



Linee guida

MELANOMA



Coordinatore: Paolo Ascierto

Segretario Scientifico: Ester Simeone

Estensori:

Filippo De Braud,
Carmelo Iacono,
Daniela Massi,
Nicola Mozzillo,
Mario Santinami,
Ignazio Stanganelli

Referee AIOM

Vanna Chiarion-Sileni

Paola Queirolo

Referee IMI

Carlo R. Rossi

Referee NIBIT

Michele Maio

Indice

1. Dati epidemiologici	6
2. Aspetti correlati alla prevenzione	6
2.1 Prevenzione primaria	6
2.2 Prevenzione secondaria.....	8
3. Inquadramento diagnostico.....	8
3.1 Biopsia delle lesioni sospette	8
3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici	9
3.3 Stadiazione Patologica	11
4. Trattamento della malattia iniziale	12
4.1 Chirurgia del melanoma primitivo.....	12
5. Stadiazione clinico/strumentale	14
6. Terapia adiuvante.....	15
7. Gestione del Follow Up	16
8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	18
8.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit).....	18
8.2 Terapia sistemica	19
8.3 Trattamento delle recidive	22
9. Melanoma della coroide	23
9.1 Epidemiologia.....	23
9.2 Diagnosi cito-istologica	23
9.3 Diagnosi clinica	23
9.4 Fattori prognostici.....	24
9.5 Terapia del tumore primitivo	24
9.6 Terapia della malattia metastatica.....	25
10. Bibliografia.....	25
11. Algoritmi.....	32
12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	34

INCIDENZA

- L'incidenza del melanoma è in netto incremento.
- Il melanoma rappresenta il 5% (quinto tumore per incidenza relativa) di tutti i tumori nei maschi ed il 4% (settimo per incidenza relativa) nelle femmine. Comunque, le percentuali di incidenza e di mortalità del melanoma sono stabilmente in incremento negli USA come nella maggior parte d'Europa, mantenendo la più alta incidenza in Australia ed in Nuova Zelanda. Nell'ultimo quinquennio circa, in Italia i decessi attribuiti a melanoma cutaneo sono stati 4.000 nei maschi e oltre 3.000 nelle femmine, corrispondenti a tassi medi di mortalità rispettivamente di 5 e 6 su 100.000 abitanti l'anno. Però con punte di incidenza superiori a 10 per 100.000 abitanti in ambedue i sessi a Trieste e superiori al 6-7 per 100.000 a Genova, in Veneto ed in Romagna.

EZIOLOGIA

- Il rischio di melanoma è correlato con l'esposizione ai raggi UV (soprattutto l'uso di lampade abbronzanti) e alla suscettibilità del fenotipo, al numero dei nevi benigni ed atipici.
- La storia familiare di tumore della cute è altrettanto importante.

PATOLOGIA

- Il dato patologico più importante riguarda lo spessore del tumore primitivo, e, nella nuova stadiazione AJCC 2009, il numero di mitosi per mm^2 .
- L'ulcerazione è anch'essa un fattore prognostico importante per i melanomi primari, laddove i livelli sierici di LDH rivestono di per sé, indipendentemente dalla sede di localizzazione delle metastasi, un significato prognostico nella malattia avanzata.
- Circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni della chinasi BRAF, coinvolta nella attivazione di MAPK. Le mutazioni attivanti più frequenti di BRAF sono a carico dell'esone 15.

CARATTERISTICHE CLINICHE

- Il melanoma si presenta generalmente come lesione cutanea pigmentata con bordi irregolari e di pigmentazione variegata.
- Lesioni cutanee che si modificano come forma, dimensioni, colore o comparsa di lesione cutanea ulcerata o sanguinante devono far sospettare la presenza di melanoma.
- I melanomi in fase precoce hanno spesso una presentazione simile a quella di un nevo benigno, fondamentale diviene l'analisi dermatoscopica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE/STADIAZIONE

- Ogni lesione cutanea sospetta deve essere asportata completamente ed analizzata.
- Per la definizione microscopica del tumore primitivo è fondamentale in particolare la determinazione dello spessore e del numero di mitosi/ mm^2 , nonché la presenza di ulcerazione.
- La classificazione corrente AJCC comprende lo spessore, il numero di mitosi per mm^2 e la presenza o meno di ulcerazione del tumore primitivo, il numero dei linfonodi interessati e il loro tipo di coinvolgimento (micro o macroscopico).

TERAPIA CHIRURGICA

- Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo.
- I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva.
- In pazienti con lesioni di spessore $\leq 0,76$ mm con almeno una mitosi per mm^2 e linfonodi clinicamente non evidenti è necessaria la biopsia del linfonodo sentinella, per spessori $>0,76$ mm si esegue sempre la ricerca del LS.
- Per i pazienti con adenopatie regionali evidenti o linfonodo sentinella positivo deve essere praticata la dissezione linfonodale completa se tecnicamente fattibile.
- Il ruolo della chirurgia è importante in casi selezionati di pazienti stadio IV.

TERAPIA SISTEMICA

- Risulta consigliabile proporre un trattamento adiuvante con interferone ai pazienti affetti da melanoma ad alto rischio di recidiva. Vengono considerate ugualmente valide sia la somministrazione di alte dosi che di basse dosi. Considerando il beneficio limitato dell'interferone, risulta giustificata e preferibile la possibilità di arruolamento dei pazienti negli studi clinici.

- Con l'avvento dei nuovi farmaci, ipilimumab e vemurafenib, il trattamento del melanoma avanzato è da considerarsi radicalmente cambiato. Tuttavia, pur essendo questi stati approvati sia dal FDA che dall'EMA, al momento non sono ancora stati approvati in Italia. Il vemurafenib ed il dabrafenib è disponibile per l'uso compassionevole.
- Nel trattamento per il melanoma in fase avanzata è necessario fare una distinzione tra la popolazione dei pazienti con mutazione V600 in BRAF, e la popolazione di pazienti con BRAF wild type.
- Nella popolazione BRAF mutata in V600, il vemurafenib rappresenta il trattamento di prima linea. L'ipilimumab, quando sarà disponibile in Italia, rappresenterà una valida opportunità di seconda linea. I trattamenti di chemioterapia sono da considerarsi in linee di trattamento superiore (> 3°). Resta valida l'opzione di arruolare pazienti in uno studio clinico.
- Nella popolazione BRAF wild type, resta valido l'impiego in prima linea di agenti chemioterapici in ionoterapia quali la dacarbazina, fotemustina, o temozolomide. L'ipilimumab, quando sarà disponibile in Italia, rappresenterà una valida opportunità di seconda linea. I regimi polichemioterapici (CVD, TMZ+CDDP, Carbo-Taxolo) con la possibile aggiunta di modulatori della risposta biologica (IFN α), dovrebbero essere utilizzati in linee successive di trattamento in pazienti con performance status ottimale (0-1). In questi casi anche la sola terapia di supporto può essere un'opzione terapeutica accettabile. Resta sempre valida l'opzione di arruolare pazienti in uno studio clinico.

Tabella riassuntiva

Classificazione dei livelli di evidenza

Prove di tipo I

Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

Prove di tipo II

Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

Prove di tipo III

Prove ottenute da altro tipo di studi (non randomizzati, retrospettivi, di coorte, caso controllo e loro metanalisi)

Prove di tipo IV

Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri di lavoro responsabile di queste linee guida

Classificazioni della forza delle raccomandazioni

- A. Comportamento o intervento fortemente raccomandato**
- B. Comportamento o intervento raccomandato**
- C. Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto**
- D. Comportamento o intervento da non raccomandare**
- E. Comportamento o intervento da disincentivare**

1. Dati epidemiologici

Nel 2010 sono stimati 68.130 nuovi casi di melanoma e 8.700 decessi attesi negli Stati Uniti a causa di questa patologia, rappresentando il 5% di tutti i tumori nei maschi ed il 4% nelle femmine (1). Tuttavia questa deve essere considerata solo una stima stante il numero di melanomi superficiali di piccole dimensioni o in-situ che vengono asportati e non analizzati da un punto di vista istopatologico. L'incidenza del melanoma tende ad incrementare continuamente; nei soggetti di sesso maschile più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente il melanoma rappresenta la quinta neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina con età mediana di insorgenza tra i 44 e i 55 anni.

Essa rappresenta la seconda più comune diagnosi di cancro per le donne di età ≤ 39 anni e la terza per gli uomini della stessa età.

Nell'Unione Europea l'incidenza cruda di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno. Tale incidenza tende ad incrementare con la latitudine con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno) rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2.3 casi/100.000 per anno con variazione meno influenzata rispetto all'incidenza per quanto riguarda la geografia.

In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l' 1,0% nelle donne.

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 14,3 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,6 ogni 100.000 donne. Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud; infatti i registri del Meridione hanno tassi di incidenza fino a quattro volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.

L'analisi dei trend di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato APC (Annual Percentage Change), ha mostrato un significativo aumento negli uomini (APC: +3,8%) ed un debole aumento nelle donne (APC: +1,9%).

In Italia il melanoma cutaneo ha una elevata incidenza nella popolazione giovane. Infatti è presente nei primi 4 posti nel sottogruppo di età < 44 anni ed oltre il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni.

Come in molti paesi occidentali si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza: in Italia è quasi raddoppiata nel giro di dieci anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile. (2)

2. Aspetti correlati alla prevenzione

2.1 Prevenzione primaria

2.1.1 Genetica

Il ruolo della ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato ed anche se sino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferiscono almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi siano attribuibili ad un difetto genetico ereditato (3). La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p19ARF (4). La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. Una seconda mutazione, meno frequente rispetto alla precedente, descritta in alcune famiglie di soggetti affetti da melanoma riguarda il gene CDK4 che altera il sito di aggancio della proteina che interagisce con p16 con conseguente deregolazione del ciclo cellulare.

In considerazione dei dati soprariportati non vi è, al momento, indicazione ad eseguire routinariamente dei test genetici nel sospetto di melanoma familiare, ritenendo tali procedure ancora di tipo esplorativo all'interno di studi. [IV D]

2.1.2 Etiologia

L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (5-8). La relazione tra lunghezza d'onda ed induzione del melanoma è ancora sconosciuta. E' noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma. [II B]

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura.

Sono stati pubblicati meta-analisi (9,10) ed uno ampio studio caso-controllo di popolazione (11). I risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA con un aumento rischio proporzionale agli anni ed al numero di sedute di esposizione.

Questi dati supportano le indicazioni della IARC ossia che l'abbronzatura ottenuta con lampade e/o lettini per l'abbronzatura è cancerogena per l'uomo e dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di MC (12).

In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole (10,11).

Peraltro, agenti, quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (12,13).

Inoltre, vi sono studi preclinici recenti che sembrano indicare un ruolo di promozione della progressione neoplastica e capacità di metastatizzazione del melanoma da parte di agenti ambientali come le diossine (14,15).

2.1.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio per il melanoma includono: la presenza di melanomi nella storia familiare, la presenza di lesioni pigmentate, la presenza di nevi displasici (4) o moli, il fototipo cutaneo ed eventuali mutazioni genetiche ereditate. (vedi Tabella 1).

Tabella1. Fattori di rischio stabiliti per il melanoma (5)

Fattore di rischio	Odds Ratio	Commento
11-50 Nevi comuni > 2mm	1.7-1.9	Il rischio di melanoma incrementa con il numero di moli
51-100 Nevi comuni > 2 mm	3.2-3.7	
> 100 Nevi comuni > 2mm	7.6-7.7	
Storia familiare di melanoma	1.8	Melanoma in un parente di primo grado
Precedente storia di melanoma		Ratio di incidenza 4.5-25.6
Presenza di 1-4 moli atipiche	1.6-7.3	
Colore rosso o chiaro di capelli	1.4-3.5	
Presenza di lentiggini atipiche	1.9-3.5	

Fattore di rischio	Odds Ratio	Commento
Presenza di nevi melanocitici congeniti > 20 cm di diametro		Rischio relativo 239-1.224 per melanomi cutanei ed extracutanei
Esposizione solare elevata inusuale	2.6	
Accrescimento dimensionale di un nevo	2.3	
Occhi chiari	1.55-1.60	
Pelle chiara	1.40-1.42	
Sesso femminile		Ratio incidenza età-standardizzata femmine:maschi 1.3:1.0
Età		Raro nei bambini e adolescenti con incidenza in accrescimento dall'adolescenza all'età avanzata

2.2 Prevenzione secondaria

2.2.1 Diagnosi clinica

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate in presenza di un' adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermatoscopica. Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per poter ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione di check-list o sistema ABCDE. (13,14) [IV D]. E' utile ricordare che alcuni melanomi, in particolare per lesioni < 1 mm di diametro possono non avere alcuna caratteristica sospetta all'ispezione clinica e rivelare la loro natura attraverso il dermatoscopio.

Tabella 2. Il sistema ABCDE

A	Asimmetria
B	Bordi irregolari
C	Colore irregolare
D	Dimensioni (diametro > 6 mm)
E	Evoluzione

La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e 85%. (15) [IV D]

L'impiego della dermatoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose, anche in fase molto precoce rispetto alle ispezioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica. (16) [I A]

Questa presuppone un adeguato training del personale medico e l'impiego di attrezzatura considerata idonea.

3. Inquadramento diagnostico

3.1 Biopsia delle lesioni sospette

I pazienti che presentano una lesione sospetta dovrebbero essere inviati alla competenza di un chirurgo/dermatologo esperto nel trattamento delle lesioni melanomatose.

La biopsia, preferenzialmente, dovrebbe essere di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano estendenti per 1-2 mm (17). Tali caratteristiche permettono un'analisi istopatologica adeguata oltre ad una possibile guarigione con esito cicatriziale minimo senza compromettere la possibilità di una successiva radicalizzazione se necessaria. [II C]

Con l'incremento dell'indicazione alla successiva biopsia del linfonodo sentinella, la biopsia cutanea dovrebbe tenere conto di questa eventualità; per tale ragione è utile non eseguire biopsie escissionali con margini più ampi.

La biopsia dovrebbe tenere in considerazione l'asse maggiore della stessa sede anatomica della lesione da asportare (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e può essere inappropriata in alcune sedi (volto, palmo delle mani, pianta dei piedi, orecchio, ecc) e per lesioni molto estese (tipo lentigo maligna). In queste situazioni è preferibile impiegare una tecnica di tipo incisionale o "punch biopsy" rispetto ad una resezione tangenziale (shaving). Questo tipo di biopsia permette la corretta stadiazione locale della malattia senza interferire sulla successiva terapia locale.

Se la biopsia di questi casi particolari dovesse rivelarsi insufficiente ne è raccomandata la ripetizione [II C]
Alcuni studi hanno dimostrato che la biopsia incisionale non condiziona la prognosi del paziente (18,19).

3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici

Diagnosi patologica e indicatori prognostici

3.2.1 Sottotipi istologico

I melanomi vengono distinti in differenti sottogruppi a seconda di alcune caratteristiche cliniche ed istopatologiche:

- **Melanoma a diffusione superficiale**
E' il sottotipo di melanoma più frequente ed è caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Può essere notata dal paziente come area pigmentata che muta nella forma, dimensioni, spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Generalmente il cambiamento avviene con un lasso temporale da pochi mesi ad anni.
- **Melanoma nodulare**
E' il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza ed è caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata a rapida crescita (anche di poche settimane), spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.
- **Lentigo maligna melanoma**
Questa lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si accresce generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole. L'accrescimento è generalmente lento, con fase iniziale di melanoma in situ di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo.
- **Melanoma acrale-lentiginoso**
Lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale.

Il sottotipo istologico non viene considerato un fattore che può determinare un peggioramento della prognosi. E' tuttavia possibile che il sottotipo istologico possa determinare un pattern di recidiva differente: ad esempio un melanoma nodulare tenderà a ricadere localmente meno frequentemente rispetto ad un melanoma a diffusione superficiale o lentigo maligna melanoma.[II B]

3.2.2 Pattern di crescita

Il pattern di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (20,21) [II B]

Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale.

3.2.3 Spessore di Breslow

Una importante correlazione tra spessore di Breslow e prognosi della malattia è da sempre stata riconosciuta (22,23). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e dovrebbe sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo. [I A]

3.2.4 Livello di Clark

Il livello di invasione secondo Clark ha dimostrato possedere un valore aggiunto da un punto di vista prognostico nei melanomi con spessore di Breslow < 1mm (24). Tale informazione dovrebbe pertanto essere aggiunta in tutti i melanomi con tale spessore. Tuttavia, nell'ultimo AJCC staging system, il suo valore è stato praticamente soppiantato dall'indice mitotico [I A].

3.2.5 Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata riconosciuta come variabile prognostica di sicuro impatto e tende a predire una maggiore probabilità di metastatizzazione a livello viscerale ed osseo (23).

La presenza di ulcerazione microscopica dovrebbe essere sempre annotata nel referto istopatologico. [II A].

3.2.6 Indice mitotico

Il numero di mitosi/mm² costituisce un importante fattore prognostico ed è stato introdotto come variabile utile per la stadiazione nell'ultima revisione del sistema classificativo AJCC (23). L'indice mitotico appare essere un fattore prognostico anche per melanomi considerati apparentemente a basso rischio (< 0,76 mm di spessore). In questo senso, è sufficiente che vi sia una mitosi/mm² [IIA] per decidere se effettuare o meno la biopsia del linfonodo sentinella (35). Nel referto istopatologico è assolutamente importante riportare l'indice mitotico in particolare nei melanomi con fase di crescita verticale. L'indice mitotico deve essere espresso come numero di mitosi/mm² ed è valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dalle zone con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm². Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale si sceglie un campo con una mitosi rappresentativa e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm².

3.2.7 Reazione infiammatoria

Il ruolo della presenza di infiltrati infiammatori linfocitari (TILs) è ancora controverso. In alcuni studi, anche recentemente pubblicati, dimostra un ruolo prognostico valido, in cui la presenza di TIL si associa a miglior prognosi (26); in altri studi perde il significato prognostico ad analisi multivariate (27) [II C]. Recentemente si è consolidata la relazione tra TILs e predittività di positività di linfonodo sentinella (28). La presenza della determinazione di TILs (assenti, 'non brisk', 'brisk') nel referto anatomopatologico è comunque attualmente consigliata.

3.2.8 Regressione

Vi è una relazione tra il fenomeno della regressione e la prognosi anche se la forza di questa associazione è dibattuta (20,27). In alcune esperienze si è dimostrato che la regressione in combinazione con la presenza di pattern di crescita radiale mantiene una significatività anche all'analisi multivariata (20). In altri studi questa caratteristica sembra essere vincolata ad altre variabili isto-patologiche (27). E' possibile che la presenza di estesi fenomeni di regressione possano determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione, specie se estesa, dovrebbe essere riportata. [III C] e misurata. Nel caso in cui gli estesi fenomeni di regressione siano associati ad una residua componente di melanoma intraepidermico il referto anatomo-patologico dovrebbe indicare esplicitamente "Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma in situ" poiché la terminologia "melanoma in situ con fenomeni di regressione" potrebbe essere meno suggestiva del reale potenziale biologico della lesione.

3.2.9 Infiltrazione linfovaskolare e microsatellitosi

La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit (34). [I B] Nella classificazione attuale AJCC (29), la presenza di microsatelliti determina un upstage del melanoma (da I/II a IIIB, IIIC)

L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit (35). [II B]

L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovaskolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo (secondarismi in transit) che di positività per coinvolgimento linfonodale locale. [II B].

3.2.10 Classificazione molecolare

Nel corso degli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari associate al melanoma, ed in particolare, specifiche mutazioni nelle chinasi della via di trasmissione del segnale delle "proteinchinasi stimulate dai mitogeni" (ERK/MAPK: Mitogen Activated Protein Kinases). Tali recenti acquisizioni hanno portato ad una 'classificazione molecolare' del melanoma con l'obiettivo di identificare sottogruppi di pazienti che condividendo analoghi meccanismi molecolari patogenetici, si comportino clinicamente in maniera simile e potenzialmente possano beneficiare di comuni strategie terapeutiche.

Circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni della chinasi BRAF, coinvolta nella attivazione di MAPK. Le mutazioni attivanti più frequenti di BRAF sono a carico dell'esone 15. La mutazione V600E, che consiste nella sostituzione della valina con acido glutammico nel codone 600, rappresenta circa il 90 % (88-92%) delle mutazioni di BRAF nel melanoma, la V600K ha una frequenza 6-8% circa mentre altre mutazioni, quali la V600R e la V600D, sono meno frequenti. **Tali mutazioni portano tutte ad una sostituzione di un residuo aminoacidico idrofobico con un aminoacido idrofilico. Ciò comporta l'attivazione dell'attività serin-treoninchinasica della molecola, mantenuta silente od ipofunzionante all'interno di una sorta di guscio idrofobico nella forma wild-type**

I melanomi associati a mutazioni di BRAF si manifestano in età più giovanile (<55 anni) in pazienti con elevato numero di nevi melanocitici ed in sedi sottoposte ad esposizione solare intermittente, quali tronco ed arti (31,32). Da un punto di vista istopatologico, i melanomi con genotipo BRAF mutato mostrano peculiari caratteristiche fenotipiche cito-architetturali quali marcata diffusione intraepidermica pagetoide, tendenza a formare teche, netta circoscrizione periferica, iperpigmentazione, citotipo epitelioido rotondocellulare ed insorgenza su cute priva di significativa elastosi solare (31,33). I melanomi che insorgono su cute cronicamente fotoesposta e associati istologicamente a marcata elastosi solare, hanno una minore prevalenza di mutazioni di B-RAF, mentre circa il 30-40% di essi mostra mutazioni di C-KIT or NRAS.

Mutazioni di C-KIT inoltre si osservano in melanomi acrali-lentiginosi e melanomi mucosali (34,35).

3.3 Stadiazione Patologica

Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadiazione impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (23).

I pazienti che hanno un melanoma in situ sono compresi nello stadio 0 e quelli che hanno un melanoma invasivo vengono genericamente divisi in 5 sottogruppi differenti:

- Stadio IA (tumore primitivo "a basso rischio"), <1.0 mm di spessore senza ulcerazione e assenza di mitosi;
- Stadio IB-II (tumore primitivo a rischio intermedio-alto), < 1.0 mm di spessore con ulcerazione o mitosi ≥ 1 ; o >1.0 mm con o senza ulteriori caratteristiche associate e linfonodi clinicamente/istologicamente non coinvolti;
- Stadio III, con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi e/o secondarismi in transit;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Nella tabella sottostante viene riportato in esteso la classificazione AJCC (23).

Tabella 3. Classificazione AJCC

CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)			
<i>Spessore di Breslow</i>	<i>Ulcerazione</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e assenza di mitosi	IA	95.3
	b: con ulcerazione o mitosi ≥ 1/mm ²	IB	89-90.9
T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	89-90.9
	b: con ulcerazione	IIA	77.4-78.7
T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	77.4-78.7
	b: con ulcerazione	IIB	63-67.4
T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	63-67.4
	b: con ulcerazione	IIC	45.1
CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)			
<i>N° di linfonodi coinvolti</i>	<i>Tipo di coinvolgimento</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
N1 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA	69.5
	b: macrometastasi	IIIB	59
N2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	III A/B	63.3
	b: macrometastasi	III B/C	59
	c: in transit/satelliti senza n+	IIIB	nd
N3 ≥ 4 linfonodi/adenopatie massive/ in transit/satelliti + secondarismi linfonodali		IIIC	26.7
CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)			
<i>Sede</i>	<i>LDH</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
M1a cute /sottocute(non in transit)/linfonodi distanti	Normale	IV	18.8
M1b polmone	Normale	IV	6.7
M1c viscerale	Normale Elevato	IV	9.5

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 Chirurgia del melanoma primitivo

La chirurgia escissionale è il trattamento primario per il melanoma. Un'escissione con – 5 mm di margine è mandatoria e sufficiente per il melanoma in situ (con conferma istopatologia di margini indenni), mentre un'escissione a cm 1 [IA] è raccomandata per gli stadi IA, IB e II (36-43).

La misura dei margini liberi dipende dallo spessore del melanoma. Per i pazienti in stadio IA l'escissione dovrebbe spingersi sino ad 1 cm dalla lesione pigmentata come evidenziato da uno studio condotto dalla World Health Organization (WHO) che non ha rivelato ricadute locali in questo sottogruppo di pazienti ad un lungo follow-up (44).

Per i pazienti affetti da melanoma con spessore compreso tra 1.01 e 2.00 mm è raccomandata una escissione di 1 cm di margine libero (41). [IA]

Analogamente una escissione con 2 cm di margine libero è raccomandata per melanomi con spessore superiore ai 2.0 mm (45) [IA per T< 4 mm; IIA per T>4mm]

Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitica giunzionale atipica che spesso si estende per parecchi

centimetri oltre al limite visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma non sono impiegati routinariamente (46,47) [III C].

4.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma; inoltre il riscontro di coinvolgimento linfonodale ha un'influenza determinante sulla prognosi (48) [II B]

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia o alla presenza di mitosi (49,50): in un melanoma con spessore < 1mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1.5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi e sale fino al 60% per melanomi con spessori superiori a 4 mm (51,52).

Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa (53). La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare.

Studi iniziali hanno identificato che il riscontro del linfonodo sentinella è possibile nella quasi totalità dei casi trattati ed è associato ad un falso negativo nel 5% dei casi con una percentuale di complicanze locali contenuta (10%). In un recente studio (54) si è osservato che pazienti con melanoma di spessore compreso tra 1.2 e 3.5 mm presentano una mediana di sopravvivenza più elevata se viene eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non viene adottata (78.3% vs 73.1% OS a 5 anni; $p=.0009$).

La biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore uguale o superiore a 1.0 mm indipendentemente dalle altre caratteristiche istopatologiche associate (55-57-58). [I A]

La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm). Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia. Inoltre, può essere presa in considerazione nel melanoma sottile (< 1 mm) in presenza di fattori di rischio (ulcerazione, almeno 1 mitosi/mm²).

Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non viene considerata la dissezione linfonodale. Se vi è la presenza di localizzazioni, anche di tipo micrometastatico, la dissezione linfonodale completa viene raccomandata. Complessivamente, la probabilità di identificare ulteriori secondarismi linfonodali è del 20-25% (59-60). [I A].

Per il campionamento del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le linee guida EORTC Melanoma Group (61,62) Nella refertazione devono essere riportati il numero di linfonodi sentinella esaminati, ed il numero di linfonodi positivi. Secondo l'attuale sistema di Stadiazione, il linfonodo sentinella viene considerato positivo anche soltanto in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche per HMB45 e/o per Melan A/Mart1 od altri marcatori melanoma specifici.

Si raccomanda di segnalare nel referto anche:

- il diametro massimo della metastasi (se ci sono più focolai, il diametro massimo di quello maggiore);
- la sede della metastasi: capsulare, sottocapsulare, parenchimale o mista;
- la presenza di estensione extracapsulare;
- la profondità di invasione secondo Starz (63) che viene misurata dalla superficie interna della capsula linfonodale al punto più profondo di infiltrazione del parenchima linfonodale ed espressa in mm;
- la presenza di cellule nevice.

Dissezione linfonodale completa

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biptico). L'estensione della dissezione è generalmente guidata dalla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica. Per la dissezione in regione inguino-iliaca otturatoria viene consigliato un numero minimo di linfonodi asportati pari a 12-18; per la stazione ascellare almeno 15-20 (livello I-II-III) e per la regione del collo almeno 18-25 provenienti dai livelli I -V. (64-66). [I B]

Per i pazienti in stadio III è indicata la dissezione linfonodale completa indipendentemente dal tipo di metastasi presenti nel linfonodo sentinella. [I B]

In caso di macrometastasi è sempre consigliabile la valutazione dell'espressione di mutazione B-RAF e c-Kit.

5. Stadiazione clinico/strumentale

La stadiazione strumentale viene generalmente eseguita in rapporto allo stadio iniziale del tumore primitivo. Nello stadio 0 non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali secondarismi occulti (67).

Per i pazienti in stadio IA-B e II l'esecuzione di radiogramma toracico standard viene considerata opzionale, in quanto l'esame è dotato di bassa sensibilità per riscontrare secondarismi occulti a livello polmonare (68).

Nei pazienti allo stadio III appare consigliabile l'impiego di una TAC t.b. con m.d.c. (in alternativa PET + RMN encefalica); Per i pazienti con presenza di metastasi in transito si consiglia lo stesso tipo di stadiazione previsto per gli altri stadi III.

Nei pazienti con sospetto stadio IV di malattia viene consigliata la possibilità di eseguire un accertamento biptico (con ago-sottile o incisionale) della lesione metastatica, soprattutto se TAC/PET non sono dirimenti. E' indicata la biopsia della lesione metastatica per la valutazione dello stato mutazionale del gene B-RAF e/o C-kit. Successivamente è raccomandata l'effettuazione di una wbTAC/PET e la determinazione dei valori dell'LDH. [II B]

Una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico.

Riassumendo:

MM in situ: nessuna stadiazione

Stadio IA IB e IIA

[Breslow ≤ di 1 mm con ulcerazione, o livello di Clark IV o V, o numero di mitosi > 1/mm² (pT1b), Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a)]

Stadiazione: esami strumentali solo se clinicamente indicati. Opzionale: ecografia del bacino linfonodale prima della BLS.

Stadio IIB

[Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow > di 4 mm senza ulcerazione (pT4a)]

Stadiazione: Opzionale: Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della BLS. Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.

Stadio IIC

[Breslow > di 4 mm con ulcerazione (pT4b)]

Stadiazione: Opzionale: PET/TAC, Rx Torace ed ecografia addome. Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.

Stadio III operabile

Stadiazione: PET/TAC. *Opzionale:* ecografia addome. Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.

Stadio III inoperabile e IV

Stadiazione: PET/TAC. *Opzionale:* FNAB o biopsia della lesione sospetta. Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.

6. Terapia adiuvante

Le metanalisi di Wheatley del 2007 (presentata all'ASCO ma non ancora pubblicata) (69, 70) e quella pubblicata da Mocellin et al. nel 2010 (71) possono essere considerate come le più aggiornate e meritorie di considerazione.

In particolare Wheatley nel 2007 (69,70) ha considerato 13 trials randomizzati internazionali per un totale di 6.067 pazienti. È stato utilizzato il metodo standard individual patient data (IPD) meta-analysis che prevede l'uso di un database individuale dei pazienti al fine della valutazione dei risultati. L'IPD è stato ottenuto per 10 dei 13 trials considerati e per l'85% dei pazienti. Gli studi sono stati suddivisi secondo il dosaggio di IFN in alte dosi (HDI: 20 MU/m²), dosi intermedie (IDI: 5-10 MU), basse dosi (LDI:3 MU) e dosi molto basse (VLDI:1 MU). È stata anche eseguita un'analisi dei sottogruppi in relazione all'età del paziente, sesso, e caratteristiche della malattia. Il risultato di questo studio ha mostrato un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza totale per i pazienti trattati con melanoma del 3% (CI 1-5%) indipendente dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

Mocellin et al. (71) hanno eseguito una metanalisi standard considerando 14 trials clinici randomizzati per un totale di 8.122 pazienti. Questa rappresenta la metanalisi con il maggior numero di pazienti considerati. L'analisi dei dati ha dimostrato che l'IFN ha un impatto statisticamente significativo, nei pazienti con melanoma ad alto rischio di recidiva, sia sulla disease free survival (DFS), con una riduzione del rischio relativo del 18% (HR 0.82, CI 0.77-0.87), che sulla sopravvivenza totale (OS) con una riduzione del rischio relativo dell'11% (HR 0.89 CI 0.83-0.96). L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che negli studi con arruolamento esclusivo di pazienti con stadio III di malattia non è stato riscontrato alcun beneficio statisticamente significativo per la OS, così come non è stato dimostrato alcun vantaggio nel trattamento con IFN nei trials che hanno utilizzato HDI. Allo stesso modo, non è stato evidenziata significatività in rapporto alla durata o al dosaggio. Infatti, considerando il dosaggio di IFN, i risultati dell'analisi dei sottogruppi non hanno evidenziato nessun vantaggio o svantaggio delle HDI rispetto alle LDI o IDI. Va segnalato che l'impatto dell'IFN sulla OS rimaneva statisticamente significativo solo quando venivano considerati gli studi clinici che utilizzavano le LDI o IDI. Sebbene nessuno studio clinico preso singolarmente e nessuna delle metanalisi finora condotte aiutino ad identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto, tuttavia indipendentemente da tali parametri, o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva e in minor misura del rischio di morte è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN. Il fatto che non emergano differenze fra dosi e durata non esclude che ci possano essere.

In sintesi le due metanalisi dimostrano che il trattamento adiuvante con IFN procura un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 3% con una riduzione del rischio relativo del 18% sulla DFS e dell'11% sulla OS. Questa rappresenta la base di discussione sull'uso dell'IFN adiuvante nel melanoma. Queste percentuali (soprattutto quella relativa al beneficio assoluto), sono simili alle percentuali ottenute dai trattamenti adiuvanti più importanti usati in oncologia in altre neoplasie come mammella, colon-retto ed ovaio (72) e la diversità di significatività dei singoli studi è sostenuta dalla numerosità e dalla omogeneità di selezione dei pazienti, più che dalla attività intrinseca del trattamento. Poiché al momento non esiste nessun trattamento che possa dare un simile beneficio in termini di OS, l'IFN può essere proposto, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, ai pazienti ad alto rischio di recidiva.

Qual è la schedula da preferire? Per quanto riguarda lo stadio IIA, in considerazione dello studio francese che ha dimostrato un trend positivo nei pazienti trattati con LDI per 18 mesi (73) considerando anche che il suddetto trial non prevedeva la biopsia del linfonodo sentinella (con possibilità di sottostadiazione di tali pazienti), ed in attesa di ulteriori conferme in questo setting di pazienti, la scelta può ricadere sulla decisione di non trattare i pazienti a buona prognosi ed eventualmente riservare le basse dosi per 18 mesi per quelli a prognosi meno buona (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5, sesso maschile, localizzazione al dorso o testa e collo)

Nello stadio IIB è consigliabile un trattamento con LDI per 18-24 mesi. Negli stadi IIC-III A-B, sulla scorta di quanto sopra discusso, è possibile scegliere tra un trattamento con LDI e HDI a seconda delle caratteristiche del paziente da trattare e sulla scorta dell'esperienza clinica.

Negli stadi IIIC, il trattamento con HDI sarebbe da preferire agli altri perché sembra il solo in grado di impattare in questa categoria di pazienti.

La One Shot therapy (il solo trattamento d'induzione), potrebbe comunque essere una valida alternativa ed è comunque la schedula più appropriata da utilizzare nel setting preoperatorio neoadiuvante.

Pertanto, può essere proposto un trattamento adiuvante con interferone ai pazienti affetti da melanoma ad alto rischio di recidiva. Considerando il beneficio limitato dell'interferone, risulta giustificata e preferibile la possibilità di arruolamento dei pazienti negli studi clinici.

Anche un trattamento adiuvante postoperatorio per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per malattia a distanza (IV stadio) o IIIC per secondarismi in transit operati può essere considerato. Le opzioni possono essere comprese tra l'inserimento in studi clinici, o HDI [IIB]; anche la semplice osservazione può rappresentare un'alternativa.

7. Gestione del Follow Up

La sorveglianza delle lesioni pigmentate della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per melanoma anche in fase iniziale (stadio 0 in-situ). La frequenza dei controlli dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. E' anche Utile educare il paziente alla auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliata un controllo clinico specialistico a cadenza minima semestrale(74, 75) per tre anni.

Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, quindi ogni 4-12 mesi per ulteriori 2 anni ed in seguito annualmente se clinicamente indicato. Attualmente si ritiene potenzialmente indicato l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità (TAC, PET, RMN) per melanomi a medio-alto rischio con cadenza semestrale per i primi tre anni di follow-up; dopo i primi tre anni gli esami radiologici di routine, compresi Rx torace, ecografia addominale ed esami ematochimici possono essere eseguiti ogni 6-12 mesi a discrezione del medico.

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita in quanto la ricaduta nei soggetti affetti da melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni; tuttavia ricadute a distanza, anche oltre i 10 anni dall'atto chirurgico, sono documentate (76). E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in tutti i pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Tuttavia è giustificata una visita specialistica annuale per il resto della vita in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

MM in situ: nessun trattamento

Screening per lesioni a rischio cutanee periodico (ogni 12 mesi) eventualmente visita oculistica.

Stadio IA

[Breslow < di 1 mm senza ulcerazione (pT1a), numero di mitosi < 1/mm²]

entro 6-8 settimane dal primo intervento ampliamento dell'exeresi cutanea (margini 1 cm);

Terapia: Non è indicata alcuna terapia adiuvante dopo la chirurgia.

Follow-up clinico: Visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico semestrale/annuale a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali: solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico).

Stadio IB e IIA

[Breslow ≤ di 1 mm con ulcerazione, o livello di Clark IV o V, o numero di mitosi > 1/mm² (pT1b), Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a)]

Dopo l'exeresi della lesione primitiva, ampliamento del piano cicatriziale del pregresso intervento con 1,5 – 2 cm di margine per lato + isolamento e caratterizzazione del Linfonodo Sentinella.

Terapia: Non è indicata alcuna terapia adiuvante dopo la chirurgia. Possibile inserimento in trial clinico.

Follow-up clinico: Visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico trimestrale/semestrale a giudizio del clinico per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali. *Opzionali:* Rx Torace (ogni 12 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico); Ecografia epatica (ogni 6 mesi).

Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

Stadio IIB

[Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow > di 4 mm senza ulcerazione (pT4a)]

Dopo l'exeresi della lesione primitiva, ampliamento del piano cicatriziale del pregresso intervento con 2 cm di margine per lato + isolamento e caratterizzazione del Linfonodo Sentinella.

Terapia: Arruolamento in un Trial Clinico.

Follow-up clinico: Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali. *Opzionali:* PET/TC, Rx Torace (ogni 12 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico); Ecografia epatica (ogni 6 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

Stadio IIC

[Breslow > di 4 mm con ulcerazione (pT4b)]

Dopo l'exeresi della lesione primitiva, ampliamento del piano cicatriziale del pregresso intervento con 2 cm di margine per lato + isolamento e caratterizzazione del Linfonodo Sentinella.

Terapia: 1) Arruolamento in un Trial Clinico 2) Eventuale trattamento adiuvante con α2b-Interferone (α 2b-IFN) ad alte dosi o basse dosi (scelta del medico).

Follow-up clinico: Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali. *Opzionali:* PET/TC, Rx Torace (ogni 12 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico); Ecografia epatica (ogni 6 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

Stadio III operabile

Linfadenectomia delle stazioni linfoghiandolari coinvolte.

Terapia: 1) Arruolamento in un Trial Clinico 2) Eventuale trattamento adiuvante con $\alpha 2b$ -Interferone ($\alpha 2b$ -IFN) ad alte dosi o basse dosi (scelta del medico). In caso di stadio III C sono raccomandate le alte dosi di interferone.

Follow-up clinico: Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali. PET/TC (ogni 12 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico); Ecografia epatica (ogni 6 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

Stadio III inoperabile e IV

Stadiazione mediante PET TAC Total body, o altre indagini se clinicamente indicate (RMN, Scintigrafia ossea, etc.).

Terapia: Valutazione di operabilità della lesione metastatica ed eventuale resezione chirurgica della stessa con successivo arruolamento del paziente in trials clinici.

In caso di diniego al consenso a partecipare ai trials: verifica dello stato mutazionale del gene BRAF o del gene c-Kit (in caso di melanomi delle mucose, acrali o delle zone cronicamente esposte al sole). In caso di positività alla mutazione V600BRAF: trattamento con BRAF inibitori (1° linea) e, dopo progressione, ipilimumab (2° linea). In caso di positività alle mutazioni di c-Kit, gli inibitori specifici per questa molecola vanno considerati dopo trattamento con ipilimumab. In assenza di mutazioni: trattamento di prima linea con monochimioterapia (dacarbazina, fotemustine, temozolamide) ed, alla progressione di malattia, trattamento con ipilimumab (per il trattamento di combinazione DTIC + ipilimumab in prima linea bisogna attenderne l'approvazione degli Enti regolatori). Nel III stadio C con metastasi in transit multiple possono essere utili trattamento con elettrochemioterapia e perfusione ipertermica isolata. La radioterapia è limitata ai casi di metastasi cerebrali ed ossee ed ha finalità palliative.

Follow-up clinico: Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico (ogni 12 mesi).

Esami strumentali: PET/TC (ogni 3-6 mesi); *Opzionali:* RMN encefalica (ogni 12 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

In caso di trattamento con ipilimumab, considerando lo scarso effetto del farmaco sulle risposte obiettive, si raccomanda un rivalutazione strumentale (TAC/RMN) dopo 16-20 settimane dal trattamento. In caso di sospetta PD si consiglia una TAC di conferma dopo 4 settimane.

8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

8.1 Chirurgia (stadio IV-III C in transit)

La chirurgia del IV stadio deve essere intesa solo ad intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (77). Generalmente la sopravvivenza a 5 anni in soggetti con secondarismi resecati a livello polmonare o tessuti molli oscilla tra il 14 e il 33% (78,79). Quando possibile va sempre valutata la presenza di mutazione B-RAF o C-kit

In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante; le opzioni sono state precedentemente discusse (cap. 9.2)

Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi [II B].

Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit deve essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti (80).

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco-regionali a livello di un arto, può essere preso in considerazione: a) il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in alcuni casi selezionati in associazione con TNF α (malattia molto estesa – *bulky disease*) [I A] (81,82). , b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di altre sedi oltre agli arti) [II B].

In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico (cap 10.2).

La chirurgia citoreduttrice non trova indicazione, se non ad intento palliativo laddove i possibili benefici sopravvivano i possibili rischi chirurgici.

8.2 Terapia sistemica

8.2.1 Principi Generali

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e non curativo nella maggior parte dei casi. Nell'ultimo anno il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab o del vemurafenib. Entrambi sono stati dovrebbero essere approvati in Italia nel corso del 2012. Per tali motivi, quando possibile, i pazienti con melanoma metastatico dovrebbero essere riferiti a centri di eccellenza per l'arruolamento in studi clinici.

8.2.2 Chemioterapia

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato ad una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide (83).[IIB]

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato considerato un trattamento standard ed è impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici (84). Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in due distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una non-inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (85,86). Sia fotemustina che temozolomide possono essere considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina quale prima linea. Peraltro, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.

Gli studi iniziali di chemioterapia in combinazione secondo regimi quali dacarbazina, cisplatino e vinblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) avevano dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina (87,88). Successivi studi clinici di Fase III non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina (89).

Anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di polichemioterapia (CVD) non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore frequenza di effetti collaterali; ulteriori tentativi atti a ridurre gli effetti imputati alla somministrazione della IL-2 endovenosa sostituita con la somministrazione sottocutanea hanno portato a risultati analoghi (90-93).

Attualmente la chemioterapia ha indicazione in prima linea nella popolazione con status mutazionale di BRAF wild type, mentre nella popolazione con mutazione V600E/K è indicata dopo trattamento con vemurafenib (1° linea) ed ipilimumab (2° linea).

Le opzioni di trattamento per pazienti affetti da melanoma in fase avanzata non resecabile comprendono il trattamento in monoterapia con dacarbazina, fotemustina o temozolomide [I A]. Questo tipo di trattamento è da preferire nella 1° linea (popolazione BRAF wild type). I regimi polichemioterapici (CVD, TMZ+CDDP, Carbo-Taxolo) con la possibile aggiunta di modulatori della risposta biologica (IFN α) [II B], dovrebbero essere utilizzati in 3° linea di trattamento in pazienti con performance status ottimale (0-1) [II B].

In questi casi anche la sola terapia di supporto può essere un'opzione terapeutica accettabile. Resta sempre valida l'opzione di arruolare pazienti in uno studio clinico.

L'interleuchina-2, quando somministrata per via endovenosa ad alte dosi, è in grado di indurre una percentuale di risposte obiettive del 16%, con il 6-7% di risposte complete (94). I dati di follow-up indicano che circa la metà di queste risposte complete sono durature, con alcuni pazienti liberi da malattia 15 anni dopo la terapia. In generale, la durata mediana di risposta nei pazienti responsivi è di almeno 59 mesi. Dopo almeno 30 mesi, nessun paziente è andato incontro a progressione di malattia. **La tossicità associata a tale trattamento immunoterapico, rappresentata dalla sindrome da iperpermeabilità capillare con conseguente rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache, a fronte della non elevata attività complessiva documentata, ha fatto sì che tale approccio non ricevesse l'autorizzazione in Italia ed in Europa per il trattamento del melanoma metastatico (approvazione FDA nel Gennaio 1998, ed inclusione nelle linee-guida NCCN).**

8.2.3 Immunoterapia

L'ipilimumab è un anticorpo monoclonale diretto verso il CTLA4, che è un recettore presente sui linfociti T attivati e che regola normalmente la risposta immunitaria. Il legame del CTLA4 con il suo ligando B7 (CD86), genera un segnale negativo che viene utilizzato dalle cellule tumorali per indurre uno stato di anergia nei linfociti e disattivare l'attivazione immunitaria. Il legame dell'anticorpo anti-CTLA4 alla suddetta molecola, impedisce l'insorgere del segnale negativo che si traduce in un potenziamento delle difese immunitarie. Tale immunoterapia ha ricevuto nel Marzo 2011 l'approvazione della FDA nel trattamento di prima e seconda linea del melanoma metastatico. Nel luglio 2011 anche l'EMA ha approvato il trattamento con ipilimumab nei pazienti pretrattati (seconda linea) e affetti da melanoma avanzato. Tale approvazione ha fatto seguito ai risultati di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia (95) effettuato su 676 pazienti pretrattati. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab insieme ad un vaccino peptidico (gp100), oppure ipilimumab + placebo, o gp100 + placebo in un rapporto di 3:1:1. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con l'ipilimumab da solo o in combinazione con il vaccino (10.1 mesi;) rispetto al vaccino da solo (6.4 mesi). Tale anticorpo è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg per 4 volte ogni 3 settimane. I pazienti la cui malattia andava in progressione dopo almeno 3 mesi dall'ultima somministrazione di ipilimumab o comunque dalla settimana 12 (stabilità di malattia \geq a 6 mesi, oppure ripresa di malattia dopo una RP o RC) potevano ricevere una re-induzione analoga allo schema precedente. E' da sottolineare che 15 su 23 pazienti hanno ottenuto risposte parziali o stabilità dopo re-induzione (95, 96).

L'ipilimumab, eliminando un freno inibitore alla risposta immunitaria, che peraltro contribuisce allo stabilirsi della tolleranza immunogenica, è associato al rischio di effetti collaterali immuno-correlati. Nello studio su citato gli eventi avversi immuno-correlati sono stati il 60%. Circa il 15% dei pazienti ha presentato eventi di grado 3 o 4. La diarrea è stato l'evento immuno-correlato più frequente; i casi severi sono stati trattati con corticosteroidi ad alte dosi. Sono stati, inoltre registrati 7 decessi dovuti ad eventi immuno-correlati.

Un secondo studio di fase III è stato condotto su 502 pazienti con melanoma metastatico non precedentemente trattato. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dacarbazina + ipilimumab [con una scheda di somministrazione al dosaggio di 10 mg/Kg ogni tre settimane per 4 volte (fase di induzione) e quindi 10 mg/Kg ogni tre mesi fino a progressione (fase di mantenimento)] oppure dacarbazina + placebo. L'endpoint primario è stato raggiunto nel braccio con l'ipilimumab dimostrando una migliore sopravvivenza globale rispetto alla sola dacarbazina (11.2 mesi vs 9.1 mesi). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 20.8% e del 12.2% per i pazienti che, rispettivamente hanno ricevuto ipilimumab e placebo (HR=0.72;P<0.001).L'incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 è stata del 56% nel braccio con ipilimumab; in particolare si è evidenziato un incremento della tossicità epatica, come atteso in relazione alla potenziale epatotossicità di ciascuno degli agenti terapeutici, e una minore incidenza di diarrea. Non sono state registrate morti tossiche.(97).

Al momento l'ipilimumab è in fase di registrazione in Italia. L'indicazione al trattamento sarà per i pazienti affetti da melanoma avanzato pretrattati (seconda linea), e la scheda di trattamento sarà per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 volte.

La schedula di trattamento in associazione alla dacarbazina ed al dosaggio di 10 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 volte (fase di induzione) + somministrazioni al dosaggio di 10 mg/Kg ogni tre mesi (fase di mantenimento) non è stata ancora approvata sia negli USA che in Europa.

8.2.4 Terapie a bersaglio molecolare

Nel melanoma l'attivazione costitutiva di segnale delle proteinchinasi stimulate dai mitogeni (ERK/MAPK: Mitogen Activated Protein Kinases) è implicata nella regolazione della proliferazione cellulare, invasione e resistenza all'apoptosi. Nel 50% dei melanomi la mutazione attivante è a carico della chinasi BRAF, nel 20 % sono presenti mutazioni di NRAS mutualmente esclusive rispetto a quelle di BRAF

La mutazione più frequente di BRAF, rilevabile nel 90% (darei più 80%) dei casi mutati in V600, è la V600E che comporta la sostituzione della valina con acido glutammico nel codone 600. La mutazione V600K, in cui la valina viene sostituita dalla lisina, ha una frequenza del 6-8% circa mentre altre mutazioni, quali la V600R e la V600D, sono meno frequenti. Le mutazioni dei geni NRAS e BRAF sono state identificate con alta frequenza sia in nevi che in melanomi cutanei. Pertanto esse rappresentano eventi precoci nello sviluppo dei tumori melanocitari. L'inibizione di BRAF mutato mediante l'inibitore specifico vemurafenib ha marcati effetti antitumorali nelle linee di melanoma che presentano la mutazione BRAF V600E e nessun effetto sulle linee non mutate.

L'attività è stata confermata in clinica sia nella fase I, in cui è stata stabilita la MTD corrispondente a 960 mg orali due volte/die, sia nella fase II con una percentuale di risposte globali del 53% e una durata mediana di risposta di 6,7 mesi (98, 99).

Lo studio di fase III BRIM-3, condotto su 675 pazienti portatori della mutazione BRAFV600E, ha dimostrato una riduzione relativa del 38 % del rischio di morte e del 66% del rischio di progressione di malattia nei pazienti trattati con vemurafenib rispetto ai pazienti trattati con la sola dacarbazina. L'incremento mediano della PFS è stato di 4 mesi (5,3 con vemurafenib vs 1,6 con dacarbazina) e di 3 mesi circa per la OS (13,2 con vemurafenib vs 9,9 con dacarbazina). La tossicità prevalente è stata cutanea, caratterizzata da fotosensibilizzazione (12%), rash (18%), cheratoacantomi (8%) , e carcinomi squamocellulari scarsamente invasivi (12%); artralgie e astenia sono state riportate rispettivamente nel 21% e nel 13% dei casi. L'analisi mediante sequenziamento ha rivelato che alcuni pazienti arruolati nello studio avevano mutazioni diverse dalla V600E, ovvero V600K e V600D (100).

Sulla base di tali risultati il Vemurafenib è stato approvato nel trattamento del melanoma metastatico con mutazione V600 del gene B-RAF ad Agosto 2011 dall'FDA e dall'EMA nel febbraio 2012. **Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) è pertanto raccomandabile la valutazione dello stato di BRAF e, in presenza di mutazione V600, è indicato il trattamento con vemurafenib.**

Attualmente in Italia è in corso l'iter autorizzativo per l'indicazione in prima e seconda linea nei pazienti affetti da melanoma avanzato e portatori della mutazione V600 di BRAF.

Nel caso di melanomi delle mucose, delle estremità (acrali), e delle aree esposte cronicamente al sole (lentiginosi), è stata dimostrata la presenza di mutazioni del gene c-Kit che predispongono alla risposta al trattamento con c-Kit inibitori (imatinib, nilotinib).

Le mutazioni di cKIT si verificano in circa l' 1% dei melanomi osservati in Nord America, Europa e Australia. Le più importanti mutazioni sono quelle a livello dell'esone 11 (L576P), dell'esone 13 (K642E, K642X, V654A), e dell'esone 17 (Y822D, Y823D). Mutazioni attivanti e/o amplificazione del gene cKIT sono stati trovati nel 39% dei melanomi delle mucose, il 36% dei melanomi acrali, e il 28% dei melanomi che sorgono su cute cronicamente esposta al sole. Anche se in numero limitato, diverse esperienze cliniche confermano cKIT come bersaglio terapeutico per i pazienti affetti da questa tipologia di melanoma, con risposte drammatiche e durevoli a tale trattamento (101).

Un interessante studio cinese di fase II ha riportato tassi di risposta del 20-30% e il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione con il trattamento con imatinib (102). Attualmente sono in corso uno studio di fase II con nilotinib e lo studio randomizzato di fase III di confronto tra nilotinib e DTIC su di un campione di 120 pazienti, con PFS come end-point primario.

Anche se l'ipilimumab e il vemurafenib hanno significativamente modificato lo scenario terapeutico del melanoma metastatico, ognuno dei 2 agenti ha delle limitazioni che impongono ulteriori studi. I futuri studi clinici cercheranno di migliorare l'efficacia di tali farmaci attraverso il disegno di regimi di combinazione o sequenziali sia con entrambi i farmaci sia con altri di tipo chemioterapico, immunoterapico e a bersaglio molecolare.

In particolare, si valuterà come combinare i differenti pattern di risposta di questi due approcci: rapida e significativa riduzione del volume tumorale, anche in presenza di importante disease burden (vemurafenib) verso un'attività lenta ma protratta nel tempo (Ipilimumab).

La terapia con vemurafenib appare più indicata in prima battuta in caso di malattia a rapida evolutività e molto estesa (attività diretta sul compartimento cellulare tumorale); laddove l'ipilimumab sarebbe da preferirsi in presenza di malattia più lenta e con una maggiore possibilità di attesa per l'espletamento della sua attività (attività indiretta mediata dal sistema immunitario).

Anche la rivalutazione di malattia dovrà tener presente una molteplice tipologia di risposte osservate con l'ipilimumab, che includono anche la possibilità iniziale di comparsa di nuove lesioni o di aumento del volume tumorale complessivo, suscettibile successivamente di risposta tardiva e duratura.

Ciò ha spinto i ricercatori a riformulare i criteri di risposta ad un tale agente immunoterapico (98).

8.2.5 Radioterapia sulle metastasi a distanza

Le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente (104).

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante panencefalico a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerata una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti (105-107). [III]

Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica, in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche (< 3) del diametro inf o pari a 3 cm possono essere considerate equivalenti al trattamento radioterapico standard (108,109). [IIIB]

E' possibile dopo radioterapia pan-encefalica considerare un sovradosaggio con tecnica stereotassica sulle lesioni di maggiori dimensioni allo scopo di aumentare il controllo locale e la palliazione dei sintomi.

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee che causano dolore o a rischio di frattura. Il beneficio, tuttavia, deriva da dati estrapolati da studi che comprendono lesioni ossee derivanti da differenti tumori solidi tra cui anche il melanoma. Una dose di 8 Gy in singola frazione appare superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse (110); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (111). [II C]

La radioterapia palliativa può essere utilizzata a scopo sintomatico con l'intento di migliorare il controllo locale su diverse localizzazioni metastatiche: metastasi ossee soprattutto vertebrali, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolori da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti, linfonodali mediastiniche. Utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (più di 4 Gy) per la radioresistenza.

8.3 Trattamento delle recidive

Recidiva locale su cicatrice:

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati.
Continua il follow up come stadio III.
3. Il trattamento di elezione è l'exeresi con 2 cm di margine.

Per il paziente, opportunamente ristadiato e dopo l'intervento chirurgico, in assenza di malattia valutabile sarà prima scelta la partecipazione a clinical trial o ciclo di cura con IFN a basse dosi.

Satellitosi e/o metastasi in transit

Se possibile l'exeresi resta il trattamento di scelta.

In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia, perfusione ipertermica) e/o quella sistemica (clinical trial, vemurafenib, chemioterapia, ipilimumab)

Recidive linfonodali

Se possibile l'exeresi resta il trattamento di scelta. In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia) e/o quella sistemica (clinical trial, vemurafenib, chemioterapia, ipilimumab).

9. Melanoma della coroide

9.1 Epidemiologia

Il melanoma è il primo tumore ad insorgenza oculare in ordine di incidenza nell'adulto (70% dei casi) seguito dal retinoblastoma (13% dei casi) più frequente nella popolazione giovanile. Insorge dai melanociti uveali che risiedono nello stroma uveale a sua volta originatosi dalla cresta neurale. Il melanoma oculare differisce da quello cutaneo per i sintomi di insorgenza, il pattern di crescita e la strategia terapeutica (112).

Il melanoma della coroide presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni (113). Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75.

In termini di mortalità il tasso di sopravvivenza a 5-10 e 15 anni dall'enucleazione oculare è del 65-52 e 46% rispettivamente (114) con differenza statisticamente poco significative rispetto ai pazienti che non ricevono tale tipo di intervento (ovvero trattati con la sola protonterapia); il picco di mortalità è evidente dopo 2-3 anni dall'enucleazione con la maggioranza dei decessi nei primi 5 anni dalla diagnosi del tumore primitivo. In caso di malattia metastatica generalmente la sopravvivenza mediana è di circa 2-5 mesi (115).

9.2 Diagnosi cito-istologica

La diagnosi cito-istologica di melanoma dell'uvea appare essere di relativa semplice lettura per poter distinguere le lesioni melanocitiche da quelle non-melanocitiche in particolare grazie alla determinazione immunocitochimica di S-100, Melan-A e HMB-45. Questi test non permettono, tuttavia, una distinzione tra melanoma uveale primitivo e secondarismi uveali da melanoma cutaneo.

La caratterizzazione citologica segue la classificazione di Callender (116) che vede sostanzialmente tre categorie: melanoma a cellule fusate (tipo A o B), epitelioidi e forme miste. Tale classificazione appare essere correlata con la prognosi in cui la presenza di cellule epitelioidi sembra essere correlata a peggior prognosi rispetto alle forme miste e a quelle fusate. Anche la determinazione del pattern di invasione della matrice extracellulare sembra correlare con la possibilità di determinare secondarismi a distanza (117).

9.3 Diagnosi clinica

La diagnosi clinica attraverso l'esame oftalmoscopico rimane lo strumento più utile per poter determinare la presenza di lesioni uveali sospette per essere un melanoma. Tale esame è particolarmente sensibile per i melanomi che si presentano posteriormente. In associazione alla visita clinica l'esame complementare fondamentale è l'ecografia oculare che permette di distinguere il melanoma da altre patologie (lesioni metastatiche, emangiomi, ecc) (118). Tale esame permette una stadiazione accurata per quanto riguarda lo spessore e l'invasione delle strutture circostanti come l'infiltrazione della sclera. Altri esami strumentali tra cui TC, RMN ed agobiopsia con ago sottile della lesione devono essere riservati ai casi in cui permangono dubbi dopo l'esame ecografico. Le difficoltà interpretative di alcune lesioni intraoculari impongono che la diagnosi venga posta da centri altamente specializzati dedicati a questo tipo di patologia.

Nei pazienti con diagnosi di melanoma dell'uvea è indispensabile completare la stadiazione clinica con TC total-body ed esami ematochimici completi, con particolare riguardo alla funzionalità epatica essendo il fegato il primo organo generalmente colpito dalla disseminazione metastatica di questo tumore.

9.4 Fattori prognostici

La dimensione del tumore primitivo rimane uno tra i fattori prognostici più importanti. La classificazione maggiormente impiegata è quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) (119) che presenta una maggiore applicabilità rispetto a quella proposta dall'American Joint committee on Cancer (120). Infatti, essa risulta dall'analisi dei più importanti studi randomizzati per questa patologia.

Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base di impianto.

Tipo	Spessore (mm)	Diametro Basale (mm)
Piccolo	1.0-2.5	5
Medio	2.5-10	5-16
Grande	10	16

Altri fattori prognostici validati sono il sottotipo istologico (a cellule fusate vs epitelioidi), il tipo di pattern di invasione della matrice extracellulare, la presenza di tumore che invade il corpo ciliare o la camera anteriore, l'invasione della sclera e la presenza di figure mitotiche.

9.5 Terapia del tumore primitivo

Il trattamento della malattia confinata alla coroide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (121).

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservate a casi rari e selezionati.

9.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi, in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa, può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

9.5.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato che ha confrontato tale tecnica rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposto a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati, oltre a mantenere un'acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi (122,123).

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (124,125). Questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato di confronto verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive.

9.5.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi, anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta (126). Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione (127). Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

9.6 Terapia della malattia metastatica

Il melanoma dell'uvea tende a metastatizzare in primo luogo al fegato e successivamente anche ad altri organi tra cui polmone, tratto gastroenterico, osso, ovaio, rene. Il coinvolgimento linfonodale appare essere estremamente tardivo stante l'assenza di vasi linfatici a livello del globo oculare che determina, perciò, una iniziale disseminazione ematogena.

La malattia disseminata presenta una prognosi generalmente severa, sovrapponibile a quella del melanoma cutaneo in fase avanzata.

Il trattamento di riferimento in questi casi è la chemioterapia. I risultati di schemi di combinazione con farmaci singolarmente attivi quali bleomicina, vincristina, lomustina e dacarbazina (schema BOLD) associati ad IFN alfa non hanno confermato un'attività sinergica a scapito di effetti collaterali rilevanti (128, 129).

Attualmente la fotemustina è il farmaco più attivo in questo tipo di patologia e viene considerato di riferimento.

L'ipilimumab, che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nel melanoma cutaneo metastatico, è attualmente in corso di valutazione nel trattamento del melanoma uveale avanzato. Danielli et al. (130) hanno condotto uno studio di fase II su 13 pazienti con melanoma uveale metastatico, dove l'ipilimumab veniva somministrato alla dose di 10 mg/kg, secondo la schedula classica di induzione seguita dal mantenimento ogni 12 settimane. La mediana di sopravvivenza globale osservata è stata di 36 settimane. Questo studio con l'ipilimumab è stato il primo ad essere condotto su pazienti affetti da melanoma uveale, ma andrà confermato da studi più ampi. Attualmente in corso c'è l'IPI Trial (131), uno studio multicentrico di fase II che completerà l'arruolamento nel 2014. Inoltre verranno estrapolati dati relativi all'efficacia dell'ipilimumab nei pazienti pretrattati con melanoma uveale metastatico, dall'EAP che si è appena concluso a Gennaio 2012.

Per quanto concerne la target therapy, ci sono studi in corso, che stanno valutando l'efficacia di inibitori multichinasici, come imatinib e sunitinib (132, 133), vista l'elevata espressione di anti-VEGFR e moderata di c-Kit nel melanoma uveale. Inoltre, è attualmente in corso uno studio di fase II con un inibitore di MEK, AZ6244 (134). Tale studio andrà a valutare l'efficacia e la sicurezza di MEK6244 rispetto alla temozolomide, considerando alcuni fattori di stratificazione come lo stadio M, la presenza o meno della mutazione GNAQ/GNA11 e del numero di precedenti trattamenti sistemici.

I trattamenti loco-regionali di perfusione epatica intraarteriosa con fotemustina o con altri chemioterapici, per quanto razionalmente interessanti, non hanno dimostrato un chiaro vantaggio rispetto alla sola terapia sistemica.

10. Bibliografia

1. AIRT Working Group. I Tumori in Italia-Rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiologia & Prevenzione* Anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 (supplemento n. 1); <http://www.registri-tumori.it>
2. AIRT Working Group. I Tumori in Italia-Rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidemiologia & Prevenzione* Anno 34 (5-6) settembre-dicembre 2010 (supplemento n. 2); <http://www.registri-tumori.it>

3. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DANN testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17:3245-3251.
4. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S, et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterisation of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* 2001; 85:836-844.
5. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006;32:481-492.
6. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203.
7. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.
8. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):257- 263.
9. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Mar; 14(3):562-6
10. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007 Mar 1; 120(5):1116-22
11. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Jun; 19(6):1557-68
12. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009 Aug; 10(8):751-2
13. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
14. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988;9:110-117.
15. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001;54:317-321.
16. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
17. Calonje E. ACP best practice n° 162. The histological reporting of melanoma. *Association Clinical Pathologists. J Clin Pathol* 2000;53:587-590.
18. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-1110.
19. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-694.
20. Clark WH, Elder DE, Guery D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
21. Guerry D, Synnestved M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993;100:342S-5S.
22. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
23. Balch CM, Gershenwald JE, Soong Sj, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
24. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007;20:1129-1134.
25. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
26. Haanen JB, Baars A, Gomez R, et al. Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:451-458.
27. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000;31:327-331.
28. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-875.

29. Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross MI. Classification and staging of melanoma. *Clin lab med* 2000;20:785-815.
30. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable? *Ann surg oncol* 1999;6:315-321.
31. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120.
32. Bauer J, Buttner P, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 345-51
33. Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 763-770.
34. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-2147.
35. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4340-4346
36. Urist MM, Balch CM, Soong S, et al. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985;55:1398-1402.
37. Welvaart K, Hermans J, Zwavelig A, et al. Prognoses and surgical treatment of patients with stage I melanomas of the skin: a retrospective analysis of 211 patients. *J surg oncol* 1986;31:79-86.
38. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH. Resection margins for melanoma. *Aust N Z J Surg* 12985;55:225-226.
39. Taylor BA, Hughes LE. A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1985;11:7-13.
40. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 melanoma. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
41. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-melanoma surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-269.
42. Cohn-Cedamark G, Rutquist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish melanoma study group on 2 melanoma versus 5 melanoma resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Am Cancer Soc* 2000;89:1495-1501.
43. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 melanoma for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77:1809-1814.
44. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441.
45. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766.
46. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-764.
47. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
48. Balch CM, Soong SJ, Gershwinswald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
49. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphnode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
50. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
51. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
52. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
53. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian, et al. The role of sentinel lymphnode biopsy for melanoma : evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:19-27.
54. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-1317.
55. 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;230:453-463.

56. Edwards MJ, Martin KD, McMasters KM. Lymphatic mapping lymph node biopsy in the staging of melanoma. *Surg Oncol* 1998;7:51-57.
57. Glass FL, Cottam JA, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of high-risk melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:603-610.
58. Wong SL, Balch CM, Hurley P, Agarwala SS, Akhurst TJ, Cochran A, Cormier JN, Gorman M, Kim TY, McMasters KM, Noyes RD, Schuchter LM, Valsecchi ME, Weaver DL, Lyman GH. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: american society of clinical oncology and society of surgical oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 10;30(23):2912-8.
59. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471.
60. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684.
61. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200(3):314-9
62. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2736-42.
63. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymph node dissection and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-8S.
64. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-166.
65. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000;6:93-97.
66. Coit DG. Extent of groin dissection for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1992;1:271-280.
67. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
68. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
69. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews* 2003;29:241-52.
70. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25: Abstract 8526.
71. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR and Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2010)102 (7): 493-501.
72. Paolo A Ascierto and John M Kirkwood. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade *Journal of Translational Medicine* 2008, 6:62
73. Jean Jacques Grob, Brigitte Dreno, Pauline de la Salmoniere, Michele Delaunay, Didier Cupissol, Bernard Guillot, Pierre Souteyrand, Bruno Sassolas, Jean-Pierre Cesarini, Sylvie Lionnet, Catherine Lok, Claude Chastang, Jean Jacques Bonerandi. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *THE LANCET* • Vol 351 • June 27, 1998
74. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer? *Cancer* 1995;75:613-636.
75. National Institute of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
76. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177
77. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
78. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma : a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782-3793.
79. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:919-924.
80. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.

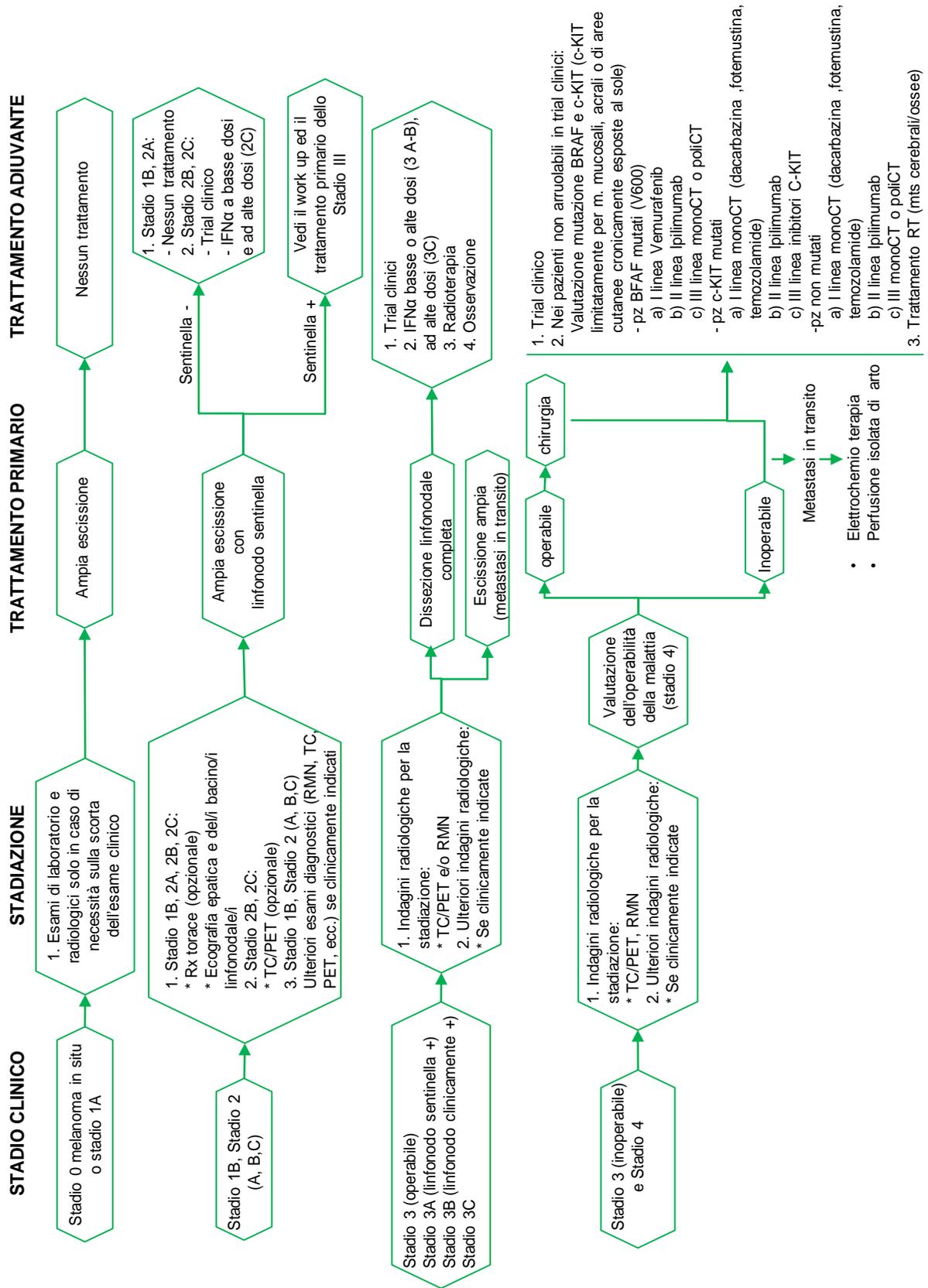
81. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC, et al. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:127-136.
82. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
83. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-445.
84. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
85. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
86. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
87. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
88. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-469.
89. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
90. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
91. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
92. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
93. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577
94. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J*. 2000;6(suppl 1):S11-S14
95. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010 Jun 14. Epub ahead of print
96. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer* 2007; 110:2614-2627.
97. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011.364 (26):2517-26
98. D. Wolchok Axel Hoos Steven O'Day Jeffrey S. Weber Omid Hamid Celeste Lebbé Michele Maio Michael Binder Oliver Bohnsack Geoffrey Nichol Rachel Humphrey F. Stephen Hodi. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* December 1, 2009;15; 7412
99. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:809-819.
100. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, et al: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012, 366:707-714.
101. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
102. Richard D. Carvajal, MD; Cristina R. Antonescu, MD; Jedd D. Wolchok, MD, PhD; Paul B. Chapman, MD; Ruth-Ann Roman, RN; Jerrold Teitcher, MD; Katherine S. Panageas, DrPH; Klaus J. Busam, MD; Bartosz Chmielowski, MD; Jose Lutzky, MD; Anna C. Pavlick, DO; Anne Fusco, MPA; Lauren Cane, BA; Naoko Takebe, MD; Swapna Vemula, MS; Nancy Bouvier, BS; Boris C. Bastian, MD, PhD; Gary K. Schwartz, MD KIT as a Therapeutic Target in Metastatic Melanoma *JAMA*. 2011;305(22):2327-2334
103. Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, Papadopoulos NE, Bedikian AY, Camacho LH, Ross MI, Cormier JN, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Billings LA, Ng

- CS, Charnsangavej C, Bar-Eli M, Johnson MM, Murgo AJ, Prieto VG. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2;99(5):734-40.
104. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
 105. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256-259.
 106. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
 107. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
 108. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
 109. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820.
 110. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three-single dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;42:161-167.
 111. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
 112. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:107-108.
 113. Inskip PD, Devesi SS, Fraumeni JF. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 2003;14:251-257.
 114. McCurdy J, Gamel JW, McLean I. A simple, efficient and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H and E slides. *Pathol Res Pract* 1991;187:1025-1027.
 115. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, et al. A review of mortality from choroidal melanoma . A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation , 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-250.
 116. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology . *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-509.
 117. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993;100:842-850.
 118. Van Gool CA, Thijssen JM, VerbeekAM. B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int Ophthalmol* 1991;15:327-334.
 119. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-895.
 120. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby, 1993;155*
 121. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology* 2001;108:348-355.
 122. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n° 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2205.
 123. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:81-89.
 124. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-48.
 125. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, et al. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-1861.
 126. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. III: local complications and observations following enucleation. COMS report n° 11. *Am J Ophthalmol* 1998;126:362-370.
 127. Kivela T, Suci S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alfa 2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1115-1120.
 128. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T, Nikkanen V, Eskelin S, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma.

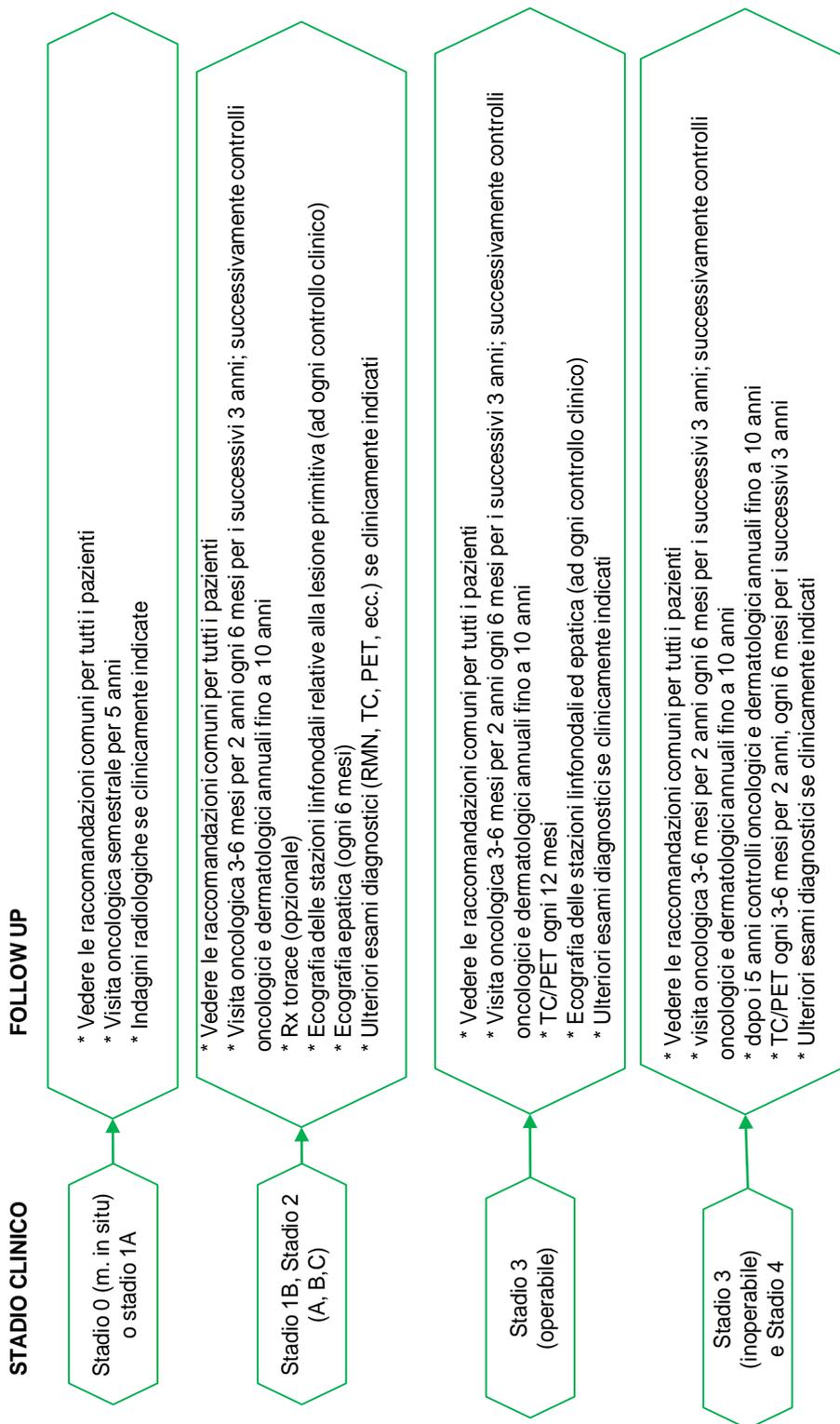
129. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5):549-53.
130. Riccardo Danielli, Ruggero Ridolfi, Vanna Chiarion-Sileni, Paola Queirolo, Alessandro Testori, Ruth Plummer, Monica Boitano, Luana Calabrò, Costanza De Rossi and Anna Maria Di Giacomo et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunology, Immunotherapy* Volume 61, Number 1 (2012), 41-48
131. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01355120>. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG)
132. Nicolas Penel, Corinne Delcambre, Xavier Durando, Stéphanie Clisant, Mohamed Hebbar, Sylvie Negrier, Charles Fournier, Nicolas Isambert, Frédéric Mascarelli and Frédéric Mouriau. O-Mel-Inib: A Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose Imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investigational New Drugs* Volume 26, Number 6 (2008), 561-565
133. L. A. Tijani, M. Luadadio, M. J. Mastrangelo, T. Sato. Final results of a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8577)
134. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01143402> Temozolomide or MEK Inhibitor AZD6244 (Selumetinib) in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye

11. Algoritmi

ALGORITMO 1



ALGORITMO 2



RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

- Anamnesi del melanoma primitivo, della storia familiare ed altri fattori di rischio
- Educare il paziente all'autoesame mensile
- Visita dermatologica annuale (anche oltre 10 anni)
- Indagini radiologiche se clinicamente indicate

12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?

VALUTAZIONE COMPLESSIVA QUALITÀ DELLE EVIDENZE: ALTA

COMMENTO: /

VOTAZIONE BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO

Favorevole	Incerto	Sfavorevole
5	8	3

MOTIVAZIONI/COMMENTI:

Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di DFS che OS anche per i dosaggi bassi di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone a basse dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio II-III. Tuttavia negli studi che impiegano dosi basse di interferone, non è possibile stabilire con certezza l'entità del vantaggio. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III.

VOTAZIONE FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
1	10	4	1

RACCOMANDAZIONE: NEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA STADI II- III L'INTERFERONE A BASSE DOSI (3MUI TIW SOTTOCUTE PER DUE ANNI) PUÒ ESSERE UTILIZZATO COME TRATTAMENTO ADIUVANTE

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

VALUTAZIONE COMPLESSIVA QUALITA' DELLE EVIDENZE: MODERATA - ALTA

COMMENTO: /

VOTAZIONE BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO

Favorevole	Incerto	Sfavorevole
4	7	5

MOTIVAZIONI/COMMENTI:

Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di DFS che OS anche per i dosaggi alti di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone ad alte dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio IIC-III (pazienti ad alto rischio). Tuttavia gli studi condotti non possono confermare in senso lato l'utilità di tale terapia. Infatti, a fronte di un beneficio in termini di PFS, esiste la presenza di effetti collaterali rilevanti. Inoltre, non sono stati confermati i vantaggi in OS. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III.

VOTAZIONE FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
3	7	4	2

RACCOMANDAZIONE: NEI PAZIENTI AFFETTI DA MELANOMA STADI IIC E III L'INTERFERONE AD ALTE DOSI (20MUI/M² E.V. PER 5 GG/SETTIMANA PER 4 SETTIMANE + 10MUI/M² SOTTOCUTE TIW PER 11 MESI) PUÒ ESSERE UTILIZZATO COME TRATTAMENTO ADIUVANTE.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.