

MELANOMA CUTANEO: DALLA PREVENZIONE ALLA TERAPIA

Il 22 novembre us nell'ambito dei Simposi per la Salute di Villa Donatello, si è svolta una riunione di esperti sul melanoma cutaneo presieduta da Francesco Di Costanzo, oncologo, e da Nicola Mozzillo, oncologo chirurgo che ha diretto la Melanoma Unit del Pascal di Napoli per molti anni fornendo importanti contributi allo sviluppo terapeutico di questo tumore mediante numerosi trial clinici. Alessandra Chiarugi, Dirigente della S.C. Screening e Prevenzione Secondaria di ISPRO ha mostrato come il melanoma cutaneo sia un tumore in aumento in entrambi i sessi, specialmente in soggetti con età superiore ai 50 anni. Sotto i 50 anni la frequenza rimane alta risultando al secondo posto tra tutti i tumori nel sesso maschile ed al terzo in quello femminile. Sono previsti per questo anno 12.300 nuovi casi di melanoma invasivo in Italia. Le regioni del Centro Italia sono tra le zone maggiormente colpite In Toscana sono attesi 1100 nuovi casi di cui 600 nel sesso maschile e 500 in quello femminile. La mortalità per melanoma rimane stabile con una sopravvivenza dell'87% a 5 anni: su questo dato giuoca un ruolo fondamentale la diagnosi precoce.

I fattori di rischio del melanoma cutaneo sono il fenotipo chiaro, l'aumentata esposizione solare, ma soprattutto la presenza di nevi atipici e la pregressa diagnosi di melanoma o di carcinoma cutaneo. La familiarità per il melanoma dovuta a mutazione del gene CDKN2A è un ulteriore fattore di rischio. E' stata anche descritta una particolare sindrome, spesso a carattere familiare, che si riscontra tra il 5 ed il 15% dei melanomi: l'atypical mole syndrome, caratterizzata da più di 100 nevi, di cui uno almeno atipico ed uno con dimensioni superiori ad 8 mm.

Vincenzo De Giorgi, professore di dermatologia a Firenze, ha svolto il tema della prevenzione primaria basata sull'esame dei nevi. Tale pratica assume la massima importanza poiché consente una vera prevenzione asportando le lesioni a rischio (quali i nevi atipici), i melanomi in situ od i nevi su lentigo maligna. Il 70% dei melanomi insorgono su cute sana, il 30% su nevo. Particolari problemi diagnostici sono dati dal melanoma ipo od apigmentato che insorge con più frequenza nelle estremità corporee. Nei soggetti a rischio, la visita dermatologica periodica coadiuvata dalla dermatoscopia è in grado di evitare le forme di melanoma cutaneo avanzato e rappresenta il più importante presidio per diminuirne la morbilità e la mortalità.

Carmelo Urso, patologo a Firenze, ha illustrato i parametri prognostici patologici. Il più importante è lo spessore del melanoma misurato su sezioni della cute escludendo lo strato corneo: quando questo è inferiore a 0,76 mm il rischio di una diffusione linfonodale è quasi assente. Ancora seguiti e validi per stadiazione la malattia locale sono gli indici di Breslow e di Clark. L'indice mitotico è un buon indicatore del grado di malignità e costituisce insieme all'ulcerazione della lesione, l'invasione vascolare e la microsatellitosis un fattore prognostico negativo.

Laura Doni, oncologa a Careggi, ha parlato di stadiazione del melanoma: essa si basa sul TNM e consente di impostare in maniera corretta il trattamento ed indicare la prognosi. Ha sottolineato come gli esami per immagini siano scarsamente informativi ai fini di una corretta stadiazione specialmente negli stadi iniziali (I e II). Per stabilire la diffusione linfonodale è molto più utile l'esame del linfonodo sentinella. Negli stadi più avanzati trova indicazione l'ecografia e la TAC, ma soprattutto la PET che dimostra sensibilità maggiore rispetto agli altri esami diagnostici. Molta importanza viene data alla visita clinica di solito effettuata ogni 6-12 mesi (ma consigliata ogni 3-4 mesi per i T3-4) per 10 anni di follow-up, intesa ad osservare la sede dell'escissione cutanea, le stazioni linfonodali e l'esame degli eventuali altri nevi. Ha infine sottolineato come il GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) attivo a Careggi fin dal 2000 consenta di scegliere con sempre maggiore attenzione il più idoneo trattamento oncologico.

Per la corretta impostazione terapeutica del melanoma cutaneo è innanzitutto necessario eseguire una biopsia chirurgica come ci ha esposto Vanni Giannotti, direttore della Melanoma Unit della USL Centro Toscana. Essa va eseguita con minimi margini di cute macroscopicamente indenne per assicurare la completa asportazione del nevo, senza tuttavia eseguire lembi ricostruttivi che renderebbero non attendibile l'eventuale successiva ricerca e biopsia del linfonodo sentinella (SLNB). La biopsia incisionale va riservata a lesioni di grosse dimensioni od in sedi particolari, quali quella del letto ungueale o dell'estremo cefalico. Il successivo trattamento chirurgico va impostato in base al reperto anatomico-patologico. L'escissione della cute deve comprendere il derma ed il sottocutaneo. L'asportazione della cute circostante il melanoma si limita a 5 mm nei casi di melanoma in situ, ma deve essere via via più ampia quando lo spessore del melanoma aumenta: 1 cm per spessori inferiori ad 1 mm; 2 cm per spessori compresi tra 1 e 4 mm; 2/3 cm per spessore superiore a 4 mm. Più ampia è l'escissione cutanea, minore è il rischio di recidiva locale, ma naturalmente particolari localizzazioni tumorali rendono difficile applicare strettamente queste regole: ad. es. i melanomi acrali se localizzati nella cute delle falangi o sottoungueali possono richiedere l'amputazione della falange. La sutura della cute dopo l'escissione può avvenire in maniera diretta per sedi quali il tronco, l'addome o gli arti inferiori, ma richiedere l'esecuzione di lembi per gli arti superiori, per il volto o per lesioni molto ampie.

Mentre fino ad un recente passato la SLNB veniva attuata in tutti i casi di melanoma, attualmente si tende ad eseguire solo nei melanomi con un Breslow $>0,8$ mm o con un T $>1b$, se è presente ulcerazione, se si è avuta una regressione $>$ al 75% o se il numero di mitosi è alto. La SLNB oltre a stadiare correttamente il paziente serve a stabilire se indicare o meno una linfadenectomia regionale. Questa è inutile in caso di negatività o di presenza di microscopici foci neoplastici nell'ambito del linfonodo inferiori al mm. Terapie demolitive eseguite chirurgicamente o mediante elettrochemioterapia vanno intraprese nelle cosiddette metastasi in transito: foci neoplastici posti nel decorso linfatico del melanoma. Anche per le metastasi a distanza rimane l'indicazione chirurgica, possibilmente radicale seguita da una terapia medica adiuvante.

Alla fine di queste presentazioni si è svolto un animato dibattito tra i panelisti, moderato da Francesco Di Costanzo, durante il quale si sono affrontate le indicazioni attuali e future alle terapie adiuvanti che prevedono sia l'impiego di nuove molecole a bersaglio molecolare (inibitori di BRAF o di MEK), sia di anticorpi monoclonali che bloccano i checkpoint immunitari del tumore: ipilimumab attivo contro il CTLA-4 e nivolumab ad azione contro il PD-1. Quest'ultima scelta terapeutica può essere molto efficace, ma dare luogo a complicanze molto severe la principale delle quali rimane l'ipofisite determinante una insufficienza della secrezione endocrina su larga scala. In particolari casi si ricorre anche alla chemioterapia e la radioterapia la cui indicazione principale rimane quella delle metastasi cerebrali come ha fatto presente Maurizio Pertici.

La riunione si è chiusa con un commento finale di Nicola Mozzillo che ha ribadito come sia ancora essenziale il ruolo della chirurgia sia nella lesione primaria che in quella metastatica.

Francesco Tonelli