

Capitolo 7

Melanoma

INTRODUZIONE

Per alcuni potrebbe essere una sorpresa scoprire che i più frequenti tumori al mondo sono quelli della cute. La cute è il più esteso organo del corpo ed è quotidianamente esposto all'azione di patogeni. I tumori cutanei possono essere indotti da numerose cause, tra cui l'azione di raggi ultravioletti di origine solare.

Istotipi di tumori cutanei:

Carcinoma dell'epitelio basale (Basaliomi) 75%

Carcinoma a cellule squamose (Carcinomi squamocellulari) 10%

Melanomi maligni 5%

Benché i melanomi maligni rappresentino solo il 5% dei tumori cutanei, sono la causa di circa l'85% dei decessi dovuti a tumori della pelle. I criteri di stadiazione dei melanomi sono elencati più avanti nel corso del capitolo. Per ora basti dire che piccole lesioni superficiali possono essere curate con l'escissione chirurgica, mentre lesioni più spesse che penetrano a fondo nella cute possono comunque essere seguite, dopo l'escissione, da recidive linfonodali locali o a distanza. La malattia metastatica diffusa può essere trattata con chemioterapia, ma i risultati non sono soddisfacenti e la sopravvivenza è limitata.

Le possibilità terapeutiche sono limitate e la migliore speranza di cura è nella resezione completa del tumore

Il melanoma maligno ha un'elevata propensione alla diffusione metastatica per via linfatica; metastasi sono spesso osservate in linfonodi distanti, polmone, fegato, cervello, ossa e altre sedi viscerali. La distribuzione delle metastasi è eterogenea e imprevedibile: si osservano comunemente metastasi inattese in sedi distanti dalla lesione primitiva. Sfortunatamente piccole lesioni metastatiche rimangono occulte fin dopo l'intervento chirurgico. In alcuni casi l'intervento chirurgico può essere localmente molto ampio e comportare un'estesa dissezione linfonodale.

Caso I

Si tratta del caso di un paziente con una diagnosi istologica di tumore primitivo in stadio T4b del dorso. Con la diagnostica convenzionale viene messo solo in evidenza un piccolo linfonodo mediastinico giudicato normale in base alle dimensioni.

Nella Figura 7.1 è rappresentata l'immagine MIP dell'esame PET-TC in cui si osserva una diffusa ed intensa captazione di FDG in tutto il fegato e un linfonodo mediastinico ipercaptante FDG. In aggiunta si osserva la presenza di metastasi ossee femorali bilaterali. Nella Figura 7.2 si osser-

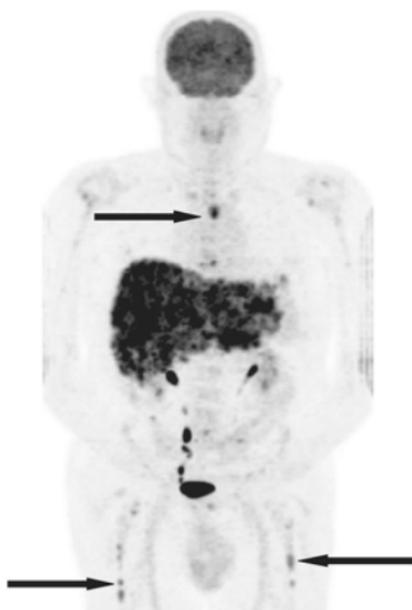


Fig. 7.1 Melanoma con metastasi epatiche diffuse. Altre metastasi sono riconoscibili bilateralmente ai femori ed ai linfonodi mediastinici

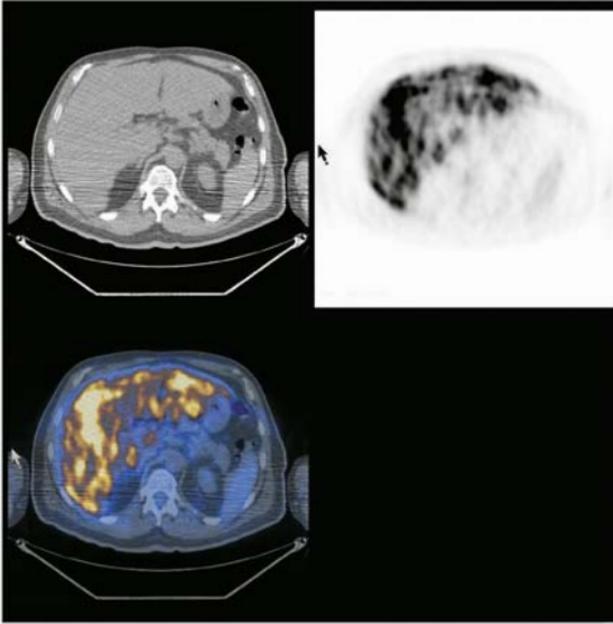


Fig. 7.2 Melanoma con metastasi epatiche diffuse. Quadro TC normale

vano le lesioni in proiezioni assiali del fegato non rivelabili nelle immagini TC, che appaiono normali. Le lesioni mediastiniche e femorali sono indicate dalle frecce rosse nelle Figure 7.3 e 7.4.

Come nel caso di molti altri tumori, è essenziale disporre di metodiche attendibili e riproducibili che permettano una valutazione prognostica e la definizione di una strategia terapeutica. Il possibile coinvolgimento linfonodale può essere diagnosticato mediante la tecnica del linfonodo sentinella, al momento della diagnosi o dell'intervento chirurgico. Questa procedura richiede l'iniezione di un colloide radiomarcato all'interno e attorno al tumore primitivo e l'identificazione del linfonodo di drenaggio mediante l'esame del movimento del tracciante iniettato nel tumore, verso i linfonodi. Se nel primo dei linfonodi drenanti (il linfonodo sentinella) con l'indagine istologica non vengono messe in evidenza metastasi, la probabilità di diffusione metastatica della malattia è molto bassa. Se invece il linfonodo contiene metastasi l'escissione chirurgica dei linfonodi regionali può essere curativa.

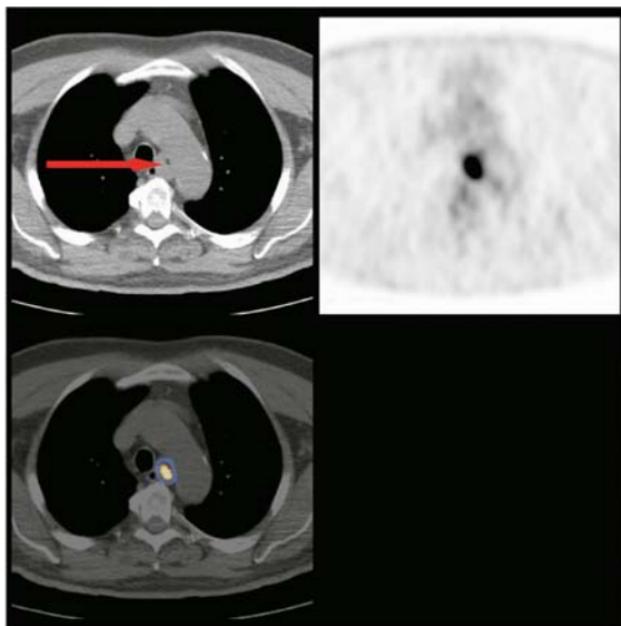


Fig. 7.3 Metastasi linfonodale al mediastino

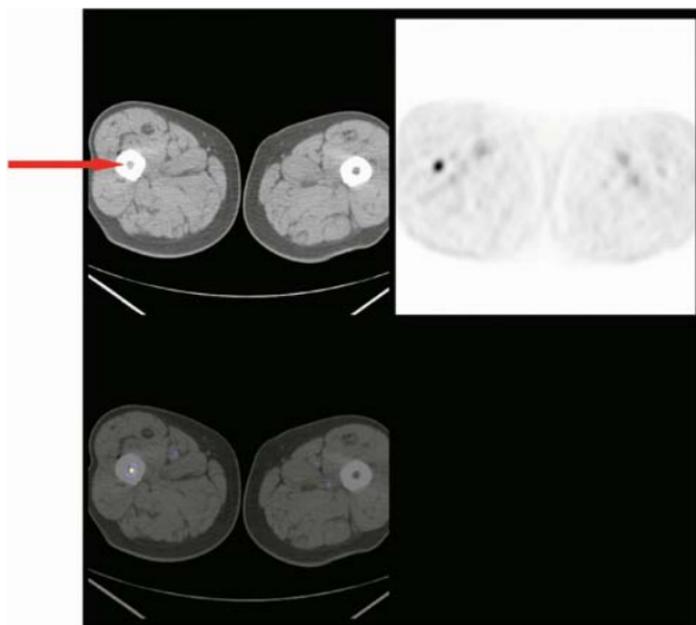


Fig. 7.4 Melanoma con metastasi epatiche diffuse. Altre metastasi sono riconoscibili bilateralmente ai femori ed ai linfonodi mediastinici

Il melanoma è in genere caratterizzato da un'elevata captazione di FDG che è indicativa di un'elevata attività metabolica del tumore e delle sue metastasi. È stato dimostrato che la PET-TC è lo strumento di diagnostica per immagini più efficace per la stadiazione M dei melanomi maligni. Nei pazienti con melanoma, a causa dell'imprevedibilità delle sedi di diffusione metastatica viene eseguito un esame dell'intero corpo, dal vertice del capo fino ai piedi compresi.

Caso 2

Si tratta del caso di un paziente con diagnosi di recidiva di melanoma nei linfonodi ascellari sinistri.

Nella Figura 7.5 è riportata un'immagine MIP in cui si osservano aree multiple di captazione di FDG, in sede epatica e nel piccolo intestino in relazione alla presenza di metastasi. Ulteriori lesioni sono visibili lungo la parete toracica sia sinistra che destra. Nessuna di queste lesioni è rilevabile con le tecniche di diagnostica convenzionale. Nelle Figure dalla 7.6 alla 7.9 sono riportate immagini in cui sono



Fig. 7.5 Recidiva tumorale a livello dell'ascella sinistra. Non sono state riscontrate altre anomalie alla TC del torace, addome e pelvi

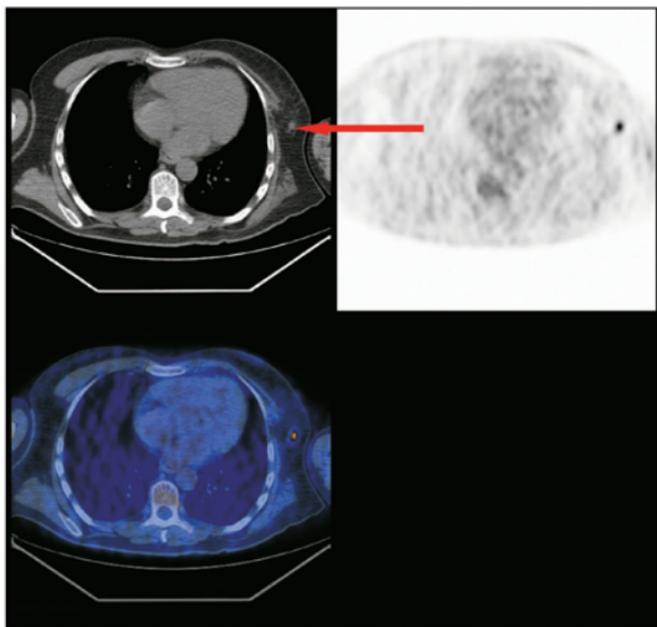


Fig. 7.6 Recidiva tumorale a livello dell'ascella sinistra. Questo piccolo linfonodo non era stato considerato sospetto alla TC

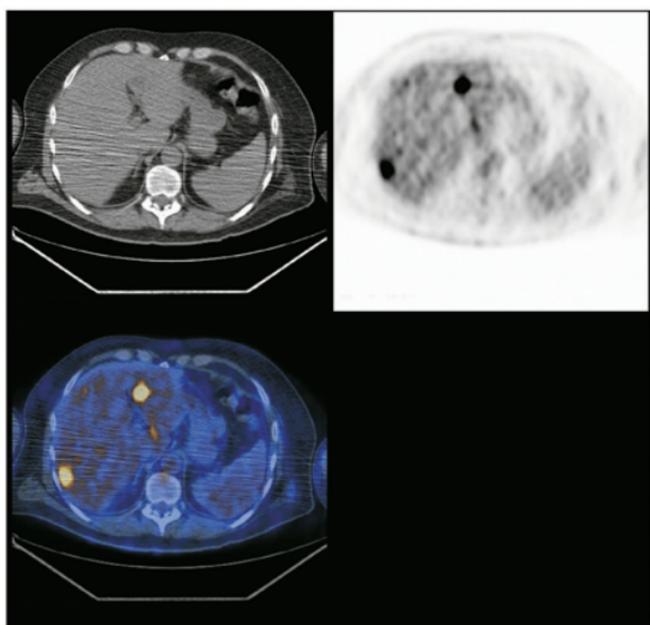


Fig. 7.7 Due metastasi epatiche con TC normale

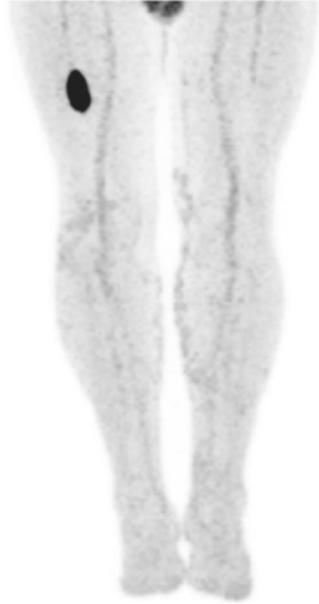


Fig. 7.8 Lesione metastatica alla corticale del femore destro

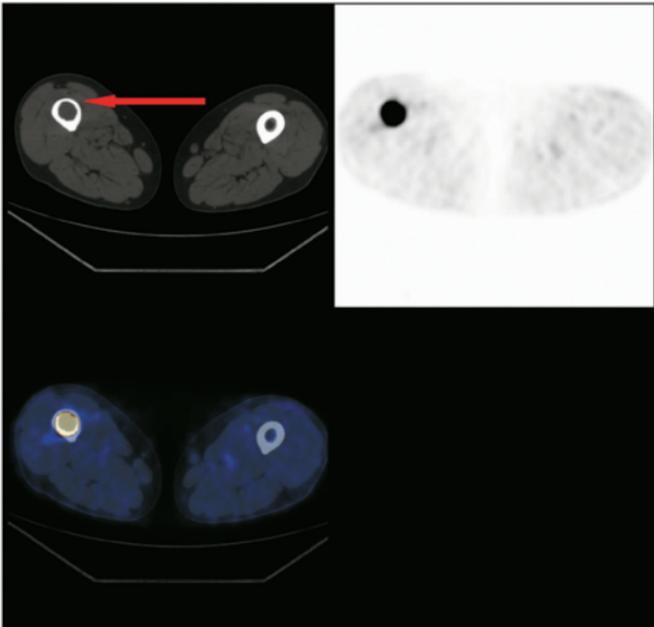


Fig. 7.9 L'immagine mette in evidenza l'assottigliamento della porzione corticale dell'osso femorale destro (*freccia*) rispetto al femore sinistro normale

visibili diverse lesioni riscontrate in questo paziente. Nella Figura 7.6 si osserva un piccolo nodulo ipercaptante della parete toracica sinistra. Nella Figura 7.7 sono visibili due lesioni epatiche misconosciute all'indagine TC. Nella Figura 7.8 si osserva un'immagine MIP degli arti inferiori del paziente in cui è visibile un'area di intensa captazione della componente corticale del femore destro. Nella Figura 7.9 si osserva un'immagine assiale della stessa lesione. È da notare il marcato assottigliamento della parete ossea che deriva dall'estensione della metastasi; si paragoni anche lo spessore osseo patologico con quello della porzione normale del femore. L'indagine convenzionale non viene in genere estesa oltre la pelvi, a meno che non vi siano specifiche indicazioni.

RUOLO DELLA PET-TC NEL MELANOMA MALIGNO

La classificazione T del melanoma primitivo viene eseguita in base all'analisi istologica. Viene eseguita dopo un'ampia escissione locale o una exeresi bioptica. Vi è un consenso pressoché unanime sul fatto che la PET-TC non ha alcun ruolo nella stadiazione T del melanoma. La captazione di FDG in un piccolo linfonodo contiguo alla lesione principale può risultare indistinguibile da quella della lesione principale a causa dei limiti di risoluzione spaziale del sistema di rivelazione PET. Come conseguenza, si può avere un'inaccurata classificazione dello stadio N dei linfonodi locali. La metodica PET-TC, comunque, è estremamente utile per la rilevazione delle metastasi a distanza. Quando la PET-TC viene impiegata per la stadiazione M, i valori di sensibilità e specificità superano il 90%, mentre sono di circa il 50% per la sola TC.

Come già detto, la diffusione della malattia ai linfonodi locali e più ancora a quelli distanti è ben valutabile con la PET, tuttavia il tasso di rivelazione dipende direttamente dalle dimensioni della lesione. Lesioni metastatiche di diametro superiore a 10 mm sono quasi tutte rilevate con la PET-TC, mentre solo l'80% delle lesioni tra 6 e 10 mm vengono rilevate. Lesioni di diametro inferiore ai 5 mm sono rilevate solo in poco più del 20% dei casi. Nonostante la rileva-

zione di piccole lesioni sia difficile, è da notare che questo è un limite per tutte le tecniche di diagnostica per immagini.

Quasi tutte le metastasi di melanoma di dimensioni maggiori di 1 cm di diametro sono visualizzate con la PET-TC

È stato dimostrato che la PET-TC ha un'accuratezza doppia rispetto a quella della sola TC nella stadiazione dei linfonodi locali e delle metastasi a distanza nel melanoma maligno. Questo comporta una variazione di strategia terapeutica nel 30-50% dei casi di pazienti sottoposti a PET-TC e a circa il 10-20% di tali pazienti viene risparmiato un trattamento chirurgico inutile. In particolare, è stato dimostrato che l'impiego della PET-TC ha un buon rapporto costi-benefici nella gestione dei pazienti ad alta probabilità di malattia metastatica. In generale, l'impiego della PET-TC viene ritenuto più appropriato nei pazienti negli stadi clinici III e IV, caratterizzati da metastasi linfonodali e a distanza, come pure nel sospetto di stadio II di malattia (T3b).

Nei pazienti con metastasi linfonodali locali o con metastasi a distanza isolate può essere presa in considerazione l'ipotesi di praticare una terapia chirurgica seguita da chemioterapia adiuvante. Nei pazienti con malattia più generalizzata, può essere discussa una terapia sistemica, con un buon rapporto costi-benefici senza ricorso a ulteriori procedure diagnostiche.

Caso 3

Nonostante l'impiego della PET-TC sia raccomandato negli stadi di malattia più avanzati, è possibile talora rilevare piccole lesioni T1 a condizione che esse abbiano una captazione sufficiente di FDG. Nella Figura 7.10 è riportata l'immagine MIP in proiezione laterale di un paziente in terapia per un linfoma non-Hodgkin. Nell'immagine è visibile una minuscola area di intensa captazione di FDG in una sede molto superficiale. L'immagine PET-TC (Figura 7.11) mette in evidenza una minuscola deformazione appena distinguibile. Questa lesione non era stata precedentemente notata,

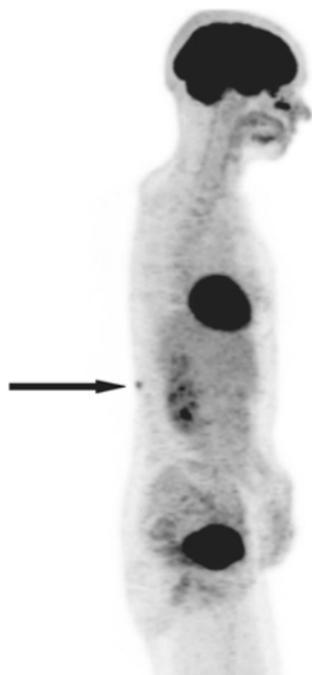


Fig. 7.10 Immagine MIP laterale che mette in evidenza una piccola captazione posteriore (*freccia*)

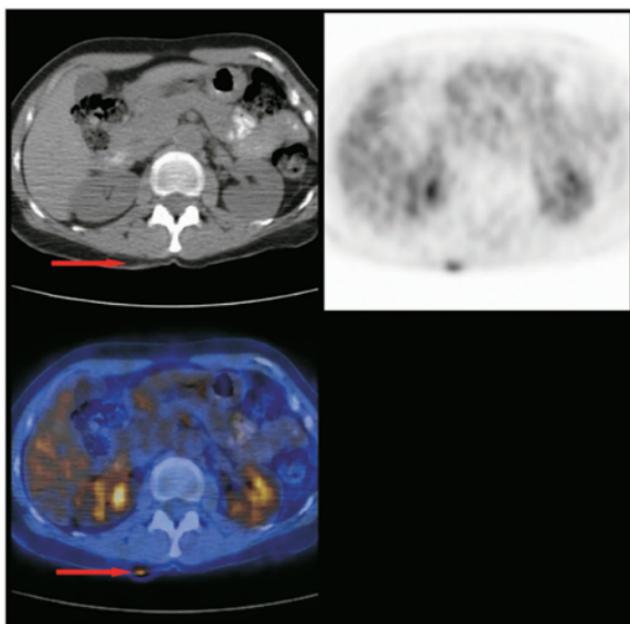


Fig. 7.11 Immagine assiale PET-TC che mette in evidenza una piccola captazione posteriore (*freccia*)

ma con l'esame clinico è stata confermata la presenza di una piccola lesione che all'analisi istologica è stata identificata come un melanoma maligno allo stadio T1.

La PET-TC è due volte più accurata rispetto alla TC nel riconoscimento di metastasi a distanza
La PET-TC evita interventi chirurgici non necessari e determina una significativa variazione della terapia
La PET-TC è particolarmente utile in pazienti con sospetto coinvolgimento linfonodale o metastasi a distanza o ad alto rischio

La PET-TC può anche essere impiegata nella ristadiazione dei pazienti prima della rimozione di una presunta lesione singola o nella conferma di recidiva. L'impiego della PET-TC nella valutazione della risposta al trattamento e nella sorveglianza delle possibili recidive, seppure appaia promettente, non ha avuto ancora un'adeguata diffusione.

Caso 4

Si tratta del caso di un paziente sottoposto ad una exeresi biotica di un melanoma maligno dell'avambraccio destro. La stadiazione mediante TC mette in evidenza un piccolo linfonodo sopraclavicolare destro, che viene ritenuto l'unica metastasi. Nell'immagine MIP dell'esame PET-TC (Figura 7.12) è evidente la presenza di un secondo focolaio ipercaptante nella fossa sopraclaveare destra. Nella Figura 7.13 è visibile la corrispondente immagine assiale. Sono presenti due piccoli linfonodi sopraclavicolari ipercaptanti che risultano metastatici all'esame istologico.

Aree in cui l'impiego della PET-TC può essere utile in pazienti con melanoma maligno

Nel melanoma maligno l'impiego della PET-TC può essere utile nelle seguenti condizioni:

1. Stadiazione di pazienti con sospetta malattia metastatica linfonodale o a distanza, o ad alto rischio per tale diffusione

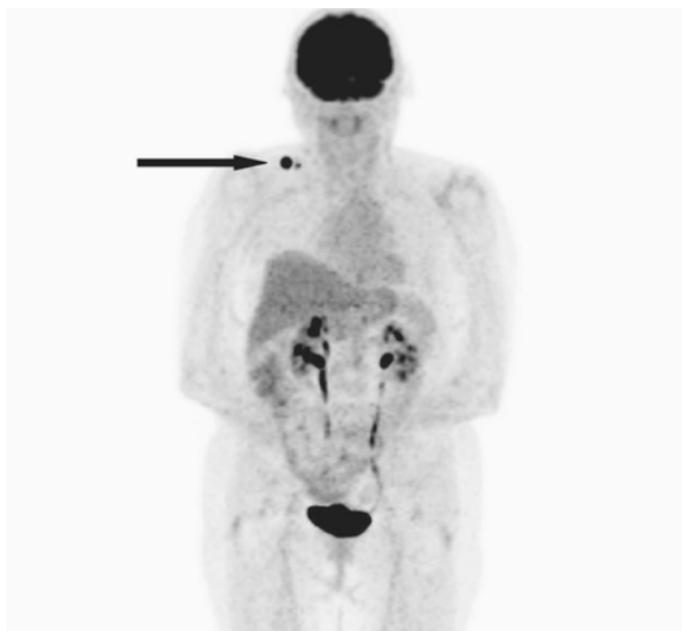


Fig. 7.12 Metastasi ad un linfonodo sovraclaveare destro da melanoma dell'avambraccio destro

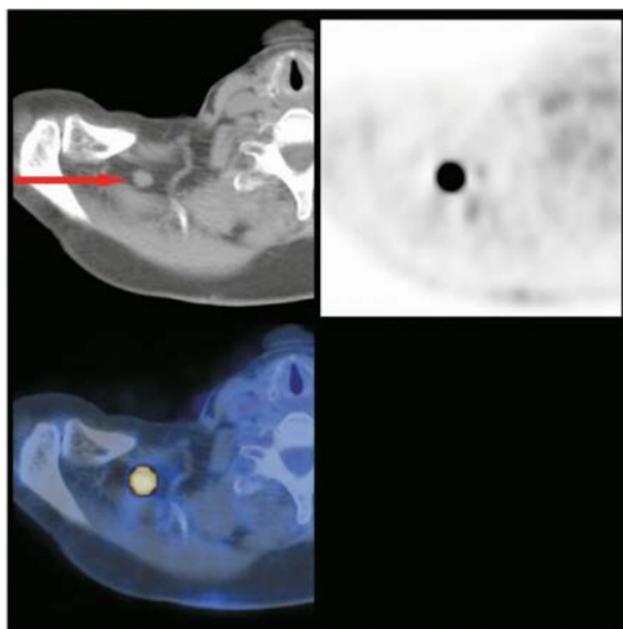


Fig. 7.13 Metastasi ad un linfonodo sovraclaveare destro da melanoma dell'avambraccio destro

2. Stadiazione di pazienti con lesioni sospette al momento della diagnosi
3. Ristadiazione di pazienti prima di metastasectomia
4. Conferma di sospetto di recidiva

Impiego della PET-TC possibile ma con un ruolo ancora indefinito

1. Monitoraggio della risposta alla terapia
2. Follow-up e sorveglianza della malattia

La PET-TC può stadiare il melanoma con migliore accuratezza rispetto ad altre metodiche non interventistiche, con possibile cambiamento della stadiazione e della terapia

Caso 5

La descrizione di questo caso permette di illustrare ulteriormente le difficoltà incontrate nella rivelazione della diffusione di malattia con il solo impiego delle tecniche di diagnostica per immagini convenzionali. Si tratta del caso di un paziente con un melanoma recidivante in sede inguinale e lesioni inattese localizzate agli arti inferiori.

Nella Figura 7.14 è riprodotta un'immagine in proiezione assiale a livello inguinale in cui è visibile un piccolo linfonodo nell'inguine, a destra, la cui natura di recidiva è confermata dall'esame bioptico. Nella Figura 7.15 è riprodotta l'immagine MIP degli arti inferiori in cui si osservano multiple metastasi bilaterali misconosciute all'indagine convenzionale. Nelle Figure 7.16 e 7.17 sono riprodotte immagini in proiezione coronale e assiale a livello degli arti inferiori in cui si osserva la presenza di lesioni all'interno delle masse muscolari.

I criteri per la valutazione della risposta alla terapia mediante PET-TC sono ancora oggetto di discussione, e la loro definizione richiede ulteriori studi; essi sono comunque relazionati alla valutazione della variazione del SUV prima e dopo terapia. Il ruolo della PET-TC nel follow-up e l'intervallo di tempo opportuno tra esami successivi sono ancora indefiniti, tuttavia si ritiene che un intervallo di un

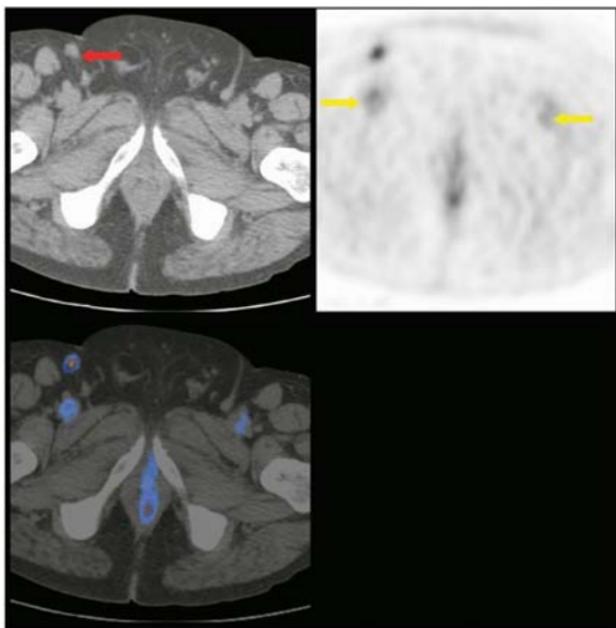


Fig. 7.14 Sezione assiale che mette in evidenza una piccola recidiva ad un linfonodo inguinale destro. La freccia rossa indica il linfonodo alla TC, mentre quelle gialle sulla PET mostrano l'attività vascolare nei vasi femorali

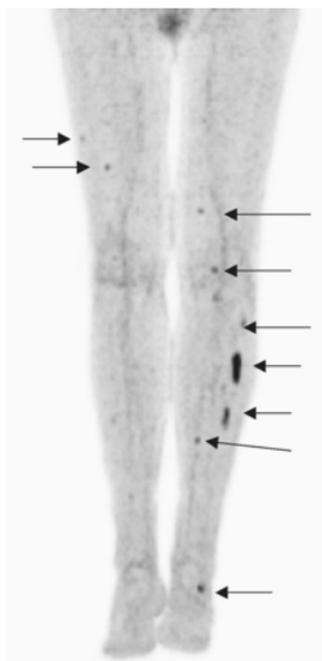


Fig. 7.15 Metastasi alle gambe, non sospettate clinicamente

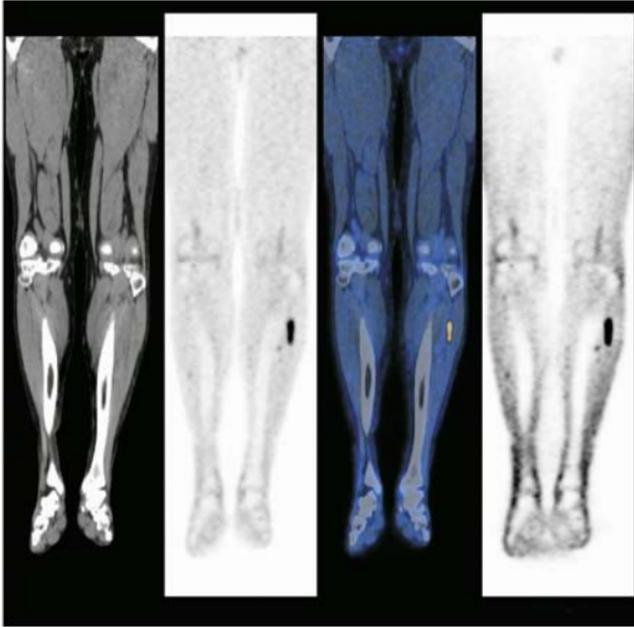


Fig. 7.16 Immagini coronali che mostrano alcune metastasi ai tessuti molli

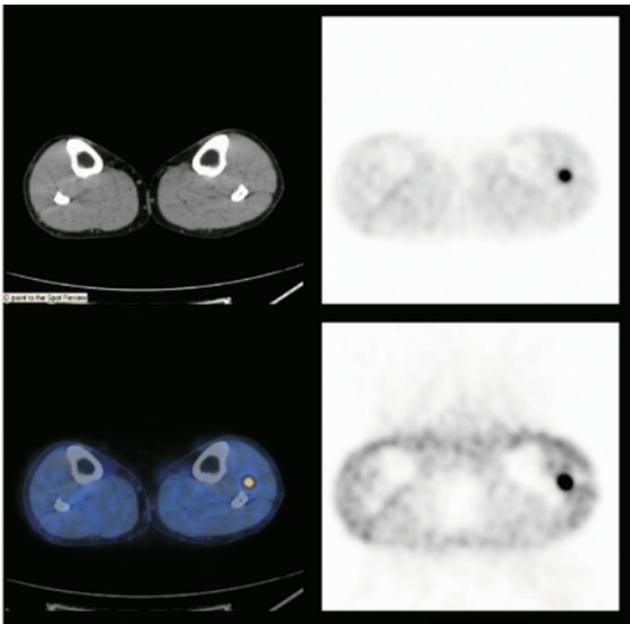


Fig. 7.17 Sezione assiale che mette in evidenza una metastasi ai muscoli del polpaccio sinistro. La TC è normale

anno possa essere adeguato. Questa frequenza di osservazione permette la rilevazione di numerosi casi di recidiva. Tuttavia una sorveglianza con esami più frequenti costituirebbe un carico insostenibile per le scarse risorse disponibili e richiederebbe una validazione basata sull'evidenza.

STADIAZIONE, TRATTAMENTO E VALUTAZIONE PROGNOSTICA

Un'accurata stadiazione della malattia è cruciale per la valutazione prognostica e per la definizione di una strategia terapeutica. Clark e Breslow hanno definitivamente dimostrato che la valutazione della penetrazione del melanoma nella cute è il metodo più accurato per predire le probabilità di recidiva e l'evoluzione della malattia. Clark ha correlato l'entità dell'invasione a livello di penetrazione nei diversi strati del derma, mentre Breslow allo spessore del tumore in millimetri. Nelle più recenti classificazioni TNM viene preferita quasi esclusivamente la classificazione secondo Breslow rispetto alla classificazione secondo Clark per la definizione dello stadio T. In aggiunta, viene presa in considerazione per la determinazione dello stadio T anche l'eventuale ulcerazione osservata all'esame istologico, (Tabella 7.1). Il suffisso "a" viene aggiunto se all'esame istologico non si osservano ulcerazioni. Il suffisso "b" viene aggiunto se invece si osservano ulcerazioni, come pure, nel caso di tumori T1 in livelli di Clark 4 o 5.

Lo stadio clinico I e II viene riservato ai pazienti nei quali non si ha evidenza di metastasi distanti (qualunque stadio T, N0, M0). Se si osserva una diffusione ai linfonodi o ai vasi linfatici (metastasi satelliti o in transito), tale condizione viene definita con la classificazione N (N1-N3) e si definisce lo stato clinico come Stadio III. La presenza di metastasi a distanza viene indicata secondo la classificazione TNM come stadio M1, e secondo la classificazione clinica come stadio IV di malattia.

Gli stadi clinici I e II del melanoma indicano una malattia esclusivamente locale; lo stadio III e IV indicano rispettivamente la presenza di metastasi nei linfonodi regionali drenanti e la diffusione metastatica a distanza, ai linfonodi o alla cute (Tabella 7.2).

Tabella 7.1 Classificazione TNM e stadiazione**STADIAZIONE DEL MELANOMA SECONDO IL SISTEMA TNM**

I pazienti con melanoma in situ sono classificati come Tis. I pazienti con melanoma in cui lo stadio non può essere definito dovrebbero essere classificati Tx. La classificazione T del melanoma dovrebbe essere principalmente definita misurando lo spessore del melanoma come definito da Alexander Breslow. Il valore di T è in numeri interi (ad esempio 1,0, 2,0, oppure 4,0mm). Viene definita come ulcerazione l'assenza di una epidermide intatta sopra il melanoma primario, valutata mediante un esame istopatologico. Il livello di invasione definito da Wallace Clark viene impiegato per definire le sottocategorie dei melanomi T1, ma non per i melanomi di maggiore spessore (T2, T3 o T4).

Le metastasi locali più frequenti sono riscontrate nei linfonodi regionali. Il numero di linfonodi metastatici identificati attraverso l'esame anatomico-patologico deve essere indicato ai fini della stadiazione. Un'ulteriore definizione dello stadio viene eseguita mediante una valutazione dell'invasione: microscopica oppure macroscopica. Nei pazienti in cui non si ha evidenza clinica o radiologica di malattia metastatica diffusa ai linfonodi, ma in cui sono presenti metastasi linfonodali rilevate mediante l'esame istopatologico si parla convenzionalmente di malattia metastatica linfonodale microscopica o clinicamente occulta. Per contro, nei pazienti in cui si ha sia evidenza di malattia metastatica diffusa ai linfonodi sia metastasi linfonodali rilevate dopo una linfadenectomia terapeutica si parla convenzionalmente di malattia metastatica linfonodale macroscopica o clinicamente evidente. Tra le metastasi linfonodali vengono incluse anche le metastasi intralinfatiche, definite in base alla presenza di lesioni satelliti microscopiche o clinicamente evidenti attorno al melanoma primario, oppure in base alla presenza di metastasi in-transito, tra il melanoma primario e i linfonodi regionali.

Le metastasi a distanza vengono classificate in base agli organi e alle sedi in cui si trovano. Un ulteriore fattore impiegato nella stadiazione è la presenza o l'assenza di un elevato livello di LDH sierico. Un livello sierico di LDH elevato può essere posto in relazione alla presenza di melanoma solo se osservato in due misure ripetute a distanza di 24 ore, poiché un aumento del livello sierico di LDH in un solo campione può essere dovuto a emolisi o altri fattori non correlati al melanoma.

Tumore Primitivo (T)

TX Tumore primitivo non definibile

T0 Tumore primitivo non evidenziabile

Continua **Tabella 7.1**

- Tis Melanoma in situ (I livello di Clark) (iperplasia melanocitica atipica, displasia melanocitica severa, lesione maligna non invasiva)
- T1 Tumore con spessore uguale o inferiore ad 1mm con o senza ulcerazione
- T1a livello di Clark II o III senza ulcerazione superficiale
- T1b livello di Clark IV o V o presenza di ulcerazione
- T2 Tumore con spessore compreso fra 1mm e 2mm
- T2a senza ulcerazione
- T2b con ulcerazione
- T3 Tumore con spessore compreso fra 2mm e 4mm con o senza ulcerazione
- T3a senza ulcerazione
- T3b con ulcerazione
- T4 Tumore con spessore superiore ai 4mm con o senza ulcerazione
- T4a senza ulcerazione
- T4b con ulcerazione

Linfonodi regionali (N)

- NX Linfonodi regionali non valutabili
- N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
- N1 Metastasi in un solo linfonodo regionale
- N1a solo metastasi microscopiche (clinicamente non evidenti)
- N1b metastasi macroscopica (clinicamente evidente)
- N2 Metastasi in due o tre linfonodi regionali o metastasi intralinfatiche regionali
- N2a solo metastasi microscopiche
- N2b metastasi macroscopiche
- N2c metastasi satellite o metastasi in transito in assenza di metastasi ai linfonodi regionali
- N3 Metastasi in quattro o più linfonodi regionali o linfonodi regionali metastatici conglobati o metastasi satellite o in transito con metastasi nei linfonodi regionali

Metastasi a distanza (M)

- MX Metastasi a distanza non accertabili
- M0 Metastasi a distanza assenti
- M1 Metastasi a distanza presenti
- M1a metastasi alla cute o nel sottocute o nei linfonodi extra-regionali
- M1b metastasi al polmone
- M1c altre sedi o qualsiasi sede con aumento dei livelli sierici di LDH

STADIAZIONE

Pazienti affetti da melanoma senza evidenza di metastasi regionali o

Continua **Tabella 7.1**

a distanza (sia clinicamente che dal punto di vista anatomico-patologico) sono divisi in due gruppi di stadiazione: stadio I per pazienti in fase precoce con basso rischio di metastasi e mortalità correlata al melanoma; stadio II per quelli a rischio "intermedio" per metastasi e mortalità correlata al melanoma. Non esistono sottoclassificazioni per lo stadio III clinico a causa dell'inaccuratezza della classificazione. I pazienti appartenenti allo stadio III anatomico-patologico con metastasi appartengono ad un gruppo molto eterogeneo che può essere suddiviso in tre sottogruppi in base al rischio prognostico. I pazienti dello stadio IIIA hanno più di tre metastasi linfonodali microscopiche da un melanoma primitivo non ulcerato e hanno un rischio intermedio di sviluppare metastasi a distanza e nella sopravvivenza correlata al melanoma. I pazienti in stadio IIIB hanno più di tre metastasi linfonodali macroscopiche da melanoma non ulcerato o più di tre metastasi linfonodali microscopiche da un melanoma ulcerato o hanno metastasi intralinfatiche senza metastasi linfonodali. Essi costituiscono dal punto di vista prognostico un gruppo ad alto rischio. I restanti soggetti appartengono al gruppo IIIC e sono a rischio molto alto di sviluppare metastasi e di mortalità correlata alla malattia. La presenza di ulcerazione peggiora la prognosi degli stadi I, II e III se comparati a pazienti con melanoma di uguale spessore senza ulcerazione o a quelli con metastasi linfonodali da primitivo non ulcerato. Non ci sono sottogruppi per lo Stadio IV.

Stadiazione clinica

Stadio I	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a	N0	M0
Stadio IB	T1b	N0	M0
Stadio IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
Stadio IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
Stadio III	Ogni T	N1	M0
	Ogni T	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

Nota: la stadiazione clinica include la microstadiazione del melanoma primitivo e la valutazione clinico/radiologica delle metastasi. Per convenzione, andrebbe usata dopo la rimozione completa del primitivo con valutazione clinica delle metastasi regionali e a distanza

Continua **Tabella 7.1**

Stadiazione anatomo-patologica			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a	N0	M0
Stadio IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stadio IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stadio IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stadio IIC	T4b	N0	M0
Stadio IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
Stadio IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a/b	N2c	M0
Stadio IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
Stadio IV	Ogni T	N3	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

Nota: La stadiazione patologica include la microstadiazione del melanoma primitivo e informazioni anatomo-patologiche sui linfonodi regionali dopo completa o parziale linfoadenectomia. I pazienti in stadio 0 o stadio IA sono eccezioni e non richiedono la valutazione anatomo-patologica linfonodale.

Fonte: Con l'autorizzazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fonte originale per questo materiale è l'AJCC Cancer Staging Manual, sesta edizione (2002) pubblicata da Springer-New York.

Tabella 7.2 Prognosi in base alla stadiazione

Stadio	I	II	III	IV
Sopravvivenza a 10 anni	>80%	60-80%	30-50%	<5%

La gestione dei pazienti con melanoma è riportata nella Tabella 7.3. Il trattamento dei pazienti che si trovano nello stadio dall'I al III si basa sulla completa escissione chirurgica con margini variabili adeguati allo stadio di malattia e successiva sorveglianza. Questa è la sola base per una prospettiva di sopravvivenza a lungo termine. La terapia adiuvante con interferone ad alte dosi, per un anno, aumenta l'intervallo libero da malattia nei pazienti ad alto rischio, ma comporta una considerevole morbilità a breve termine e il beneficio è dubbio rispetto alla sopravvivenza a lungo termine.

Nei pazienti in stadio IV nella condizione piuttosto rara di metastasi isolate, è ragionevole prendere in considerazione la loro escissione completa, se praticabile, in quanto può rappresentare una cura durevole. In alternativa può essere praticata una terapia palliativa con chemioterapia o immunoterapia con modesti tassi di risposta (15%-30%) e poche risposte durature. La mediana di sopravvivenza per pazienti in stadio IV è inferiore a un anno. Nei pazienti con metastasi cerebrali, ossee, o dei tessuti molli l'impiego della radioterapia può permettere un efficace controllo dei sintomi.

Tabella 7.3. Gestione della malattia

	Strategia terapeutica	Prognosi	Sopravvivenza a 5 anni
Cellule basali	Chirurgia escissionale o radioterapia	Eccellente	>99%
Cellule squamose	Chirurgia escissionale o radioterapia con stretto follow-up	Buona	>90%
Melanoma maligno localizzato o regionale	Escissione chirurgica +/- immunoterapia adiuvante con stretto follow-up	Moderata	>30%
Melanoma maligno disseminato	Terapia sistemica (raramente completa escissione)	Molto negativa	<5%

Il melanoma metastatico è un'area fertile per la ricerca di nuovi chemioterapici e immunoterapici e per lo sviluppo di terapie mirate mediante trial clinici.

I tumori epiteliali a cellule basali e squamose sono meno frequentemente letali e condividono caratteristiche comuni. Diversamente da quanto avviene nel melanoma maligno, per questi tumori vi sono effettive opzioni terapeutiche (vedi Tabella 7.3) e percentuali di curabilità superiori al 90%. La PET-TC non è solitamente usata nella stadiazione dei basaliomi o dei tumori squamocellulari della cute.

I pazienti con melanomi maligni metastatici hanno una prognosi molto sfavorevole, con una sopravvivenza media di soli 12 mesi. Poiché le lesioni sono generalmente radioresistenti, l'uso della radioterapia non è universalmente raccomandato. Sono stati tuttavia riportati effetti benefici in alcune lesioni periferiche trattate con dosi frazionate e occasionali miglioramenti nelle lesioni cerebrali, ossee e dei tessuti molli. I regimi chemioterapici sono in genere deludenti con percentuali di risposta pari solo al 20-30% e solo alcuni casi di remissione a lungo termine. È stata introdotta l'immunoterapia con interferone che, nonostante iniziali risultati incoraggianti ha portato a scarsi incrementi di sopravvivenza solo nel 10-20% dei soggetti. Lo sviluppo relativamente recente di vaccini basati sui peptidi ha nuovamente aumentato la speranza di un miglioramento a lungo termine della percentuale di guarigione.