

Melanoma

I casi di melanoma cutaneo diagnosticati negli Stati Uniti nel 2007 sono stati circa 60.000 con circa 8000 decessi. In Europa ogni anno la diagnosi di melanoma subisce un aumento variabile dal 3 al 7%. L'incidenza di questa malattia, negli ultimi anni, è più che raddoppiata. In Italia sono circa 4.500 i nuovi casi l'anno con una mortalità che si stima intorno a 1.500 casi. L'età più a rischio è tra i 50-60 anni; rara la sua insorgenza sotto i 20 anni.

Il melanoma compare preferenzialmente a livello del tronco e degli arti, anche se negli ultimi anni è raddoppiata l'incidenza a livello del viso e del collo.

Le nuove generazioni avrebbero "un rischio melanoma" sostanzialmente più elevato rispetto alle precedenti a causa dell'abitudine, sempre più diffusa, d'esporre nella stagione estiva il corpo all'azione dei raggi ultravioletti. Le più recenti indagini epidemiologiche hanno evidenziato come ad essere colpiti da questa malattia siano soprattutto le classi sociali più elevate e le donne.

L'aumento dell'incidenza del melanoma cutaneo non ha comportato un analogo incremento della mortalità, grazie all'identificazione precoce delle lesioni.

Considerata fino ad alcuni anni fa una neoplasia non frequente, oggi si assiste ad un suo incremento senza precedenti.

Il ruolo della genetica nello sviluppo del melanoma è sempre stato motivo di attento studio benché solo l'1-2% delle diagnosi sia riconducibile ad un difetto genetico e solo il 10% dei pazienti abbia un parente di primo grado affetto da tale patologia. La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità a contrarre un melanoma, tra questi vi è il gene CDKN2A che codifica per due proteine inibitrici del ciclo replicativo cellulare la p16 e a p19ARF ed il gene CDK4 che induce una alterazione di aggancio della proteina che interagisce con p16.

Sono valutate anche varianti polimorfiche del recettore per la melanocortina 1 (MC1R) che potrebbero indurre modifiche della biologia melanocitaria conseguente ad una alterazione della via di segnalazione recettoriale.

Un altro meccanismo recentemente studiato è stato quello di confrontare il gene profile delle cellule di melanoma e dei melanociti normali che ha consentito di identificare un sottoinsieme di geni che comprende Rap1 ed un piccolo GTP vincolante proteine della famiglia di RAS.

Si è evidenziata una up-regulation di Rap1 che produceva mRNA interferenti con l'apoptosi ed una sovraespressione di ERK1-2 suggerendo che Rap 1 è un regolatore della via RAS-MAPK nel melanoma.

E' in corso di determinazione infine l'espressione di quattro proteine nei campioni paraffinati di tessuto (IE-pAKT, p4EBP1, pS6K, p706SK) la cui presenza dovrebbe essere predittiva per l'utilizzo terapeutico degli inibitori di mTOR.

Il **melanoma** viene distinto in **sottogruppi** differenti a seconda delle caratteristiche cliniche ed istopatologiche:

- Melanoma **a diffusione superficiale**:

il più frequente, caratterizzato da una lesione pigmentata a margini irregolari e pigmentazione disomogenea per la quale il paziente constata un cambiamento in forma e dimensioni, un sanguinamento, la formazione di croste e reazione infiammatoria perilesionale.

- Melanoma **nodulare**:

al secondo posto per frequenza si presenta come lesione pigmentata rilevata a rapida crescita accompagnata da ulcerazioni e sanguinamento.

- Melanoma **su lentigo maligna**

è la lesione con più chiaro rapporto causa effetto con l'esposizione solare. Pigmentata a margini irregolari e piana cresce lentamente rimanendo una lesione a comportamento biologico benigno (in situ) per molto tempo prima di progredire. Si localizza di solito nel volto e nel collo.

- Melanoma **acrale lentiginoso**

lesione piuttosto rara si presenta a livello del palmo della mano, nella pianta del piede e nel letto ungueale.

Diagnosi

Si avvale di due tempi:

- **diagnosi clinica**: le lesioni considerate sospette vengono analizzate con una adeguata illuminazione, con l'ausilio di mezzi diottrici e tecnica dermatoscopica. Le caratteristiche che fanno ritenere una lesione meritevole di trattamento chirurgico sono l'asimmetria della lesione (A), l'irregolarità dei bordi (B), la non uniformità della pigmentazione (C), le dimensioni con diametro superiore a 6 mm (D), l'estensione/evoluzione (E).

La diagnosi comunque rimane difficoltosa e condizionata dalla esperienza del medico. La dermatoscopia ha notevolmente aiutato la diagnosi consentendo anche la precocità della stessa.

- **diagnosi bioetica**: la biopsia preferenziale e quella escissionale con tessuto sano perilesionale non inferiore a 1-3-mm tecnica questa che risulta inappropriata per lesioni molto estese o in sedi come il volto, l'orecchio, il palmo delle mani e la pianta dei piedi ove è preferibile la biopsia incisionale o punch biopsy che può anche essere ripetuta se necessario senza incidere sui successivi provvedimenti terapeutici.

Benché il traumatismo sul tessuto tumorale non sia mai consigliabile dati di ricerca statistica hanno dimostrato, per questa malattia, che la tecnica biotica incisionale non condiziona la prognosi del paziente.

Di regola non sono consigliate escissioni ampie come primo approccio chirurgico anche in funzione dell'utilizzo della **tecnica del linfonodo sentinella**.

Che cos'è questa tecnica?

Attraverso l'inoculo di un tracciante radioattivo in corrispondenza della lesione si esegue una linfooscintigrafia finalizzata all'individuazione delle stazioni linfonodali tributarie della lesione. Durante l'atto chirurgico, sulla scorta di questo esame e grazie ad una sonda di rilevazione della radioattività che consente di individuare le stazioni linfonodali, oltre all'ampia escissione della lesione primitiva si pratica l'escissione linfonodale che se risulta positiva per localizzazione secondaria di malattia impone una linfoadenectomia allargata. Alcuni autori, per i limiti dell'esame istologico al congelatore del linfonodo in corso di intervento chirurgico, consigliano una preventiva agobiopsia del linfonodo individuato con la linfooscintigrafia.

La **stadiazione** viene effettuata tramite il **sistema TNM** (classificazione AJCC) dove:

- **T** rappresenta lo **spessore della lesione (Breslow)**, il livello di **invasione (livello di Clark)**, l'assenza o meno di **fenomeni ulcerativi** della lesione. Parametri questi che determinano lo stadio e condizionano la prognosi
- **N** rappresenta l'interessamento linfonodale con riferimento al numero dei linfonodi interessati da malattia, dalla tipologia di metastatizzazione (micrometastasi - macrometastasi - invasione massiva). Parametro questo che oltre allo stadio condiziona pesantemente la possibile ricaduta di malattia e la prognosi.
- **M** rappresenta le localizzazioni a distanza della malattia con M1a che significa localizzazione cutanea e sottocutanea (lesioni non in transit) (lesione in-transit: lesione/i sincrone e vicine alla lesione principale). M1b metastasi polmonari. M1c metastasi viscerali. Parametri questi che condizionano pesantemente la prognosi.

La stadiazione del melanoma riconosce i seguenti stadi:

- stadio 0 melanoma in situ
- stadio I A spessore inferiore al millimetro - livello di Clark II-III - ulcerazione assente
- stadio IB-II spessore superiore al millimetro - livello di Clark IV-V - ulcerazione presente, linfonodi negativi
- stadio III con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi
- stadio IV con secondarismi in transit
- stadio V con secondarismi a distanza

La diagnostica di stadiazione, necessaria per gli stadi più avanzati, si avvale della Tc o della Tc-PET.

Il marcatore tumorale biologico specifico è l' S100 che andrebbe monitorato soprattutto nelle ricadute di malattia e negli stadi avanzati quale indicatore di efficacia terapeutica.

Anche per le condizioni indicate da M la terapia chirurgica, quando tecnicamente percorribile, rappresenta un caposaldo terapeutico.

Terapia

La chirurgia rappresenta ancora la migliore strategia terapeutica anche in caso di malattia avanzata benché aggredibile.

Nelle fasi iniziali dopo un'accurata stadiazione l'asportazione della lesione deve essere sempre effettuata. La tecnica chirurgica si avvale oggi della tecnica del linfonodo sentinella, come nella mammella, per individuare ed analizzare il o i linfonodi tributari della lesione principale.

Nei pazienti con stadio 0 e stadio I non è prevista terapia adiuvante all'intervento chirurgico ci si limita al solo controllo clinico.

La terapia medica si avvale dell'interferone alfa (IFN alfa) utilizzato a LDI cioè a dosi basse-intermedie (da 1 MU a 10 MU s.c. tre volte settimana) in pazienti con stadio di malattia II e III per un allungamento dell'intervallo libero da malattia, utilizzato a HDI cioè ad alte dosi (da 10 MU a 20 MU s.c. tre volte settimana -die) in pazienti stadio II e III per un allungamento dell'intervallo libero da malattia ed un allungamento della sopravvivenza globale. Questi dati schematici sono stati anche in parte messi in discussione da lavori che non sono stati confermativi. L'approccio quindi, discusso con il paziente, può anche essere quello della semplice osservazione clinica. L' HDI viene suggerito anche come terapia adiuvante nel post operatorio delle lesioni a distanza.

Nella malattia metastatica stadio III C e IV oltre alla chirurgia radicale nella localizzazione viscerale singola e nella malattia oligometastatica dei tessuti molli ed i linfonodi a distanza, può seguire un trattamento adiuvante con interferone alfa. Nelle radicalizzazioni chirurgiche incomplete può essere presa in considerazione la perfusione ipertermica con melphalan dell'arto in associazione con HDI. E' in corso di valutazione la elettrochemioterapia locale.

La chemioterapia sistemica riservata alla malattia metastatica riconosce nell'utilizzo della sola dacarbazina il trattamento standard. Possono considerarsi opzioni terapeutiche la fotemustina e la temozolomide che risulta migliore nel trattamento di pazienti con lesioni metastatiche cerebrali. Altre associazioni chemioterapiche come cisplatino, vinblastina o dacarbazina (CVD), carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) non hanno dimostrato vantaggi rispetto alla sola dacarbazina. Globalmente comunque i trattamenti chemioterapici hanno scarso effetto terapeutico. Effetto che può essere in parte potenziato dal concomitante utilizzo di IFN alfa ed interleuchina 2 endovenosa o sottocutanea.

La radioterapia ha trovato applicazione nelle lesioni cerebrali specialmente se applicata con tecnica

stereotassica benché la malattia risponda variamente al trattamento. La radioterapia su lesioni in altre sedi ha dimostrato variabili risposte. Tutte queste restano comunque trattamenti palliativi cioè finalizzati al contenimento della sintomatologia.

Un'alternativa, ancora in fase sperimentale, è la vaccinazione. In particolare quella allestita con gli antigeni MAGE-3 presentati dal complesso HLA.

Nei pazienti con melanoma è stata osservata un'elevata frequenza di linfociti T diretti contro gli antigeni del tumore. Nella pratica quindi introducendo gli antigeni tumorali si induce il sistema immunitario a produrre linfociti T contro tali antigeni. Quantizzando i linfociti T antitumorali ed anti-vaccino nelle diverse metastasi è stato trovato un loro significativo aumento. In particolare la presenza dei linfociti T anti-MAGE-3 A 1 nei linfonodi colpiti da metastasi era sei volte più alta che nel sangue ma il dato rilevante era che i linfociti T gli antitumorali, che riconoscono l'antigene tumorale MAGE-C2, erano mille volte più alti che nel sangue. Questo dimostra che non sono i linfociti T anti-vaccino ad attaccare il tumore ma è la loro interazione che stimola la produzione di un elevato numero di cellule T antitumorali che provvedono alla distruzione delle cellule di melanoma. Utilizzato su malati metastatici in fase sperimentale ha dato risultati incoraggianti.

Per completezza bisogna ricordare che il melanoma può avere insorgenza oculare, attestandosi al primo posto tra i tumori dell'occhio. Colpisce la corioide.

Vi sono poi localizzazioni a sede extracutanea quali quello vulvare, vaginale, del cavo orale e dell'ano.

Sono in corso di valutazione terapie con azione di blocco recettoriale e ad impatto sull'epigenoma in linea con i principi della mia terapia anticancro.

[\(Vedi su schemi terapeutici PICURO le modalità di applicazione della mia terapia - Picuro14\)](#)

Maurizio Pianezzo