

IL MELANOMA CUTANEO

1. EPIDEMIOLOGIA

Il melanoma rappresenta il 5% dei tumori maligni della cute. L'incidenza del melanoma nella popolazione bianca è aumentata negli ultimi cinquant'anni ad un ritmo superiore a qualsiasi altro tumore, ad eccezione del cancro del polmone nelle donne, con un incremento del 5-7% annuo nei Paesi occidentali industrializzati. I più elevati tassi d'incidenza sono stati riscontrati in Australia (40/100.000 abitanti, per l'associazione tra il fototipo cutaneo chiaro della popolazione celtica e una forte esposizione al sole), in Nuova Zelanda e nei Paesi del Nord Europa. In Italia i tassi standardizzati d'incidenza sulla popolazione sono del 9,97/100.000 uomini e del 8,24/100.000 donne (dati 98-99).

2. FATTORI DI RISCHIO

Sono stati identificati fattori di rischio legati alle caratteristiche dell'ospite (fattori di rischio endogeni) e fattori di rischio legati a fattori ambientali (esogeni).

Fattori di rischio "costituzionali"

- numero di nevi: il numero di nevi è il più importante fattore predisponente, indipendentemente da dimensioni e distribuzione dei nevi. Il melanoma, infatti, insorge su un nevo melanocitico acquisito o congenito preesistente nel 22-57% dei casi. Inoltre, il numero di nevi è un fattore associato ad un aumentato rischio di sviluppare un melanoma su cute sana.
- la presenza di nevi displastici o atipici: la presenza di un singolo nevo displastico risulta associata ad un rischio relativo 2 volte maggiore di sviluppare un melanoma, mentre la presenza di 10 o più nevi displastici aumenta fino a 12 volte il rischio.
- Altri fattori di rischio sono la presenza di numerose lentigo solari, i capelli rossi o biondi, la scarsa capacità di abbronzarsi, la facilità alle scottature. Il fototipo sembrerebbe modulare l'effetto cancerogeno dei raggi ultravioletti.
- Familiarità per melanoma : la frequenza del melanoma maligno familiare varia dal 5 al 10% dei casi.

Fattori di rischio ambientali

Sebbene non vi siano dati conclusivi sulla rilevanza dei raggi UV come fattore di rischio, l'insorgenza del melanoma sembra correlata ad una esposizione solare intensa ma intermittente, specialmente in aree cutanee non abitualmente fotoesposte, ed allo sviluppo di ustioni solari, in particolare nell'età infantile ed adolescenziale.

3. ASPETTI BIOLOGICI E GENETICI

I melanociti sono di origine neuroectodermica e migrano dalla cresta neurale alla cute. La differenziazione "in loco" dei melanociti è associata all'espressione di geni che codificano proteine

coinvolte nei processi di sintesi del pigmento, tra cui la tirosinasi (enzima chiave nella produzione del pigmento), le tyrosinase-related-proteins 1 e 2 (TRP-1 e TRP-2) ed il recettore per l'alfa-Melanocyte-Stimulating Hormone.

I meccanismi che regolano la trasformazione maligna dei melanociti non sono stati ancora del tutto chiariti. Al momento diversi studi hanno dimostrato che un'attività autocrina, la produzione di proteasi, la modificazione del pattern delle integrine e la secrezione di sostanze ad azione immunosoppressiva o angiogenetica sono importanti nei processi di crescita e metastatizzazione dei melanociti atipici.

Gli studi di citogenetica, di "linkage" e, più recentemente, di biologia molecolare, hanno permesso di identificare una complessa serie di alterazioni cromosomiche, generalmente riarrangiamento o delezione, presenti in cellule di melanoma primitivo e metastatico, particolarmente a carico di diversi cromosomi, in loci che codificano per oncogeni e fattori di regolazione del ciclo cellulare.

4. ASPETTI CLINICI DEL MELANOMA PRIMITIVO

Il melanoma può insorgere su cute sana o su un nevo melanocitico acquisito o congenito preesistente (nel 22-57% dei casi). In alcuni soggetti possono svilupparsi due o più melanomi. In una ridotta percentuale di casi il melanoma può insorgere in sedi diverse dalla cute.

Il Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma (GIPMe) ha proposto la distinzione clinica in melanoma piano, melanoma cupoliforme e melanoma piano-cupoliforme.

Il melanoma piano si può presentare sotto forma di macchia pigmentata, di forma asimmetrica, con margini ben definiti ma irregolari di dimensioni superiori ai 6 mm, di colore uniforme o disomogeneo con varie tonalità dal roseo, al bruno, al nero. La lesione tende ad estendersi in un tempo variabile inizialmente sul piano orizzontale rimanendo piana, o rilevarsi sul piano cutaneo risultando palpabile. Le localizzazioni più comuni sono rappresentate dagli arti nella donna e dal tronco negli uomini, anche se il melanoma può localizzarsi in entrambi i sessi in ogni sede cutanea. Attualmente, in conseguenza delle campagne di prevenzione e della maggior sensibilizzazione della popolazione, il melanoma piano rappresenta il tipo di melanoma più frequentemente diagnosticato.

Il melanoma cupoliforme si presenta sotto forma di lesione papulosa o nodulare, rilevata sul piano cutaneo, pigmentata o acromica, a superficie liscia, talora ulcerata e ricoperta da squamo-croste. Insorge su cute sana, più frequentemente nel sesso maschile.

Il melanoma piano cupoliforme è costituito da un elemento papuloso o nodulare che insorge nel contesto di un melanoma piano palpabile o non palpabile.

Le caratteristiche semeiologiche che permettono di porre il sospetto diagnostico del melanoma sono state sintetizzate nell'acronimo ABCDE:

A: asimmetria;

B: bordi irregolari, indentati, a carta geografica, a limiti netti;

C: colore policromo, variabile dal marrone chiaro al nero;

D: diametro frequentemente superiore a 6 mm.;

E (=evoluzione): recenti modificazioni della dimensione, forma, colore, superficie.

5. STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE

La stadiazione microscopica del melanoma primitivo viene definita valutando il livello inferiore di invasione del derma (livelli di Clark) ed il massimo spessore della proliferazione neoplastica (indice di Breslow).

Le classificazioni cliniche più frequentemente impiegate negli ultimi anni sono quella AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre Cancer) il TNM e la M.D. Anderson Cancer Centre. La classificazione TNM (1987) differisce da quella dell'AJCC esclusivamente per il diverso raggruppamento in stadi.

6. FATTORI PROGNOSTICI DEL MELANOMA PRIMITIVO

Il fattore più importante è costituito dallo spessore di Breslow. La sopravvivenza a 5 anni è 97% in pazienti con spessore inferiore a 0,75 mm, e pertanto, in questa categoria di soggetti si può ritenere che la guarigione sia completata attraverso l'asportazione chirurgica della lesione. Esistono poi fattori prognostici individuali (sesso, età, localizzazione anatomica della lesione primaria) e fattori prognostici legati alla neoplasia che considerano il tipo istologico, la presenza di ulcerazione, regressione, infiltrato infiammatorio e indice mitotico del tumore.

7. DIAGNOSI STRUMENTALE

I presidi diagnostici per la diagnosi del melanoma utilizzati sono vari e differiscono, oltre che per il tipo di metodica utilizzata (epiluminescenza o luce polarizzata), anche per le caratteristiche tecniche. Le tecniche di visualizzazione consentono lo studio delle strutture interne delle lesioni pigmentate, localizzate sotto la superficie cutanea, in quanto eliminano il fenomeno fisico della rifrazione, che normalmente si associa alla visualizzazione in superficie dei nevi. L'epiluminescenza prevede l'applicazione di una goccia di mezzo di contatto (olio, acqua) e di un vetrino coprioggetto sulle lesioni pigmentate. La metodica della luce polarizzata elimina, invece, il fenomeno della rifrazione senza la necessità di vetrino e olio utilizzando il sistema fisico del filtro polarizzatore.

Il dermatoscopio è uno strumento maneggevole, portatile, dotato di un obiettivo monoculare e ingrandimento fisso 10X. Dopo aver applicato una goccia d'olio sulla lente d'ingrandimento, la si poggia sulla lesione e si osservano le strutture microscopiche, avvicinando l'occhio all'obiettivo monoculare.

Il videomicroscopio utilizza la luce polarizzata, è dotato di ingrandimenti variabili ed è caratterizzato da un sonda-telecamera collegata ad un computer. La telecamera riprende la lesione, la cui immagine è visibile sul monitor. Lo strumento è dotato di un sistema di archiviazione, che consente di registrare le immagini, e, qualora la lesione non venga asportata, di seguirne l'evoluzione nel tempo (mappatura).

Lo stereomicroscopio è uno strumento costituito da un supporto snodabile montato su un particolare microscopio, dotato di un doppio oculare, che utilizza ingrandimenti variabili. Lo strumento non è dotato di filtro polarizzatore; pertanto, si usa una goccia d'olio e il vetrino da appoggiare sulla cute per eliminare le riflessioni della luce. Lo strumento va posizionato a una certa distanza dalla lesione, e questa può essere osservata direttamente attraverso gli oculari oppure a monitor, quando lo strumento è collegato ad un computer. L'utilizzo di tali presidi diagnostici è importante per la diagnosi precoce del melanoma, ma anche per lo screening e il follow-up dei pazienti con numerosi nevi, e richiede un training adeguato.

L'esame in epiluminescenza permette di individuare una serie di aspetti delle lesioni pigmentate, che sono fondamentalmente diversi da quelli clinici. Il consensus meeting tenuto ad Amburgo nel 1989 e il recente consensus net meeting del 2001 ha individuato una serie di parametri morfologici delle immagini correlandoli ad aspetti istopatologici. Dall'analisi congiunta di tali parametri, sono stati elaborati algoritmi per individuare il più precocemente e correttamente possibile lesioni melanocitarie maligne. Numerosi lavori pubblicati testimoniano un incremento sia della specificità, sia della sensibilità, rispetto alla diagnosi clinica (dal 60-70% fino all'80-85%).

8. STORIA NATURALE

Una percentuale variabile dei pazienti con melanoma cutaneo senza metastasi al momento della prima diagnosi, sviluppano successivamente una progressione della malattia. La metastatizzazione può avvenire per contiguità, per via linfatica o per via ematica. I pazienti operati per melanoma in situ non sono a rischio di metastatizzazione e l'asportazione chirurgica radicale della lesione è l'unico atto terapeutico previsto. I pazienti con melanoma di spessore inferiore ad 1 mm hanno una percentuale di guarigione superiore a quelli operati di melanoma con spessore superiore ad 1 mm.

9. FOLLOW-UP

Tutti i soggetti operati di melanoma dovrebbero essere sottoposti ad adeguato follow-up con protocolli differenziati in base allo spessore del tumore. L'elaborazione di adeguate linee guida di follow-up per pazienti affetti da melanoma deve essere basata sulle caratteristiche clinico-patologiche della lesione primitiva. In funzione di alcuni parametri clinici e istopatologici si provvederà a fare eseguire ai pazienti accertamenti clinici e strumentali ogni 3-12 mesi.

Indagini mirate saranno inoltre effettuate sulla base della sintomatologia clinica.

10. TERAPIA

Terapia Chirurgica

Il trattamento elettivo per il melanoma primitivo è l'exeresi chirurgica, che consiste nella rimozione del tumore primitivo con un margine di cute indenne rispetto ai limiti visibili della neoplasia. L'asportazione deve raggiungere in profondità la fascia muscolare senza comprenderla nel pezzo operatorio. L'intervento è eseguito ambulatorialmente in anestesia locale.

Attualmente, per i pazienti con melanoma cutaneo di spessore superiore o uguale a 1 mm, in associazione alla escissione chirurgica della lesione primitiva, si esegue la biopsia del linfonodo sentinella ed eventualmente la dissezione linfonodale selettiva.

Terapia Medica

Melanomi in differenti stadi richiedono protocolli terapeutici differenti. L'immunoterapia adiuvante con IFN alfa ricombinante è prevista solo per i pazienti operati di melanoma ma con rischio di progressione intermedia o elevata. La terapia per il melanoma metastatico prevede la radicalizzazione chirurgica della lesione e l'impiego di chemioterapici in monosomministrazione o in protocolli combinati, o l'utilizzo di terapia radiante per sedi non raggiungibili dai farmaci. Attualmente, sono in corso di sperimentazione terapie con i cosiddetti "vaccini" che sfruttano la risposta biologica dell'individuo opportunamente stimolata per rallentare la progressione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernengo MG, Il Melanoma cutaneo. In: Trattato di Dermatologia, Giannetti A., ed. Piccin, Padova 2002, cap.89, vol IV
2. Smith JAE, Whatley PM, Redburn JC, and the EURO CARE Working Group. Improving survival of melanoma patients in Europe since 1978. Eur J Cancer 1998; 34: 2197.
3. I Tumori in provincia di Modena nel biennio 1998-99. Registro tumori di Modena.
4. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 459.
5. Carli P, Biggeri A, Giannotti B. Malignant melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 734.
6. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D, Clark WH Jr. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. JAMA 1997; 277: 1439.
7. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. Int J Cancer 1995; 62: 367.
8. Autier P, Dore JF, Lejeune F, et al. Recreational exposure to sunlight and lack of information as risk factors for cutaneous malignant melanoma. Results of an European

- Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) case-control study in Belgium, France and Germany. The EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Melanoma Res* 1994; 4: 79.
9. Elwood JM, Jopson J. *Int J Cancer* 1997; 73:198. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies.
 10. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi: 1998 update. *Cancer* 1999; 86: 1644.
 11. Parmiter AH, Nowell PC. Cytogenetics of melanocytic tumors. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 254S.
 12. Keller-Melchior R, Schmidt R, Piepkorn M. Expression of the tumor suppressor gene product p16INK4 in benign and malignant melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 932.
 13. Bahmer FA, Fritsch P, Kreush J, et al. Terminology in surface microscopy. Consensus meeting of the Committee on analytical morphology of the Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Hamburg 1989. *J Am Acad Dermatol* 1994; 23: 1159.
 14. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 551.
 15. Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol* 1969; 55: 39.
 16. Prince NM, Rywlin AM, Ackerman AB. Histologic criteria for the diagnosis of superficial spreading melanoma formulated on the basis of proven metastatic lesions. *Cancer* 1976; 38: 2434.
 17. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma *Ann Surg* 1970; 172: 901.
 18. Mansson-Brahme E. Carstensen J. et al. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma *Cancer* 1994; 73: 2324.
 19. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system *Journal Clin Oncol* 1997; 15:1039.
 20. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm): A safe procedure for thin cutaneous melanoma: *Arch Surg* 1991; 126: 438.
 21. Kirkwood JM, Ibrahim J, Sondak V, et al. for the Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group: ECOG - E1690 Abstract: role of high dose IFN in high risk melanoma: preliminary results of the E1690/S911/C9190 US Intergroup Postoperative Adjuvant Trial of High and Low Dose IFN alfa-2b (HDI and LDI) in resected High risk primary or regionally lymph node metastatic melanoma in relation to 10 year update result of E1684.