

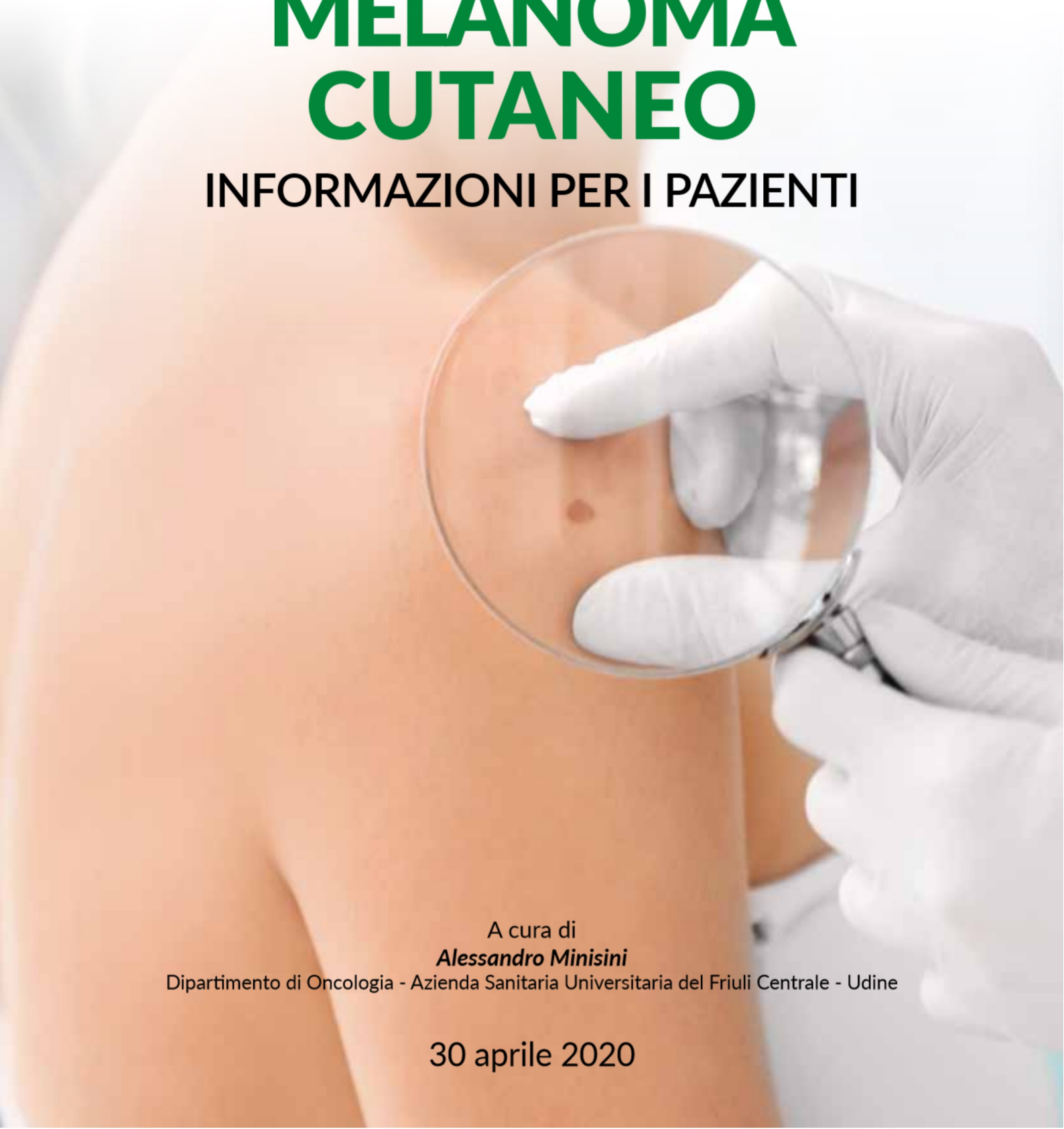
**FONDAZIONE**  
**Aiom**

Associazione Italiana di Oncologia Medica

**UNITI PER VINCERE  
IL CANCRO**

# MELANOMA CUTANEO

## INFORMAZIONI PER I PAZIENTI



A cura di

**Alessandro Minisini**

Dipartimento di Oncologia - Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale - Udine

30 aprile 2020



# MELANOMA CUTANEO

## INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

### **Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2020 “Melanoma”**

Coordinatore: *Paolo Ascierto*

Segretario scientifico: *Alessandro Marco Minisini*

Estensori: *Gerardo Botti, Vanna Charion Sileni, Corrado Caracò, Mario Mandalà, Daniela Massi, Carlo Mosci, Paolo Muto, Giuseppe Palmieri, Mario Santinami, Ignazio Stanganelli, Alessandro Testori*

30 aprile 2020



# SOMMARIO

Cos'è il melanoma?	<b>4</b>
Epidemiologia	<b>4</b>
Quali sono i fattori di rischio?	<b>4</b>
Come viene posta la diagnosi?	<b>5</b>
Quali sintomi/segni ci devono porre in allarme?	<b>5</b>
Come viene trattato il melanoma in stadio precoce?	<b>6</b>
Biopsia del linfonodo sentinella e dissezione linfonodale	<b>7</b>
Stadio del melanoma	<b>9</b>
Caratterizzazione molecolare del melanoma	<b>11</b>
Tattamento adiuvante	<b>13</b>
Follow-up	<b>14</b>
Educazione del paziente	<b>15</b>
Tattamento della malattia avanzata	<b>15</b>
Farmaci a bersaglio molecolare	<b>16</b>
Immunoterapia	<b>16</b>
Chemioterapia	<b>17</b>
Elettrochemioterapia e Perfusione Ipertermico-Antiblastica	<b>17</b>
Radioterapia	<b>19</b>

## COS'È IL MELANOMA?

Il melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti, cellule che contengono il pigmento melanina responsabile della colorazione della pelle. Esso si può sviluppare nella cute (pelle) di tutto il corpo, ma in rari casi può insorgere nelle mucose (es. bocca, tratto genitale, intestinale), nella regione oculare oppure può avere un'origine sconosciuta.

Il melanoma colpisce frequentemente i giovani, infatti è il secondo tumore per incidenza nei maschi di età inferiore ai 49 anni e il terzo per incidenza nelle donne della stessa fascia d'età.

Nonostante l'aumento dell'incidenza, la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile negli ultimi anni.

**Il melanoma è una neoplasia maligna con elevata probabilità di guarigione, quando diagnosticato in tempo e trattato correttamente.**

## QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO?

La causa principale dello sviluppo del melanoma sembra essere una scorretta

## EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di questo tumore è in continua crescita. Attualmente i dati epidemiologici riportano in l'Italia circa 12.300 nuovi casi di melanoma ogni anno. Il rischio di sviluppare un melanoma nell'arco della vita è di 1:66 nei maschi e 1:85 nelle femmine.

esposizione ai raggi ultravioletti (UVA e UVB) e quindi al sole. Anche l'utilizzo di lampade solari o lettini abbronzanti è associato a un aumento del rischio di ammalarsi di melanoma. La *Tabella 1* riporta i principali fattori di rischio per lo

**Tabella 1. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO**

	Fattore di rischio
Presenza di nevi melanocitici	> 15 nevi comuni 1 o più nevi atipici Nevo melanocitico congenito gigante (> 20 cm) Presenza di numerose lentiggini
Caratteristiche della pelle	Fototipo I (pelle chiara, capelli rossi) Fototipo II (pelle chiara, capelli biondi)
Storia familiare o personale di melanoma o altre lesioni della pelle maligne/premaligne	Storia familiare di melanoma Progresso melanoma Progressi tumori cutanei non-melanoma (carcinomi cutanei e lesioni premaligne (quali cheratosi solare/attinica) Cute con presenza di danno solare
Pregressa esposizione a radiazioni UV	Esposizione solare intensa e intermittente Pregresse ustioni solari Esposizione a radiazioni UV artificiali, soprattutto se in età <35 anni

**Tabella 2. IL SISTEMA ABCDE**

Parametro	Caratteristica
<b>A</b>	<b>Asimmetria</b>
<b>B</b>	<b>Bordi irregolari</b>
<b>C</b>	<b>Colore irregolare</b>
<b>D</b>	<b>Dimensioni (diametro &gt; 6 mm)</b>
<b>E</b>	<b>Evoluzione con rapidi cambiamenti</b>

sviluppo del melanoma. Tra gli altri fattori di rischio vi è un possibile nesso causale con l'esposizione a derivati del petrolio (es. benzene) e la presenza di alterazioni nei geni associati alla predisposizione familiare al melanoma (es. CDKN2A e CDK4).

## COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI?

La diagnosi di sospetto melanoma è principalmente clinica. Qualsiasi lesione (pigmentata o parzialmente pigmentata) che insorga nella cute o che si modifica o che diventa sintomatica (prurito, arrossamento, sanguinamento) dovrebbe essere portata all'attenzione del medico curante che potrà indirizzare il paziente ad una visita specialistica (dermatologo o presso centro di riferimento specialistico). Lo specialista potrà avvalersi di uno strumento chiamato dermatoscopio che incrementa la capacità di discriminare tra lesioni cutanee benigne e sospette lesioni cutanee maligne. In quest'ultimo caso potrà essere necessario procedere ad una biopsia della lesione cutanea per

esame istopatologico (al microscopio) per ottenere una diagnosi di certezza (diagnosi istologica). È molto importante riferire al proprio medico l'eventuale presenza di una lesione sospetta per poter fare una diagnosi precoce. La diagnosi precoce è fondamentale e può migliorare radicalmente la prognosi (probabilità di guarigione).

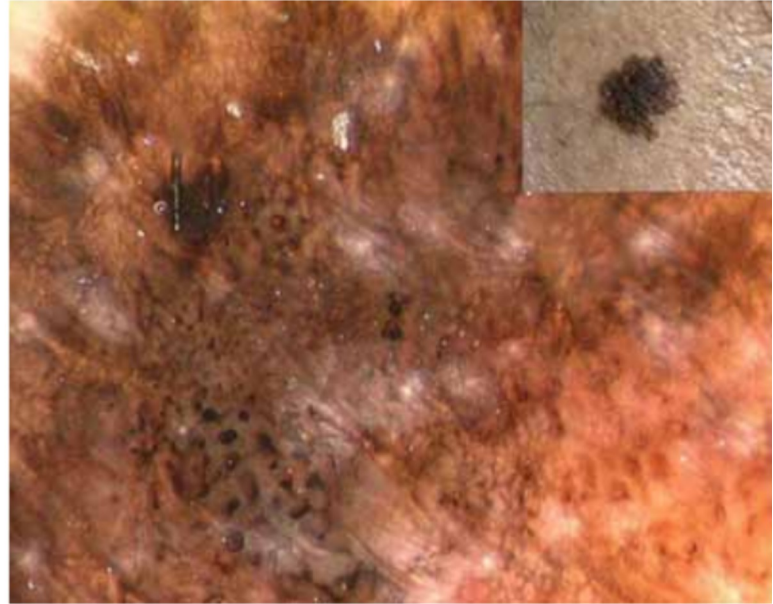
## QUALI SINTOMI/SEGNI CI DEVONO PORRE IN ALLARME?

Una lesione cutanea pigmentata o meno che presenti:

**È importante non sottovalutare sintomi o segni di lesioni cutanee sospette.**

- Asimmetria dei bordi
- Irregolarità nei colori
- Accrescimento dimensionale nel tempo
- Prurito persistente
- Sanguinamento spontaneo

deve farci porre il sospetto e pertanto va riferita subito al proprio medico che potrà indicare la necessità di visita specialistica. È utile ricordare la regola semplice dell'ABCDE (riportata in *Tabella 2*). Da sottolineare che attualmente, la D



Da sinistra: un esempio di melanoma della cute, si noti l'irregolarità dei bordi e del colore della lesione; un esempio di melanoma valutato con la dermatoscopia che permette di visualizzare strutture e colori non visibili con l'osservazione clinica ad occhio nudo. (Per la cortesia del dott. I. Stanganelli)

(dimensione) della lesione melanocitaria, ha in parte perso di significato essendo sempre più frequente il riscontro, grazie alla diagnosi precoce, di melanomi dalle dimensioni millimetriche.

In caso di variazione inattesa di un nevo o comparsa di un nevo che spicca e si differenzia per colore e forma dagli altri ("brutto anatroccolo"), è sempre buona regola sottoporre il problema all'attenzione dello specialista.

## COME VIENE TRATTATO IL MELANOMA IN STADIO PRECOCE?

Il melanoma in stadio precoce viene trattato chirurgicamente. Il dermatologo o il chirurgo asporteranno la lesione sospetta e dopo conferma istologica di melanoma seguirà un intervento di allargamento dei margini. Lo scopo è di assicurare un margine di pelle sana attorno alla

**Tabella 3. ALLARGAMENTO IN RELAZIONE ALLO SPESSORE DEL MELANOMA PRIMITIVO**

Spessore del melanoma	Margine di allargamento
Melanoma in situ	5 mm
Melanoma con spessore ≤ 2 mm	1 cm
Melanoma con spessore > 2 mm	2 cm

lesione maligna in modo da ridurre il rischio di recidiva locale. L'ampiezza dell'allargamento dipende dallo spessore del melanoma in millimetri. Questa metodica deve sempre essere eseguita, dove indicato, contestualmente alla ricerca del linfonodo sentinella; questo per evitare di alterare le vie di drenaggio linfatico utili alla biopsia del linfonodo sentinella (Tabella 3). In certe sedi anatomiche (es. volto, palpebra, naso...), laddove l'allargamento non fosse possibile o causasse esiti funzionali o estetici svantaggiosi, l'allargamento può essere inferiore. In base allo spessore e allo stadio del melanoma il medico potrà chiedere degli esami strumentali di approfondimento per escludere la presenza di eventuali metastasi. Potrà richiedere un'ecografia dei

**Nel caso di diagnosi di melanoma è importante eseguire scrupolosamente le indicazioni fornite, e in caso di recidive non scoraggiarsi ma ricordare che in questa malattia ci sono pazienti lungosopravvivenuti con buona qualità di vita anche dopo aver sviluppato metastasi viscerali.**

linfonodi locoregionali, una radiografia del torace, un'ecografia dell'addome, o, nei casi con spessore più elevato, una TAC o una Risonanza Magnetica (RMN) dell'encefalo, del torace e dell'addome, una PET total body, ed esami ematochimici completi preoperatori.

## BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA E DISSEZIONE LINFONODALE

Il medico potrà proporre la biopsia del linfonodo sentinella per evidenziare l'eventuale presenza di metastasi linfonodali (ovvero la presenza di cellule di melanoma nel/i linfonodo). La procedura del linfonodo sentinella





prevede la ricerca e l'analisi dei linfonodi drenanti la sede cutanea o mucosa da dove si è sviluppato il melanoma primario. È necessario individuare il linfonodo con un tracciante radioattivo che viene iniettato nella regione d' insorgenza del melanoma. Questa indagine si chiama linfoscintigrafia e può essere eseguita in giornata poche ore prima o la sera prima rispetto alla programmazione dell'intervento e si svolge in un reparto di medicina nucleare. Sebbene la dose di radioattività somministrata sia estremamente bassa e sicura, nell'arco delle 24 ore dalla linfoscintigrafia è buona norma non stare a stretto contatto con bambini in età pediatrica. Le donne in stato di gravidanza possono effettuare questa procedura in assoluta tranquillità dopo la 15° settimana. L'intervento chirurgico che segue, prevede la rimozione del/i linfonodo/i identificato/i come sentinella. Questo intervento può essere eseguito sia in anestesia locale che generale, in *day hospital* come in ricovero ordinario. Talvolta può non essere possibile

**È oltremodo importante rivolgersi ad uno dei Centri di riferimento nazionali per la cura del melanoma che sono sostanzialmente presenti in tutto il territorio italiano.**

l'identificazione del linfonodo sentinella, soprattutto per melanomi insorti sul cuoio capelluto. Ad oggi, la tecnica del linfonodo sentinella è la più precisa per la corretta definizione dello stadio di malattia e quindi per formulare la prognosi e ed eventuali trattamenti adiuvanti. La procedura del linfonodo sentinella è generalmente indicata per melanomi con spessore superiore o uguale a 0,8 mm, o con spessore inferiore in presenza di fattori prognostici avversi (come ulcerazione o estesa regressione).

Nel caso di positività del linfonodo sentinella per metastasi non è necessario eseguire un successivo intervento di dissezione linfonodale completa (cioè asportazione dei linfonodi dell'area anatomica interessata dalla presenza di uno o più linfonodi sentinella coinvolti da cellule tumorali). Allo stato attuale delle evidenze, l'intervento di dissezione linfonodale dopo biopsia di linfonodo sentinella positivo, non ha dimostrato di ridurre il rischio di recidive

a distanza e la mortalità per melanoma. Nei casi con linfonodo sentinella positivo può essere proposto un trattamento medico adiuvante (vedi capitolo dedicato). In caso di linfonodo sentinella istologicamente negativo, il paziente è invitato a sottoporsi a controlli periodici o ad aderire a studi clinici.

Invece, nei pazienti con linfonodi regionali clinicamente evidenti (cioè palpabili alla visita o rilevati come patologici da esami strumentali) e confermati citologicamente o istologicamente, mediante agoaspirato e/o (ago)biopsia, è raccomandata l'asportazione dell'intera catena dei linfonodi regionali.



Lo svuotamento dei linfonodi loco regionali si caratterizza come un intervento chirurgico da eseguirsi in anestesia generale in regime di ricovero ordinario con una degenza di alcuni giorni. Generalmente il paziente viene dimesso con un drenaggio per permettere la fuoriuscita del siero che si produce dopo un'adeguata dissezione linfonodale. Questo intervento dovrebbe essere sempre proposto da un'équipe di chirurghi dedicati alla cura del melanoma. Le sedi anatomiche tipicamente coinvolte da questa tipologia di intervento sono l'ascella, il collo e la regione inguino-iliaco-otturatoria. Una delle possibili complicanze a lungo termine di questo intervento è il linfedema che necessita di trattamento fisiatrico.

**Gli studi dimostrano che i pazienti che comprendono meglio la malattia e partecipano attivamente alle decisioni e al suo controllo, hanno una prognosi migliore.**

## STADIO DEL MELANOMA

Lo stadio del melanoma si basa sulla classificazione TNM (tipica classificazione dei tumori formata dai seguenti parametri: T = tumore; N = linfonodi; M = metastasi) ed indica

l'estensione della malattia. Esso fornisce informazioni sul rischio di ricaduta e di mortalità per questa malattia. Lo stadio dipende dai seguenti fattori:

- 1) Spessore della lesione primitiva (in millimetri).
- 2) Presenza o meno di ulcerazione (indica l'erosione dello strato superficiale dell'epidermide).

**Tabella 4. LA STADIAZIONE TNM DEL MELANOMA**

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
<b>T1 ≤ 1,0 mm</b>		
<b>T1a</b>	a: <0,8 mm	Assente
<b>T1b</b>	b: <0,8 mm	Presente
	0,8-1,0 mm	Presente/Assente
<b>T2 &gt;1,0-2,0 mm</b>		
<b>T2a</b>	a: >1,0-2,0 mm	Assente
<b>T2b</b>	b: >1,0-2,0 mm	Presente
<b>T3 &gt;2,0-4,0 mm</b>		
<b>T3a</b>	a: >2,0-4,0 mm	Assente
<b>T3b</b>	b: >2,0-4,0 mm	Presente
<b>T4 &gt;4,0 mm</b>		
<b>T4a</b>	a: >4,0 mm	Assente
<b>T4b</b>	b: >4,0 mm	Presente

continua

**Tabella 4. LA STADIAZIONE TNM DEL MELANOMA**

<b>Categoria N</b>	<b>N° di linfonodi regionali coinvolti</b>	<b>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi</b>
<b>N1</b>	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
<b>N1a</b>	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N1b</b>	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
<b>N1c</b>	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
<b>N2</b>	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
<b>N2a</b>	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N2b</b>	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
<b>N2c</b>	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
<b>N3</b>	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
<b>N3a</b>	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
<b>N3b</b>	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
<b>N3c</b>	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti

continua

**Tabella 4. LA STADIAZIONE TNM DEL MELANOMA**

Sede	Sede Anatomiche	LDH
<b>M1</b>	Evidenza di metastasi a distanza	
<b>M1a</b>	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
<b>M1a(0)</b>		Non elevato
<b>M1a(1)</b>		Elevato
<b>M1b</b>	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
<b>M1b(0)</b>		Non elevato
<b>M1b(1)</b>		Elevato
<b>M1c</b>	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
<b>M1c(0)</b>		Non elevato
<b>M1c(1)</b>		Elevato
<b>M1d</b>	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
<b>M1d(0)</b>		Non elevato
<b>M1d(1)</b>		Elevato

NO= linfonodi indenni da metastasi, MO= assenza di lesioni metastatiche a distanza.

Le metastasi "in transit", oppure le cosiddette lesioni satelliti, rappresentano la diffusione delle cellule di melanoma dalla sede primaria del tumore lungo le vie linfatiche fino alla stazione di drenaggio più vicina.

- 3) Positività del linfonodo sentinella e numero di linfonodi non sentinella metastatici (interessamento clinicamente evidente oppure non clinicamente evidente).
- 4) Sedi di metastasi a distanza e dosaggio di LDH (lattico deidrogenasi) per il melanoma avanzato.

I primi 2 punti concorrono nella definizione del parametro T, il punto 3 definisce il parametro N, il punto 4 definisce il parametro M.

## CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEL MELANOMA

Il melanoma cutaneo è una delle neoplasie con più alto carico di mutazioni nel DNA delle cellule tumorali. Negli ultimi anni sono state identificate delle mutazioni somatiche (cioè non ereditarie) nelle cellule di melanoma che coinvolgono i geni BRAF, NRAS e cKIT. L'analisi di questi geni può essere molto utile per caratterizzare

**Tabella 5. LO STADIO PATOLOGICO DEL MELANOMA**  
(I PARAMETRI T, N E M CONCORRONO A DEFINIRE LO STADIO DELLA MALATTIA)

T	N	M	Stadio
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b o N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a o N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c o N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c o N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Qualsiasi N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Qualsiasi T, Tis	Qualsiasi N	M1	IV

biologicamente il melanoma e guidare le scelte terapeutiche.

La mutazione del gene BRAF si riscontra in circa il 45-50% dei casi di melanoma cutaneo ed è più frequente nei pazienti più giovani. Questa alterazione genetica promuove la crescita cellulare tumorale. La mutazione di BRAF più frequente è la V600E (circa 90% dei casi), seguita dalla V600K. In circa il 20-30% dei melanomi cutanei si riscontra invece la mutazione del gene NRAS (principalmente mutazione Q61) e generalmente quest'ultima esclude la coesistenza della mutazione in BRAF (cosiddette mutazioni mutualmente

esclusive). La mutazione di NRAS coinvolge più tipicamente i melanomi che insorgono nelle zone cutanee esposte cronicamente al sole. Infine, in una percentuale variabile tra 1-3% dei melanomi cutanei, può essere rilevata la mutazione del gene c-KIT.

Questa mutazione è più frequente nei casi di melanoma a insorgenza dalle mucose (20%) o delle estremità (es. pianta del piede, circa 15%).

Negli algoritmi di terapia per il melanoma la determinazione della mutazione BRAF riveste un ruolo chiave nella selezione dei trattamenti medici.

Il test è raccomandato nel caso di melanoma

in stadio avanzato (es in presenza di metastasi a distanza oppure melanoma con metastasi locoregionali che non possono essere operate) oppure nel caso di melanoma in stadio III radicalmente operato (es melanoma con metastasi ai linfonodi locoregionali radicalmente operate). Il test per la determinazione della mutazione di BRAF è eseguito sul materiale istologico a disposizione del laboratorio (es biopsia o lesione da melanoma resecata) e si avvale delle moderne tecniche di biologia molecolare (es next-generation sequencing; pirosequenziamento; real-time PCR), talvolta queste metodiche possono essere integrate con le analisi di immunoistochimica (tecnica di colorazione sul tessuto patologico asportato). L'analisi molecolare può essere eseguita sulla lesione metastatica oppure sulla lesione primitiva asportata e può essere ripetuta, qualora

ci fosse la disponibilità di nuovo materiale biptico, nel corso della progressione tumorale (es nuove metastasi) per guidare le scelte terapeutiche.

## TRATTAMENTO ADIUVANTE

Dopo il trattamento chirurgico, in caso di biopsia del linfonodo sentinella positiva per melanoma, l'oncologo discuterà con il paziente la terapia medica adiuvante. La terapia adiuvante ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva e di mortalità per il melanoma, migliorando la prognosi dopo il trattamento chirurgico. Pertanto, la terapia medica adiuvante si applica solo per la malattia asportata completamente ed è indicata in quei casi in

**L'attività fisica moderata e il supporto psicologico possono contribuire ad una migliore aderenza ai trattamenti e di riflesso contribuire a migliori risultati.**



## MELANOMA CUTANEO Informazioni per i pazienti

cui il rischio di recidiva è elevato. È importante discutere con l'oncologo la strategia di trattamento adiuvante in relazione al rischio di ripresa di malattia, che dipende essenzialmente dallo stadio di malattia.

Attualmente sono disponibili nuovi trattamenti adiuvanti per i pazienti con positività dei linfonodi locoregionali (stadio III). La scelta del trattamento più appropriato per il singolo paziente deriva dall'analisi dello stato mutazionale del gene BRAF e dal profilo di efficacia e tollerabilità del trattamento che sarà discusso con l'oncologo.

Ad oggi è possibile programmare un trattamento adiuvante di un anno per i pazienti in stadio III con farmaci a target molecolare (dabrafenib e trametinib solo nel caso di presenza della mutazione BRAF V600) oppure con farmaci di tipo immunoterapico anti PD-1 (nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dalla presenza o meno della mutazione di di BRAF). Per i dettagli sui farmaci si veda i capitoli di trattamento della malattia avanzata.

Sia il trattamento con farmaci a bersaglio molecolare (nel melanoma con mutazione di BRAF) che il trattamento con farmaci immunoterapici ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di ripresa di malattia.

In base al rischio di recidiva e agli effetti collaterali possibili del trattamento, il paziente deciderà con l'oncologo se

eseguire il trattamento, o partecipare ad uno studio clinico con nuove molecole o fare solo controlli.

Attualmente, la radioterapia ha un ruolo marginale nel trattamento adiuvante del melanoma, e va discussa col paziente in relazione alle altre opzioni disponibili perché, pur essendo in grado di ridurre in modo significativo le ricadute locali, non ha negli studi nessun effetto sulle recidive a distanza e non modifica la possibilità di guarigione.

## FOLLOW-UP

Il follow-up di un paziente con melanoma in stadio precoce è la sorveglianza attiva con l'obiettivo di identificare precocemente l'eventuale ripresa di malattia o l'insorgenza di un altro melanoma/tumore cutaneo.

Non esiste oggi programma standardizzato di follow-up. Il vostro medico adatterà le indicazioni disponibili sulla base delle

conoscenze attuali, dello stadio di malattia e delle vostre condizioni generali anche in base alle linee guida disponibili.

Generalmente vengono richieste periodiche

visite cliniche, visite dermatologiche (controllo della cute), ecografie dei linfonodi ed altri esami

strumentali (es, ecografia

dell'addome, TAC di torace-addome-capo, PET). La cadenza di queste visite ed esami dipende dallo stadio del melanoma e quindi dal rischio di ricaduta.





## EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

È importante che il paziente segua una corretta fotoprotezione (protezione della cute dal danno solare) e un autoesame periodico della pelle per individuare precocemente lesioni sospette. È noto, infatti, che il paziente con pregresso melanoma ha una probabilità maggiore di sviluppare ulteriori melanomi. Per quanto riguarda la fotoprotezione è raccomandato:

- evitare lunghe ed eccessive esposizioni solari, specialmente nelle ore centrali della giornata;
- utilizzare indumenti protettivi (abbigliamento con adeguate capacità di schermatura del sole, cappello ed occhiali da sole);
- utilizzare filtri solari con protezioni molto alta (SPF almeno 30, preferibile 50), in particolare, l'utilizzo delle creme

con filtri di protezione solare deve essere sempre associato a tempi di esposizione ridotti, senza prolungare l'esposizione solare.

È consigliato eseguire un controllo dermatologico della cute annuale per tutta la vita.

## TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Quando viene evidenziata la recidiva di un melanoma o quando il melanoma viene diagnosticato in stadio avanzato (stadio IV o stadio III non operabile) il medico valuterà con il paziente le possibili opzioni terapeutiche a disposizione.

Nel caso di ripresa di malattia in poche sedi suscettibili di intervento chirurgico potrà essere preso in considerazione l'approccio chirurgico. Il trattamento principale del melanoma avanzato non operabile si giova

dell'impiego di farmaci di nuova generazione che si sono dimostrati efficaci in questa malattia.

È importante prima di iniziare un trattamento con farmaci, che il melanoma venga caratterizzato dal punto di vista molecolare per quanto riguarda la ricerca delle mutazioni di BRAF, ed eventualmente di NRAS e di c-KIT.

L'effettiva disponibilità nella pratica clinica e fuori da programmi di studi clinici dei nuovi farmaci, dipende dall'approvazione in Europa e quindi in Italia dei singoli farmaci.

## FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE

I nuovi farmaci a bersaglio molecolare diretti contro il gene BRAF mutato (BRAF inibitori in associazione a MEK inibitori) hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti con melanoma avanzato con mutazione V600 del gene BRAF. L'utilizzo dei farmaci BRAF inibitori in associazione a MEK inibitori, è associato a un più elevato tasso di risposta, più prolungato controllo di malattia (tempo libero da progressione) e migliore sopravvivenza rispetto al trattamento con i soli BRAF inibitori. Inoltre l'associazione di BRAF e MEK inibitore è associata a un minor rischio di tossicità cutanee di tipo iperproliferativo (effetti collaterali tipici dei farmaci BRAF inibitori). Prima di avviare un trattamento con BRAF e MEK inibitore l'oncologo potrà richiedere alcuni accertamenti di tipo cardiologico e oculistico, nonché una visita cutanea

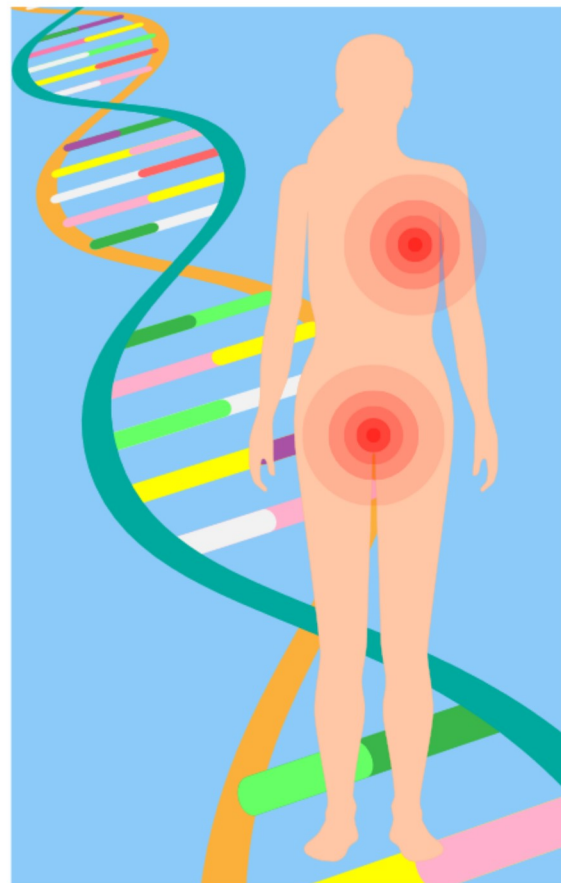
**Per i pazienti è importante una valutazione dello stato nutrizionale, con il personale sanitario che ha in cura il paziente, e in casi opportuni, anche con un nutrizionista o dietista.**

specialistica. Durante la terapia con questi farmaci è necessario che il paziente applichi un'adeguata fotoprotezione per ridurre il rischio di reazioni cutanee e valuti assieme al medico eventuali interazioni farmacologiche con le

altre terapie concomitanti.

## IMMUNOTERAPIA

Lo scopo dei nuovi farmaci immunoterapici è quello di attivare il sistema immunitario del paziente contro le cellule del melanoma. Questi farmaci





(anticorpi monoclonali somministrati endovena) inibiscono i meccanismi che il melanoma attiva per bloccare il sistema immunitario (CTLA-4, PD1, PD1-L) e sono detti inibitori del checkpoint immunologico; la loro somministrazione determina un potenziamento del sistema immunitario contro il tumore. Oggi sono disponibili farmaci anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) che si sono dimostrati più efficaci in termini di controllo di malattia (tempo libero a progressione) e di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia e ad un altro farmaco immunitario (anti CTLA-4 ipilimumab).

Il trattamento con immunoterapici può essere caratterizzato da una risposta antitumorale lenta e tardiva, inizialmente può evidenziarsi anche una crescita delle lesioni tumorali prima di osservare una loro riduzione; è da segnalare che il controllo di malattia una volta instauratosi può essere prolungato. I farmaci anti PD1 hanno dimostrato un'attività antitumorale più precoce rispetto a ipilimumab.

Gli effetti collaterali di questi farmaci immunitari sono legati allo sviluppo di possibili reazioni autoimmunitarie (dirette cioè contro gli organi del paziente), ad esempio reazioni cutanee, diarrea e colite autoimmune, epatite autoimmune, disturbi delle ghiandole endocrine (es tiroide e ipofisi), disturbi neurologici e visivi, reazioni polmonari.

È importante un tempestivo riconoscimento di queste reazioni autoimmuni indotte dai farmaci per poterle efficacemente controllare e ridurre il disagio al paziente. L'oncologo potrà discutere in maniera approfondita con il paziente dei possibili effetti collaterali e del loro trattamento.



## CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia ha dimostrato un'efficacia inferiore rispetto ai BRAF/MEK inibitori e ai trattamenti immunoterapici. Nonostante ciò può essere considerata un'opzione qualora vi siano controindicazioni all'impiego dei nuovi farmaci o qualora questi abbiano fallito nel controllo della malattia.

I farmaci generalmente impiegati sono la dacarbazina (endovena), la fotemustine (endovena), la temozolomide (per via orale), il paclitaxel (endovena) e i composti del platino (endovena).

## ELETTROCHEMIOTERAPIA E PERFUSIONE IPERTERMICO-ANTIBLASTICA

L'elettrochemioterapia è una recente tecnica di somministrazione di basse dosi di chemioterapia direttamente



nelle lesioni tumorali o endovena e la contestuale applicazione di un campo elettrico per favorire la penetrazione del farmaco nelle cellule neoplastiche. Questa tecnica si è dimostrata attiva nel trattamento di lesioni cutanee o sottocutanee, metastatiche da melanoma in diverse sedi anatomiche e può essere proposta nei diversi stadi clinici per ottenere un'efficace controllo locale della malattia sia prima che dopo eventuali terapie sistemiche con i nuovi farmaci di cui si è già detto. In caso di metastasi in transit recidivanti degli arti inferiori, la perfusione ipertermico-antiblastica in circolazione extracorporea isolata degli arti può essere valutata nell'ambito di una strategia multidisciplinare. La tecnica prevede l'isolamento della circolazione sanguigna dell'arto dalla circolazione sistemica, onde poter infondere un dosaggio di farmaci antitumorali fino a 10 volte la massima dose tollerata a livello sistemico.

È impiegata in alcuni centri per il trattamento delle metastasi in transit da melanoma negli arti inferiori, quando l'approccio chirurgico non ha indicazione per il numero o la frequenza di recidività delle metastasi in transit o di fronte a tumori primari che necessiterebbero di interventi amputativi di parte di un arto. La tecnica potrà essere integrata e valutata in rapporto anche ad altre opzioni di terapia medica (es terapia a bersaglio molecolare o immunoterapia).

**Ogni melanoma è diverso, ogni paziente è diverso per questo esistono soluzioni e percorsi diversi. Non sempre la malattia, quando è metastatica, si può sconfiggere, ma grandi passi in avanti sono stati fatti e insieme possiamo ottenere risultati migliori e progredire.**

# IL MELANOMA È UNA BATTAGLIA CHE PUÒ ESSERE VINTA!



## RADIOTERAPIA

La radioterapia trova oggi impiego principalmente nel trattamento di lesioni secondarie cerebrali (se possibile viene preferito un trattamento mirato con tecniche tipo gamma-knife o stereotassica per poche lesioni di dimensioni contenute altrimenti si può optare per un trattamento esteso su tutto l'encefalo) o per particolari approcci combinati con la terapia medica e chirurgica su lesioni extra-encefaliche.



Via Nöe, 23 - 20133 Milano - Tel. +39 02 26 68 33 35  
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it - [www.fondazioneaiom.it](http://www.fondazioneaiom.it)