

**Università degli Studi di Padova**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Dermatologia e Venerologia**

*Direttore Prof. Alaibac Mauro S. A.*

INCIDENZA DI UN NUOVO MELANOMA CUTANEO PRIMARIO IN PAZIENTI CON  
PREGRESSO MELANOMA TRATTATO CON IMMUNOTERAPIA E TERAPIA TARGET:  
UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

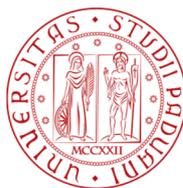
*Relatore*

Prof. Alaibac Mauro S. A.

*Correlatore*

Del Fiore Santo Paolo

1222 • 2022  
**800**  
ANNI



Laureando

Opportuno Davide

Matricola 1178368

ANNO ACCADEMICO 2022-2023



*A te che mi guardi da lassù, nonna*



# INDICE

---

Indice.....	5
1 Riassunto.....	9
2 Abstract.....	10
3 INTRODUZIONE .....	12
3.1 Generalità.....	12
3.2 Epidemiologia.....	13
3.2.1 Epidemiologia generale.....	13
3.2.1.1 Differenze geografiche.....	14
3.2.1.2 Differenze di genere.....	15
3.2.1.3 Differenze di etnia.....	16
3.2.1.4 Differenze di sede .....	17
3.2.1.5 Mortalità .....	18
3.2.2 Epidemiologia in Italia.....	19
3.2.3 EPIDEMIOLOGIA IN VENETO .....	19
3.2.3.1 Tassi di incidenza.....	19
3.2.3.2 Differenze di genere.....	20
3.2.3.3 Differenze geografiche .....	20
3.2.3.4 Mortalità .....	21
3.3 Fattori di rischio .....	22
3.3.1 fotoesposizione.....	22
3.3.2 Fattori individuali .....	23
3.3.2.1 Numero di nevi melanocitici e atipici .....	23
3.3.2.2 Fototipo.....	23
3.3.2.3 Genetica .....	23
3.4 classificazione clinica.....	24
3.4.1 Melanomi tipicamente associati a CSD.....	24
3.4.1.1 Melanoma a diffusione superficiale.....	24
3.4.1.2 Lentigo maligna melanoma.....	25
3.4.1.3 Melanoma nodulare .....	26
3.4.1.4 Melanoma desmoplastico.....	26
3.4.2 Melanomi non sistematicamente associati a CSD .....	27
3.4.2.1 Melanoma Spitzoide .....	27
3.4.2.2 Melanoma lentiginoso acrale.....	27
3.4.2.3 Melanoma uveale .....	28

3.4.2.4	Melanoma mucosale.....	28
3.4.2.5	Melanoma originatosi da nevo blu .....	29
3.4.2.6	Melanoma originatosi da nevo melanocitico congenito gigante .....	29
3.5	ANALISI MOLECOLARI .....	29
3.6	PREVENZIONE.....	31
3.7	DIAGNOSI .....	31
3.7.1	Fattori prognostici.....	32
3.7.1.1	Fase di crescita.....	32
3.7.1.2	Spessore di Breslow .....	32
3.7.1.3	Livello di Clark .....	33
3.7.1.4	Ulcerazione .....	33
3.7.1.5	Indice mitotico .....	33
3.7.1.6	Linfociti infiltranti il tumore (TILs) .....	34
3.7.1.7	Regressione.....	34
3.7.1.8	Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare.....	34
3.8.1	CRITERIO T.....	35
3.8.2	criterio N .....	36
3.8.3	criterio M .....	37
3.8.4	STADIAZIONE.....	38
3.9	Terapia .....	39
3.9.1	Terapia chirurgica.....	39
3.9.2	Radioterapia.....	40
3.9.3	Immunoterapia .....	41
3.9.4	Chemioterapia.....	41
3.9.5	Target Therapy .....	41
3.9.6	Follow up.....	42
4	SCOPO DELLO STUDIO.....	44
5	MATERIALI E METODI.....	46
5.1	DISEGNO DELLO STUDIO .....	46
5.2	diagnosi e trattamento .....	46
5.3	raccolta dei dati.....	46
5.4	analisi statistica .....	47
6	RISULTATI .....	47
6.1	Caratteristiche dei pazienti .....	47
6.2	Caratteristiche cliniche e patologiche.....	48
6.3	Trattamento .....	48

6.4 Sopravvivenza .....	49
7 DISCUSSIONE.....	50
8 CONCLUSIONI.....	51

## ELENCO DELLE FIGURE

**Figura 1:** INCIDENZA DEL MELANOMA PER NAZIONE E PER SESSO. (ADATTAMENTO DA “CANCER OVER TIME, IARC, 2012”) \_\_\_\_\_ 13

**FIGURA 2:** TASSO D MORTALITÀ DEL MELANOMA NEL 2020. (FONTE: GLOBOCAN 2020, CANCER INCIDENCE AND MORTALITY WORLDWIDE: IARC CANCERBASE [INTERNET] 2020. [CITED 2022 AUG 4] AVAILABLE FROM: HTTP://GLOBOCAN.IARC.FR) \_\_\_\_\_ 18

**FIGURA3:** INCIDENZA DEL MELANOMA CUTANEO NELLA REGIONE VENETO (FONTE: REGISTRO TUMORI DEL VENETO) \_\_\_\_\_ 20

**FIGURA 4:** CRITERI ABCDE MELANOMA CUTANEO31

**Figura 5:** RISCHIO CUMULATIVO DI NUOVO CM POST TRATTAMENTO CON IT/TT PER MELANOMA METASTATICO\_\_\_ 50

## ELENCO DELLE TABELLE

**TABELLA 1:** RAPPRESENTAZIONE DEI LIVELLI DI CLARK \_\_\_\_\_ 33

**TABELLA 2:** RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO T IN RIFERIMENTO ALL’OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC \_\_\_\_\_ 35

**TABELLA 3:** RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO N IN RIFERIMENTO ALL’OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC33

**TABELLA 4:** RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO M IN RIFERIMENTO ALL’OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC36

**TABELLA 5:** RAPPRESENTAZIONE DELLO STADIO TNM CLINICO E PATOLOGICO IN RIFERIMENTO ALL’OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC37

**TABELLA 6:** AMPIEZZA MARGINI DI AMPLIAMENTO IN BASE ALLO SPESSORE DI BRESLOW38

**TABELLA 7:** FOLLOW-UP CLINICO E STRUMENTALE IN RAPPORTO ALLO STADIO DELLA MALATTIA (FONTE:” LINEE GUIDA MELANOMA, AIOMM, EDIZIONE 202139

**TABELLA 8:** CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI TRATTATI CON IT O TT PER MELANOMA40

**TABELLA 9:** CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON NUOVO MELANOMA CUTANEO DOPO TRATTAMENTO CON IT O TT\_44

# 1 RIASSUNTO

---

**Introduzione:** Il melanoma rappresenta il terzo tumore più frequente per incidenza nella popolazione occidentale di età inferiore ai 50 anni. L'aumento, nel corso degli ultimi anni, dell'incidenza del melanoma ha portato allo sviluppo e al miglioramento di terapie mirate nei confronti di questa neoplasia, soprattutto per quanto riguarda l'immunoterapia (IT) e la target therapy (TT).

**Scopo dello studio:** Lo scopo di questo studio è di valutare in soggetti precedentemente trattati con IT o TT, il ruolo antitumorale dei due trattamenti medici sullo sviluppo di nuovi melanomi cutanei primitivi (CM).

**Materiali e metodi:** Questo è uno studio retrospettivo monocentrico che comprende i pazienti che dal 2013 al 2018 hanno ricevuto un trattamento di IT /TT per melanoma presso l'unità di Oncologia del Melanoma dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV). Sono stati inclusi nello studio i pazienti di età > 18 anni, che hanno fornito il consenso informato per la raccolta ed il trattamento dei loro dati per finalità scientifiche. I partecipanti allo studio hanno ricevuto notifica dal comitato etico per la sperimentazione clinica (CESC IOV). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno ricevuto in forma combinata IT e TT (terapia COMBO), i pazienti con diagnosi di Melanoma non-cutaneo (oculare e mucoso), i pazienti trattati con IT/TT per neoplasie diverse dal melanoma (mammella, polmone, colon, cerebrale).

**Risultati:** Sono stati inclusi nello studio 399 pazienti, l'età mediana alla data del trattamento era di 63 anni, la maggior parte dei pazienti erano maschi (63,15%, n=252) tutti di razza caucasica. Sedici dei 399 pazienti trattati con IT/TT hanno sviluppato un CM, con un intervallo mediano di 780 giorni (113-3445). Non ci sono differenze tra sesso/età tra coloro che hanno sviluppato un CM e coloro che non lo hanno sviluppato. Tutti i nuovi CM sono stati diagnosticati dopo la data dell'ultima somministrazione del trattamento medico (IT/TT). Solo due (12,5%) dei nuovi CM erano in situ, mentre 14 (87,5%) erano invasivi. La mediana dello spessore di Breslow nei CM invasivi era di 0,55 mm (0,25-11,5). Complessivamente

il tasso di incidenza di nuovi CM era del 4% per i pazienti che avevano ricevuto IT/TT. Il tasso per coloro che avevano ricevuto solo IT era del 1,5% (n=6) mentre era del 2,5% (n=10) per coloro che avevano ricevuto solo TT.

**Conclusioni:** I risultati hanno confermato da una parte il potenziale ruolo antitumorale della IT sulla insorgenza di nuovi CM (già dimostrato in letteratura) e dall'altra (per la prima volta e in maniera originale) visto il tasso di incidenza di nuovi CM nei pazienti trattati con TT, una possibile minore capacità antitumorale della IT sulla TT. I pazienti con melanoma metastatico trattati con IT e TT rimangono a rischio di sviluppo di nuovi CM. Il ruolo dello screening dermatologico nei pazienti che rispondono alla terapia pertanto assume anche in questo contesto un ruolo centrale e non revocabile

## 2 ABSTRACT

---

**Background:** Melanoma is the 3<sup>rd</sup> most frequent cancer by incidence in the Western population under the age of 50. The increase in the incidence of melanoma over the last few years has led to the development and improvement of targeted therapies against this neoplasm, especially as regards to immunotherapy (IT) and target therapy (TT).

**Aim of the study:** The aim of this study is to evaluate, in subjects previously treated with IT or TT, the antitumor role of the two medical treatments on the development of new primary cutaneous melanomas (CM).

**Materials and methods:** This is a single-center retrospective study including patients who from 2013 to 2018 received IT/TT treatment for melanoma at the Melanoma Oncology Unit of the Istituto Oncologico Veneto (IOV). Patients aged > 18 years old, who have given informed consent for the collection and processing of their data for scientific purposes. Study participants received notification from the Clinical Trial Ethics Committee (CESC IOV). Patients who received combined IT and TT (COMBO therapy), patients diagnosed with non-cutaneous (ocular and

mucosal) melanoma and patients treated with IT/TT for neoplasms other than melanoma (breast lung, colon, brain) were excluded from the study.

**Results:** A total of 399 patients were included in the study, the median at the date of treatment was 63 years, the majority of patients were male (63,15%, n=252) all of Caucasian race. Sixteen of 399 patients treated with IT/TT developed CM, with a median range of 780 days (113-3445). There are no gender/age differences between those who have developed CM and those who have not. All new CMs were diagnosed after the last medical treatment administration date (IT/TT). Only two (12,5%) of the new CMs were in situ, while 14 (87,5%) were invasive. The median Breslow thickness in invasive CMs was 0.55 mm (0.25-11,5). Overall the incidence rate of new CM was 4% for patients who received IT/TT. The rate for those who received IT only was 1,5% (n=6) while it was 2,5% (n=10) for those who received only TT.

**Conclusions:** The results confirmed on the one hand the potential antitumor role of IT on the onset of new CM (already demonstrated in the literature) and on the other (for the first time and in an original way) given the incidence rate of new CM in patients treated with TT, a possible lower antitumor capacity of immunotherapy on target therapy.

## 3 INTRODUZIONE

---

### 3.1 GENERALITÀ

Il melanoma è una neoplasia cutanea maligna che origina dalla proliferazione e successiva trasformazione dei melanociti, cellule che risiedono nello strato basale dell'epidermide responsabili della produzione di melanina, un pigmento fondamentale per la determinazione del proprio fenotipo cutaneo ma soprattutto per la protezione nei confronti dei raggi UV (1-4).

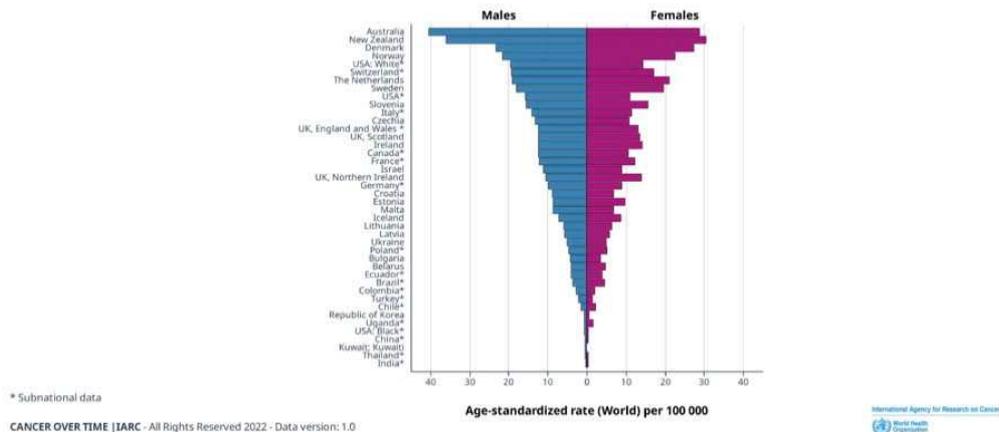
La maggior parte dei melanomi (70%) origina da singoli melanociti localizzati a livello dello strato basale dell'epidermide mentre solo una ridotta parte (30%) origina da melanociti presenti in nevi cutanei; nei pazienti pediatrici invece originano spesso da nevi già presenti alla nascita (5). Il concetto fondamentale da tenere in considerazione è che il melanoma in se può originare da qualunque area della pelle e non solo, in misura maggiore a livello delle zone più foto-esposte.

Esistono tuttavia anche melanomi che si sviluppano a partire dalle mucose orale, genitale, rettale e della congiuntiva così come quelli che originano a livello del sistema nervoso (leptomeningi).

Il melanoma è il tumore cutaneo più aggressivo in assoluto con un aumento molto importante dell'incidenza nel corso degli ultimi anni.

Normalmente questa malattia insorge prevalentemente nei soggetti anziani (età maggiore di 65 anni) ma, recentemente, si è notato come vi sia una fascia di popolazione più giovane (età tra i 15 e i 39 anni) definita AYA (Adolescent and Young Adults ), nella quale questo tipo di tumore è stato maggiormente diagnosticato (6-8). Analizzando i tassi di incidenza nella popolazione degli Stati Uniti d'America è stato possibile evidenziare come il melanoma risulti essere la seconda neoplasia più presente (per incidenza) nella popolazione di sesso femminile di età 20-29 anni (9) e la terza se si comprende la popolazione europea e del Nord America.

**Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males and females, in 2012**  
Melanoma of skin



**Figura1:** Incidenza del melanoma per nazione e per sesso. (Adattamento da “Cancer Over Time, IARC, 2012”).

## 3.2 EPIDEMIOLOGIA

### 3.2.1 EPIDEMIOLOGIA GENERALE

A livello globale circa l’85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente interessano le popolazioni di Nord America, Europa e Oceania (10).

Nei paesi occidentali l’incidenza del melanoma è in continua crescita più di qualsiasi altra patologia neoplastica, con l’incidenza maggiore soprattutto nei confronti della razza caucasica. Si stima infatti che nella popolazione occidentale circa 1 persona ogni 50 svilupperà un melanoma nel corso della propria vita (11).

Negli USA nell’arco di 40 anni (dal 1975 al 2014) i casi sono aumentati da 9,42 a 38,81 per 100000 abitanti nei maschi di fototipo chiaro e da 8,22 a 26,02 per 100000 abitanti nelle femmine di fototipo chiaro (12).

Nello stesso arco di tempo la mortalità è aumentata da 2,88 a 4,44 per 100000 abitanti nei maschi di fototipo chiaro e da 1,74 a 1,84 per 100000 abitanti nelle femmine di fototipo chiaro.

Questa crescita di incidenza è dovuta sia al miglioramento delle tecniche diagnostiche e alle campagne di prevenzione (es. mappatura dei nevi periodico

che viene suggerito a partire dai 20 anni con cadenza regolare), che permettono quindi di diagnosticare molti più melanomi rispetto agli anni precedenti, sia però all'aumento di fattori di rischio quali l'esposizione ai raggi solari UV e una predisposizione genetica associata ad un aumento delle mutazioni correlate allo sviluppo di melanoma.

A livello mondiale il melanoma è il 21° tumore per incidenza e il 24° per mortalità con un ASR (*Age Standard Ratio*) di 3 su 100000 abitanti. L'incidenza più alta nella popolazione caucasica si registra in Australia e Nuova Zelanda dove si raggiunge un ASR pari a 35,1 casi per 100000, mentre l'incidenza minore si riscontra in India con un ASR di 0.2 casi per 100000(13); in Europa invece la Svizzera risulta essere la nazione con l'incidenza più alta di melanoma (20,3 casi per 100000), mentre quella con l'incidenza più bassa risulta essere la Grecia con 2,2 casi per 100000 (14).

### *3.2.1.1 Differenze geografiche*

L'incidenza del melanoma presenta un gradiente nord-sud nelle popolazioni omogenee (15,16), rafforzando di conseguenza l'ipotesi secondo la quale i raggi UV siano una tra le principali cause cancerogene per lo sviluppo del melanoma cutaneo.

In particolare è possibile notare come l'incidenza del melanoma maligno aumenti con il diminuire della latitudine, con il picco massimo (10-20 volte superiore rispetto agli altri paesi europei) in Australia (17). Proprio in questo paese ed in Nuova Zelanda (18,19) l'incidenza e la mortalità aumentano in misura uguale a prescindere dal sesso man mano che ci si avvicina all'Equatore

Lo stesso fenomeno è stato notato sia negli USA che in Europa dove sono state rispettivamente analizzate la popolazione bianca non ispanica(20) e quella norvegese/ svedese(19) (per quest'ultimo gruppo sono state prese in considerazione sia la popolazione generale(21) sia quella pediatrica(22)) ed

entrambi gli studi hanno ottenuto risultati analoghi, dimostrando una forte correlazione tra l'aumento della latitudine e la diminuzione dell'incidenza del melanoma.

Secondo uno studio norvegese, il gradiente di latitudine determina anche una differenza a livello della sede in cui nasce il melanoma: il tronco risulta infatti essere la sede che risente con maggiore influenza di questo gradiente Nord- Sud (23).

Anche la mortalità è influenzata dal gradiente di latitudine: studi eseguiti su alcune popolazioni (ispanica (24), statunitense (25), svedese (26), australiana e neozelandese (27)) hanno documentato una forte correlazione tra la mortalità da melanoma e la latitudine.

L'incidenza del melanoma è però fortemente influenzata anche dall'altitudine (28-30): al di sopra dei 700 m s.l.m. circa, la dose eritemale giornaliera aumenta in modo esponenziale man mano che si ha un aumento dell'altitudine (31).

Quando ci si trova ad altezze maggiori si riscontrano infatti livelli di UV più alti (ogni 1000 m di altezza si verifica un aumento dei livelli di UV del 10-12% circa (32,33)), una ridotta copertura nuvolosa ed una maggiore capacità riflettente da parte della superficie terrestre (considerando che spesso ad elevate altitudini è presente neve, quest'ultima ha la capacità di riflettere circa l'80% delle radiazioni UV). La combinazione di tutti questi elementi contribuisce ad un aumentato rischio di sviluppare un melanoma. Infatti, nei paesi che presentano aree più montuose è stata riscontrata una maggiore incidenza di melanoma rispetto alle aree pianeggianti. Inoltre i soggetti che regolarmente praticano escursioni o attività sportive ad alta quota hanno un'incidenza maggiore di sviluppare un melanoma (34).

### *3.2.1.2 Differenze di genere*

Prima dei 40 anni l'incidenza di melanoma è superiore nelle femmine rispetto ai maschi. Nello stesso arco temporale sono inoltre più frequenti i melanomi che si localizzano a livello degli arti inferiori del tipo a diffusione superficiale. Passati i 40

anni si può invece notare un'inversione di tendenza con un valore dell'incidenza superiore nei maschi, risultando le zone della testa-collo e degli arti superiori come quelle più colpite (35). Il tipo di melanoma più frequente invece è la lentigo maligna.

La presenza di una diversa distribuzione delle lesioni del melanoma per sede corporea può essere spiegata andando a considerare delle diversità intrinseche presenti tra maschi e femmine. Nello specifico, le differenze presenti nell'abbigliamento, nell'acconciatura, nel tipo di occupazione e nella prevenzione verso l'esposizione solare possono essere prese in considerazione come possibili ragioni di questa diversa distribuzione anatomica del melanoma tra i due sessi (36,37).

Questa diversa distribuzione ha inoltre contribuito nella formulazione di alcune ipotesi circa la possibile influenza da parte di alcuni ormoni nell'eziologia del melanoma (38,39). Questa ipotesi ormonale è infatti insorta quando degli studi di popolazione hanno rilevato che tra il 1973 e il 1997 le femmine avevano un importante vantaggio di sopravvivenza rispetto ai maschi (questi avevano un tasso di mortalità due volte superiore (40)).

Ciononostante, gli studi che valutano la possibile correlazione tra i fattori ormonali (es. menopausa, gravidanza, contraccettivi orali) e il rischio di melanoma risultano essere tutt'ora in conflitto: alcuni studi hanno infatti dimostrato la presenza di un possibile rischio dose dipendente associato agli estrogeni mentre altri lo smentiscono (41-43).

In conclusione, resta ad oggi ancora incerta la presenza o meno di una relazione tra melanoma ed ormoni.

### *3.2.1.3 Differenze di etnia*

Il melanoma è il tumore con la più grande variazione di incidenza tra le varie popolazioni se paragonato alla maggior parte degli altri tumori. Negli USA (considerato che è un paese multietnico) l'incidenza per melanoma risulta essere maggiore nelle popolazioni bianche non ispaniche (25,8/100.000) rispetto alle

popolazioni ispaniche (4,5/100.000) e a quelle afroamericane, africane e asiatiche (1,0/100.000) (44-48).

Questa differenza è comunque di per sè in parte attribuibile al fatto che gli africani presentano livelli più elevati di melanina rispetto alle altre etnie e di conseguenza presentano una maggiore protezione nei confronti degli effetti cancerogeni dati dai raggi UV (49).

La disparità di sopravvivenza all'interno delle varie popolazioni etniche è ulteriormente influenzata da fattori quali il diverso status socioeconomico (e quindi l'accesso alle cure), i diversi comportamenti culturali, il livello di istruzione e la mancanza di diagnosi precoce (50).

Allo stesso modo, anche il sottotipo di melanoma e la zona anatomica di insorgenza variano in base al gruppo etnico: il melanoma acrale lentiginoso e le zone del letto ungueale, palmi delle mani e piante dei piedi sono rispettivamente il sottotipo e le zone anatomiche più frequenti nell'etnia africana (51-54).

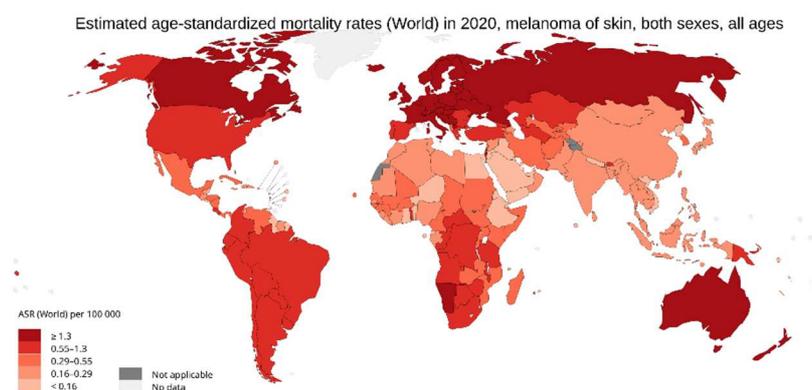
#### *3.2.1.4 Differenze di sede*

L'insorgenza di un melanoma in diverse aree del corpo è dovuta a diversi tipi di foto-esposizione. Nello specifico l'elemento fondamentale da considerare è la durata dell'esposizione stessa: un'esposizione intermittente e ricreativa al sole, a prescindere dal livello di latitudine, aumenta la possibile insorgenza di melanoma in siti come il tronco e gli arti rispetto ad una esposizione continua e lavorativa, a basse latitudini, che determina una maggiore insorgenza nella zona testa-collo. Infine, un'esposizione totale (ovvero la somma di un'esposizione solare intermittente e di una cronica), sempre a basse latitudini, determina una maggiore insorgenza a livello degli arti (55,56).

### 3.2.1.5 Mortalità

Il tasso di mortalità del melanoma risulta essere, così come per l'incidenza, altrettanto influenzato in maniera significativa da fattori quali le aree geografiche, l'età ed il genere (57-60).

La mortalità è infatti aumentata in modo significativo soprattutto nelle popolazioni caratterizzate da un fototipo chiaro (61-63).



**Figura 2:** Tasso di mortalità del melanoma nel 2020. (Fonte: GLOBOCAN 2020, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase [Internet] 2020. [cited 2022 Aug 4] Available from: <http://globocan.iarc.fr>)

In termini numerici, la sopravvivenza a 5 anni per il melanoma in situ è del 99,5% mentre cala in modo drastico se è presente anche una invasione dei linfonodi regionali (70,6%) o metastasi (31,9%) a prescindere dall'età del soggetto. Andando invece a considerare sia il genere che l'età della popolazione, il sesso femminile presenta una sopravvivenza maggiore rispetto a quello maschile in tutte le fasce d'età; per quanto riguarda i melanomi invasivi i soggetti giovani presentano una sopravvivenza maggiore rispetto agli anziani mentre nei melanomi in situ la sopravvivenza è molto alta (al di sopra del 98%) in entrambe le fasce d'età considerate (AYA ed anziani).

### 3.2.2 EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Negli ultimi anni anche in Italia si è verificato un aumento dell'incidenza del melanoma per entrambi i sessi, stimando un +4,4% annuo nei maschi e un +3,1% nelle femmine. Nel 2020 è stata stimata un'incidenza di circa 14.900 nuovi casi (+20% rispetto al 2019, dove i casi erano 12.300).

Bisogna inoltre tenere in considerazione che vi è anche una differenza geografica del trend d'incidenza tra Nord e Sud Italia: al Nord e al Centro Italia è infatti risultata due volte superiore rispetto al Sud.

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi valutata su un campione dal 2010 al 2014 è risultata del 88% per gli uomini e del 91% per le donne (64), nettamente maggiore rispetto ad un campione precedente (periodo 2005-2009), dove era del 85% per gli uomini e 89% per le donne (65).

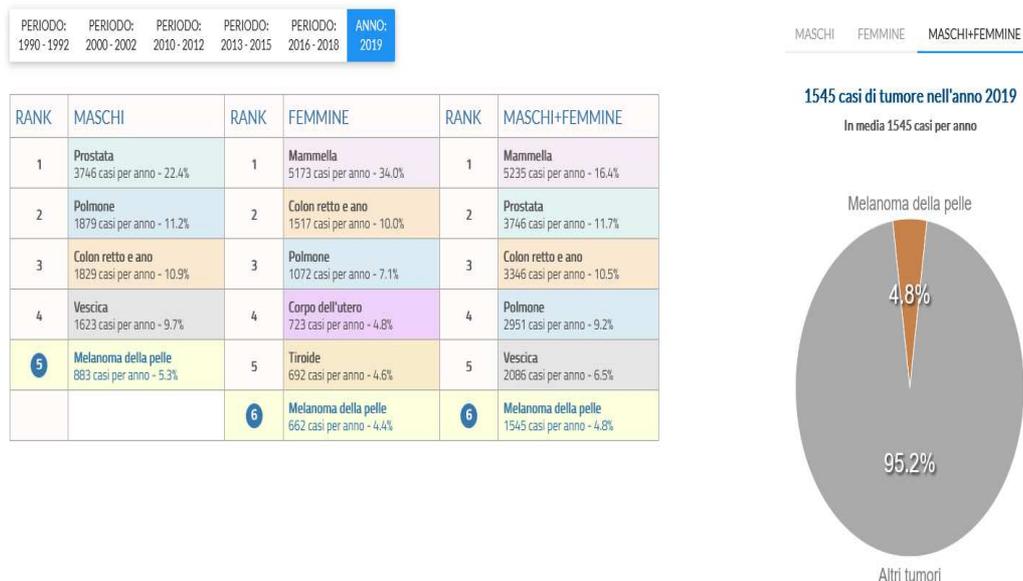
Considerando le diverse aree geografiche, si registrano differenze di sopravvivenza netta a 5 anni: dall'88% in uomini e 91% in donne nel Nord Est, all'85% in uomini e 89% in donne nel Nord Ovest e Centro Italia, fino all'80% in uomini e 84% in donne nel Sud Italia.

### 3.2.3 EPIDEMIOLOGIA IN VENETO

#### *3.2.3.1 Tassi di incidenza*

In Veneto i casi di melanoma sono passati da 427 nell'anno 1990 a 1545 nell'anno 2019, rappresentando il 4,8% delle neoplasie totali presenti nella nostra regione (6° neoplasia per frequenza).

Nel periodo che va dal 1987 al 2019 i tassi standardizzati di incidenza sono risultati nettamente aumentati: da 9,8 a 34,4 casi per 100.000 abitanti nei maschi e da 9,7 a 23,7 casi per 100.000 abitanti nelle femmine.



**Figura 3:** Incidenza del melanoma cutaneo nella regione veneto (Fonte: Registro Tumori del Veneto)

Allo stato attuale risulta che un uomo su 35 ed una donna su 48 svilupperanno un melanoma durante la loro vita (66).

### 3.2.3.2 Differenze di genere

La distribuzione dell'incidenza in base al genere vede una prevalenza nel sesso femminile fino alla fascia d'età 50-54 anni (39,7 nelle femmine e 36,7 nei maschi per 100.000 abitanti); a partire dai 55 anni invece è il sesso maschile ad avere un'incidenza maggiore rispetto le femmine, con un raggiungimento del picco nella fascia d'età 80-84 anni (100,1 nei maschi e 45,1 nelle femmine per 100.000 abitanti).

### 3.2.3.3 Differenze geografiche

Nell'anno 2019 l'ULSS 8 Berica ha presentato il tasso d'incidenza di melanoma maggiore rispetto alle altre ULSS per quanto riguardava i maschi (44,3 casi per 100.000 casi) mentre l'ULSS 1 Dolomiti per quanto riguarda le femmine (34,3 casi per 100.000 abitanti). L'ULSS 4 VENETO Orientale è risultata invece quella con i tassi

d'incidenza più bassi per entrambi i sessi (24,6 per i maschi e 15,4 per le femmine su 100.000 casi).

Confrontando successivamente questi dati in base alla morfologia del territorio della regione Veneto è possibile notare come la maggior parte dei casi, soprattutto per quanto riguarda il genere femminile, siano localizzati nella zona più a Nord e a Ovest della regione (zone collinari o montane) rispetto alla zona Sud (zona pianeggiante).

#### *3.2.3.4 Mortalità*

Secondo l'ISTAT, nel 2019 in Italia ci sono stati 2.060 decessi causati dal melanoma maligno (1,15%) su un totale di 178.440 decessi provocati dalle neoplasie in generale (67).

Nello stesso anno nella regione Veneto ci sono stati 14.007 decessi a causa dei tumori (7648 maschi e 6359 femmine), dei quali 200 causati dal melanoma maligno (1,42%). Di questi 125 erano maschi (62,5%) mentre 75 femmine (37,5%). Per quanto riguarda il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il melanoma nel Veneto, risulta essere molto alto, con un valore pari al 86,5% negli uomini e al 90,4% nelle donne. Risultano essere presenti delle sostanziali differenze a seconda della fascia di età coinvolta: negli uomini la sopravvivenza a 8 anni è pari a 91,6% negli under 50 e scende a 86% e 80,3% nei maschi con 50-69 anni e gli over 70 rispettivamente. Nelle donne invece la sopravvivenza a 8 anni è pari a 96,8% negli under 50, 92,3 % nella fascia 50-69 anni e 63,9% negli over 70(68).

## 3.3 FATTORI DI RISCHIO

### 3.3.1 FOTOESPOSIZIONE

L'esposizione solare e le scottature solari (69) sono da sempre ritenute uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di un melanoma (70-72). Esse risultano infatti essere responsabile di circa il 70% di tutti i melanomi diagnosticati.

Se si va a considerare l'intero spettro dei raggi UV, questo sembra avere un ruolo teratogenetico (73), seppur alcuni studi attribuiscono un peso cancerogenico maggiore agli UVA rispetto agli UVB (74). In particolar modo, i sottotipi di melanoma che sembrano avere una correlazione maggiore con la foto-esposizione risultano essere quelli a diffusione superficiale, i lentigo maligna e i desmoplastici (75).

È inoltre possibile individuare una relazione tra la durata della foto-esposizione, l'età del soggetto ed il rischio di sviluppare un melanoma così come il sottotipo di melanoma. Un' esposizione intermittente ma intensa e prolungata (per quanto breve) risulta infatti essere un fattore di rischio maggiore rispetto ad una esposizione continua e cronica (es. lavoro) (76). Se si va invece a considerare il sottotipo di melanoma maggiormente correlato a queste due diverse forme di esposizione sarà possibile evincere come il melanoma a diffusione superficiale sia quello maggiormente correlato al primo tipo di esposizione (soprattutto al tronco e agli arti) (77), rispetto alla lentigo maligna che sarà maggiormente correlata al secondo tipo di esposizione (soprattutto alla nuca e al collo).

L'esposizione solare (e in misura maggiore le scottature) sembrerebbe inoltre determinare un maggior rischi di sviluppo di melanoma se avvenuta in età prepuberale piuttosto che in età avanzata (78,79).

Anche l'uso di lampade abbronzanti è correlato ad un maggior rischio di melanoma (80).

### 3.3.2 FATTORI INDIVIDUALI

#### *3.3.2.1 Numero di nevi melanocitici e atipici*

Il numero totale di nevi melanocitici va considerato come il fattore di rischio individuale più importante nello sviluppo del melanoma, in particolar modo per quanto riguarda pazienti con più di 100 nevi: questi hanno infatti un rischio relativo di 7.6 se messi a confronto con soggetti che presentano meno di 10 nevi.

Un secondo fattore di rischio è anche il numero totale di nevi melanocitici atipici (o displastici) presenti: soggetti con almeno 5 nevi atipici hanno un rischio relativo pari a 6.1 rispetto a soggetti privi di nevi displastici (81-83).

#### *3.3.2.2 Fototipo*

Più è chiaro il fenotipo di un individuo (minore concentrazione di melanina nell'epidermide) maggiore è la possibilità che questo sviluppi un melanoma (84).

#### *3.3.2.3 Genetica*

Circa il 5-10% dei casi di melanoma presentano familiarità per questo tumore in un parente di primo o secondo grado (85,86). Anche i soggetti affetti dalla sindrome del nevo displastico hanno un maggior rischio di sviluppare melanoma (87).

Infine, anche le varie mutazioni genetiche riscontrabili (sia ad alta che a bassa penetranza) vanno considerate come un importante fattore di rischio.

Tra le mutazioni a bassa penetranza quella più rilevante risulta essere la variante del gene MC1R che sono associate sia al melanoma sia al fenotipo (in particolare i capelli rossi) (88-90).

Oltre a questa non vanno dimenticate anche le mutazioni associate ai geni MITF, BRCA2, Rb, SLC45A2, IRF4, ATM, CASP8, ASIP, TYR, TYRP1(91).

Tra le mutazioni ad alta penetranza invece le mutazioni di maggior impatto sono quelle a carico dei geni XP, CDKN2A e CDK4 (mutazioni nel complesso molto rare) (91,92). Più precisamente:

- CDKN2A: gene che codifica per p14ARF e p16, entrambi oncosoppressori. L'incidenza di tale mutazione nella popolazione generale è estremamente bassa: uno studio australiano ha stimato che solo lo 0.2% di tutti i casi di melanoma è determinato da questa mutazione (93,94). Tuttavia, la sua incidenza aumenta in modo notevole tra i casi di familiarità, dove è possibile riscontrarlo nel 25-40% (95-96), e nel 19% dei casi di melanoma primario multiplo. In quest'ultimo caso trattato, il tasso di mutazione varia dal 36,6% al 58,8% (97).
- XP: si tratta di geni coinvolti nella riparazione del DNA. I pazienti affetti da Xeroderma Pigmentoso presentano un rischio aumentato di circa 1000 volte di sviluppare melanoma (98,99).
- CDK4: si tratta di mutazioni attivanti oncogeniche estremamente rare (presenti in solo 3 famiglie nel mondo).

### 3.4 CLASSIFICAZIONE CLINICA

Da un punto di vista clinico esistono varie tipologie di melanoma che possono essere suddivise in due principali categorie: quelle correlate all'esposizione solare e quelle che non lo sono; a loro volta le prime vengono ulteriormente classificate in base al grado di danno solare cumulativo (CSD) in alto e basso CSD.

#### 3.4.1 MELANOMI TIPICAMENTE ASSOCIATI A CSD

##### *3.4.1.1 Melanoma a diffusione superficiale*

Il melanoma a diffusione superficiale è il sottotipo di melanoma più frequente nella popolazione occidentale (65% di tutti i melanomi), associato ad un basso CSD e con una forte correlazione ad un'esposizione solare di tipo intermittente (utilizzare lettini abbronzanti (100) e avere molti nevi sono i due principali fattori

di rischio per lo sviluppo di questo sottotipo). Tipicamente si localizza a livello del tronco nei maschi e a livello degli arti inferiori nelle donne.

Questo sottotipo di melanoma è clinicamente visibile sotto forma di macula o papula con contorni ben definiti ma irregolari ed una pigmentazione molto variabile (dal bruno scuro al rosa fino addirittura al bianco); talvolta può anche essere visibile come una lesione amelanocitica, ulcerata o sanguinante.

La crescita di questo sottotipo di tumore tende ad essere inizialmente radiale e solo successivamente invasiva verso il derma (per lesioni maggiori di 1 cm).

Le mutazioni più frequentemente associate a questo melanoma sono a carico dell'oncogene BRAF (mutazione V600E) (101) e dei promotori TERT e CDKN2A. Vi sono inoltre associate anche delle anomalie di natura cromosomica, soprattutto in casi di perdita cromosomica (cromosomi 9, 10, 6q e 20) e di duplicazione omonima (1q, 6p, 7, 8q, 17q e 20q) (102).

#### *3.4.1.2 Lentigo maligna melanoma*

La lentigo maligna melanoma rispecchia circa il 5-10% di tutti i melanomi ed interessa prevalentemente la popolazione più anziana, soprattutto nei casi di soggetti a fenotipo chiaro (meno tendenti all'abbronzatura e più alla scottatura) che presentano un moderato numero di nevi e lentiggini (103) (fare attenzione inoltre ai soggetti con mutazioni di MC1R (104)). È associato, a differenza del melanoma a diffusione superficiale, ad un alto CSD e le sedi maggiormente coinvolte sono quelle maggiormente esposte al sole durante l'arco della giornata, ovvero il collo, il cuoio capelluto e le orecchie.

Da un punto di vista clinico è visibile sotto forma di una macula non dolente di colore bruno associata talvolta ad aree di regressione più chiare.

In certi casi inoltre la macula stessa può andare incontro ad un processo di crescita verticale con conseguente ispessimento e successiva evoluzione a nodulo palpabile.

Le mutazioni maggiormente presenti in questo sottotipo di melanoma sono a carico degli oncogeni NRAS, BRAF (mutazioni V600K o K610E) e KIT, del gene TERT (105) e dell'oncosoppressore NF1 (delezione genica).

#### *3.4.1.3 Melanoma nodulare*

Il melanoma nodulare è una tra le forme con carattere più aggressivo tra i melanomi e si identifica nel 10-15% circa dei casi di melanomi. Interessa in misura maggiore i soggetti di sesso maschile intorno ai 50-60 anni d'età, con una localizzazione anatomica prevalente a livello della regione testa-collo (106).

Da un punto di vista clinico è visibile sotto forma di un tumore tipo nodulare con contorni ben regolari e definiti ed una pigmentazione molto variabile (tende comunque a colorazioni più scure).

Questo tipo di melanoma ha crescita verticale spesso ampiamente rapida a tal punto che la crescita radiale non risulta essere così apprezzabile.

Rispetto agli altri sottotipi di melanoma non risulta inoltre esserci, allo stato attuale, alcuna correlazione tra lo sviluppo di questo melanoma ed alterazioni genetiche; si stanno tuttavia effettuando ancora degli studi per confermare questa possibile correlazione (107).

#### *3.4.1.4 Melanoma desmoplastico*

Il melanoma desmoplastico interessa l'1-4% di tutti i melanomi, con una maggiore insorgenza nei soggetti anziani di sesso maschile di età intorno ai 65 anni. Le sedi corporee maggiormente colpite sono le orecchie ed il cuoio capelluto nei soggetti affetti da calvizie (108).

Clinicamente si presenta sotto forma di una placca indolore ispessita (come una cicatrice), sebbene possa assumere a volte anche un aspetto papulare o nodulare, color carne. La presenza invece di pigmentazione propende più per

un'associazione di questo melanoma con un contemporaneo lentigo maligna melanoma.

Questo melanoma differisce dai restanti per la diagnosi spesso tardiva ad uno stadio di conseguenza più avanzato; malgrado ciò le metastasi linfonodali sono rare.

Le mutazioni genetiche correlate con questo melanoma sono a carico dei geni NF1, EGFR, MET, ERBB2 e CBL mentre risultano non essere presenti mutazioni di tipo attivanti a carico della via della MAPK (BRAF E NRAS) (109,110).

### 3.4.2 MELANOMI NON SISTEMATICAMENTE ASSOCIATI A CSD

#### *3.4.2.1 Melanoma Spitzoide*

Il melanoma Spitzoide è un sottotipo di melanoma che presenta degli elementi clinici ed istologici comuni al nevo di Spitz. Proprio per questi motivi, distinguere i due tipi di nevi risulta ad oggi una delle prove più difficili in patologia.

Clinicamente è visibile sotto forma di papula o un nodulo amelanotico. Vi sono tuttavia situazioni in cui può presentare pigmentazione (dal rosa-rosso al blu-nero). A causa di queste sue caratteristiche può macroscopicamente ricordare un emangioma, un granuloma piogenico, uno xantogranuloma o un basalioma. Le aree corporee maggiormente interessate sono gli arti (soprattutto quelli inferiori) e le zone del volto, della testa e del collo (queste ultime maggiormente nei bambini).

#### *3.4.2.2 Melanoma lentiginoso acrale*

Il melanoma lentiginoso acrale rappresenta il 5% dei melanomi nella popolazione caucasica, con un'elevata incidenza soprattutto nelle popolazioni africane, ispaniche ed asiatiche (più del 50% dei melanomi diagnosticati nella popolazione asiatica sono di questo sottotipo (111)).

Questo melanoma si riscontra prevalentemente nei soggetti anziani a prescindere dal sesso, con un'età media di 63 anni. Le zone maggiormente colpite sono il palmo delle mani, la pianta dei piedi soprattutto, i palmi delle mani ed il letto ungueale (20% dei casi) (112,113).

Clinicamente si identifica come una ampia macula asimmetrica ampia e di pigmentazione scura. Spesso è ulcerata e con bordi irregolari.

Da un punto di vista genetico invece la sua insorgenza presenta forti correlazioni con le amplificazioni cromosomiche (114) e ridotte correlazioni con le mutazioni genetiche, interessando soprattutto i geni KIT (15-40%), BRAF (15%) e NRAS (15%) (115).

#### *3.4.2.3 Melanoma uveale*

Il melanoma uveale è il tumore intraoculare più frequente, con una localizzazione prevalente a livello della coroide (90%) ed in misura minore nel corpo ciliare o nell'iride (10%).

Clinicamente tende a provocare disturbi visivi ed è individuabile come una massa nodulare cupoliforme a pigmentazione variabile (116).

Le mutazioni maggiormente correlate a questo tumore sono a carico dei geni GNA11(117), GNAq (118) e BAP1(119) mentre quelle cromosomiche interessano maggiormente i cromosomi 3 e 8(120,121).

Spesso la prognosi è negativa dato che nel 50% dei casi le persone affette risultano avere già metastasi a livello di organi quali fegato, polmoni e cute (122).

#### *3.4.2.4 Melanoma mucosale*

Il melanoma mucosale è un sottotipo di melanoma diagnosticato in un ristretto numero di casi (1.3%) ed interessa maggiormente popolazione anziana (età media 67 anni) di sesso femminile (65% dei casi).

Le zone più interessate sono le cavità nasali ed i seni paranasali (50-80%), la zona vulvare della regione vulvovaginale (15-20%) e la regione ano-rettale (25%) (123,124).

Clinicamente si manifesta come una lesione pigmentata variabile a seconda della zona d'insorgenza. La prognosi è spesso negativa a causa della diagnosi tardiva.

Le mutazioni maggiormente correlate con questo melanoma sono a carico dei geni KIT e RAS (125).

#### *3.4.2.5 Melanoma originatosi da nevo blu*

Questo sottotipo di melanoma trae la sua origina da un nevo blu preesistente; le aree corporee maggiormente colpite sono la testa, la faccia, i glutei ed il tronco. La crescita di questo melanoma è molto rapida, conseguenza della sua spiccata aggressività che lo porta a dare spesso metastasi linfonodali ed epatiche.

Le mutazioni genetiche maggiormente correlate al nevo blu sono a carico dei geni GNAQ, GNA11, PLCB4 e CYSLTR2117 mentre le alterazioni cromosomiche interessano più i cromosomi 1, 3, 6 e 8(126,127).

#### *3.4.2.6 Melanoma originatosi da nevo melanocitico congenito gigante*

Questo sottotipo di melanoma nasce da un nevo melanocitico gigante, con un'insorgenza che varia dal 5 al 15%, interessando maggiormente i bambini entro i primi 5 anni di vita (128).

Clinicamente si individua sotto forma di una placca o un nodulo a rapida evoluzione, con tendenza ad ulcerare e sanguinare. Le zone più colpite sono la testa e il tronco. Questo tipo di melanoma ha un comportamento molto aggressivo con una prognosi spesso infausta.

Le mutazioni genetiche più correlate sono a carico del gene NRAS (Q61) mentre quelle cromosomiche sono molto variabili (129).

### **3.5 ANALISI MOLECOLARI**

Il melanoma cutaneo è un tumore associato ad un elevato tasso di mutazioni (circa 16.8 mutazioni per megabase); le mutazioni più caratteristiche sono dovute alla

sostituzione delle basi azotate citosina e timina (60% dei melanomi), conseguenza fortemente dovuta dall'esposizione nei confronti dei raggi UV (130,131).

Le principali pathway mutate nel melanoma sono la via AKT/PI3K e quella della MAPK: la prima *pathway* presenta mutazioni a carico dei geni PTEN, IGF-1 o AKT3; la seconda invece a livello delle chinasi RAS/RAF, MEK ed ERK.

In base a quale mutazione è presente, i melanomi vengono distinti principalmente in tre sottogruppi: quelli caratterizzati da mutazioni che attivano il gene BRAF; quelli caratterizzati da mutazioni che attivano il gene RAS (isoforme HRAS, KRAS, NRAS); infine quelli caratterizzati da mutazioni che inattivano il gene NF1(132) oppure che coinvolgono TP53, ARID2 e RAC1.

Le mutazioni maggiormente presenti sono comunque quelle che interessano il gene BRAF, a livello del codone V600 (nello specifico le mutazioni V600E, K, D e R). Nello specifico le mutazioni V600E interessano maggiormente soggetti giovani mentre le restanti mutazioni (V600K, V600D e V600R) i soggetti più anziani (133).

La presenza di una mutazione BRAF V600 in un soggetto affetto da melanoma rappresenta un elemento fondamentale da un punto di vista terapeutico perché ne consegue una potenziale sensibilità del soggetto stesso al trattamento con BRAF e MEK inibitori (134–136).

Per quanto riguarda invece le mutazioni a carico di NRAS, i codoni 61 (soprattutto Q61K), 12 e 13 sono tipicamente quelli più coinvolti; i melanomi associati a queste mutazioni si riscontrano maggiormente in pazienti di età avanzata e presentano, se paragonati a quelli di BRAF mutati, valori nello spessore di Breslow e nell'indice mitotico maggiori nel momento della diagnosi. Non esiste per ora alcuna correlazione tra la presenza della mutazione BRAF, la sede dove insorge il melanoma e la tipologia di esposizione solare (137-141)

Le mutazioni a carico del gene c-Kit invece vengono scovate nel 2% dei melanomi totali, con una maggiore prevalenza nei sottotipi mucosali ed acrali (142).

È fondamentale ricordare che le mutazioni a carico dei tre geni finora trattati risultano essere mutualmente esclusive nella maggior parte dei casi.

Ulteriori mutazioni da tenere a mente, per quanto nettamente più rare, sono quelle a carico dei geni CDK4, CDKN2A, TP53, MITF, RAC1, MAP2K1, PP6C e ARID (143-145).

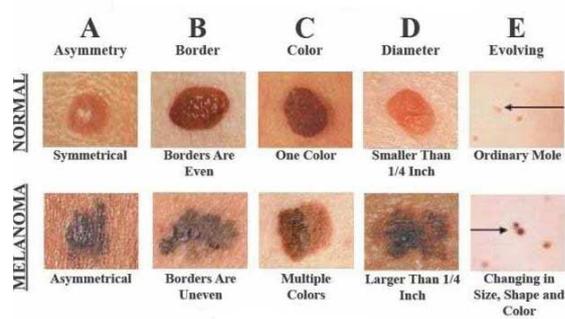
### 3.6 PREVENZIONE

La prevenzione primaria quando si tratta di melanoma si basa principalmente nell'utilizzo in maniera appropriata della crema solare; anche il vestirsi in modo da poter garantire una buona copertura ed evitare l'utilizzo di lampade abbronzanti e lettini rientrano tra le misure migliori nel concetto di prevenzione primaria (146). Secondo alcuni studi, anche la vitamina D potrebbe avere un ipotetico ruolo di tipo protettivo nei confronti del melanoma, determinando una diminuzione dell'incidenza e della mortalità per questa neoplasia e un conseguente aumento in termini di sopravvivenza (147).

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria, invece, lo screening nei soggetti che presentano fattori di rischio (elevato numero di nevi, familiarità, fototipo chiaro) è il fondamento assoluto per giungere ad una diagnosi precoce e ridurre al minimo morbilità e mortalità (148-150).

### 3.7 DIAGNOSI

La diagnosi clinica si fonda principalmente sull'utilizzo del dermatoscopio, la cui illuminazione ed ingrandimento della lesione da osservare determina una maggiore sensibilità e specificità diagnostica senza però dimenticare che il tutto va associato ad un esame clinico e ad un'anamnesi generale accurati (151,152). Nel momento in cui si analizza una qualunque lesione è fondamentale valutarla attraverso i criteri ABCDE (153), acronimo che racchiude cinque principali elementi: Asimmetria, Bordi irregolari, Colore disomogeneo, Diametro aumentato (<6mm) ed Evoluzione in termini di grandezza della lesione.



**Figura 4:** Criteri ABCDE melanoma cutaneo

Nei soggetti con importanti elementi di rischio, la dermatoscopia digitale e la Total Body Photography possono essere considerati come due validi e necessari strumenti nel follow-up e successiva rivalutazione di una lesione preesistente (154,155).

Nei casi ancora più dubbi o di difficile diagnosi, è possibile effettuare la richiesta di un parere esterno e di utilizzare ulteriori tecniche mediche come la FISH (ibridazione in situ fluorescente): test genetico che consente di rilevare alterazioni strutturali non evidenziabili con l'analisi citogenetica tradizionale.

### 3.7.1 FATTORI PROGNOSTICI

#### 3.7.1.1 Fase di crescita

La fase di crescita verticale è un elemento che determina la componente oncologica del melanoma stesso con possibilità di invadere il derma e successivamente metastatizzare nelle altre sedi corporee.

#### 3.7.1.2 Spessore di Breslow

Lo spessore di Breslow misura lo spessore del melanoma dallo strato granuloso al punto di massima infiltrazione. È il più importante fattore prognostico e permette di definire il parametro T nella stadiazione. Maggiore è il valore di Breslow maggiore è la probabilità che la lesione si sia diffusa altrove nell'organismo.

### 3.7.1.3 Livello di Clark

Il livello di Clark è un parametro ad oggi poco utilizzato e non incluso nel sistema di stadiazione AJCC. Questo descrive quanto si sia approfondito il melanoma in base agli strati cutanei, rendendo però il processo di riconoscimento più difficile rispetto allo spessore di Breslow. In maniera analoga allo spessore di Breslow, maggiore è il livello di Clark maggiore è la possibilità che il melanoma si sia diffuso altrove.

Livello di Clark	Distretto interessato
Livello I	Epidermide
Livello II	Derma papillare superficiale
Livello III	Derma papillare profondo
Livello IV	Derma reticolare
Livello V	Sottocute/Ipoderma

Tabella 1: Rappresentazione dei livelli di Clark

### 3.7.1.4 Ulcerazione

L'ulcerazione tumorale non è inclusa come parametro nel sistema AJCC ma la sua presenza è comunque considerata come una variabile prognostica impattante (156). Se presente, modifica di un livello il parametro T (es. lo stadio pT diventa T1a, il T1a diventa T1b ecc).

### 3.7.1.5 Indice mitotico

L'indice mitotico è un parametro che viene valutato nella componente invasiva del tumore a partire dall'area con maggiore attività mitotica ed estendendola ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm<sup>3</sup>. I criteri che l'indice mitotico deve rispettare per avere un significato di malignità sono: presenza di mitosi elevate o

di mitosi a livello del bordo della porzione dermica della lesione. Il rispetto di questi due criteri non è tuttavia specifico di malignità.

#### *3.7.1.6 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)*

È un parametro associato statisticamente ad una prognosi favorevole: l'assenza di TILs infatti implica che non ci siano linfociti a circondare ed interrompere l'avanzamento delle cellule tumorali nell'invasione tumorale.

Nel referto anatomopatologico si potrà avere una delle seguenti situazioni:

- TILS NON IDENTIFICATO O ASSENTE: assenza di linfociti o presenza di questi ma non infiltrati nel tumore.
- TILS NON BRISK: PRESENZA DI INFILTRATO LINFOCITARIO FOCALE ALL'INTERNO DEL MELANOMA O ALLA BASE DEL TUMORE MA NON SU TUTTA LA LUNGHEZZA DELLA LESIONE.
- TILS BRISK: PRESENZA DI INFILTRATO LINFOCITARIO DIFFUSO IN TUTTO IL MELANOMA O IN TUTTA LA LUNGHEZZA DELLA BASE DELLA LESIONE

#### *3.7.1.7 Regressione*

La regressione è un processo nel quale le cellule tumorali vengono sostituite con elementi fibrotici, elementi di infiammazione linfocitica o teleangectasie, determinando però una erronea stadiazione del tumore stesso.

La presenza di questo processo sembra comunque essere un elemento protettivo nei confronti dello sviluppo di metastasi a livello linfonodale, tuttavia non vi è ancora una conferma certa di ciò (157).

#### *3.7.1.8 Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare*

La microsatellitosi consiste nella presenza di metastasi cutanee e/o sottocutanee microscopiche nei pressi del melanoma primario.

La presenza di questo elemento, secondo l'AJCC, implica uno stadio clinico III ed una prognosi peggiore.

L'invasione linfovaskolare consiste invece nella presenza di un'invasione tumorale a livello linfatico o vascolare e pare essere inoltre associata ad una maggior probabilità di sviluppare recidiva o metastasi (158).

### 3.8 STADIAZIONE TNM

Il melanoma, come molte altre neoplasie, viene stadiato utilizzando la classificazione TNM, in riferimento all'ultima edizione (8°) della stadiazione stilata dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

#### 3.8.1 CRITERIO T

Il criterio T descrive quelle che sono le dimensioni del tumore primitivo. Tx indica uno spessore di Breslow ed un'ulcerazione non valutabili. T0 indica la non evidenza di tumore primario. Tis indica un melanoma in situ, ovvero un tumore che non ha ancora oltrepassato lo strato granuloso e che è di conseguenza ancora confinato negli strati più superficiali della pelle. T1, T2, T3 e T4 indicano invece un melanoma di tipo invasivo con gradi di malignità che aumentano all'aumentare dello spessore di Breslow e alla presenza o meno di ulcerazione.

Tumore primitivo (T)	Spessore di Breslow	Ulcerazione
<b>Tx</b>	/	/
<b>T0</b>	/	/
<b>Tis</b>	/	/
<b>T1</b>	≤1.0 mm	Non specificato
<b>T1a</b>	<0.8 mm	Assente
<b>T1b</b>	0.8 - 1.0 mm ≤1.0 mm	Assente Presente
<b>T2</b>	1.1 - 2.0 mm	Non specificato
<b>T2a</b>	1.1 - 2.0 mm	Assente

<b>T2b</b>	1.1 - 2.0 mm	Presente
<b>T3</b>	2.1 - 4.0 mm	Non specificato
<b>T3a</b>	2.1 - 4.0 mm	Assente
<b>T3b</b>	2.1 - 4.0 mm	Presente
<b>T4</b>	>4.0 mm	Non specificato
<b>T4a</b>	>4.0 mm	Assente
<b>T4b</b>	>4.0 mm	Presente

*Tabella 2: Rappresentazione del parametro T in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC*

### 3.8.2 CRITERIO N

Il criterio N indica il coinvolgimento o meno dei linfonodi. Nx indica l'impossibilità di valutare un coinvolgimento dei linfonodi regionali. N0 indica l'assenza di diffusione ai linfonodi regionali. N1, N2 ed N3 indicano la presenza di una invasione linfonodale regionale da parte del tumore con gradi variabili a seconda del numero di linfonodi invasi, della presenza di rilevabilità clinica e di microsatellitosi (MSI).

Linfonodi (N)	Numero di linfonodi positivi	Rilevabilità clinica / MSI
<b>Nx</b>	/	/
<b>N0</b>	0	No
<b>N1</b>	1	Non specificato
<b>N1a</b>	1	Clinicamente occulto, no MSI
<b>N1b</b>	1	Clinicamente rilevabile, no MSI
<b>N1c</b>	0	MSI
<b>N2</b>	2-3	Non specificato
<b>N2a</b>	2-3	Clinicamente occulti, no MSI
<b>N2b</b>	2-3	≥1 clinicamente rilevabile, no MSI
<b>N2c</b>	1	MSI

<b>N3</b>	>3	Non specificato
<b>N3a</b>	>3	Clinicamente occulti, no MSI
<b>N3b</b>	>3	≥1 clinicamente rilevabile, no MSI
<b>N3c</b>	>1	MSI

*Tabella 3: Rappresentazione del parametro N in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC*

### 3.8.3 CRITERIO M

Il criterio M indica la presenza o meno di metastasi a distanza. M0 indica l'assenza di metastasi. Da M1 in poi significa che sono presenti metastasi e si hanno ulteriori suddivisioni (M1a, b, c e d) a seconda dei tipi di organi coinvolti. Le varie suddivisioni sono a loro volta classificate sulla base del valore sierico di LDH: 0 indica valori normali mentre 1 indica valori elevati.

<b>Metastasi (M)</b>	<b>Metastasi a distanza</b>	<b>LDH</b>
<b>M0</b>	No	/
<b>M1</b>	Si	/
<b>M1a</b>	Cute o sottocute o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
<b>M1a (0)</b>		Normale
<b>M1a (1)</b>		Elevato
<b>M1b</b>	Polmoni	Non valutato o non specificato
<b>M1b (0)</b>		Normale
<b>M1b (1)</b>		Elevato
<b>M1c</b>	Tutte le altre sedi viscerali	Non valutato o non specificato
<b>M1c (0)</b>		Normale
<b>M1c (1)</b>		Elevato
<b>M1d</b>	SNC	Non valutato o non specificato

<b>M1d (0)</b>	Normale
<b>M1d (1)</b>	Elevato

Tabella 4: Rappresentazione del parametro M in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC

### 3.8.4 STADIAZIONE

Sulla base dei criteri del TNM la stadiazione può essere suddivisa clinica o patologica. La stadiazione comprende una valutazione di tipo clinico/radiologico delle metastasi regionali e a distanza solo dopo aver effettuato una escissione completa del tumore primario. La stadiazione patologica, invece, comprende informazioni di natura patologica dei linfonodi regionali dopo aver effettuato una biopsia parziale o una linfadenectomia completa; i pazienti patologici classificati negli stadi 0 e IA sono gli unici per i quali non è necessaria una valutazione patologica dei linfonodi.

STADIAZIONE CLINICA				STADIAZIONE PATOLOGICA			
<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Stadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadio IA</b>	T1a	N0	M0	<b>Stadio IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stadio IB</b>	T1b	..	..	<b>Stadio IB</b>	T1b	..	..
	T2a	..	..		T2a	..	..
<b>Stadio IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>Stadio IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	..	..		T3a	..	..
<b>Stadio IIB</b>	T3b	..	..	<b>Stadio IIB</b>	T3b	..	..
	T4a	..	..		T4a	..	..
<b>Stadio IIC</b>	T4b	..	..	<b>Stadio IIC</b>	T4b	..	..
<b>Stadio III</b>	Any T	≥ N1	M0	<b>Stadio IIIA</b>	T1-2a	N1a	M0
	..	..	..		T1-2a	N2a	..
	..	..	..	<b>Stadio IIIB</b>	T0	N1b-c	..
	..	..	..		T1-2a	N1b-c	..

	..	..	..		T1-2a	N2b	..
	..	..	..		T2b-3a	N1a-2b	..
	..	..	..	<b>Stadio IIIC</b>	T0	N2b-c	..
	..	..	..		T0	N3b-c	..
	..	..	..		T1a-T3a	N2c-3c	..
	..	..	..		T3b-T4a	Any N	..
	..	..	..		T4b	N1a-2c	..
	..	..	..		<b>Stadio IIID</b>	T4b	N3a-c
<b>Stadio IV</b>	Any T	Any N	M1	<b>Stadio IV</b>	Any T	Any N	M1

*Tabella 5: Rappresentazione dello stadio TNM clinico e patologico in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC*

## 3.9 TERAPIA

### 3.9.1 TERAPIA CHIRURGICA

Successivamente alla diagnosi di melanoma, il paziente effettua un allargamento della cicatrice chirurgica con margini più o meno ampi, in dipendenza dello spessore di Breslow del tumore precedentemente escisso. Nel momento in cui l'allargamento possa determinare una grave alterazione estetica o funzionale del paziente (es. melanoma sul volto), si può valutare la possibilità di effettuare un'escissione con dei margini meno estesi solo se il paziente accetta di eseguire un follow-up post-chirurgico molto controllato.

La terapia chirurgica determina un netto miglioramento prognostico del paziente nel momento in cui viene utilizzata per il trattamento del melanoma primitivo e delle eventuali metastasi (159,160).

Una volta effettuato l'allargamento dei margini chirurgici, alcuni melanomi in stadio IB e tutti i melanomi dallo stadio IIA in su necessitano di un ulteriore accertamento tramite la biopsia del linfonodo sentinella (BLS): questa tecnica

consiste nel valutare il coinvolgimento o meno linfonodale da parte del tumore al fine di individuare con maggiori possibilità i pazienti con linfonodi metastatici candidati poi a dissezione linfonodale completa. La BLS non viene effettuata in quei pazienti che già presentano metastasi a distanza o linfonodi regionali clinicamente visibili (N positivo) (161).

Spessore di Breslow (in mm)	Ampliamento margini (in cm)
Melanoma in situ (Tis N0 M0)	0.5
≤ 2 mm (T1-T2 N0 M0)	1
>2 mm (T3-T4 N0 M0)	2

*Tabella 6: Ampiezza margini di ampliamento in base allo spessore di Breslow*

### 3.9.2 RADIOTERAPIA

Il melanoma maligno è un tumore moderatamente radio-sensibile (162), motivo per cui la radioterapia trova una finestra di utilizzo nei confronti di questa patologia, soprattutto come trattamento di tipo palliativo nei pazienti di stadio IV oppure in quelli che presentano lesioni ossee sintomatiche o metastasi cerebrali multiple, senza però poter determinare una modifica della sopravvivenza globale del paziente stesso (163).

Oltre alla radioterapia standard è possibile valutare anche l'utilizzo della radioterapia stereotassica (SRT) e della radiochirurgia (SRS), nuove tecniche radioterapiche ugualmente valide e fortemente consigliate in quei pazienti che presentano metastasi cerebrali singole (164).

La radioterapia può essere utilizzata anche per aumentare il controllo locale di determinate localizzazioni secondarie non rimovibili chirurgicamente: linfonodi addominali, pelvici o mediastinici possono infatti provocare dolori da compressione, lesioni cutanee ulcerate o sanguinamenti.

### 3.9.3 IMMUNOTERAPIA

I farmaci maggiormente utilizzati sono Ipilimumab, Nivolumab e Pembrolizumab. Il primo è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina CTLA4 (proteina T linfocita associata citotossica 4), localizzata sulla superficie dei linfociti T attivati (165,166). Normalmente CTLA4 si lega al ligando B7 determinando un'inibizione dei linfociti stessi: Ipilimumab si lega al posto di B7 rendendo i linfociti attivi nei confronti del tumore.

Pembrolizumab e Nivolumab sono invece due farmaci più recenti e consistono in anticorpi contro PD-1 (recettore 1 di morte programmata) che aumentano la risposta dei linfociti T nei confronti del tumore (167–175).

Spesso si preferisce utilizzare gli anticorpi anti- CTLA4 e anti- PD1 in combinazione perché si è visto un significativo aumento in termini di risposte obiettive, tuttavia questa combinazione determina un aumentato rischio di tossicità con conseguente interruzione precoce del trattamento stesso.

### 3.9.4 CHEMIOTERAPIA

Il melanoma è un tumore che risponde poco al trattamento con chemioterapici. Quelli che hanno comunque dimostrato una minima possibilità di utilizzo sono dacarbazina, fotemustina e temozolomide (hanno un'efficacia simile) (176–178). Questi farmaci vengono di solito utilizzati in monoterapia perché la polichemioterapia (179) o l'aggiunta di ulteriori farmaci (es. tamoxifene (180), INFα e IL-2(181,182)) non hanno dimostrato un miglioramento della loro efficacia.

Ad oggi la chemioterapia viene prevalentemente indicata successivamente al trattamento con terapia target o immunoterapia, oppure nelle condizioni in cui queste due terapie risultino essere controindicate o inefficaci.

### 3.9.5 TARGET THERAPY

La terapia molecolare mirata comprende l'utilizzo di farmaci (Vemurafenib, Dabrafenib ed Encorafenib) che sfruttano specifiche caratteristiche di un tumore per rallentarne o inibirne la crescita. L'aver identificato la mutazione del gene

BRAF nel 2002(183) ha spalancato le porte ad una maggior conoscenza e comprensione di alcuni meccanismi oncogenetici alla base dei tumori, portando allo sviluppo di terapie mirate innovative nei confronti del melanoma stesso. La mutazione di BRAF è infatti presente in circa il 50% dei melanomi diagnosticati annualmente, rinforzando ancora di più la necessità di sviluppare delle terapie così mirate soprattutto quando si tratta di una mutazione così ricorrente.

Nei pazienti che presentano la mutazione di BRAF, il trattamento con Vemurafenib o Dabrafenib hanno dimostrato un maggior tasso di risposta ed un aumentato vantaggio (in termini di sopravvivenza) rispetto al trattamento con dacarbazina (184,185).

Inoltre, per aumentare l'efficacia di questi farmaci è possibile associarli ad inibitori degli enzimi MEK 1 e 2 (Trametinib, Cobimetinib e Binimetinib), dimostrandosi molto più efficace questa terapia combinata rispetto all'utilizzo del singolo BRAF inibitore (186,187)

Le combinazioni che hanno ad oggi dimostrato di essere le più vantaggiose, in termini di efficacia, sono quelle di Dabrafenib combinato con Trametinib(188-190), Vemurafenib con Cobimetinib(191) ed Encorafenib con Binimetinib(192).

### 3.9.6 FOLLOW UP

Lo scopo del follow-up è quello di diagnosticare in maniera precoce un eventuale recidiva di melanoma o lo sviluppo di un nuovo melanoma primario. È di conseguenza fondamentale informare ed educare il paziente all'attuare uno stile di vita adeguato (utilizzare creme solari ed evitare lettini o lampade abbronzanti) senza dimenticarsi di seguirlo nei primi 5 anni dalla diagnosi del tumore (questo è infatti il periodo più pericoloso per la ricomparsa di malattia).

La frequenza con la quale vada eseguito il follow-up dipende dalla stadiazione della patologia.

<b>Stadio di malattia</b>	<b>Follow-up clinico</b>	<b>Follow-up strumentale</b>
<u>Melanoma in situ</u>	- Annuale; - Semestrale in caso di pz con nevi melanociti multipli o atipici.	/
<u>Stadio IA</u>	- Ogni 6-12 mesi per i primi 5 anni; - Annuale dal 5° anno.	- per i primi 5 anni solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico.
<u>Stadio IB-IIA</u>	- Semestrale per 5 anni; - Annuale dal 5° anno.	Per i primi 5 anni: - Ecografia addominale annuale; - Ecografia linfonodi regionali e area pericatrizziale semestrale.
<u>Stadio IIB</u>	- Semestrale per i primi 5 anni; - Annuale dal 5° anno.	Per i primi 5 anni: - TAC torace annuale; - Ecografia linfonodi regionali e area pericatrizziale semestrale.
<u>Stadio IIC-III</u>	- Ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni; - Semestrale dal 3° al 5° anno; - Annuale dal 5° anno.	- TAC o PET/TAC ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno; - Ecografia linfonodi regionali e area pericatrizziale ad ogni controllo clinico; - Eventuale ecografia epatica
<u>Stadio III inoperabile o IV</u>	- Ogni 3 mesi per i primi 2 anni; - Semestrale dal 3° al 5° anno; - Annualmente dal 5° anno.	- TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi

## 4 SCOPO DELLO STUDIO

---

L'immunoterapia-IT (detta anche terapia biologica o bioterapia) serve a potenziare l'azione del sistema immunitario contro la malattia attraverso la somministrazione di farmaci detti anticorpi monoclonali. Al giorno d'oggi, una delle principali innovazioni nel trattamento del melanoma viene dalla maggiore comprensione dei meccanismi per il riconoscimento dei tumori maligni da parte del sistema immunitario. In pratica, il sistema immunitario agisce in maniera articolata: alcuni dei suoi componenti stimolano la risposta immunitaria, altri regolano la velocità e la potenza del sistema immunitario, e altri infine guidano la risposta immunitaria orientandola selettivamente contro le cellule tumorali. Uno degli elementi coinvolti nella regolazione della velocità di risposta del sistema immunitario è rappresentato dalle proteine CTLA-4 e PD1/PD-L1. Il PD1 è un recettore (il suo ligando è principalmente il PD-L1) che è presente direttamente sulle cellule tumorali e costituisce un potente regolatore della risposta del sistema immunitario. Normalmente tale azione è necessaria per evitare che una reazione eccessiva del sistema immunitario finisca con il danneggiare l'organismo. Il melanoma è in grado di utilizzare questo 'regolatore' per non essere riconosciuto e aggredito dal sistema immunitario. La terapia con farmaci diretti contro queste proteine consente di rimuovere il freno in modo che il sistema immunitario possa riconoscere il tumore e svolgere la sua azione di difesa 'a pieno regime'. Inoltre, i farmaci immunoterapici si sono dimostrati molto efficaci nel favorire la cronicizzazione della malattia, vale a dire che il paziente continua a tenere sotto controllo la malattia a lungo, a volte, convivendo anche con le metastasi, con conseguente significativo prolungamento della sopravvivenza. L'immunoterapia del melanoma viene somministrata per endovena e si basa attualmente sui seguenti farmaci: ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab. La Target Therapy-TT (detta anche terapia a bersaglio molecolare) ha come meccanismo di azione la capacità di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule

tumorali. Per questo motivo sono definite anche terapie 'mirata'. La TT può essere utilizzata soltanto se nelle cellule tumorali (incluse quelle presenti nel sangue o in altri campioni biologici prelevati dal paziente) sono presenti degli specifici bersagli molecolari collegati allo stato mutazionale del tumore. In sostanza, la terapia a bersaglio molecolare consente un trattamento specifico e selettivo mirato a correggere la mutazione genetica che è causa della malattia attraverso l'inibizione o la stimolazione del bersaglio molecolare tipicamente alterato in quella determinata malattia. Individuare la mutazione genetica alla base della malattia è fondamentale perché ogni mutazione predispone alla risposta a una terapia specifica. Nello sviluppo del melanoma sono coinvolte più mutazioni genetiche, le più frequenti e le più importanti sono quelle a carico del gene BRAF, che si riscontrano in circa la metà dei casi di melanoma. Questi pazienti possono beneficiare della terapia a bersaglio molecolare. Attualmente, tre combinazioni di farmaci (vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/ trametinib, encorafenib/binimetinib) sono disponibili in Italia, somministrati insieme per "inattivare" in maniera più efficace e prolungata la proteina mutata del gene BRAF. È stato infatti dimostrato che l'associazione di farmaci inibitori del gene BRAF con quelli inibitori del gene MEK è ampiamente superiore alla terapia con il solo BRAF-inibitore in termini di controllo di malattia e di minor numero di effetti collaterali cutanei. L'utilizzo combinato di questi farmaci sembra ritardare lo sviluppo di resistenza alle terapie molecolari nelle cellule tumorali e causare minori effetti collaterali nei pazienti. Lo scopo del nostro studio è di valutare in soggetti precedentemente trattati con IT o TT, il possibile ruolo antitumorale dei due trattamenti medici sullo sviluppo di nuovi melanomi cutanei primitivi (CM).

Alla luce dei meccanismi d'azione dei due trattamenti risulta affascinante osservare a lungo termine il possibile ruolo protettivo della IT rispetto alla TT e viceversa.

## 5 MATERIALI E METODI

---

### 5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Questo è uno studio retrospettivo monocentrico che comprende i pazienti che dal 2013 al 2018 hanno ricevuto un trattamento di IT/TT per melanoma presso l'unità di Oncologia del Melanoma dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV). Sono stati inclusi nello studio, i pazienti di età > 18 anni, che hanno fornito il consenso informato per la raccolta ed il trattamento dei loro dati per finalità scientifiche. I partecipanti allo studio hanno ricevuto notifica dal comitato etico per la sperimentazione clinica (CESC IOV). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno ricevuto in forma combinata IT e TT (terapia COMBO), i pazienti con diagnosi di Melanoma non-cutaneo (oculare e mucoso), i pazienti trattati con IT/TT per neoplasie diverse dal melanoma (mammella, polmone, colon, cerebrale).

### 5.2 DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La diagnosi di melanoma cutaneo (MC) si fonda sul riscontro istopatologico e sulla valutazione immunoistochimica della biopsia cutanea. La chirurgia prevede l'escissione ampia (EA) della lesione primitiva, la biopsia del linfonodo sentinella (BLS) e/o la dissezione completa dei linfonodi regionali (LA). I pazienti con MC risultati positivi alla BLS sono stati sottoposti a LA. La BLS è stata eseguita nei pazienti con linfonodi clinicamente negativi a partire dal 1999.

L'Immunoterapia e la Target Therapy vengono somministrate ai pazienti metastatici e nell'ambito di un percorso terapeutico adiuvante.

Il follow-up clinico standard prevede un controllo ogni 6 mesi per i primi 5 anni e un controllo annuale dal sesto anno in poi. All'interno di questo

### 5.3 RACCOLTA DEI DATI

Tutti i dati sono stati estratti da un database locale organizzato appositamente, in cui sono presenti tutti i pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo invasivo che

dal 2013 al 2018 hanno ricevuto un trattamento di IT o TT. I dati includevano informazioni demografiche, la stadiazione clinica del tumore e la tipologia di trattamento.

Le informazioni riguardanti il tumore comprendono lo spessore di Breslow, lo stadio, la sede di presentazione, il numero di mitosi per mm<sup>2</sup>, livello di Clark e la presenza o meno di invasione linfovaskolare e di infiltrato linfocitario (TIL).

I dati del follow up sono stati ricavati dagli esiti delle visite, estrapolati dalle cartelle cliniche in formato elettronico di ciascun paziente.

## 5.4 ANALISI STATISTICA

I dati numerici sono stati espressi come mediana (IQR), mentre I dati categorici sono stati espressi come frequenza assoluta e relativa (percentuale). Il rischio cumulativo per nuovo CM è stato calcolato l'estimatore di Nelson-Aalen, il p-value della differenza è dato dal Log-rank test. L'analisi statistica è stata effettuata con il software R 4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

# 6 RISULTATI

---

La nostra analisi preliminare ha compreso 564 pazienti che hanno ricevuto IT e TT per melanoma cutaneo tra il 2013 e il 2018 presso l'Oncologia del Melanoma dello IOV di Padova.

## 6.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

L'analisi definitiva ha incluso 399 pazienti in quanto 165 pazienti sono stati esclusi poiché non rispettavano i criteri di inclusione dello studio.

Dei 399 pazienti 252 sono maschi, pari al 63,15%, mentre 147 sono femmine pari

al 36.85%. Il campione presenta una età mediana di 63 anni (26-88). Nel follow-up 16 pazienti (4,01%) hanno sviluppato un nuovo melanoma primitivo dopo l'inizio di IT o TT, di questi 9 pazienti erano maschi (56,25%), mentre 7 pazienti erano femmine pari al 43,75% (v. Tabella 8).

Variabili	No (%)		Total (n= 399)	P value
	New CM			
	No (n= 383)	Yes (n=16)		
Age, mean (SD), y	61.12	61	61.12	.08 <sup>a</sup>
Sex				
Female	140	7(43.75)	147 (36.85)	.70 <sup>b</sup>
Male	243	9(56.25)	252 (63.15)	

**Tabella 8:** Caratteristiche demografiche dei pazienti trattati con IT o TT per Melanoma.

<sup>a</sup> P value based on t test.

<sup>b</sup> P value based on  $\chi^2$  statistic.

## 6.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E PATOLOGICHE

Tutti i pazienti che hanno sviluppato un nuovo CM si presentavano all'inizio del trattamento prevalentemente in stadio III-IV (2 IIIA, 6 IIIB, 1 IIIC, 1 IIID, 6 IV). La sede prevalente di nuova diagnosi risulta essere il tronco (56,25%) seguito dall'arto inferiore (25%), l'arto superiore (12,5%) e il capo-collo (12,5%) sono le sedi meno frequenti (v. Tabella 9).

## 6.3 TRATTAMENTO

Valutando la intera casistica, la IT è stata somministrata con una maggiore frequenza (n=222 pazienti, 55,6%) rispetto alla TT (n=177, 44,4%). Considerando i 16 pazienti che hanno sviluppato un nuovo CM, 6 pazienti (37,5%) hanno ricevuto IT, mentre 10 pazienti (62,5%) hanno ricevuto la TT. Solo due pazienti hanno ricevuto trattamenti medici (Interferone e Temozolamide) prima della somministrazione di IT/TT, mentre 8 pazienti hanno ricevuto trattamenti medici (Terapia di supporto, Interferone, Temozolamide, Radioterapia, Chemioterapia) dopo la somministrazione di IT /TT) (v. Tabella 9).

Paziente No.	Stadio Clinico del paziente	CMs dopo start IT/TT	IT	TT	IT/TT prima DGN di un nuovo CM	Intervento start IT/TT e DGN di un	Sede(Breslow in mm) del nuovo CM DGN dopo IT/TT start	Durata dalla prima all'ultima dose IT/TT (giorni)	Altri trattamenti per melanoma metastatico o prima di IT/TT start	Altri trattamenti per melanoma metastatico dopo di IT/TT start	Intervallo da IT/TT start fino all'ultimo follow-up o morte	Status
1	IV	2	yes		Ipilimumab	3445	TRONCO(MIS) CAPO-COLLO (2MIS)	686	NO	supporto	3676	NED
2	IV	1		yes	Dabrafenib	1393	TRONCO (0,55mm)	145	NO	INF+TMZ	3641	AWD
3	IIIB	2		yes	Dabrafenib	626	TRONCO (0,45mm) AI (MIS)	180	NO	RT	966	DOD
4	IIIA	1		yes	Vemurafenib	121	AI (0,29mm)	336	NO	NO	3032	NED
5	IIIB	1		yes	Vemurafenib	124	TRONCO (0,7mm)	306	NO	NO	2692	NED
6	IIIB	5		yes	Dabrafenib	700	AI (0,68mm); TRONCO (0,48mm); TRONCO(2 MIS) AS (MIS)	312	NO	supporto	3531	NED
7	IV	1		yes	Binimetinib	1286	TRONCO (0,47mm)	308	NO	supporto	3181	NED
8	IIIB	1		yes	Trametinib	748	AI (0,5mm)	312	NO	NO	1487	AWD
9	IV	1	yes		Nivolumab	844	TRONCO (4,8mm)	680	NO	NO	2122	DOD
10	IIIA	2		yes	Vemurafenib	579	TRONCO (MIS) AS (MIS)	364	NO	NO	3092	AWD
11	IV	1		yes	Vemurafenib	113	AS (0,25mm)	242	NO	RT+CT	602	AWD
12	IV	1	yes		Nivolumab	568	CAPO-COLLO (5,7mm)	84	TMZ	RT+supporto	977	DOD
13	IIIC	1		yes	Dabrafenib	2863	AI (2,27mm)	308	NO	TMZ	3368	NED
14	IIID	1	yes		Ipilimumab	811	TRONCO (0,5mm)	386	NO	NO	1938	AWD
15	IIIB	2	yes		Pembrolizumab	1000	AS (MIS) CAPO-COLLO (11,5mm)	643	NO	NO	1965	DOD
16	IIIB	2	yes		Pembrolizumab	1548	TRONCO (0,55mm) TRONCO (0,30mm)	766	INF	NO	1701	DOD

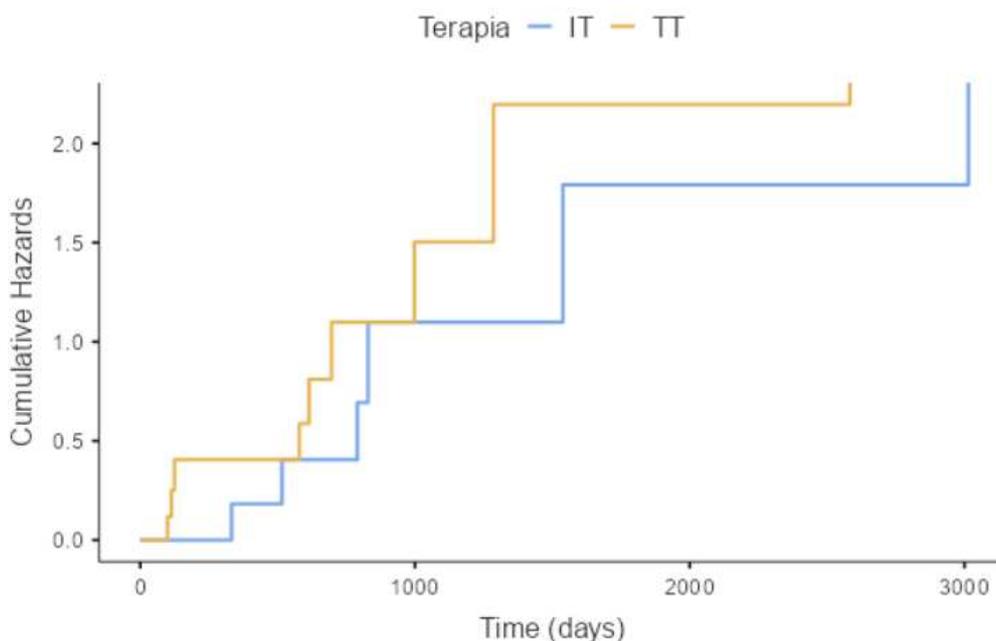
Tabella 9: Caratteristiche dei pazienti con nuovo melanoma cutaneo dopo trattamento con IT o TT.

## 6.4 SOPRAVVIVENZA

La mediana della durata temporale tra la prima somministrazione di IT/TT e l'ultimo follow-up clinico o morte del paziente è pari a 12,5 mesi. Un totale di 242 pazienti sono stati controllati periodicamente con visite ambulatoriali dermatologiche dopo l'inizio delle terapie. Al momento dell'ultimo follow-up o contatto, il 45,6% (n = 182) dei pazienti era vivo e il 54,4% (n = 143) era deceduto. Per quanto riguarda i pazienti che hanno sviluppato un nuovo CM, il 37,5% (n=6) sono vivi e senza evidenza di malattia (NED), il 31,25% (n=5) sono vivi con malattia (AWD), mentre i pazienti deceduti per malattia sono il 31,25% (n=5). (v. Tabella 9).

Non ci sono state differenze di età, sesso, tra i pazienti che hanno e non hanno sviluppato un nuovo CM (v. Tabella 8). La comparsa di un nuovo CM avviene dopo una mediana di 780 giorni (113-3445) dall'inizio del trattamento (IT/TT). La mediana della durata dalla prima all'ultima dose di trattamento è pari a 312 giorni. Due melanomi erano *in situ* (12,5%) e 14 (87,5%) erano invasivi. I melanomi invasivi presentavano una mediana di 0,55 mm Breslow (0,25-11,5). La diagnosi di un nuovo CM nel 60% dei pazienti avviene da parte di un medico e nel 40% durante

le visite di screening. I trattamenti sistemici che i pazienti hanno ricevuto prima e dopo l'inizio delle terapie sono descritti in maniera dettagliata (v. Tabella 9).



*Figura 5: rischio cumulativo di nuovo CM post trattamento con IT/TT per melanoma metastatico.*

Il tasso di incidenza complessivo (tasso grezzo) di nuovi CM è del 4%, il tasso di incidenza di nuovi CM per i pazienti trattati con IT è 1,5 % (n=6) mentre per i pazienti trattati con TT è 2,5% (n=10). Il Rischio cumulativo causa-specifico (RC) di nuovo CM (v. Figura 5) mostra un tasso di incidenza pressoché costante con una tendenza maggiore per la TT. I rischi cumulativi causa-specifici a 2 anni di nuovo CM erano per entrambi i trattamenti del 4,5%, a 5 anni il rischio cumulativo è nettamente più elevato attestandosi al 16% per la IT e 22% per la TT.

## 7 DISCUSSIONE

---

Nella nostra coorte di 399 pazienti con melanoma metastatico trattati in monoterapia con IT/TT, l'incidenza complessiva di nuovi CM è del 4%, il tasso di incidenza di nuovi CM per i pazienti trattati con IT è 1,5 % mentre per i pazienti

trattati con TT è 2,5%. Nella regione del Veneto costituita prevalentemente da soggetti di razza caucasica l'incidenza è di 1545 casi l'anno per 100.000 abitanti (66). Pochi studi in letteratura hanno valutato l'effetto dei trattamenti innovativi sullo sviluppo di un nuovo melanoma primario: di questi i più rilevanti (193-195) sono caratterizzati da una casistica più ampia rispetto alla nostra, da una durata di follow-up paragonabile, ma si limitano alla valutazione della sola IT, mentre il nostro studio in maniera originale ha analizzato anche la quota di pazienti trattati con TT. Il nostro RC a due anni è pari a 4,5% e risulta paragonabile a quello di uno studio greco (194) con un campione maggiore del nostro (n=977) con un RC pari a 4,7%. Invece lo studio americano (193) con il campione più ampio (n=3310) ha un RC pari al 3,4% mentre quello americano più recente (195) con un campione più limitato (n=2251) ha un RC è pari al 1,9%. I nostri dati trovano conferma in quelli della letteratura e confrontati con quelli storici supportano la natura "protettiva" della IT sullo sviluppo di un nuovo CM. I limiti del nostro studio sono legati alla numerosità del campione e al suo disegno retrospettivo che non ci permette di ricostruire per il 40% dei nostri pazienti natura e sede dello screening dermatologico mentre il 60 % dei nostri pazienti ha visto un dermatologo per una visita ambulatoriale di qualsiasi motivo, incluso un evento avverso cutaneo correlato alla IT/TT. Infine per quel che concerne il ruolo della TT va valutato l'eventuale bias legato all'uso del Vemurafenib in un sottogruppo di pazienti trattati con TT, che potrebbe averli predisposti allo sviluppo di nuovi CM (196).

## 8 CONCLUSIONI

---

I pazienti con melanoma metastatico trattati con IT e TT rimangono a rischio di sviluppo di nuovi CM. Studi prospettici con campioni più ampi e un follow-up più lungo sono necessari per valutare meglio i fattori di rischio per lo sviluppo di nuovi CM in seguito al trattamento con questi farmaci innovativi. Il ruolo dello screening

dermatologico nei pazienti che rispondono alla terapia pertanto assume anche in questo contesto un ruolo centrale e non revocabile.

### **Bibliografia**

1. Lerner, A. B. & McGuire, J. S. Melanocyte-Stimulating Hormone and Adrenocorticotrophic Hormone. *New England Journal of Medicine* **270**, 539–546 (1964).

2. Abdel-Malek, Z., Suzuki, I., Tada, A., Im, S. & Akcali, C. The melanocortin-1 receptor and human pigmentation. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 885 117–133 (New York Academy of Sciences, 1999).
3. Abdel-Malek, Z. et al. Mitogenic and melanogenic stimulation of normal human melanocytes by melanotropic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**, 1789–1793 (1995).
4. Tsatmali, M., Ancans, J. & Thody, A. J. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* vol. 50 125–133 Preprint at <https://doi.org/10.1177/002215540205000201> (2002).
5. Neves, J. M., Duarte, B. & Paiva Lopes, M. J. Pediatric Melanoma: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology* **78**, 107–114 (2020).
6. Watson, M., Geller, A. C., Tucker, M. A., Guy, G. P. & Weinstock, M. A. Melanoma burden and recent trends among non-Hispanic whites aged 15–49 years, United States. *Prev Med (Baltim)* **91**, 294–298 (2016).
7. Ballantine, K. R. et al. Small Numbers, Big Challenges: Adolescent and Young Adult Cancer Incidence and Survival in New Zealand. *J Adolesc Young Adult Oncol* **6**, 277–285 (2017).
8. Garbe, C. & Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* **27**, 3–9 (2009).
9. Surveillance, E. and E. R. (SEER). Program Cancer Statistics Review, 1975–2013. National Cancer Institute [Internet] Nov, 2015. SEER data submission [cited posted to the SEER web site, 2016 Apr]. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/).
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F & et al. Cancer incidence and mortality Worldwide. *GloBoCaN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC*

CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: international agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

11. Dzwierzynski, W. W. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg* **48**, 543–550 (2021).

12. Howlader, N., Noone, AM., Krapcho, M. & et al. Cancer Statistics Review, 1975-2014 - SEER Statistics. SEER Cancer Statistics Review - Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2011.

13. Matthews, N. H., Li, W.-Q., Qureshi, A. A., Weinstock, M. A. & Cho, E. Epidemiology of Melanoma. in *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* 3–22 (Codon Publications, 2017). doi:10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017.ch1.

14. Forsea, A. M., del Marmol, V., de Vries, E., Bailey, E. E. & Geller, A. C. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol* **167**, 1124–30 (2012).

15. Elwood, J. M., Walter, S. D., Lee, J. A. H., Mo, T. & Green, A. E. S. Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the united states and canada. *Int J Epidemiol* **3**, 325–332 (1974).

16. Moan, J. & Dahlback, A. Ultraviolet Radiation and Skin Cancer: Epidemiological Data from Scandinavia. in *Environmental UV Photobiology* 255–293 (Springer US, 1993). doi:10.1007/978-1-4899-2406-3\_10.

17. World Health Organization. World Global solar UV index. An educational tool to reduce risks of skin cancer and cataract. Fact Sheet 271 (2002).

18. Baade, P., Meng, X., Youlden, D., Aitken, J. & Youl, P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990-2006. *Int J Cancer* **130**, 170–178 (2012).

19. Moan, J., Porojnicu, A. C. & Dahlback, A. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 624 104–116 Preprint at [https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-0-387-77574-6_9) (2008).
20. Eide, M. J. & Weinstock, M. A. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations - US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol* **141**, 477–481 (2005).
21. Eklund, G. & Malec, E. Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma: Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* **12**, 231–241 (1978).
22. Rodvall, Y., Wahlgren, C. F., Ullén, H. & Wiklund, K. Common melanocytic nevi in 7-year-old schoolchildren residing at different latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **16**, 122–127 (2007).
23. Cicarma, E., Juzeniene, A., Porojnicu, A. C., Bruland, Ø. S. & Moan, J. Latitude gradient for melanoma incidence by anatomic site and gender in Norway 1966-2007. *J Photochem Photobiol B* **101**, 174–178 (2010).
24. Grant, W. B. An ecologic study of cancer mortality rates in Spain with respect to indices of solar UVB irradiance and smoking. *Int J Cancer* **120**, 1123–1128 (2006).
25. Lee, J. A. H. Declining effect of latitude on melanoma mortality rates in the United States: A preliminary study. *Am J Epidemiol* **146**, 413–417 (1997).
26. Lindegård, B. Mortality and fatality of cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1982- 1986. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **44**, 495–501 (1990).
27. Moan, J., Porojnicu, A. C., Dahlback, A. & Setlow, R. B. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 668–673 (2008).

28. Haluza, D., Simic, S. & Moshhammer, H. Temporal and spatial melanoma trends in Austria: An ecological study. *Int J Environ Res Public Health* **11**, 734–748 (2014).
29. Gerbaud, L. et al. Epidemiological survey of melanoma in the Auvergne region (France): Is there an increased incidence in Auvergne? *Eur J Epidemiol* **18**, 331–335 (2003).
30. Krishnamurthy, S. The geography of non-ocular malignant melanoma in India: its association with latitude, ozone levels and UV light exposure. *Int J Cancer* **51**, 169–172 (1992).
31. Aceituno-Madera, P., Buendía-Eisman, A., Olmo, F. J., Jiménez-Moleón, J. J. & Serrano-Ortega, S. Melanoma, altitude, and UV-B radiation. *Actas Dermosifiliogr* **102**, 199–205 (2011).
32. Narayanan, D. L., Saladi, R. N. & Fox, J. L. Ultraviolet radiation and skin cancer. *International Journal of Dermatology* vol. 49 978–986 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x> (2010).
33. World Health Organization. Ultraviolet radiation and health [online]. Available from URL: [http://www.who.int/uv/uv\\_and\\_health/en/index.html](http://www.who.int/uv/uv_and_health/en/index.html). [Accessed 2009 September 14] (2009).
34. Moehrle, M. & Garbe, C. Does mountaineering increase the incidence of cutaneous melanoma? A hypothesis based on cancer registry data. *Dermatology* **199**, 201–203 (1999).
35. Anderson, W. F., Pfeiffer, R. M., Tucker, M. A. & Rosenberg, P. S. Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer* **115**, 4176–4185 (2009).
36. Bulliard, J. L., Cox, B. & Elwood, J. M. Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada. *Int J Cancer* **72**, 231–235 (1997).

37. Bulliard, J.-L. Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of Sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer* **85**, 627–632 (2000).
38. Lea, C. S. et al. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: A case-control study. *Am J Epidemiol* **165**, 505–513 (2007).
39. Karagas, M. R. et al. Pregnancy history and incidence of melanoma in women: A pooled analysis. *Cancer Causes and Control* **17**, 11–19 (2006).
40. Schmidt, A. N., Nanne, L. N., Boyd, A. S., King, L. E. & Ellis, D. L. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* **15**, 971-980 (2006).
41. Holly, E. A., Cress, R. D. & Ahn, D. K. Cutaneous melanoma in women III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* **141**, 943–950 (1995).
42. Koomen, E. R. et al. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: A population-based case-control study. *Annals of Oncology* **20**, 358–364 (2009).
43. Smith, M. A., Fine, J. A., Barnhill, R. L. & Berwick, M. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol* **27**, 751–757 (1998).
44. Rouhani, P., Hu, S. & Kirsner, R. S. Melanoma in hispanic and black Americans. *Cancer Control* vol. 15 248–253 Preprint at <https://doi.org/10.1177/107327480801500308> (2008).
45. Cormier, J. N. et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med* **166**, 1907–1914 (2006).
46. Culp, M. B. & Lunsford, N. B. Melanoma Among Non-Hispanic Black Americans. *Prev Chronic Dis* **16**, 180640 (2019).
47. Cress, R. D. & Holly, E. A. Incidence of Cutaneous Melanoma among Non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: An Analysis of California Cancer Registry Data, 1988-93. *Cancer Causes & Control* **8**, 246–252 (1997).

48. Adegbidi, H., Yedomon, H., Atadokpede, F., Balley-Pognon, M. C. & do Ango-Padonou, F. Skin cancers at the National University Hospital of Cotonou from 1985 to 2004. *Int J Dermatol* **46**, 26–29 (2007).
49. Brenner, M. & Hearing, V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology* vol. 84 539–549 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x> (2008).
50. Padovese, V. et al. Skin cancer risk assessment in dark skinned immigrants: the role of social determinants and ethnicity. *Ethn Health* **23**, 649–658 (2018).
51. Seleye-Fubara, D. & Etebu, E. N. Histological review of melanocarcinoma in Port Harcourt. *Niger J Clin Pract* **8**, 110–113 (2005).
52. Myles, Z. M. et al. Anatomic distribution of malignant melanoma on the non-Hispanic black patient, 1998-2007. *Arch Dermatol* **148**, 797–801 (2012).
53. Mahendraraj, K. et al. Malignant Melanoma in African-Americans. *Medicine (United States)* **96**, (2017).
54. Bradford, P. T., Goldstein, A. M., McMaster, M. L. & Tucker, M. A. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* **145**, 427–434 (2009).
55. Chang, Y. M. et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: A pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* **38**, 814–830 (2009).
56. Whiteman, D. C. et al. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 3172–3177 (2006).
57. Sneyd, M. J. & Cox, B. A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: The two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world. *BMC Cancer* **13**, (2013).
58. Garbe, C. & Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* **27**, 3–9 (2009).

59. Ward-Peterson, M. et al. Association between Race/Ethnicity and Survival of Melanoma Patients in the United States over 3 Decades. *Medicine (United States)* **95**, (2016).
60. Khosrotehrani, K. et al. Melanoma survival is superior in females across all tumour stages but is influenced by age. *Arch Dermatol Res* **307**, 731–740 (2015).
61. Whiteman, D. C., Green, A. C. & Olsen, C. M. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology* **136**, 1161–1171 (2016).
62. de Vries, E., Bray, F. I., Coebergh, J. W. W. & Parkin, D. M. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* **107**, 119–126 (2003).
63. Jemal, A., Devesa, S. S., Fears, T. R. & Hartge, P. Cancer surveillance series: Changing patterns of cutaneous malignant melanoma mortality rates among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* **92**, 811–818 (2000).
64. AIOM. I numeri del cancro in Italia [Cancer numbers in Italy]. Report AIOM-AIRTUM (2021).
65. AIOM. I numeri del cancro in Italia [Cancer numbers in Italy]. Report AIOM-AIRTUM (2020).
66. Registro Tumori Veneto. Statistiche [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php>.
67. Istituto Nazionale di Statistica [ISTAT]. Statistiche [Internet]. [cited 2022 Aug 10] Available from: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_CMORTE1\\_EV#](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_CMORTE1_EV#) .
68. Registro Tumori Veneto. Statistiche [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from:

[https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/sopravvivenza.php?sede=melano ma\\_cutaneo&codSede=C43-C43.9](https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/sopravvivenza.php?sede=melano ma_cutaneo&codSede=C43-C43.9).

69. Dennis, L. K. et al. Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does Age Matter? A Comprehensive Meta-Analysis. *Annals of Epidemiology* vol. 18 614–627 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.04.006> (2008).

70. Armstrong, B. K. & Kricger, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* **63**, 8–18 (2001).

71. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2022).

72. Radiation IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100D. Vol. 100. 2018.

73. el Ghissassi, F. et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *The lancet oncology* vol. 10 751–752 Preprint at [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70213-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70213-x) (2009).

74. Garland, C. F., Garland, F. C. & Gorham, E. D. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol* **13**, 395–404 (2003).

75. Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D. & Scolyer, R. A. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* vol. 144 500–522 Preprint at <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA> (2020).

76. Gallagher, R. P., Lee, T. K., Bajdik, C. D. & Borugian, M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* **29 Suppl 1**, 51–68 (2010).

77. Scolyer, R. A., Long, G. v. & Thompson, J. F. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma

patient care. *Molecular Oncology* vol. 5 124–136 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.03.002> (2011).

78. Harrison, S. L., Speare, R., Wronski, I. & MacLennan, R. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *The Lancet* **344**, 1529–1532 (1994).

79. Saraiya, M. et al. Preventing skin cancer: findings of the Task Force on Community Preventive Services On reducing Exposure to Ultraviolet Light. *MMWR Recomm Rep* **52**, 1–12 (2003).

80. Boniol, M., Autier, P., Boyle, P. & Gandini, S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* **345**, (2012).

81. Gandini, S. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* **41**, 28–44 (2005).

82. Markovic, S. N. et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. in *Mayo Clinic Proceedings* vol. 82 364–380 (Elsevier Ltd, 2007).

83. Tucker, M. A. & Goldstein, A. M. Melanoma etiology: Where are we? *Oncogene* vol. 22 3042–3052 Preprint at <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206444> (2003).

84. Armstrong, B. K. & Krickler, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* **63**, 8–18 (2001).

85. Hayward, N. K. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* vol. 22 3053–3062 Preprint at <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206445> (2003).

86. Kraehn, G. M., Schartl, M. & Peter, R. U. Human malignant melanoma. A genetic disease? *Cancer* **75**, 1228–1237 (1995).

87. Silva, J. H., de Sá, B. C., de Ávila, A. L. R., Landman, G. & Neto, J. P. D. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: Identification of populations at risk

for developing melanoma - review article. *Clinics* vol. 66 493–499 Preprint at <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000300023> (2011).

88. Raimondi, S. et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta- analysis. *Int J Cancer* **122**, 2753–2760 (2008).

89. Palmer, J. S. et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: Is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* **66**, 176–186 (2000).

90. Kennedy, C. et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *Journal of Investigative Dermatology* **117**, 294–300 (2001).

91. Meyle, K. D. & Guldberg, P. Genetic risk factors for melanoma. *Human Genetics* vol. 126 499–510 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0715-9> (2009).

92. Kefford, R. et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncology* vol. 3 653–654 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00894-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00894-X) (2002).

93. Goldstein, A. M. et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* **66**, 9818–9828 (2006).

94. Aitken, J. et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* **91**, 446–452 (1999).

95. Bruno, W. et al. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study. *J Am Acad Dermatol* **61**, 775–782 (2009).

96. Torre, G. della et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: Functional characterization of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* **85**, 836–844 (2001).

97. Bruno, W. et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol* **74**, 325–332 (2016).
98. Goldstein, A. M. et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* **66**, 9818–9828 (2006).
99. Millikan, R. C. et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and risk of multiple primary melanoma: The Genes Environment and Melanoma Study. *Carcinogenesis* **27**, 610–618 (2006).
100. Burbidge, T. E. et al. Association of Indoor Tanning Exposure with Age at Melanoma Diagnosis and BRAF V600E Mutations. *J Natl Cancer Inst* **111**, 1228–1231 (2019).
101. Maldonado, J. L. et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1878–1880 (2003).
102. Bastian, B. C., Olshen, A. B., LeBoit, P. E. & Pinkel, D. Classifying Melanocytic Tumors Based on DNA Copy Number Changes. *American Journal of Pathology* **163**, 1765–1770 (2003).
103. Whiteman, D. C. et al. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **95**, 806–812 (2003).
104. Puig-Butillé, J. A. et al. Distribution of MC1R variants among melanoma subtypes: P.R163Q is associated with lentigo maligna melanoma in a Mediterranean population. *British Journal of Dermatology* **169**, 804–811 (2013).
105. Shain, A. H. et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine* **373**, 1926–1936 (2015).

106. Shen, S., Wolfe, R., McLean, C. A., Haskett, M. & Kelly, J. W. Characteristics and associations of high-mitotic-rate melanoma. *JAMA Dermatol* **150**, 1048–1055 (2014).
107. Greenwald, H. S., Friedman, E. B. & Osman, I. Superficial spreading and nodular melanoma are distinct biological entities: A challenge to the linear progression model. *Melanoma Research* vol. 22 1–8 Preprint at <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834e6aa0> (2012).
108. Quinn, M. J. et al. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* **83**, 1128–35 (1998).
109. Shain, A. H. et al. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet* **47**, 1194–1199 (2015).
110. Wiesner, T. et al. NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *American Journal of Surgical Pathology* **39**, 1357–1362 (2015).
111. Chang, J. W. C. Acral melanoma: A unique disease in Asia. *JAMA Dermatology* vol. 149 1272–1273 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5941> (2013).
112. Kuchelmeister, C., Schaumburg-Lever, G. & Garbe, C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: Clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *British Journal of Dermatology* **143**, 275–280 (2000).
113. Jung, H. J., Kweon, S. S., Lee, J. B., Lee, S. C. & Yun, S. J. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol* **149**, 1281–1288 (2013).
114. Curtin, J. A. et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *New England Journal of Medicine* **353**, 2135–2147 (2005).

115. Bastian, B. C. The molecular pathology of melanoma: An integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **9**, 239–271 (2014).
116. Elder DE; Massi D; Scolyer RA; Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. Vol. Volume 11 (2018).
117. van Raamsdonk, C. D. et al. Mutations in GNA11 in Uveal Melanoma . *New England Journal of Medicine* **363**, 2191–2199 (2010).
118. van Raamsdonk, C. D. et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* **457**, 599–602 (2009).
119. Harbour, J. W. et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* (1979) **330**, 1410–1413 (2010).
120. Robertson, A. G. et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell* **32**, 204-220.e15 (2017).
121. Damato, B., Eleuteri, A., Taktak, A. F. G. & Coupland, S. E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 30 285–295 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.003> (2011).
122. Kujala, E., Mäkitie, T. & Kivelä, T. Very Long-Term Prognosis of Patients with Malignant Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 4651–4659 (2003).
123. Chang, A. E., Karnell, L. H. & Menck, H. R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* **83**, 1664–1678 (1998).
124. Patrick, R. J., Fenske, N. A. & Messina, J. L. Primary mucosal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 56 828–834 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.06.017> (2007).
125. Rouzbahman, M. et al. Malignant Melanoma of Vulva and Vagina: A Histomorphological Review and Mutation Analysis - A Single-Center Study. *J Low Genit Tract Dis* **19**, 350–353 (2015).

126. Griewank, K. G. et al. SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Modern Pathology* **30**, 928–939 (2017).
127. Chan, M. P. et al. Genomic copy number analysis of a spectrum of blue nevi identifies recurrent aberrations of entire chromosomal arms in melanoma ex blue nevus. *Modern Pathology* **29**, 227–239 (2016).
128. Vourc'H-Jourdain, M., Martin, L. & Barbarot, S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 68 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.039> (2013).
129. Bastian, B. C. et al. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: Differences between nodular proliferations and melanomas. *American Journal of Pathology* **161**, 1163–1169 (2002).
130. Akbani, R. et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* **161**, 1681–1696 (2015).
131. Zhang, T., Dutton-Regester, K., Brown, K. M. & Hayward, N. K. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell and Melanoma Research* vol. 29 266–283 Preprint at <https://doi.org/10.1111/pcmr.12459> (2016).
132. Palmieri, G. et al. Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Current Oncology Reports* vol. 20 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0733-7> (2018).
133. Menzies, A. M. et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research* **18**, 3242–3249 (2012).
134. Ascierto, P. A. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600- mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **17**, 1248–1260 (2016).

135. Long, G. v. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/ K-mutant melanoma: Long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology* **28**, 1631–1639 (2017).
136. Long, G. v. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF - Mutated Melanoma *New England Journal of Medicine* **377**, 1813–1823 (2017).
137. Goel, V. K., Lazar, A. J. F., Warneke, C. L., Redston, M. S. & Haluska, F. G. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *Journal of Investigative Dermatology* **126**, 154–160 (2006).
138. Edlundh-Rose, E. et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: A study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res* **16**, 471–478 (2006).
139. Thomas, N. E. et al. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **16**, 991–997 (2007).
140. Devitt, B. et al. Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* **24**, 666–672 (2011).
141. Ellerhorst, J. A. et al. Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clinical Cancer Research* **17**, 229–235 (2011).
142. Curtin, J. A., Busam, K., Pinkel, D. & Bastian, B. C. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 4340–4346 (2006).
143. Hodis, E. et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* **150**, 251–263 (2012).
144. Krauthammer, M. et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet* **44**, 1006–1014 (2012).

145. Nikolaev, S. I. et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet* **44**, 133–139 (2012).
146. Green, A. C., Williams, G. M., Logan, V. & Stratton, G. M. Reduced melanoma after regular sunscreen use: Randomized trial follow-up. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 257–263 (2011).
147. Chaidemenos, G., Stratigos, A., Papakonstantinou, M. & Tsatsou, F. Prevention of malignant melanoma. *Hippokratia* vol. 12 17–21 Preprint at (2008).
148. Fears, T. R. et al. Identifying individuals at high risk of melanoma: A practical predictor of absolute risk. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 3590–3596 (2006).
149. Guy, G. P., Ekwueme, D. U., Tangka, F. K. & Richardson, L. C. Melanoma treatment costs: A systematic review of the literature, 1990-2011. *American Journal of Preventive Medicine* vol. 43 537–545 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.07.031> (2012).
150. Gordon, L. G. & Rowell, D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: A systematic review. *European Journal of Cancer Prevention* vol. 24 141–149 Preprint at <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000056> (2015).
151. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K. & Binder, M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncology* vol. 3 159–165 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00679-4) (2002).
152. Vestergaard, M. E., Macaskill, P., Holt, P. E. & Menzies, S. W. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: A meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *British Journal of Dermatology* **159**, 669–676 (2008).
153. Abbasi, N. R. et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: Revisiting the ABCD criteria. *Journal of the American Medical Association* vol. 292 2771–2776 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.292.22.2771> (2004).

154. Salerni, G. et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: A study on behalf of the International Dermoscopy Society. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 27 805–814 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdv.12032> (2013).
155. Kittler, H., Pehamberger, H., Wolff, K. & Binder, M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: Patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* **43**, 467–476 (2000).
156. Balch, C. M. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology* **19**, 3622–3634 (2001).
157. Testori, A. et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol* **16**, 2018–2027 (2009).
158. Stucky, C. C. H. et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg* **200**, 770–775 (2010).
159. DAWN, M. E., DAWN, A. G. & MILLER, S. J. Mohs Surgery for the Treatment of Melanoma in Situ: A Review. *Dermatologic Surgery* **33**, 395–402 (2007).
160. Deutsch, G. B. et al. Association of surgical treatment, systemic therapy, and survival in patients with abdominal visceral melanoma metastases, 1965-2014 relevance of surgical cure in the era of modern systemic therapy. in *JAMA Surgery* vol. 152 672–678 (American Medical Association, 2017).
161. Wong, S. L., Brady, M. S., Busam, K. J. & Coit, D. G. Results of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thin Melanoma. *Ann Surg Oncol* **13**, 302–309 (2006).

162. Barranco, S. C., Romsdahl, M. M. & Humphrey, R. M. The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res* **31**, 830–3 (1971).
163. Bafaloukos, D. & Gogas, H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* **30**, 515–520 (2004).
164. Peacock, K. H. & Lesser, G. J. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Current Treatment Options in Oncology* vol. 7 479–489 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11864-006-0023-8> (2006).
165. Krummel, M. F. & Allison, J. P. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *Journal of Experimental Medicine* **183**, 2533–2540 (1996).
166. Lipson, E. J. & Drake, C. G. Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clinical Cancer Research* vol. 17 6958–6962 Preprint at <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1595> (2011).
167. Larkin, J. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **381**, 1535–1546 (2019).
168. Robert, C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **372**, 2521–2532 (2015).
169. Wolchok, J. D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **377**, 1345–1356 (2017).
170. Hamid, O. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* **30**, 582–588 (2019).
171. Ribas, A. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab- refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **16**, 908–918 (2015).

172. Weber, J. S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**, 375–384 (2015).
173. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation . *New England Journal of Medicine* **372**, 320–330 (2015).
174. Wolchok, J. D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **369**, 122–133 (2013).
175. Topalian, S. L. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 1020–1030 (2014).
176. Avril, M. F. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *Journal of Clinical Oncology* **22**, 1118–1125 (2004).
177. Middleton, M. R. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **18**, 158–166 (2000).
178. Patel, P. M. et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* **47**, 1476–1483 (2011).
179. Chapman, P. B. et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **17**, 2745–2751 (1999).
180. Rusthoven, J. J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **14**, 2083–2090 (1996).

181. Eton, O. et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: Results from a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* **20**, 2045–2052 (2002).
182. Bajetta, E. et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon- $\alpha$ 2b in metastatic melanoma. *Annals of Oncology* **17**, 571–577 (2006).
183. Davies, H. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* **417**, 949–954 (2002).
184. Lo, J. A. & Fisher, D. E. The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science* vol. 346 945–949 Preprint at <https://doi.org/10.1126/science.1253735> (2014).
185. Hauschild, A. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* **380**, 358–365 (2012).
186. Sun, J., Carr, M. J. & Khushalani, N. I. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surgical Clinics of North America* vol. 100 175–188 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.013> (2020).
187. Luke, J. J., Flaherty, K. T., Ribas, A. & Long, G. v. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology* vol. 14 463–482 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43> (2017).
188. Robert, C. et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine* **372**, 30–39 (2015).
189. Long, G. v. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* **386**, 444–451 (2015).

190. Robert, C. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* **381**, 626–636 (2019).
191. Larkin, J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma *New England Journal of Medicine* **371**, 1867–1876 (2014).
192. Dummer, R. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **19**, 603–615 (2018).
193. DiFronzo LA, Wanek LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):705-711. doi:10.1007/s10434-999-0705-0
194. Lallas A, Apalla Z, Kyrgidis A, et al. Second primary melanomas in a cohort of 977 melanoma patients within the first 5 years of monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):398-406. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.074
195. Nanda, Japbani K et al. “Incidence of New Primary Cutaneous Melanoma in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort Study.” *JAMA dermatology* vol. 157,1 (2021): 79-83. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3671
196. Dalle, Stephane et al. “Tracking of second primary melanomas in vemurafenib-treated patients.” *JAMA dermatology* vol. 149,4 (2013): 488-90. doi:10.1001/jamadermatol.2013.21