


Melanoma: dalla diagnosi alla terapia che cosa bisogna sapere



Questa brochure si rivolge alle persone che avendo ricevuto una diagnosi di melanoma devono eseguire un iter diagnostico e in alcuni casi terapeutico non sempre di facile comprensione.

E', pertanto, imperativo informare il paziente sui vari passaggi da eseguire. A tal proposito, maggiori informazioni sulle indicazioni oggetto della presente brochure sono disponibili sul sito www.aimame.it.

Le indicazioni fornite sono tratte dalle "Linee guida Aiom 2019 Melanoma".

La revisione critica del testo è a cura del Comitato Scientifico di A.I.Ma.Me.

Il lavoro è patrocinato dall'*Intergruppo Melanoma Italiano (IMI)*.



Associazione Italiana Malati di Melanoma e
tumori della pelle

Via Barberini 11, 00187 Roma
numero fisso: 06 49776088
www.aimame.it info@aimame.it

A.I.Ma.Me. è anche su:



CHE COS'È IL MELANOMA?

Il melanoma è un tumore maligno, prevalentemente a origine cutanea, che origina dai melanociti, cellule che sono presenti nello strato più profondo dell'epidermide (anche in sedi extracutanee, come per esempio le mucose del cavo orale, mucose genitali o l'occhio). Il melanoma è più frequente nei giovani, rispettivamente secondo e terzo tumore per incidenza nei maschi e nelle femmine, di età inferiore ai 50 anni.

COSA DEVO SAPERE?

L'esame istologico è l'unica indagine che consente la diagnosi definitiva, che si ottiene mediante biopsia del neo sospetto - interamente o, in un selezionato numero di casi, in parte - e successiva valutazione da parte dell'anatomopatologo.

La **chirurgia** è il trattamento di prima scelta per il melanoma localizzato. Dopo l'asportazione del melanoma e l'esame istologico, si esegue un secondo intervento di ampliamento di cute attorno alla cicatrice della prima asportazione e, quando indicato, di simultanea ricerca del linfonodo sentinella (quest'ultima nello specifico è prevista dallo stadio pT1b).

In casi con melanoma con estensione loco-regionale e rischio di recidiva elevato, può essere proposta una **terapia adiuvante** allo scopo di ridurre tale rischio e di migliorare la prognosi.

Il **trattamento medico**, fondato sulle **terapie a bersaglio molecolare e sull'immunoterapia**, ha determinato una rivoluzione nel miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti con melanoma avanzato; in caso di fallimento di tutte le possibilità offerte da questi nuovi approcci terapeutici, si può fare ricorso alla **chemioterapia**, con risultati però molto limitati in termini di efficacia clinica.

Si parla di **terapia integrata** quando, alle terapie mediche sistemiche, sono associati altri trattamenti per il controllo della malattia localizzata. In caso di progressione di malattia con poche lesioni secondarie (malattia oligo-metastatica), l'escissione chirurgica, se tecnicamente fattibile, rappresenta il trattamento di scelta. In lesioni inoperabili sono indicate altre **terapie locoregionali** (radioterapia, possibilmente stereotassica; elettro-chemioterapia).

La pianificazione del trattamento va affrontata da un'équipe composta da vari specialisti, **team multidisciplinare**, che si prende cura di elaborare il piano di trattamento, tenendo conto di vari fattori quali il tipo e lo stadio del tumore, l'età e le condizioni generali del malato. Con il paziente devono essere condivise le informazioni sulle diverse opzioni, coinvolgendo il medico di famiglia.



Strategia chirurgica

Nei pazienti con melanoma invasivo in stadio precoce, dopo biopsia escissionale diagnostica e conferma istopatologica di melanoma, deve essere eseguito un allargamento con un margine adeguato allo spessore. Nei pazienti con **linfonodo sentinella istologicamente positivo**, la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. La **dissezione linfonodale completa** deve essere invece eseguita in caso di **metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti** (esame obiettivo / ecografia / TC, confermate da prelievo citologico o biopsia). Nella diagnosi di un linfonodo clinicamente sospetto l'esame citologico rappresenta la scelta da preferire rispetto alla biopsia chirurgica, per non alterare le strutture anatomiche in caso di dissezione linfonodale. In caso di metastasi linfonodali, cioè in pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID viene indicata la valutazione dello stato mutazionale di BRAF; se presente una mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica. Negli stessi pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID - con o senza mutazione BRAF V600 - nonché nei pazienti con melanoma metastatico esciso radicalmente (senza più evidenza di malattia clinicamente rilevabile: stadio IV NED) una terapia adiuvante con anti PD-1 dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Diagnosi dermatologica

Deve essere effettuata mediante valutazione clinica associata all'esame dermatoscopico delle lesioni sospette. Per la valutazione clinica, vengono adottati la regola dell'ABCDE (Asimmetria, Bordo irregolare, Colore disomogeneo, Diametro >6 mm, Evoluzione rapida) e/o il segno del **"brutto anatroccolo"** ovvero un nevo che cresce rapidamente e/o "spicca" per colore e forma rispetto agli altri nevi. Per lesioni rilevate (papulose o nodulari) sospette, si utilizza la regola dell'EGF (Elevazione, Growth/Rapida Crescita, Fissità/consistenza dura della lesione). All'esame clinico si associa l'esame non invasivo dermatoscopico, che consente di valutare colori e strutture non visibili ad occhio nudo.

HO UN MELANOMA SOSPETTO, COSA DOVRÒ FARE?

Diagnosi patologica

Sulla base delle caratteristiche istopatologiche del melanoma esciso chirurgicamente e della sua presentazione clinica, il melanoma è classificato in diversi stadi di malattia:

- Stadio 0 (melanoma in situ, non invasivo) e Stadio IA (melanoma invasivo con spessore <0,8 mm, senza

ulcerazione; assenza di metastasi linfonodali ed a distanza) → non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali lesioni occulte;

- Stadio IB-IIA (IB: melanoma invasivo con spessore <0,8 mm/con ulcerazione, 0,8-1,0 mm/con o senza ulcerazione, >1,0-2,0 mm/senza ulcerazione; assenza di metastasi linfonodali ed a distanza - IIA: melanoma invasivo con spessore >1,0-2,0 mm/con ulcerazione, >2,0-4,0 mm/ senza ulcerazione; assenza di metastasi linfonodali ed a distanza) → si esegue ecografia dei bacini linfonodali e dell'area pericircazionale;

- Stadio IIB (melanoma invasivo con spessore >2,0-4,0 mm/con ulcerazione, >4,0 mm/senza ulcerazione; assenza di metastasi linfonodali ed a distanza) → deve essere eseguita TC torace (senza mezzo di contrasto), ecografia addome e del bacino linfonodale e dell'area pericircazionale;

- Stadio IIC-III (IIC: melanoma invasivo con spessore >4,0 mm/con ulcerazione; assenza di metastasi linfonodali ed a distanza - III: melanoma invasivo con qualsiasi spessore; presenza di almeno un linfonodo metastatico oppure metastasi "in transit" [localizzate tra la sede della lesione primitiva e la stazione linfatica regionale di drenaggio per quella sede], in assenza di linfonodi regionali coinvolti; assenza di metastasi a distanza) → è eseguita TAC total body con mezzo di contrasto (in alternativa PET con RMN/TC encefalica) ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericircazionale (qualora eseguita PET/TC anche ecografia epatica);

- Stadio IV (presenza di metastasi a distanza - a prescindere da spessore del melanoma e presenza di linfonodi, satelliti, e/o microsatellitosi); → si esegue TC o PET/TC e la determinazione dei valori di LDH per definire la prognosi del paziente. Una RMN encefalo serve per confermare lesioni dubbie alla TC e definire numero e dimensione di lesioni per trattamento radioterapico.

Quali sono le possibili terapie mediche sistemiche?

IMMUNOTERAPIA

I farmaci disponibili sono l'Ipilimumab (anti-CTLA-4) e gli inibitori di PD-1 (Pembrolizumab e Nivolumab). Recenti studi hanno dimostrato efficacia della combinazione di anti-CTLA-4 e anti-PD-1 per il trattamento dei pazienti con melanoma avanzato (stadio IV o III non resecabile), anche se la tossicità è notevolmente maggiore rispetto agli stessi farmaci somministrati in monoterapia.

TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE

Attualmente, tre inibitori di BRAF-mutato (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) e tre inibitori di MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib) hanno dimostrato una spiccata efficacia antitumorale nei melanomi che presentano specificamente la mutazione BRAFV600.

RADIOTERAPIA

Nei pazienti con melanoma, la radioterapia è presa in considerazione:

- in presenza di metastasi cerebrali (stereotassica, se fattibile per numero di lesioni minime);
- in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura;
- a scopo palliativo sintomatico e/o per aumentare il controllo locale su: stazioni linfonodali che provocano dolore, lesioni polmonari, lesioni cutanee ulcerate sanguinanti.

CHEMIOTERAPIA

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione molto limitata, in caso siano controindicate le terapie biologiche.

TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

Nei pazienti con malattia localmente avanzata e/o non candidabili al trattamento chirurgico, è prevista l'esecuzione di procedure ablative locoregionali di tipo radiologico-interventistico (elettro-chemioterapia, radioterapia) e, nel corso di malattia localizzata agli arti, la perfusione ipertermico-antiblastica, integrata con terapia sistemica (immunoterapia, terapia a bersaglio molecolare/targeted therapy o chemioterapia).