

MELANOMA

Coordinatore: Emilio Bajetta

Estensori: S. Canova
A. Carbone
M. Del Vecchio
M. Guida
M. Santinami

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
Istituto Oncologico Romagnolo (R. Ridolfi)

INDICE

Tabella riassuntiva	00
1. Classificazione dei livelli di evidenza	00
2. Epidemiologia	00
3. Fattori di rischio	00
4. Cause	00
5. Genetica	00
6. Diagnosi e fattori prognostici	00
Sottotipi di melanoma	
Diagnosi clinica	
Biopsia delle lesioni sospette	
Diagnosi patologica e indicatori prognostici	
7. Stadiazione patologica e trattamento chirurgico	00
Stadiazione del melanoma	
Chirurgia del melanoma primitivo	
Management chirurgico dei linfonodi	
8. Stadiazione clinico/strumentale	00
9. Terapia adiuvante	00
Evidenze del trattamento con dosi basse/intermedie di interferone alfa (IFN)	
Evidenze del trattamento con dosi elevate di interferone alfa (IFN)	
10. Terapia per la malattia metastatica	00
Chirurgia	
Chemioterapia, chemioimmunoterapia, immunoterapia	
Radioterapia	
11. Follow up	00
12. Melanoma della corioide	00
13. Bibliografia	00
14. Tabelle	00

TABELLA RIASSUNTIVA

INCIDENZA

- L'incidenza del melanoma è in netto incremento
- Nel 2008 sono stimati 62.480 nuovi casi di melanoma e 8.420 decessi attesi negli Stati Uniti a causa di questa patologia.
- In Italia sono stimati 5.994 nuovi casi, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 1482 decessi.

EZIOLOGIA

- Il rischio di melanoma è correlato con l'esposizione ai raggi UV e alla suscettibilità del fenotipo, al numero dei nevi benigni ed atipici
- La storia familiare di tumore della cute è altrettanto importante

PATOLOGIA

- Il dato patologico più importante riguarda lo spessore del tumore primitivo
- L'ulcerazione è anch'essa un fattore prognostico importante

CARATTERISTICHE CLINICHE

- Il melanoma si presenta generalmente come lesione cutanea pigmentata con bordi irregolari e di pigmentazione variegata
- Lesioni cutanee che si modificano come forma, dimensioni, colore o comparsa di lesione cutanea ulcerata o sanguinante devono far sospettare la presenza di melanoma
- I melanomi in fase precoce hanno spesso una presentazione simile a quella di un nevo benigno, fondamentale diviene l'analisi dermatoscopica

DIAGNOSI DIFFERENZIALE/STADIAZIONE

- Ogni lesione cutanea sospetta deve essere asportata completamente ed analizzata
- La definizione microscopica del tumore primitivo è fondamentale in particolare la determinazione dello spessore e la presenza di ulcerazione
- La classificazione corrente AJCC comprende lo spessore e la presenza o meno di ulcerazione del tumore primitivo, il numero dei linfonodi interessati e il loro tipo di coinvolgimento (micro o macroscopico)

TERAPIA CHIRURGICA

- Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo
- I margini di escissione sono determinati dallo spessore della lesione primitiva
- In pazienti con lesioni di spessore ≥ 1 mm e linfonodi clinicamente non evidenti è necessaria la biopsia del linfonodo sentinella
- Per i pazienti con adenopatie regionali evidenti o linfonodo sentinella positivo deve essere praticata la dissezione linfonodale completa se tecnicamente fattibile
- Il ruolo della chirurgia può anche essere importante in casi selezionati in presenza di malattia oligometastatica

TERAPIA SISTEMICA

- Il trattamento adiuvante dovrebbe essere offerto ai pazienti considerati ad alto rischio (presenza di adenopatie locoregionali coinvolte o lesioni con spessore ≥ 4 mm) impiegando interferone alfa ad alte dosi o inserimento in trials clinici
- I dati derivanti dagli studi clinici in adiuvante con interferone alfa non hanno dimostrato un beneficio in termini di incremento della sopravvivenza globale ma solo della sopravvivenza libera da ricaduta; l'impiego di tale farmaco nella routine clinica rimane ancora controverso
- Il trattamento per il melanoma in fase avanzata consiste nell'impiego di agenti chemioterapici quali dacarbazina, fotemustina, temozolomide o regimi di combinazione contenente cisplatino associati o meno a bioterapia quale interferone alfa ed interleuchina 2
- Il trattamento sistemico può determinare in rari casi risposte di tipo completo e duraturo tuttavia tale strategia terapeutica è da considerarsi palliativa

PROGNOSI

- La prognosi è legata allo spessore della tumore primitivo, alla presenza di ulcerazione e status linfonodale
- La prognosi del melanoma è in miglioramento grazie alla diagnosi precoce
- In presenza di malattia disseminata la sopravvivenza mediana dei soggetti trattati è di 6-9 mesi
- Lo scarso impatto delle presenti terapie spingono la ricerca a proporre nuove strategie terapeutiche

1. CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

Prove di tipo I

Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

Prove di tipo II

Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

Prove di tipo III

Prove ottenute da altro tipo di studi (non randomizzati, retrospettivi, di coorte, caso controllo e loro metanalisi)

Prove di tipo IV

Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri di lavoro responsabile di queste linee guida

Classificazioni della forza delle raccomandazioni

- A. Comportamento o intervento fortemente raccomandato**
- B. Comportamento o intervento raccomandato**
- C. Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto**
- D. Comportamento o intervento da non raccomandare**
- E. Comportamento o intervento da disincentivare**

2. Epidemiologia

Nel 2008 sono stimati 62.480 nuovi casi di melanoma e 8.420 decessi attesi negli Stati Uniti a causa di questa patologia, rappresentando il 5% di tutti i tumori nei maschi ed il 4% nelle femmine (1). Tuttavia questa deve essere considerata una stima stante il numero di melanomi superficiali di piccole dimensioni o in-situ che vengono asportati e non analizzati da un punto di vista istopatologico. L'incidenza del melanoma tende ad incrementare continuamente; nei soggetti di sesso maschile più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente il melanoma rappresenta la sesta neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina con età mediana di insorgenza tra i 44 e i 55 anni.

Essa rappresenta la seconda più comune diagnosi di cancro per le donne di età ≤ 39 anni e la terza per gli uomini della stessa età.

Nell'Unione Europea l'incidenza cruda di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno. Tale incidenza tende ad incrementare con la latitudine con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno) rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2,3 casi/100.000 per anno con variazione meno influenzata rispetto all'incidenza per quanto riguarda la geografia. (2)

In Italia nel periodo 1998-2002 il melanoma cutaneo ha rappresentato l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,1% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l' 1,0% nelle donne.

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 12,5 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,1 ogni 100.000 donne.

Le stime per l'Italia indicano un totale di 3.143 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e di 2.851 fra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 849 decessi per melanoma cutaneo fra i maschi e 633 decessi fra le femmine.

Il melanoma cutaneo è un tumore importante anche nelle classi d'età più giovani, infatti oltre il 50% dei casi viene diagnosticato entro i 59 anni.

Il rischio di avere una diagnosi di melanoma cutaneo nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 8,4‰ fra i maschi (1 caso ogni 119 uomini) e di 8,1‰ fra le femmine (1 caso ogni 123 donne),

mentre il rischio di morire è di 1,9‰ fra i maschi e 1,1‰ fra le femmine. Esiste una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud; infatti i registri del Meridione hanno tassi di incidenza fino a quattro volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.

Come in molti paesi occidentali si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza: in Italia è quasi raddoppiata nel giro di dieci anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile. (3)

3. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per il melanoma includono la presenza di melanomi nella storia familiare, la presenza di lesioni pigmentate, la presenza di nevi displasici (4) o moli ed eventuali mutazioni genetiche ereditate. (vedi Tabella 1)

TABELLA 1. FATTORI DI RISCHIO STABILITI PER IL MELANOMA (5)

FATTORE DI RISCHIO	ODDS RATIO	COMMENTO
11-50 moli comuni > 2mm	1.7-1.9	Il rischio di melanoma incrementa con il numero di moli
51-100 moli comuni > 2 mm	3.2-3.7	
> 100 moli comuni > 2mm	7.6-7.7	
Storia familiare di melanoma	1.8	Melanoma in un parente di primo grado
Precedente storia di melanoma		Ratio di incidenza 4.5-25.6
Presenza di 1-4 moli atipiche	1.6-7.3	
Colore rosso o chiaro di capelli	1.4-3.5	
Presenza di lentiggini attiniche	1.9-3.5	
Presenza di nevi melanocitici congeniti > 20 cm di diametro		Rischio relativo 239-1.224 per melanomi cutanei ed extracutanei
Esposizione solare elecata inusuale	2.6	
Accrescimento dimensionale di una mole	2.3	
Occhi chiari	1.55-1.60	
Pelle chiara	1.40-1.42	
Sesso femminile		Ratio incidenza età-standardizzata femmine: maschi 1.3:1.0
Età		Raro nei bambini e adolescenti con incidenza in accrescimento dall'adolescenza all'età avanzata

4. CAUSE

L'esposizione al sole è da sempre considerato un fattore causativo per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (6-9). La

relazione tra lunghezza d'onda ed induzione del melanoma è ancora sconosciuta. E' noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con questo la possibile induzione di melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma. [II B]

5. GENETICA

Il ruolo della ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato ed anche se sino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferiscono almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi sono attribuibili ad un difetto genetico ereditato (10). La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p19ARF (11). La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. Una seconda mutazione, meno frequente rispetto alla precedente, descritta in alcune famiglie di soggetti affetti da melanoma riguarda il gene CDK4 che altera il sito di aggancio della proteina che interagisce con p16 con conseguente deregolazione del ciclo cellulare. In considerazione dei dati soprariportati non vi è, al momento, indicazione ad eseguire routinariamente dei test genetici nel sospetto di melanoma familiare o sporadico ritenendo tali procedure ancora di tipo esplorativo all'interno di studi di ricerca. [IV D]

6. DIAGNOSI E FATTORI PROGNOSTICI

6.1 Sottotipi di melanoma

I melanomi vengono distinti in differenti sottogruppi a seconda di alcune caratteristiche cliniche ed isto-patologiche.

6.1.1 Melanoma a diffusione superficiale

E' il sottotipo di melanoma più frequente ed è caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Spesso viene notata dal paziente come area pigmentata che muta nella forma, dimensioni spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Generalmente il cambiamento avviene con un lasso temporale da pochi mesi ad anni.

6.1.2 Melanoma nodulare

E' il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza ed è caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata a rapida crescita spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.

6.1.3 Lentigo maligna melanoma

Questa lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si accresce generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole. L'accrescimento è generalmente lento, con fase iniziale di melanoma in situ di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo.

6.1.4 Melanoma acrale-lentiginoso

Lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale.

6.2 Diagnosi clinica

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate con una adeguata illuminazione coadiuvata da lenti di ingrandimento e tecnica dermatoscopica. Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per poter ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione di check-list o sistema ABCDE. (12,13) [IV D]. E' utile ricordare che alcuni melanomi, in particolare per lesioni < 1 mm di diametro possono non

avere alcuna caratteristica sospetta all'ispezione clinica e rivelare la loro natura attraverso il dermatoscopio.

■ TABELLA 2. IL SISTEMA ABCDE

B	B ordi irregolari
C	C olore irregolare
D	D imensioni (diametro > 6 mm)
E	E voluzione

La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e 85%. (14) [IV D]

L'impiego della dermatoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose anche in fase molto precoce rispetto alle ispezioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica. (15) [I A]

L'impiego di tale metodica presuppone un adeguato training del personale medico e l'impiego di attrezzatura considerata idonea.

6.3 Biopsia delle lesioni sospette

I pazienti che presentano una lesione sospetta dovrebbero essere inviati alla competenza di un chirurgo-dermatologo esperto nel trattamento delle lesioni melanomatose.

La biopsia, preferenzialmente, dovrebbe essere di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano estendenti per 1-3 mm (16). Tali caratteristiche permettono un'analisi istopatologica completa oltre ad una possibile guarigione con esito cicatriziale minimo senza compromettere la possibilità di una successiva radicalizzazione se necessaria. [II C]

Con l'incremento dell'indicazione ad eseguire una successiva tecnica di linfonodo sentinella, la biopsia dovrebbe tenere conto di questa opportunità; per tale ragione è utile non eseguire biopsie escissionali con margini più ampi.

Generalmente la biopsia dovrebbe tenere in considerazione la sede della lesione per permettere di operare seguendo l'asse maggiore della stessa sede anatomica (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti).

Le biopsie escissionali sono generalmente inappropriate in alcune sedi (volto, palmo delle mani, pianta dei piedi, orecchio, ecc) e per lesioni molto estese (tipo lentigo maligna). In queste situazioni è preferibile impiegare una tecnica di tipo incisionale o "punch biopsy" rispetto ad una resezione tangenziale. Questo tipo di biopsie permettono una corretta stadiazione locale della malattia senza interferire sulla successiva terapia locale.

Se la biopsia di questi casi particolari dovesse rivelarsi insufficiente ne è raccomandata la ripetizione [II C]

Alcuni studi hanno dimostrato che la biopsia incisionale non condiziona la prognosi del paziente (17,18).

6.4 Diagnosi patologica e indicatori prognostici

6.4.1 Sottotipo istologico

Il sottotipo istologico non viene considerato un fattore che può determinare un peggioramento della prognosi. E' tuttavia possibile che il sottotipo istologico possa determinare un pattern di recidiva differente: ad esempio un melanoma nodulare tenderà a ricadere localmente meno frequentemente rispetto ad un melanoma a diffusione superficiale o lentigo maligna melanoma. [II B]

6.4.2 Pattern di crescita

Il pattern di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (19,20) [II B]

Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale.

6.4.3 Spessore di Breslow

Una importante correlazione tra spessore di Breslow e prognosi della malattia è da sempre stata riconosciuta (21,22). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e dovrebbe sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo. [I A]

6.4.4 Livello di Clark

Il livello di invasione secondo Clark ha dimostrato possedere un valore aggiunto da un punto di vista prognostico nei melanomi con spessore di Breslow < 1mm (23). Tale informazione dovrebbe pertanto essere aggiunta in tutti i melanomi con tale spessore. [I A]

6.4.5 Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata riconosciuta come variabile prognostica di sicuro impatto e tende a predire una maggiore probabilità di metastatizzazione a livello viscerale ed osseo (22). La presenza di ulcerazione microscopica dovrebbe essere sempre annotata nel referto istopatologico. [II B]

6.4.6 Indice mitotico

La presenza del numero di mitosi per mm² ha sempre più assunto un ruolo importante come determinante prognostico, anche se non è stato introdotto come variabile utile per la stadiazione nell'ultima revisione del sistema classificativo AJCC (22). L'indice mitotico appare essere un fattore prognostico anche per i melanomi considerati apparentemente a basso rischio (< 1mm di spessore) (24). [II B]

Nel referto istopatologico sarebbe desiderabile avere l'indice mitotico in particolare nei melanomi con fase di crescita verticale.

6.4.7 Reazione infiammatoria

Il ruolo della presenza di infiltrati infiammatori linfocitari (TILs) è ancora controverso. In alcuni studi, anche recentemente pubblicati, dimostra un ruolo prognostico valido, in cui la presenza di TIL si associa a miglior prognosi (25); in altri studi perde il significato prognostico ad analisi multivariate (26) [II B]. Recentemente si è consolidata la relazione tra TILs e predittività di positività di linfonodo sentinella (27). La presenza della determinazione di TILs nel referto anatomicopatologico è comunque attualmente consigliata.

6.4.8 Regressione

Vie è una relazione tra il fenomeno della regressione e la prognosi anche se la forza di questa associazione è dibattuta (19,26). In alcune esperienze si è dimostrato che la regressione in combinazione con la presenza di pattern di crescita radiale mantiene una significatività anche all'analisi multivariata (19). In altri studi questa caratteristica sembra essere vincolata ad altre variabili istopatologiche (26). E' possibile che la presenza di estesi fenomeni di regressione possano determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. Nel referto anatomicopatologico la presenza di regressione, specie se estesa, dovrebbe essere riportata. [III C]

6.4.9 Infiltrazione linfovascolare e microsatellitosi

La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit (28). [I B] Nella classificazione attuale AJCC (23), la presenza di microsatelliti determina un upstage del melanoma in stadio precedentemente considerato iniziale (da I/II a IIIB, IIIC)

L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit (29). [II B]

L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovascolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo (secondarismi in transit) che predittivo di positività per coinvolgimento linfonodale locale. [II B]

7. STADIAZIONE PATOLOGICA E TRATTAMENTO CHIRURGICO

7.1 Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadionato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (22).

I pazienti che hanno un melanoma in situ sono compresi nello stadio 0 e quelli che hanno un melanoma invasivo vengono genericamente divisi in 5 sottogruppi differenti:

- Stadio IA (tumore primitivo "a basso rischio"), <1.0 mm di spessore senza ulcerazione e con II-III livello di Clark;
- Stadio IB-II (tumore primitivo a rischio intermedio-alto), < 1.0 mm di spessore con ulcerazione o IV-V livello di Clark; o >1.0 mm con o senza ulteriori caratteristiche associate e linfonodi clinicamente/istologicamente non coinvolti;
- Stadio III, con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi;
- Stadio III per secondarismi in transit;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Nella tabella sottostante viene riportato in esteso la classificazione AJCC (22).

TABELLA 3. CLASSIFICAZIONE AJCC

CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)			
<i>Spessore di Breslow</i>	<i>Ulcerazione</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e livello di Clark II-III	IA	95.3
	b: con ulcerazione o livello di Clark IV-V	IB	89-90.9
T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	89-90.9
	b: con ulcerazione	IIA	77.4-78.7
T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	77.4-78.7
	b: con ulcerazione	IIB	63-67.4
T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	63-67.4
	b: con ulcerazione	IIC	45.1
CLASSIFICAZIONE LINFODALE (N)			
<i>N° di linfonodi coinvolti</i>	<i>Tipo di coinvolgimento</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
N 1 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA	69.5
	b: macrometastasi	IIIB	59
N 2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	III A/B	63.3
	b: macrometastasi	III B/C	59
	c: in transit/senza n+	IIIB	n.d.
N3 ≥ 4 linfonodi/ adenopatie massive/ in transit o melanoma ulcerate + secondarismi linfonodali		IIIC	26.7
CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)			
<i>Sede</i>	<i>LDH</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
M1a cute /sottocute (non in transit)/ linfonodi distanti	Normale	IV	18.8 +/- 3
M1b polmone	Normale	IV	6.7 +/- 2
M1c viscerale	Normale Elevato	V	9.5 +/- 1.1

7.2 Chirurgia del melanoma primitivo

La chirurgia escissionale è il trattamento primario per il melanoma. Un'escissione con 5 mm di margine è mandatoria per il melanoma in situ, mentre un'escissione a cm 1 [IA] con o senza tecnica del linfonodo sentinella è raccomandata per gli stadi IA, IB e II (30-37).

Per il melanoma in situ è consigliato mantenere un margine libero dalla lesione visibile di 0.5 cm [IIA] con conferma istopatologica di assenza di margini infiltrati [IIB].

La misura dei margini liberi dipende dallo spessore del melanoma. Per i pazienti in stadio IA l'escissione dovrebbe spingersi sino ad 1 cm dalla lesione pigmentata come evidenziato da uno studio condotto dalla World Health Organization (WHO) che non ha rivelato ricadute locali in questo sottogruppo di pazienti ad un lungo follow-up (38).

Per i pazienti affetti da melanoma con spessore compreso tra 1.01 e 2.00 mm è raccomandata una escissione da 1 a 2 cm di margine libero (35). [IA]

Analogamente una escissione con 1-2 cm di margine libero è raccomandata per melanomi con spessore superiore ai 2.0 mm (39) [IA per T \leq 4 mm; IIA per T>4mm]

Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitica giunzionale atipica che spesso si estende per parecchi centimetri oltre al limite visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma non sono impiegati routinariamente (40,41) [IIIC]

7.3 Management chirurgico dei linfonodi

L'esplorazione dei linfonodi loco-regionali è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma; inoltre il riscontro di coinvolgimento linfonodale ha un'influenza determinante sulla prognosi (42) [II B]

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia (43,44): in un melanoma con spessore < 1mm i secondarismi a tale livello sono molto rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1.5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi e sale al 60% per melanomi con spessori superiori a 4 mm (45,46).

7.3.1 Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa (47).

Studi iniziali hanno identificato che il riscontro del linfonodo sentinella è possibile nel 95% dei casi trattati ed è associato ad un falso negativo nel 5% dei casi con una percentuale di complicanze locali contenuta (10%). In un recente studio (48) si è osservato che in pazienti con melanoma di spessore compreso tra 1.2 e 3.5 mm presentano una mediana di sopravvivenza più elevata se viene eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non viene adottata (78.3% vs 73.1% OS a 5 anni; $p=0.0009$).

La tecnica del linfonodo sentinella dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore superiore a 1.0 mm con qualunque altra caratteristica istopatologica associata (49-51). [I A]

Se la lesione presenta uno spessore \leq 1.0 mm altre caratteristiche come la presenza di ulcerazione oppure un alto indice mitotico o la coesistenza di un livello di Clark IV-V, dovrebbero guidare la scelta per sottoporre un paziente alla tecnica di linfonodo sentinella (52).[II A] Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non viene considerata la dissezione linfonodale. Se vi è la presenza di localizzazioni anche di tipo micrometastatico la dissezione linfonodale completa viene raccomandata. In questi casi vi è la possibilità di identificare ulteriori secondarismi linfonodali nel 20-25% dei casi trattati (53-54). [I A]

7.3.2 Dissezione linfonodale completa

La dissezione linfonodale completa consiste nella rimozione dei linfonodi di drenaggio residui rispetto alla stazione identificata dal linfonodo sentinella. L'estensione della dissezione è generalmente guidata dalla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica. Per la dissezione in regione inguino-iliaca vengono consigliati un numero minimo di linfonodi asportati pari a 12-

18; per la stazione ascellare almeno 15-20 (livello I-III) e per la regione del collo almeno 18-25 includenti i livelli da I a V. La dissezione iliaco esterna otturatoria è obbligatoria in presenza di linfonodi crurali positivi (55-57). [I A]

Per i pazienti in stadio III per la presenza di micrometastasi linfonodale vi è la raccomandazione di eseguire la dissezione linfonodale completa così come nei pazienti con stadio III per coinvolgimento linfonodale macroscopico in cui viene consigliata anche l'escissione ampia del tumore primitivo. [I A]

8. STADIAZIONE CLINICO/STRUMENTALE

La stadiazione strumentale suggerita viene generalmente guidata dallo stadio iniziale del tumore primitivo. Nello stadio 0/IA non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali secondarismi occulti; tali indagini possono essere pianificate esclusivamente in presenza di sintomatologia non spiegabile attraverso motivazioni clinicamente evidenti (58).

Per i pazienti in stadio IB-II l'esecuzione di radiogramma toracico standard viene considerata opzionale in quanto dotato di bassa sensibilità per riscontrare secondarismi a livello polmonare occulti (59).

Nei pazienti con stadio III per presenza iniziale di linfonodo sentinella positivo appare opzionale l'impiego di radiogramma toracico standard e determinazione dei livelli ematici di lattato deidrogenasi (59); tuttavia, in questi casi la stadiazione deve essere completata attraverso l'atto chirurgico di dissezione linfonodale completa del distretto anatomico coinvolto.

In questo stadio può essere consigliato l'impiego della tomografia computerizzata (TC) o PET di stadiazione per la ricerca di secondarismi occulti (60-63); l'estensione distrettuale di tale indagine strumentale viene generalmente lasciata alla decisione del clinico, non essendoci ancora studi indirizzati a risolvere questo quesito.

Naturalmente, anche l'ecografia ha un suo ruolo nella valutazione delle stazioni linfonodali e dell'addome.

Per i pazienti con presenza di stadio III per secondarismi in transit si consiglia una stadiazione simile come indicazione e limiti a quella prevista per gli altri stadi III.

Nei pazienti con sospetto stadio IV di malattia viene consigliata la possibilità di eseguire un accertamento bioptico (con ago-sottile o incisionale) della lesione metastatica. Successivamente è raccomandato l'impiego di radiogramma toracico standard/TC toracica e determinazione dei valori di LDH. L'estensione della TC a livello dell'addome/pelvi e dell'encefalo (eventuale RMN) oltre all'esecuzione della PET vengono considerati esami opzionali anche se raccomandati. [II B]

9. TERAPIA ADIUVANTE

9.1 Evidenze del trattamento con dosi basse/intermedie di interferone alfa (IFN- α)

Numerosi studi clinici randomizzati sono stati condotti per osservare un potenziale utilizzo di IFN- α a dosi basse-intermedie (da 1 MU a 10 MU s.c. tre volte/settimana) in pazienti affetti da melanoma in stadio II-III.

Il primo studio randomizzato condotto dal WHO Melanoma Programme (64) non ha evidenziato un significativo incremento della sopravvivenza globale rispetto alla sola osservazione (35% del gruppo trattato vs 37%). In un secondo studio condotto da French Cooperative Group la terapia con IFN- α ha determinato un significativo incremento della sopravvivenza libera da ricaduta e della sopravvivenza globale anche se non statisticamente significativo ad un follow-up mediano di 5 anni (65). In un ulteriore studio randomizzato di Fase III, IFN- α ha determinato un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da malattia ad un follow-up mediano di 41 mesi (66).

Tuttavia altri due studi con un disegno analogo (67,68) non hanno dimostrato alcun impatto statisticamente significativo nell'impiego di IFN- α a dosi basse-intermedie nel determinare un miglioramento nell'intervallo libero da progressione.

9.2 Evidenze del trattamento con dosi elevate di interferone alfa (IFN- α)

IFN- α ad alte dosi (HDI) è stato valutato in tre studi clinici randomizzati. Nello studio ECOG 1684 vi è stata dimostrazione di incremento sia della sopravvivenza libera da malattia sia della so-

pravvivenza globale ad un follow-up mediano di 6.9 anni (69).

L'incremento di sopravvivenza globale, tuttavia, non è stato confermato da un successivo studio confirmatorio (ECOG 1690) (70), in cui viene mantenuto, comunque, un vantaggio nella sopravvivenza libera da ricaduta.

In un terzo studio (ECOG 1694) HDI è stato confrontato con vaccino-terapia adiuvante e rispetto a questa si è dimostrato significativamente migliorativo sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da ricaduta (71).

In termini di efficacia è probabile, da quanto emerso in un recente studio in pazienti trattati con HDI in stadio IIB-III, che la comparsa di manifestazione di fenomeni di tipo autoimmune possa essere un determinante predittivo di sopravvivenza (72).

Sia un revisione sistematica degli studi sino ad ora pubblicati che un'analisi unificata degli studi E1684 ed E1690 avrebbero evidenziato come la terapia con HDI adiuvante possa non avere un impatto favorevole sulla sopravvivenza mediana confermando, invece, un suo ruolo nel prolungare il tempo libero da ripresa (73,74).

Il ruolo dell'impiego del HDI nel melanoma in adiuvante non è ancora stabilito, in maniera unanime, e la decisione sull'appropriatezza della prescrizione dovrebbe essere discussa attentamente con il paziente evidenziando sia i potenziali benefici che gli effetti collaterali legati a tale trattamento (75).

Ci sono studi in corso che stanno cercando di dimostrare se la sola fase di induzione può dare risultati sovrapponibili all'intero trattamento annuale con HDI.

In pazienti affetti da melanoma in situ o con melanomi compresi tra 1-4 mm senza ulcerazione o ≤ 1 mm con o senza ulcerazione non è raccomandato alcun trattamento adiuvante. Pazienti con melanomi con spessore ≤ 4 mm con ulcerazione potrebbero essere avviati ad un trattamento adiuvante se disponibile un trial clinico, altrimenti la sola osservazione dovrebbe essere consigliata.

I pazienti con melanomi di spessore > 4.0 mm o con stadio III per coinvolgimento linfonodale potrebbero essere trattati all'interno di un trial clinico oppure con HDI [II B], anche la sola osservazione può essere un'opzione di scelta condivisibile, se adeguatamente discussa e concordata col paziente.

Il trattamento radiante postoperatorio potrebbe essere impiegato nei pazienti in stadio IIIC con presenza di multiple adenopatie coinvolte o estensione di malattia extranodale a livello dei tessuti molli vicini (76,77). [II B]

Per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per malattia a distanza (IV stadio) o IIIC per secondarismi in transit operati può essere considerato un trattamento adiuvante postoperatorio. Le opzioni possono essere comprese tra l'inserimento in studi clinici, HDI [IIB]; anche la semplice osservazione può essere considerata come alternativa.

10. Terapia per la malattia metastatica

10.1 Chirurgia (stadio IV-IIIC in transit)

La chirurgia può essere riservata come opzione terapeutica in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (78). Generalmente la sopravvivenza a 5 anni in soggetti con secondarismi resecati a livello polmonare o tessuti molli oscilla tra il 14 e il 33% (79,80).

In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante; le opzioni sono state precedentemente discusse (cap. 9.2)

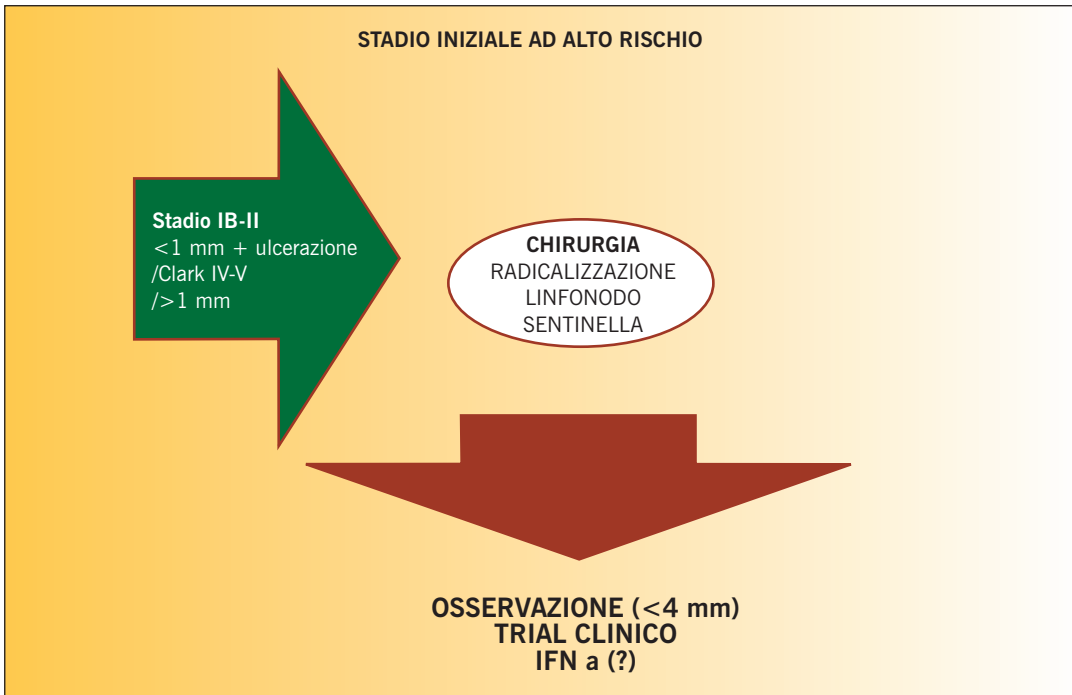
Per i pazienti che si presentano con secondarismi in transit o satellitosi vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi [II B]. Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit deve essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti (81).

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale a livello di localizzazioni ad un arto, può essere preso in considerazione il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in alcuni casi selezionati in associazione con TNF (malattia molto estesa – *bulky disease*) [II B] (82,83). In casi selezionati o di progressione dopo perfusione, può essere considerato, alternativamente, l'impiego di ablazione con CO2 laser o di elettrochemioterapia [II B].

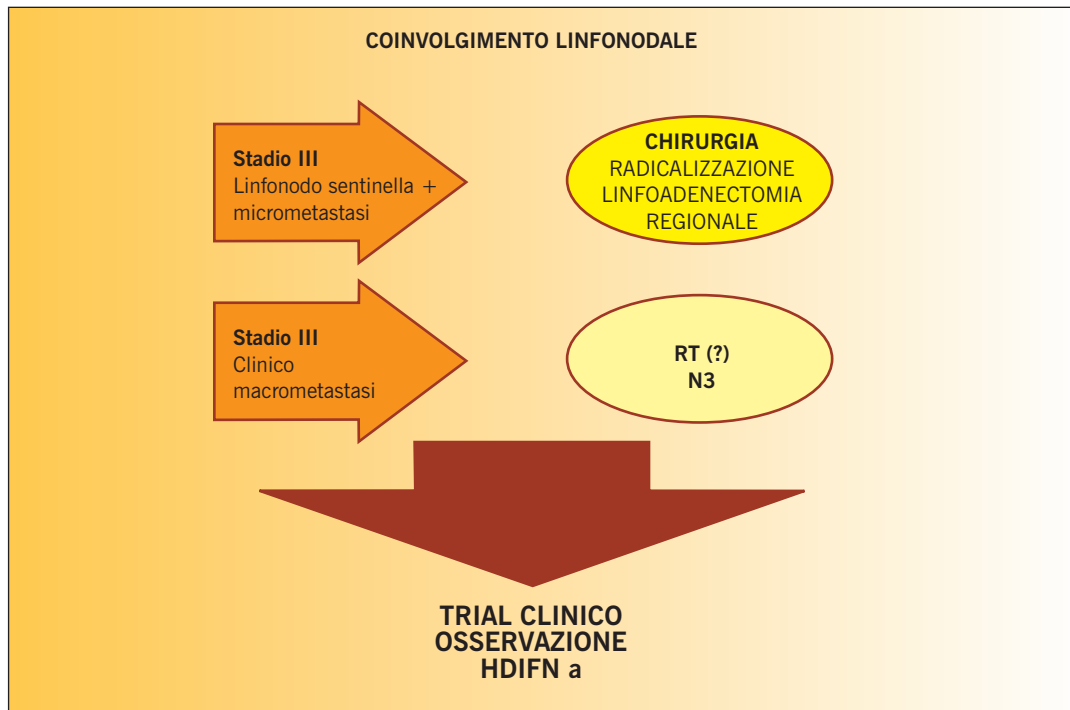
FLOW CHART PER STADIO INIZIALE A BASSO RISCHIO



FLOW CHART PER STADIO INIZIALE AD ALTO RISCHIO



FLOW CHART PER STADIO III COINVOLGIMENTO LINFONODALE



Anche l'infiltrazione di lesioni in piccolo numero (2-3) con IFN è in alcuni casi da considerare. In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico (cap 10.2).

10.2 Chemioterapia, chemioimmunoterapia ed immunoterapia

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato ad una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide (84).

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia viene considerato un trattamento standard ed è impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici (85). Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in due distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una sovrapposibilità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (86,87). Sia fotemustina che temozolomide possono essere considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina quale prima linea.

Peraltro, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.

Gli studi iniziali di chemioterapia in combinazione secondo regimi quali dacarbazina, cisplatino e vinblastina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) avevano dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina (88,89). Successivi studi clinici di Fase III non hanno dimostrato differenze in termini di efficacia rispetto al trattamento con dacarbazina (90).

Anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di poli-chemioterapia (CVD) non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore frequenza di effetti collaterali; ulteriori tentativi atti a ridurre gli effetti imputati alla somministrazione della IL-2 endovenosa sostituita con la somministrazione sottocutanea hanno portato a risultati analoghi (91-94).

Le opzioni di trattamento per pazienti affetti da melanoma in fase avanzata non resecabile comprendono il trattamento in monoterapia con dacarbazina, fotemustina o temozolomide [I A], regimi polichemioterapici contenenti dacarbazina o temozolomide con l'aggiunta di immunoterapia (CVD±IFN +IL-2) [II B], l'interleuchina-2 ad alte dosi in bolo per via endovenosa, oppure l'inserimento in studi clinici.

Il regime con IL-2 ad alte dosi ev in bolo è stato sviluppato alla Surgery Branch del NCI nella metà del 1980. Atkins e coll. hanno pubblicato un'analisi retrospettiva di 270 pazienti trattati in tutti gli otto studi con HDIL-2 condotti tra il 1985 ed il 1993 (95). I dati sono stati analizzati nell'Autunno del 1996 (follow-up mediano 62 mesi; range, 3-11 anni). Sebbene questa popolazione fosse altamente selezionata per eccellente funzione d'organo ed assenza di metastasi al Sistema Nervoso Centrale (SNC) o di significative comorbidità, essa includeva una larga percentuale di individui con fattori prognostici sfavorevoli, quali metastasi viscerali, molteplici sedi metastatiche, precedente terapia sistemica, o combinazione di questi. Documentata attività in termini di risposte complete e di lunga durata in un sottogruppo di pazienti indipendentemente dalla localizzazione della malattia.

In particolare, la percentuale di risposte obiettive è stata del 16% (intervallo di confidenza al 95% (CI) 12-21%), comprendente il 6% di Risposte Complete. Le risposte si sono avute in tutte le sedi di malattia (polmoni, fegato, linfonodi, tessuti molli, surreni, ossa e noduli sottocutanei) e sono state osservate in pazienti con elevato carico di malattia (tumor burden) o lesioni individuali "bulky".

La durata mediana di risposta è stata di 8.9 mesi (range 2.5-96+ mesi), con il 59% dei complete responders che sono rimasti liberi da progressione a 10 anni, ed il 28% di tutti i responsivi comunque per periodi protratti.

Inoltre, nessun paziente responsivo per oltre 30 mesi è andato in progressione, suggerendo che alcuni pazienti possono in realtà essere considerati "guariti".

E' importante sottolineare come risposte complete durevoli con HDIL-2 sono state osservate in pazienti con melanoma metastatico che erano andati in progressione a seguito di biochemioterapia (96).

Le stesse opzioni terapeutiche, opportunamente valutate, possono essere proposte in seconda linea in pazienti con performance status ottimale (0) [II B], in questi casi anche la sola terapia di supporto può essere un'opzione terapeutica accettabile.

Sebbene non approvata dall'FDA al momento della stesura di queste linee guida, la somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-CTLA4 è di fatto un'opzione in più da considerare alla luce delle risposte obiettive osservate (~17% con alcune risposte complete). Infatti, il blocco della molecola CTLA4 rimuove un freno inibitorio alla reattività linfocitaria (97). [III C]

10.3 Radioterapia

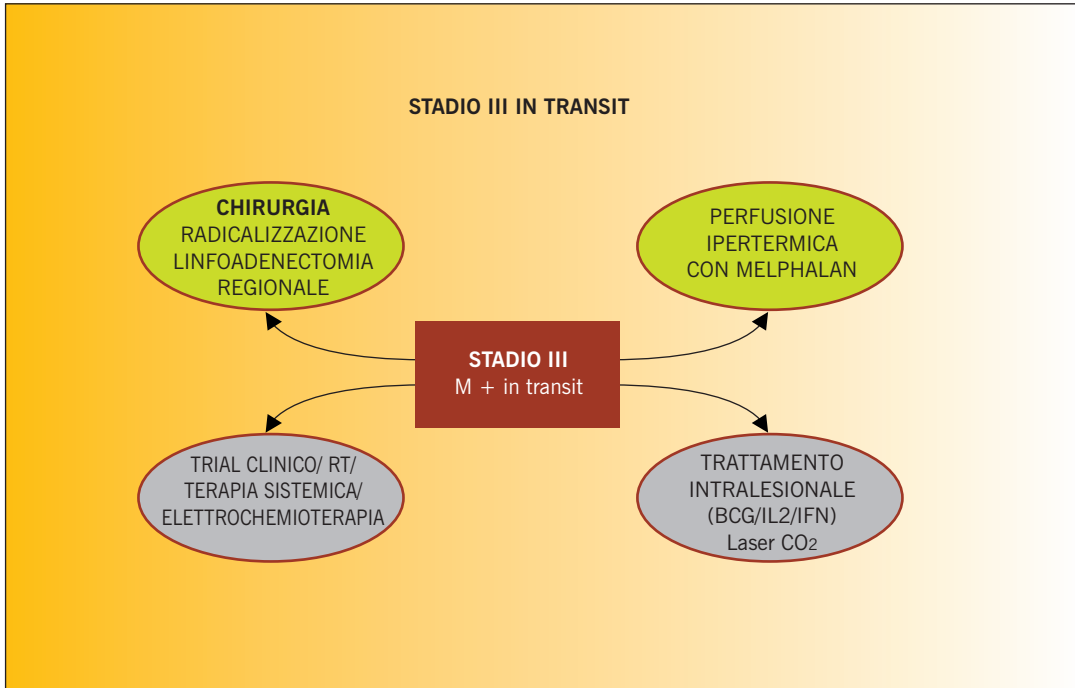
Vi è evidenza che le cellule di melanoma hanno uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente (98).

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante panencefalico a dosi convenzionali (30 Gy), è considerata una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti (99-101).[III]

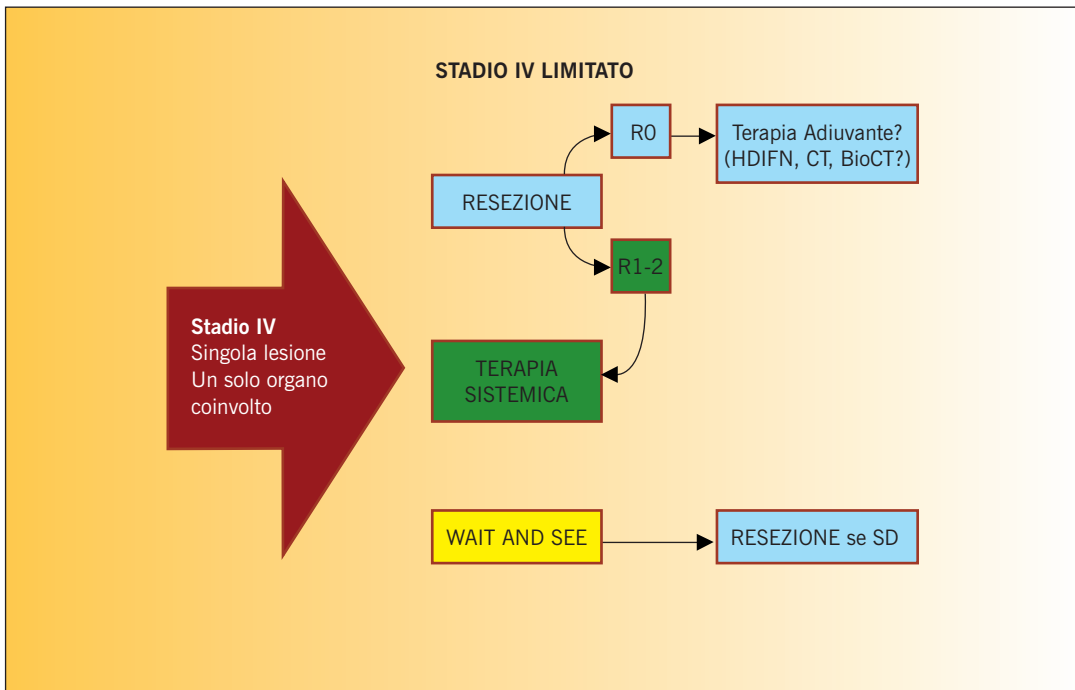
Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica, in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche (≤ 3) possono essere considerate equivalenti al trattamento radioterapico standard (102,103). [IIIB]

Il trattamento radiante dovrebbe essere riservato, inoltre, in presenza di lesioni ossee che causano dolore o a rischio di frattura. Il beneficio, tuttavia, deriva da dati estrapolati da studi che comprendono lesioni ossee derivanti da differenti tumori solidi tra cui anche il melanoma. Una dose di 8 Gy in singola frazione appare essere superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse (104); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non appare determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (105). [II C]

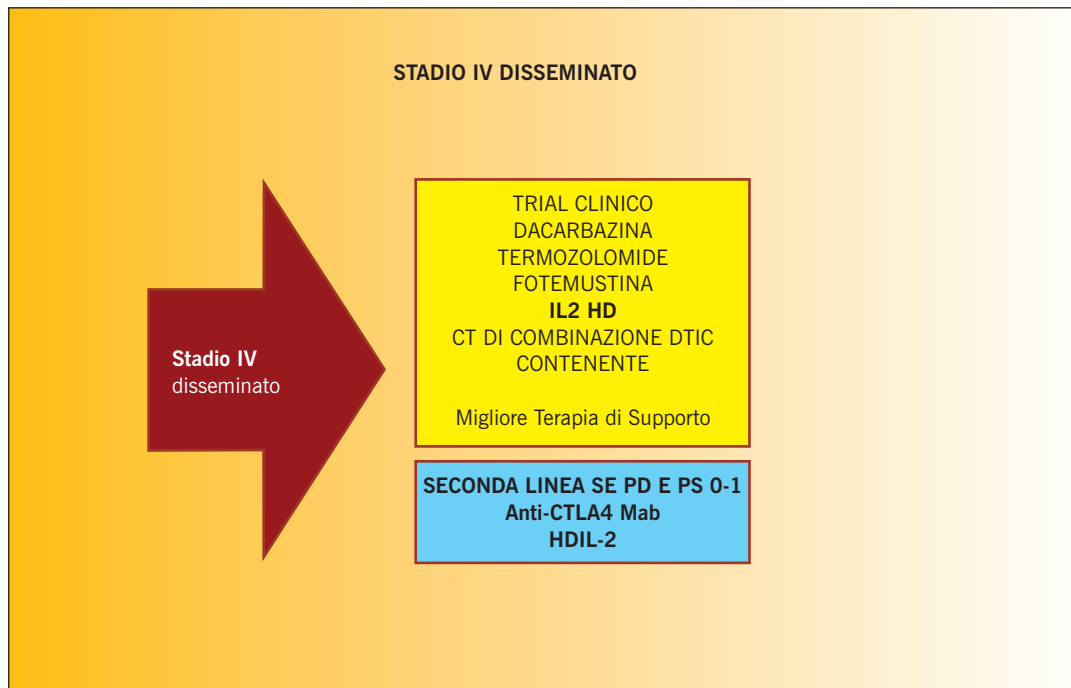
FLOW CHART PER STADIO III IN TRANSIT: POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI



FLOW CHART PER STADIO IV LIMITATO: POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI



FLOW CHART PER STADIO IV DISSEMINATO: POSSIBILI APPROCCI TERAPEUTICI



11. Follow-up

La sorveglianza delle lesioni pigmentate della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per pregresso melanoma anche in fase iniziale (stadio 0 ed in-situ). La frequenza delle visite cliniche dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. Utile educare il paziente alla auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliata una visita clinica specialistica a cadenza minima annuale (106). Gli esami strumentali radiologici di follow-up non vengono consigliati (107).

Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, quindi ogni 4-12 mesi per ulteriori 2 anni ed in seguito annualmente se clinicamente indicato. Gli esami radiologici di routine, compresi Rx torace, ecografia addominale ed esami ematochimici possono essere eseguiti ogni 3-12 mesi a discrezione del medico. Non vi sono indicazioni certe sull'utilità dell'impiego della TC e/o PET ripetuta nel follow-up senza motivi guidati da sintomi o segni clinici (108-112).

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita in quanto generalmente la ricaduta nei soggetti affetti da melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni; tuttavia ricadute a distanza, anche oltre i 10 anni dall'atto chirurgico, sono documentate (113). E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in tutti i pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Tuttavia è giustificata una visita specialistica annuale per il resto della vita in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

MELANOMA DELLA COROIDE

1. EPIDEMIOLOGIA

Il melanoma è il primo tumore ad insorgenza oculare in ordine di incidenza nell'adulto (70% dei casi) seguito dal retinoblastoma (13% dei casi) per lo più espresso nella popolazione giovanile. La cellula di derivazione risiede nei melanociti uveali che risiedono nello stroma uveale a sua volta originatosi dalla cresta neurale. Il melanoma oculare differisce da quello cutaneo per i sintomi di insorgenza, il pattern di crescita e la strategia terapeutica (114).

Il melanoma della coroide presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni (115). Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75.

In termini di mortalità il tasso di sopravvivenza dopo 5-10 e 15 anni dall'enucleazione oculare sono del 65-52 e 46% rispettivamente (116) con differenza statisticamente poco significative rispetto ai pazienti che non ricevono tale tipo di intervento; il picco di mortalità è evidente dopo 2-3 anni dall'enucleazione con la maggioranza dei decessi nei primi 5 anni dalla diagnosi del tumore primitivo. In caso di malattia metastatica generalmente la sopravvivenza mediana è di circa 2-5 mesi (117).

2. DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

La diagnosi cito-istologica di melanoma dell'uvea appare essere di relativa semplice lettura per poter distinguere le lesioni melanocitiche da quelle non-melanocitiche in particolare grazie alla determinazione immunostochimica di S-100, Melan-A e HMB-45. Questi test non permettono, tuttavia, una distinzione tra melanoma uveale primitivo e secondarismi uveali da melanoma cutaneo.

La caratterizzazione citologica segue la classificazione di Callender (118) che vede sostanzialmente tre categorie: melanoma a cellule fusate (tipo A o B), epitelioidi e forme miste. Tale classificazione appare essere correlata con la prognosi in cui la presenza di cellule epitelioidi sembra essere correlata a peggior prognosi rispetto alle forme miste e a quelle fusate. Anche la determinazione del pattern di invasione della matrice extracellulare sembra correlare con la possibilità di determinare secondarismi a distanza (119).

3. DIAGNOSI CLINICA

La diagnosi clinica attraverso l'esame oftalmoscopico rimane lo strumento più utile per poter determinare la presenza di lesioni uveali sospette per essere un melanoma. Tale esame è particolarmente sensibile per i melanomi che si presentano posteriormente. In associazione alla visita clinica l'esame complementare fondamentale è l'ecografia oculare che permette di distinguere il melanoma da altre patologie (lesioni metastatiche, emangiomi, ecc) (120). Tale esame permette una stadiazione accurata per quanto riguarda lo spessore e l'invasione delle strutture circostanti come l'infiltrazione della sclera. Altri esami strumentali tra cui TC, RMN ed agobiopsia con ago sottile della lesione devono essere riservati ai casi in cui permangono dubbi dopo l'esame ecografico. La difficoltà interpretativa di alcune lesioni intraoculari impongono che la diagnosi venga posta da centri altamente specializzati dedicati a questo tipo di patologia.

Nei pazienti in cui viene posta una diagnosi di melanoma dell'uvea è indispensabile completare la stadiazione clinica con TC total-body ed esami ematochimici completi con particolare riguardo allo stato epatico essendo questo il primo organo generalmente colpito dalla disseminazione metastatica di questo tumore.

5. FATTORI PROGNOSTICI

La dimensione del tumore primitivo rimane uno tra i fattori prognostici più importanti. La classificazione maggiormente impiegata è quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) (121) che presenta una maggiore applicabilità rispetto a quella proposta dall'American Joint committee on Cancer (122) in quanto risulta dall'analisi dei più importanti studi randomizzati per questa patologia.

Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza alla base di impianto.

Tipo	Spessore (mm)	Diametro Basale (mm)
Piccolo	1.0-2.5	5
Medio	2.5-10	5-16
Grande	10	16

Altri fattori prognostici validati sono il sottotipo istologico (a cellule fusate vs epiteliodi), il tipo di pattern di invasione della matrice extracellulare, la presenza di tumore che invade il corpo ciliare o la camera anteriore, l'invasione della sclera e la presenza di figure mitotiche.

6. TERAPIA DEL TUMORE PRIMITIVO

Il trattamento della malattia confinata alla coroide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (121).

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservati a casi rari e selezionati.

6.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una tecnica di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

6.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 come radioisotopo maggiormente impiegato. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato che ha confrontato tale tecnica rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposto a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati oltre a mantenere una acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi (123,124).

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (125,126). Questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato di confronto verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive.

6.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta (127). Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione (128). Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiocirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

7. TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA

Il melanoma dell'uvea tende a metastatizzare in primo luogo al fegato e successivamente anche ad altri organi tra cui polmone, tratto gastroenterico, osso, ovaio, rene. Il coinvolgimento linfonodale appare essere estremamente tardivo stante l'assenza di vasi linfatici a livello del globo oculare che determina, perciò, una iniziale disseminazione ematogena.

La malattia disseminata presenta una prognosi generalmente severa, sovrapponibile a quella del melanoma cutaneo in fase avanzata.

Il trattamento di riferimento in questi casi è la chemioterapia. I risultati di schemi di combinazione con farmaci singolarmente attivi quali bleomicina, vincristina, lomustina e dacarbazina (schema BOLD) associati ad IFN alfa non hanno confermato una attività sinergica a scapito di effetti collaterali rilevanti (129).

Attualmente la fotemustina è il singolo farmaco più attivo in questo tipo di patologia e viene considerato lo schema di riferimento.

I trattamenti loco-regionali di perfusione epatica intraarteriosa con questo farmaco, per quanto razionalmente interessanti, non hanno dimostrato un chiaro vantaggio rispetto alla sola terapia sistemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:71-96.
2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2003; 14:1012-1013.
3. www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html
4. Rigel DS, Rivers JK, Kopf AW, et al. Dysplastic nevi: markers for increased risk for melanoma. *Cancer* 1989; 63:386-389.
5. Helfand S, Mahon S, Eden K, et al. Systematic evidence review n° 2. AHRQ publication N°01-5002.
6. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006;32:481-492.
7. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203.
8. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.
9. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44: 837-846.
10. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DANN testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17:3245-3251.
11. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S, et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterisation of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* 2001; 85:836-844.
12. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
13. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988;9:110-117.
14. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001;54:317-321.
15. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
16. Calonje E. ACP best practice n° 162. The histological reporting of melanoma. *Association Clinical Pathologists. J Clin Pathol* 2000;53:587-590.

17. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-1110.
18. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-694.
19. Clark WH, Elder DE, Guery D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
20. Guerry D, Synnestved M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993;100:342S-5S.
21. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
22. Balch CM, Buzaid AC, Soong Sj, et al. Final version of the American Joint Committee of cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
23. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
24. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007;20:1129-1134.
25. Haanen JB, Baars A, Gomez R, et al. Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:451-458.
26. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000;31:327-331.
27. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-875.
28. Gershenwald JE, Buzaid AC, Ross MI. Classification and staging of melanoma. *Clin lab med* 2000;20:785-815.
29. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable? *Ann surg oncol* 1999;6:315-321.
30. Urist MM, Balch CM, Soong S, et al. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985;55:1398-1402.
31. Welvaart K, Hermans J, Zwavelig A, et al. Prognoses and surgical treatment of patients with stage I melanomas of the skin: a retrospective analysis of 211 patients. *J surg oncol* 1986;31:79-86.
32. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH. Resection margins for melanoma. *Aust N Z J Surg* 1985;55:225-226.
33. Taylor BA, Hughes LE. A policy of selective excision for primary cutaneous malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1985;11:7-13.
34. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 melanoma. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
35. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-melanoma surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-269.
36. Cohn-Cedamark G, Rutquist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish melanoma study group on 2 melanoma versus 5 melanoma resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Am Cancer Soc* 2000;89:1495-1501.
37. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 melanoma for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77:1809-1814.
38. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441.
39. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766.
40. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-764.
41. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
42. Balch CM, Soong SJ, Gershwinswald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
43. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphnode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
44. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
45. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
46. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
47. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian, et al. The role of sentinel lymphnode biopsy for melanoma : evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:19-27.

48. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-1317.
49. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma : a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-463.
50. Edwards MJ, Martin KD, McMasters KM. Lymphatic mapping lymphonode biopsy in the staging of melanoma. *Surg Oncol* 1998;7:51-57.
51. Glass FL, Cottam JA, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of high-risk melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:603-610.
52. Wong SL, Brady MS, Busam KJ, et al. Results of sentinel lymphonode biopsy in patients with thin melanoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:302-309.
53. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471.
54. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymphnodes after tumor-positive sentinel lymphnode dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684.
55. Coit DG, Brennan MF. Extent of lymphnode dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124:162-166.
56. Shen P, Conforti AM, Essner R, et al. Is the node of Cloquet the sentinel node for the iliac/obturator node group? *Cancer J* 2000;6:93-97.
57. Coit DG. Extent of groin dissection for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1992;1:271-280.
58. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
59. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
60. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:252-258.
61. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643.
62. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging patients with melanoma metastatic to regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402.
63. Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymphonode positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:2858-2865.
64. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:866-869.
65. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, et al. Randomized trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1988;351:1905-1910.
66. Pehamberger H, Soyer H, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425-1429.
67. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53-61.
68. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1189-1196.
69. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST-1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
70. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-2458.
71. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa 2b significantly prolong relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-2380.
72. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-718.
73. Ivens MB, Dawes M. Interferon alpha therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002;20:1818-1825.
74. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:1670-1677.
75. Hurley KE, Chapman PB. Helping melanoma patients decide whether to choose adjuvant high-dose interferon-alpha 2b. *Oncologist* 2005;10:739-742.
76. Strom EA, Ross MI. Adjuvant radiation therapy after axillary lymphadenectomy for metastatic melanoma: toxicity and local control. *Ann Surg Oncol* 1995;2:445-449.
77. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
78. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with dissemina-

- ted melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
79. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma : a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782-3793.
 80. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:919-924.
 81. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymphnode mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.
 82. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC, et al. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:127-136.
 83. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
 84. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-445.
 85. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
 86. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
 87. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
 88. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
 89. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-469.
 90. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
 91. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
 92. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
 93. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
 94. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577.
 95. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher J, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17:2105-2116.
 96. Tarhini AA, Kirkwood JM, Gooding WE, et al. Durable complete responses with high-dose bolus interleukin-2 in patients with metastatic melanoma who have experienced progression after biochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:3802-3807.
 97. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer* 2007; 110:2614-2627.
 98. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
 99. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256-259.
 100. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
 101. Tarhini AA, Argawal SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
 102. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
 103. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820.
 104. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three-single dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;42:161-167.
 105. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
 106. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and non-melanoma skin cancer? *Cancer* 1995;75:613-636.
 107. National Institute of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
 108. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203.

109. Mooney MM, Kulas M, Mckinley B, et al. Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:54-63.
110. Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643.
111. Bastien M, Tessier MH, Legoux B, et al. Usefulness of paraclinical follow-up in stage I melanoma. *Arch Dermatol* 1997;133:1462-1463.
112. Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997;4:396-402.
113. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177.
114. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:107-108.
115. Inskip PD, Devesi SS, Fraumeni JF. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 2003;14:251-257.
116. McCurdy J, Gamel JW, McLean I. A simple, efficient and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H and E slides. *Pathol Res Pract* 1991;187:1025-1027.
117. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, et al. A review of mortality from choroidal melanoma. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-250.
118. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-509.
119. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993;100:842-850.
120. Van Gool CA, Thijssen JM, VerbeekAM. B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int Ophthalmol* 1991;15:327-334.
121. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-895.
122. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby*,1993;155.
123. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology* 2001;108:348-355.
124. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n° 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2205.
125. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:81-89.
126. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-48.
127. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, et al. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-1861.
128. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. III: local complications and observations following enucleation. COMS report n° 11. *Am J Ophthalmol* 1998;126:362-370.
129. Kivela T, Suci S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alfa 2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1115-1120.

TABELLA 1. MANAGEMENT STADIO CLINICO I-II

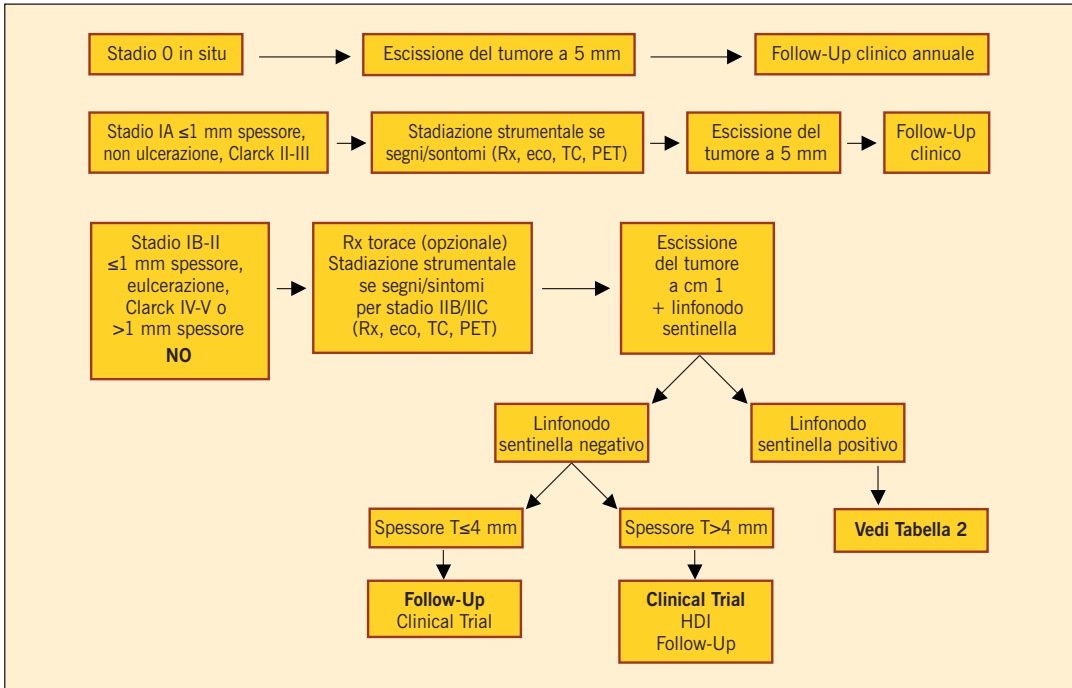


TABELLA 2. MANAGEMENT STADIO CLINICO III

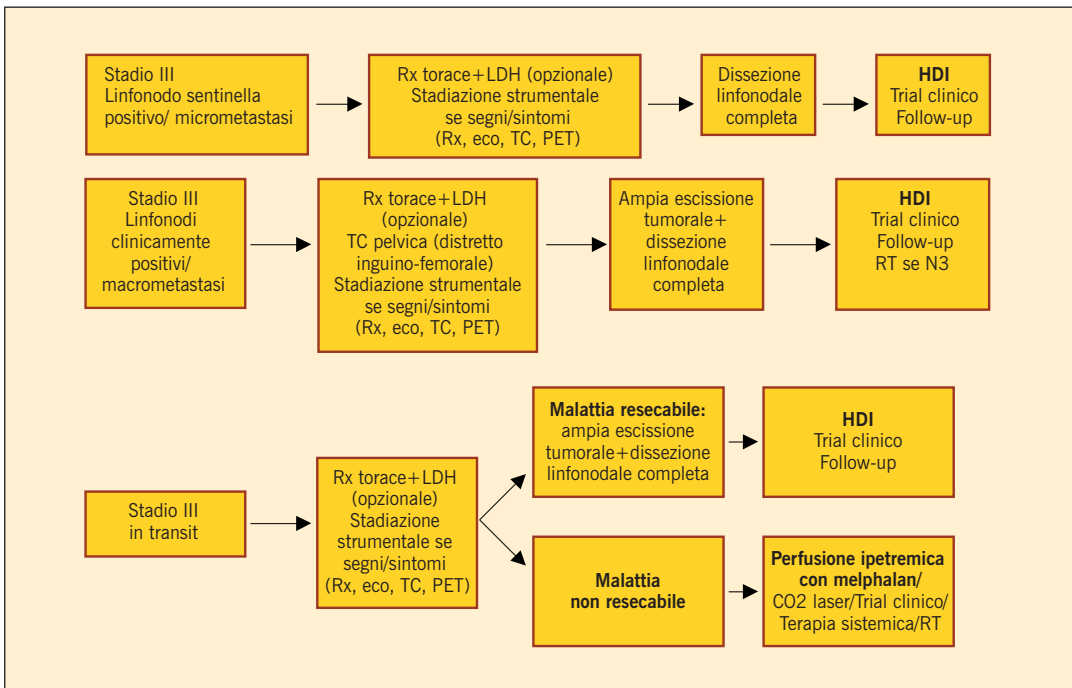


TABELLA 3. MANAGEMENT STADIO CLINICO IV

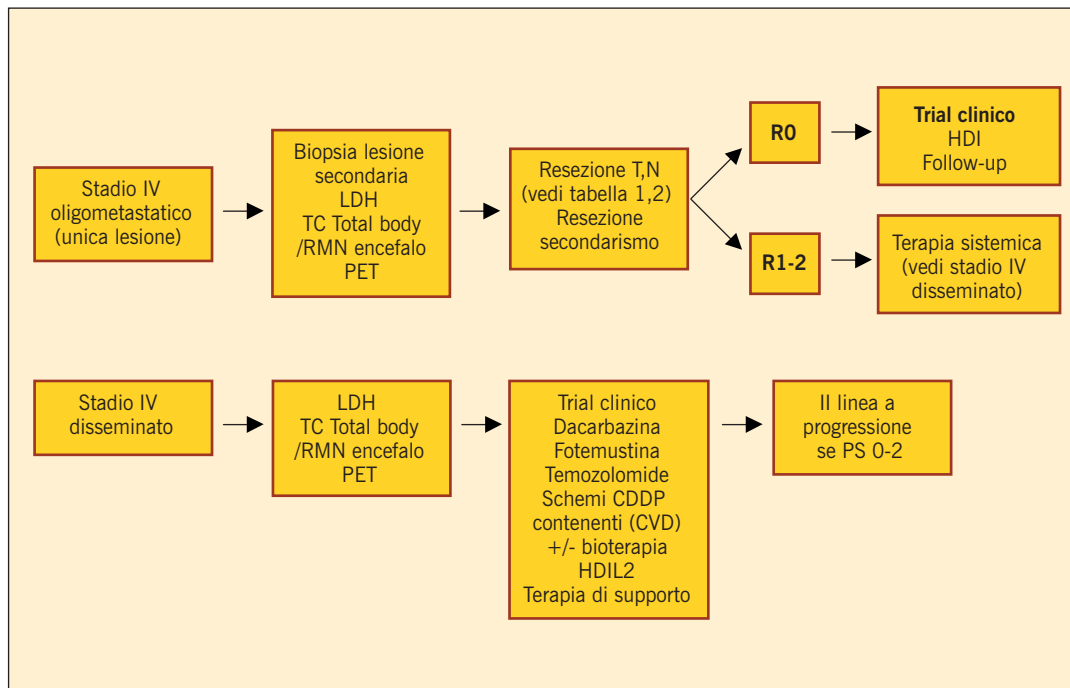


TABELLA 4. FOLLOW UP

