE, Mc Clay CM: *Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma*. Semin Oncol 1996; 23: 744-53.
115. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, et al: *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of car-*

mustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1996; 14: 2083-90.
116. Rosenberg SA: *Progress in human tumour immunology and immunotherapy*. Nature 2001; 411: 380-4.
117. Legha SS, Ring S, Bedikien A, et al: *Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha*. Ann Oncol 1996; 7: 827-35.
118. Buchsbaum JC, Suh Jh, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH: *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: 2265-72.
119. Cooper JS: *The evolution of the role of radiation therapy in the management of mucocutaneous malignant melanoma*. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 849-62.
120. Ewend MG, Carey LA, Brem H: *Treatment of melanoma metastases in the brain*. Semin Surg Oncol 1996; 12: 429-35.
121. Geara FB, Ang KK: *Radiation therapy for malignant melanoma*. Surg Clin North Am 1996; 76: 1383-98.
122. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al: *Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primari therapeutic optino*. J Neurosurg 2002; 97: 515-24.
123. Jenrette JM: *Malignant melanoma: the role of radiation therapy revisited*. Semin Oncol 1996; 23: 759-62.
124. Storper IS, Lee SP, Abemayor E, Juillard G: *The role of radiation therapy in the treatment of head and neck cutaneous melanoma.* Am J Otolaryngol 1993; 14: 426-31.
125. Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al: *Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma*. Cancer 2003; 97: 1789-96.
126. Overgaard J, Gonzalez GD, Hulshof MC, et al: *Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. European Society for Hyperthermic Oncology*. Lancet 1995; 345: 540-3.
127. Perchel RE: *Radiobiology and radiation treatment of malignant melanoma: a review*. Radiat Oncol Invest 1994; 1: 249-60.
128. Rounsaville MC, Cantril ST, Fontanesi J, Vaeth JM, Green JP: *Radiotherapy in the management of cutaneous melanoma: effect of time, dose, and fractionation*. Front Radiat Ther Oncol 1988; 22: 62-78.
129. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al: *Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32.
130. Konefal JB, Emami B, Pilepich MV: *Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma*. Cancer 1988; 61: 243-26.
131. Overgaard J, von der Maase, Overgaard M: *A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 1837-9.
132. Rofstad EK: *Fractionation sensitivity (alpha/beta ratio) of human melanoma xenografts*. Radiother Oncol 1994; 33: 133-8.
133. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, et al: *Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy*. J Clin Oncol 2003; 21: 520-9.
134. Dummer R, Bosch U, Panizzon R, et al: *Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma.* Dermatology 2001; 203: 75-80.
135. 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: 2252-8.
136. Bafounta ML, Beauchet A, Poisson-Salomon AS, Saiag P: *Impact of French consensus conference concerning the follow-up of patients surgically treated for stage I melanoma among French dermatologists and oncologists*. Ann Dermatol Venereol 1999; 126: 795-800.
137. Orfanos CE, Jung EG, Rassner G, et al: *Position and reccommendations of the Malignant Melanoma Committee of the German Society of Dermatology on diagnosis, treatment and after-care of malignant melanoma of the skin*. Hautarz 1994; 45: 285-91.
138. Berrington de Gonzalez A, Darby S: *Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries*. Lancet 2004; 363: 345-51.
139. Buzaid CA, 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: 2104-8.
140. Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, Vink J, Bergman W: *Multiple primary melanomas.* J Am Acad Dermatol 2001; 44: 22-7.
141. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, et al: *Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients*. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 605-9.

9. APPENDICE

9.1 Classificazione in stadi

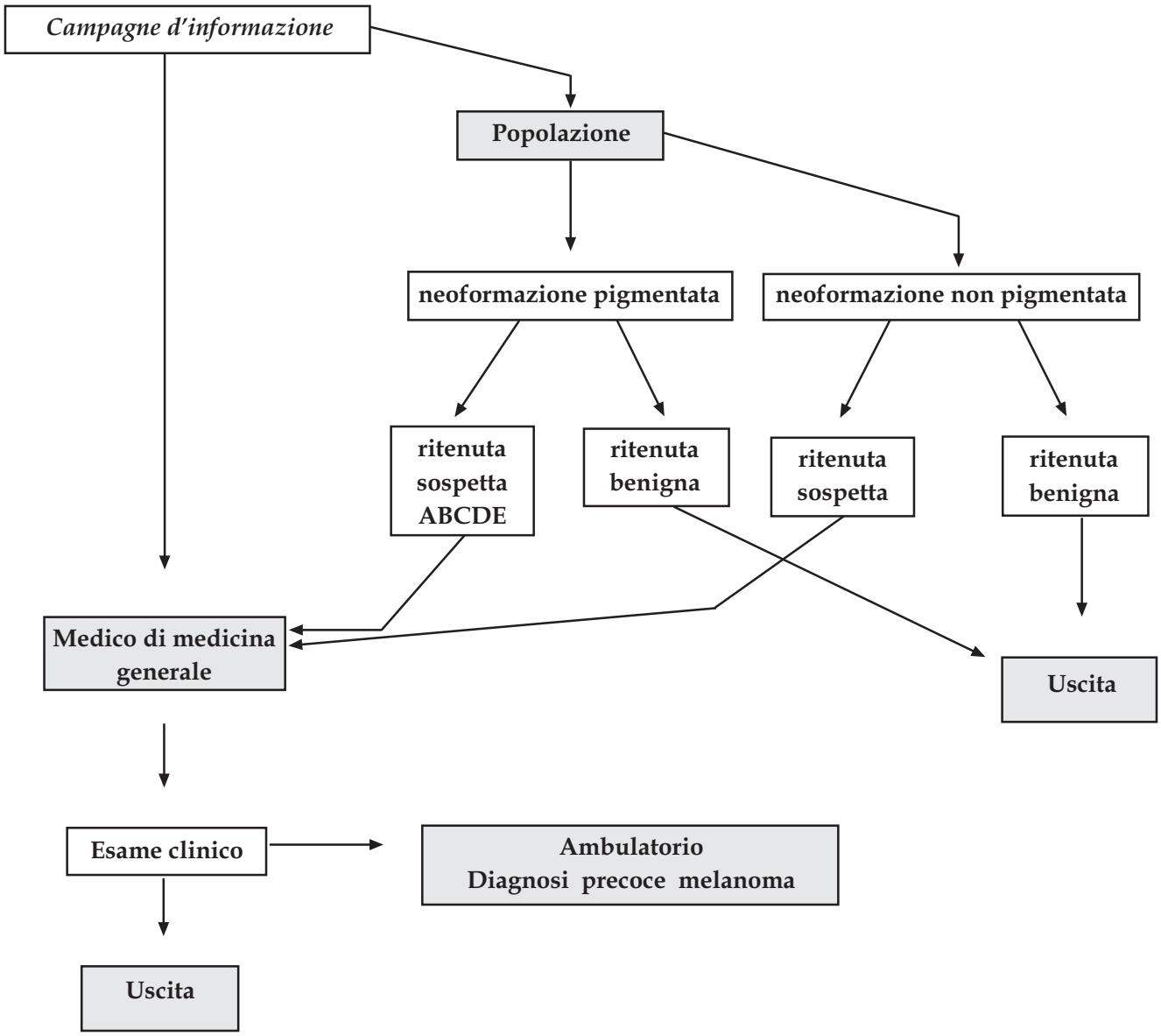
Sistema TNM - *American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2002*

	Descrizione
Tumore primario (pT)	
PTX	Tumore primario non rilevabile
PT0	Nessuna evidenza di tumore primario
PTis	Melanoma in situ (livello I secondo Clark)
PT1	Tumore di spessore > 1.00 mm
PT1a	Senza ulcerazione, livello II/III
PT1b	Con ulcerazione o livello IV/V
PT2	Tumore di spessore 1.01-2.00 mm
PT2a	Senza ulcerazione
PT2b	Con ulcerazione
pT3	Tumore di spessore 2.01-4.0 mm
pT3a	Senza ulcerazione
pT3b	Con ulcerazione
PT4	Tumore di spessore > 4.0 mm
PT4a	Senza ulcerazione
PT4b	Con ulcerazione
Linfonodi regionali (N)	
NX	Linfonodi regionali non rilevabili
N0	Nessuna metastasi regionali linfonodali
1	Metastasi in 1 linfonodo regionale
N1a	Micrometastasi
N1b	Macrometastasi
N2	Metastasi in 2-3 linfonodi regionali
N2a	Micrometastasi
N2b	Macrometastasi
N2c	Metastasi in transit/satelliti senza metastasi linfonodali
N3	Metastasi in 4 o più linfonodi, pacchetto linfonodale, metastasi in transit/satelliti con metastasi linfonodali
Metastasi a distanza (M)	
MX	Metastasi a distanza non rilevabili
M0	Nessuna metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi a livello cutaneo, sottocutaneo o linfonodale extraregionale, LDH normale
M1b	Metastasi polmonari, LDH normale
M1c	Metastasi viscerali in altri organi, LDH normale o qualsiasi metastasi con LDH elevato

Stadio - *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 2002

Stadio	Descrizione
0	TisN0M0
IA	T1aN0M0
IB	T1bN0M0; T2aN0M0
IIA	T2bN0M0; T3aN0M0
IIB	T3bN0M0; T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1-4aN1aM0; T1-4aN2aM0
IIIB	T1-4bN1aM0; T1-4bN2aM0; T1-4aN1bM0; T1-4aN2bM0; T1-4a/bN2cM0
IIIC	T1-4bN1bM0;T1-4bN2bM0; T1-4a/bN3M0
IV	T1-4a/bN1-3M1

9.2 Algoritmo del percorso di prevenzione secondaria



9.3 Attrezzature e referto per la diagnosi dermoscopica

La dermoscopia rappresenta un esame di II livello finalizzato alla migliore caratterizzazione non invasiva delle neoformazioni pigmentate cutanee non diagnosticabili con certezza dal punto di vista clinico (I livello), costituendo pertanto un'integrazione dell'esame clinico specialistico. La refertazione dermoscopica quindi integra la tradizionale refertazione della visita il cui obbligo è prassi della pratica medica.

9.3.1 L'attrezzatura

Lo strumento standard è rappresentato dal dermatoscopio monoculare 10x; il dermatoscopio binoculare, stereoscopico, con messa a fuoco di profondità e con almeno due livelli d'ingrandimento: 10x/16x, strumento più costoso, fornisce immagini più dettagliate e consente di mettere a fuoco la lesione anche in profondità. Tale strumentazione tuttavia non ha mostrato alcuna superiorità nell'accuratezza diagnostica rispetto alla strumentazione monoculare a parità di esperienza dell'osservatore.
Gli strumenti ottici possono essere eventualmente affiancati da strumentazione opto-elettronica di buon livello, in grado di digitalizzare le immagini e di immagazzinarle in una memoria di massa. Ciò si rivela particolarmente utile per l'analisi e il confronto di una lesione in tempi successivi, evitando il passaggio attraverso lo sviluppo e la stampa fotografica, anche se la qualità delle immagini digitalizzate non è ancora paragonabile all'immagine ottica.

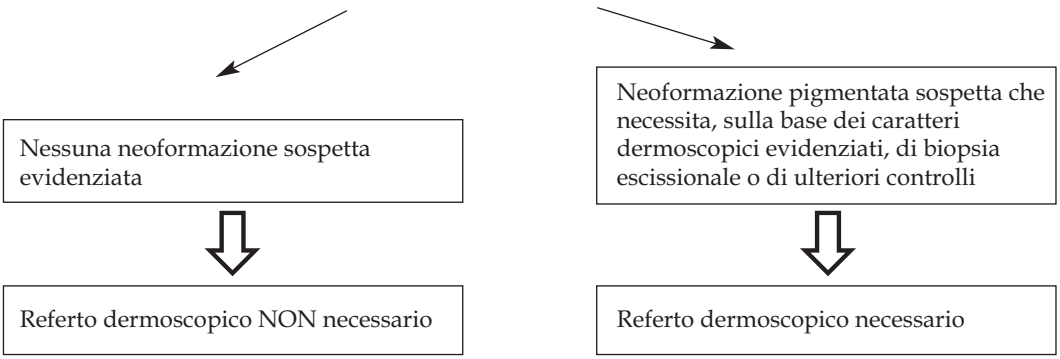
Al momento attuale non sono ancora consigliabili, invece, i sistemi automatici d'esame mediante acquisizione delle immagini e studio delle stesse con appositi software dedicati. L'efficacia diagnostica di questo tipo di metodica non risulta ancora sufficiente per un impiego clinico assistenziale essendo ad oggi limitato ad attività di ricerca.

9.3.2 Il referto

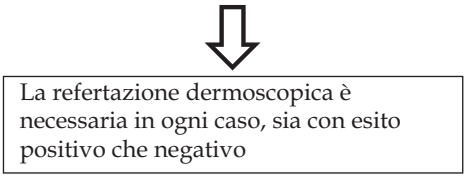
La problematica della refertazione in dermoscopia, acquisizione e conservazione delle immagini, è oggetto di dibattito scientifico. L'Associazione Italiana di Diagnostica Non Invasiva in Dermatologia (AIDINID) si è recentemente occupata dell'argomento e ha messo a punto un documento esplicativo consultabile sul sito dell'associazione www.aidnid.it.
In accordo con le linee guida della AIDINID, si raccomanda refertazione clinico-dermoscopica concernente esami effettuati con apparecchiatura sia analogica che digitale in tutti i casi – sia con esito positivo che negativo – derivanti da specifica richiesta medica e nei casi in cui l'esame dermoscopico, eventualmente eseguito a discrezione del clinico nel corso di visita dermatologica di screening del melanoma, contribuisca all'identificazione di neoformazione pigmentata sospetta e risulti pertanto rilevante per la successiva gestione del paziente.
Viceversa, non è necessario procedere a una specifica refertazione dermoscopica qualora l'esame venga eseguito a discrezione del clinico nel corso di visita dermatologica di screening del melanoma nella quale non si giunga alla identificazione di alcuna lesione sospetta. In tale caso la dermoscopia – se eseguita – è da considerarsi a livello di approfondimento diagnostico intrapreso autonomamente dal dermatologo a supporto della propria valutazione clinica. In tale caso pertanto la refertazione riguarderà l'esito complessivo della visita.
È raccomandato orientare il referto in senso clinico-dermoscopico. È infatti dimostrato che l'integrazione dei caratteri dermoscopici con quelli clinico-anamnestici risulta di fondamentale importanza per minimizzare il rischio di gestione errata della neoformazione pigmentata qualora essa appaia di difficile o incerta caratterizzazione dermoscopica ("melanoma featureless", cioè privo di caratteri dermoscopici di malignità identificabili con certezza). La refertazione dermoscopica prevede pertanto l'algoritmo seguente.

Algoritmo per la refertazione dermoscopica

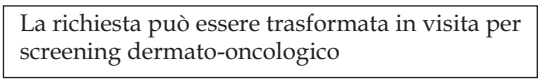
1) *Visita di screening dermato-oncologico con dermoscopia manuale eseguita a discrezione del medico esaminatore*



2) *Esame dermoscopico (sia manuale che digitale) su lesione specifica richiesto dal medico inviante*



3) *Richiesta generica di "dermoscopia" (sia manuale che digitale) senza che siano state specificate le lesioni da sottoporre ad esame*



Fac-simile della scheda per la refertazione consigliata dalla Associazione Italiana di Diagnostica Non Invasiva in Dermatologia (AIDINID)

AMBULATORIO PREVENZIONE MELANOMA

Sig. ..... nato/a il ...../...../.....

residente ..... data esame ...../...../.....

FATTORI DI RISCHIO RILEVATI:

- ☐ ***familiarità per melanoma (parenti di I grado)***
- ☐ ***storia personale di melanoma***
- ☐ ***presenza di nevi clinicamente atipici***
- ☐ ***numero di nevi melanocitici > 50***
- ☐ ***ripetute ustioni solari in età pediatrica***
- ☐ ***fototipo I-II sec. Fitzpatrick***

È stato eseguito esame dermoscopico (no) (sì)

L'esame dermoscopico è stato eseguito con modalità: analogica ( ) digitale ( )

L'esame clinico-dermoscopico ha evidenziato:

☐ Assenza di neoformazioni pigmentate sospette

- ☐ *Si consiglia autoesame periodico della superficie cutanea*
- ☐ *È opportuna una visita di controllo a mesi…….*

☐ Presenza di neoformazioni pigmentate sospette (*vedi allegato/i n……..……*)

Note: .....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Le raccomandiamo di effettuare periodicamente l'autoesame della cute. Non dimentichi di controllare anche la zona ano-genitale e il cuoio capelluto, possibilmente a capelli bagnati e con l'aiuto di un pettine. In caso di modificazione in dimensioni, forma o colore di un neo preesistente o della comparsa di un nuovo "neo" che mostri caratteristiche diverse da quelle dei nevi già presenti si consiglia di sottoporsi tempestivamente a nuova visita dermatologica.

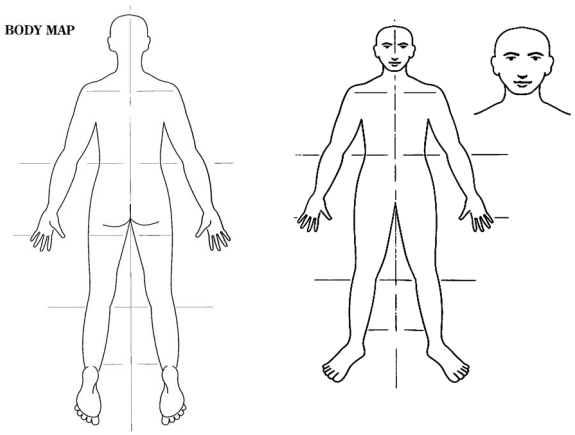
Timbro e firma del Medico

REFERTO DERMOSCOPICO N.

Sig. ..... nato/a il ...../...../.....

telefono ..... data esame ...../...../.....

Sede lesione ..... Dimensioni: mm. ____X mm. ____



☐ Riferita comparsa / accrescimento / modificazione negli ultimi mesi
☐ Simmetria
☐ Asimmetria ☐ forma ☐ colore ☐ strutture

Pattern globale
☐ reticolare ☐ globulare ☐ omogeneo
☐ composto ☐ multicomponente ☐ starburst
☐ parallelo ☐ lacunare ☐ aspecifico

Pattern locali
☐ rete/pseudorete atipica ☐ strie irregolari ☐ punti/globuli irregolari
☐ blotches irregolari ☐ velo blu-biancastro ☐ strutture di regressione
☐ ipo/depigmentazione ☐ aree a foglia d'acero ☐ strutture a ruota dentata
☐ aree ovoidi grigio-blu ☐ pseudocisti cornee ☐ sbocchi similcomedonici
☐ pattern vascolare ☐ ad albero ☐ a forcina ☐ a corona
☐ a virgola ☐ puntiforme ☐ atipico

Metodo diagnostico ☐ Pattern analysis ☐ ABCD rule ☐ 7-point checklist ☐ 7-FFM

Esame in dermoscopia ☐ analogica ☐ digitale Strumentazione: .....

Conclusioni diagnostiche: *le caratteristiche clinico-dermoscopiche della neoformazione depongono per*

.....

.....

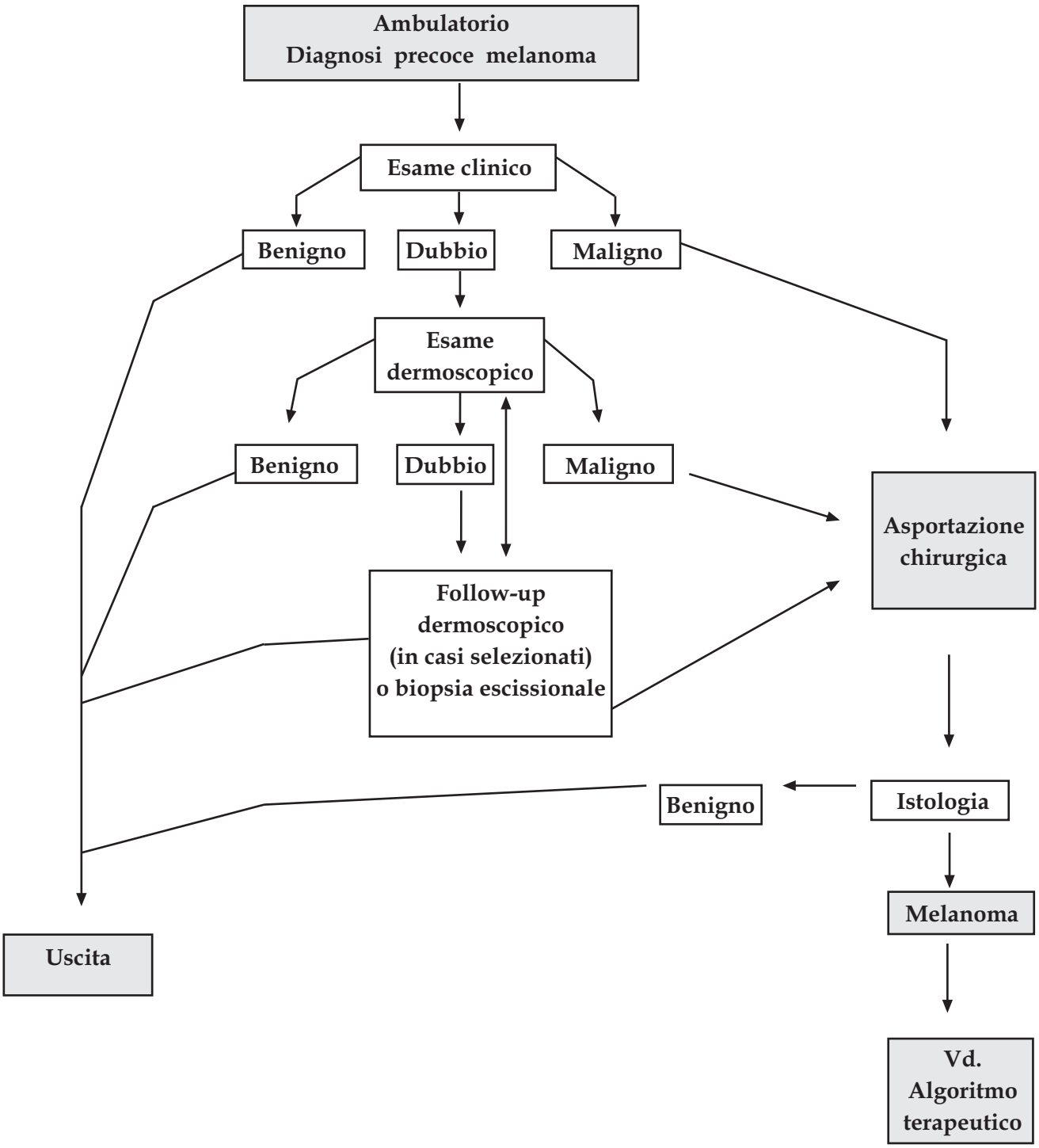
.....

Indicazioni: *è necessario sottoporre tale neoformazione a*

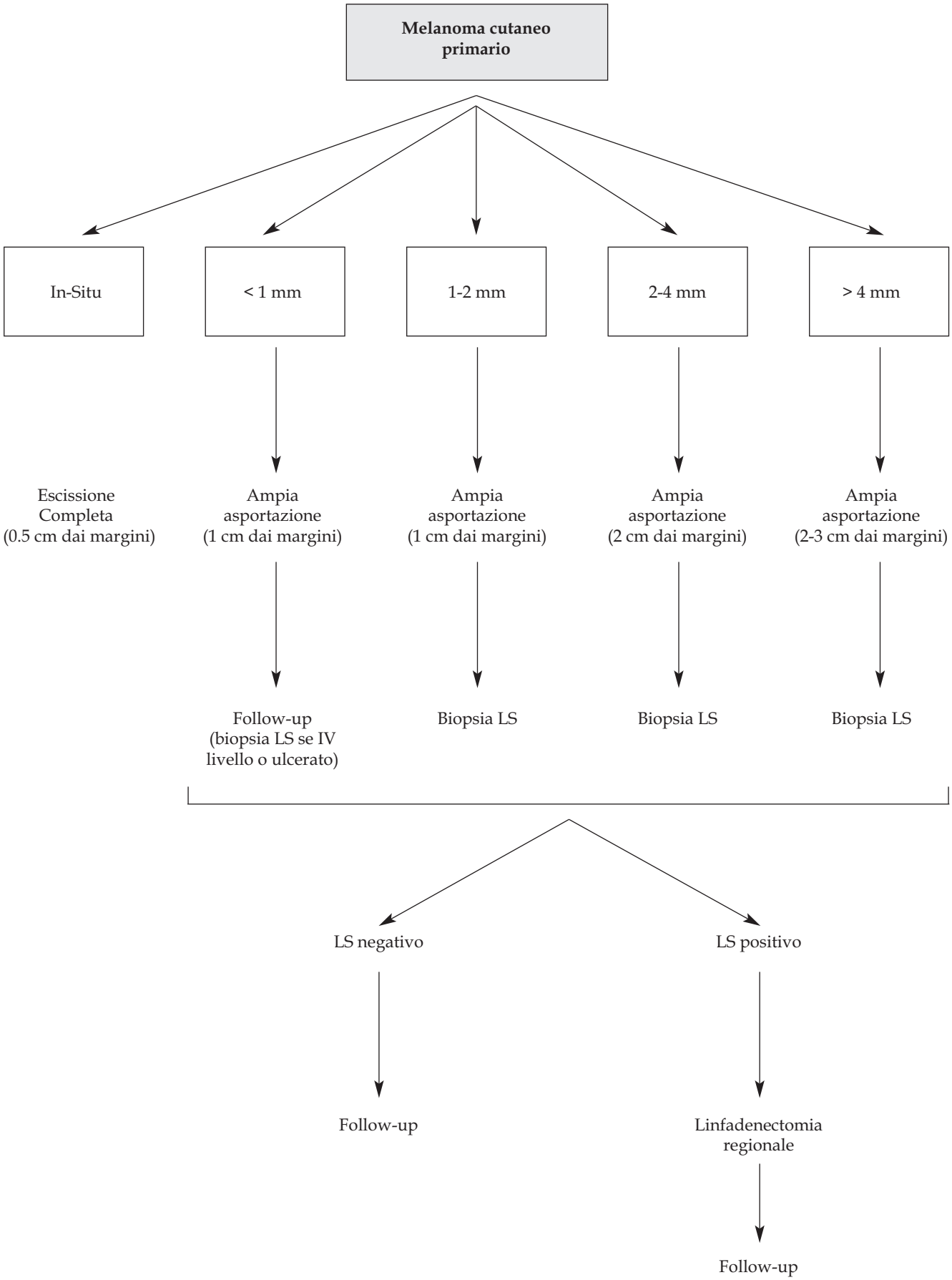
☐ ***controllo clinico-dermoscopico a mesi……***
☐ ***approfondimento diagnostico mediante biopsia escissionale***
☐ ***asportazione chirurgica a scopo terapeutico***
☐ ***autoesame***

Timbro e firma del Medico

9.4 Algoritmo diagnostico



9.5 Algoritmo di terapia chirurgica



9.6 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni

Livelli di evidenza	Descrizione
C	CONSENSO GENERALE C'è un consenso ampio e consolidato. Trial randomizzati non sono stati condotti o sono stati inadeguati, ma l'argomento è consolidato senza grandi controversie: attualmente non si ritiene necessaria alcuna ulteriore evidenza sperimentale
1	STUDI RANDOMIZZATI DISPONIBILI, EVIDENZA FORTE Risultati confrontabili sono stati ottenuti da più di uno studio randomizzato e/o è stata effettuata una metanalisi affidabile. In alcuni casi un solo trial randomizzato può essere considerato sufficiente per supportare questo tipo di evidenza. Ulteriori trial di conferma non sembrano necessari
2	STUDI RANDOMIZZATI DISPONIBILI, EVIDENZA DEBOLE Uno o più trial randomizzati sono stati completati, ma l'evidenza che forniscono non è considerata definitiva (i loro risultati non sono confrontabili e/o sono non adeguati metodologicamente, ecc.). È disponibile qualche evidenza controllata, ma sarebbero auspicabili trial di conferma
3	DISPONIBILI CONFRONTI CON CONTROLLI ESTERNI L'evidenza è basata su studi non randomizzati, con controlli esterni che permettono confronti. Qualche evidenza non controllata è stata fornita, ma ulteriori trial sono auspicabili
R	DEDUZIONE RAZIONALE Poche evidenze dirette, o nessuna, sono disponibili dagli studi clinici, tuttavia le conclusioni cliniche possono essere dedotte razionalmente dalle conoscenze e dai dati disponibili (ad esempio combinando razionalmente pezzi di informazione derivanti da studi pubblicati e osservazioni …). La deduzione può essere più o meno forte e trial possono essere o non essere auspicabili (talvolta non fattibili)

Da: Casali P, Licitra L, Tondini C, de Braud F, Bruzzi P, Costa A, Cavalli F. START: A European state-of-te-art on-line instrument for clinical oncologists. Ann Oncol 1999; 10: 769-773.

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente da studi randomizzati
B	Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Da: Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida per le neoplasie della mammella (www.aiom.it).

RACCOMANDAZIONI	**Livello di evidenza**	**Grado delle raccomandazioni**
PAZIENTI IN STADIO I-II		
Il trattamento chirurgico radicale è l'opzione standard – melanoma invasivo < 2 mm di spessore: *1 cm dai margini* – melanoma 2-4 mm di spessore: *2 cm dai margini* – melanoma > 4 mm di spessore: *2-3 cm dai margini*	C 1 1 3	A A A A
La ricerca del linfonodo sentinella è indicata per melanomi di spessore ≥ 1 mm, o < 1 mm livello di Clark ≥ IV o ulcerati, da effettuarsi presso centri specializzati	1	A
L'impiego di interferone-alfa (IFN) in adiuvante per i pazienti in stadio II deve essere considerato inappropriato al momento attuale. È proponibile un impiego clinico nel singolo caso nello stadio pT4b	1	D
PAZIENTI IN STADIO III A		
Il trattamento chirurgico radicale è l'opzione standard	C	A
L'unico trattamento adiuvante proponibile al di fuori di studi clinici controllati in pazienti con melanoma in stadio III è IFN ad alte dosi, da effettuarsi in pazienti selezionati, a giudizio del clinico, presso centri specializzati	2	B
PAZIENTI IN STADIO III B/C		
Il trattamento chirurgico radicale è, quando possibile, l'opzione standard	C	A
Nelle lesioni cutanee e sottocutanee estese degli arti è indicato il trattamento chemioterapico con melfalan ed ipertermia in perfusione isolata, da effettuarsi in pazienti selezionati, a giudizio del clinico, presso centri specializzati	3	B
L'unico trattamento adiuvante proponibile al di fuori di studi clinici controllati in pazienti con melanoma in stadio III è IFN ad alte dosi, da effettuarsi in pazienti selezionati, a giudizio del clinico, presso centri specializzati	2	B
PAZIENTI IN STADIO IV		
Trattamento chirurgico quando possibile rimozione completa di metastasi cutanee o viscerali uniche	3	B
Terapia medica – monochemioterapia – polichemioterapia/biochemioterapia	R	A