

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.

MELANOMA SPITZOIDE:

VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICO PATOLOGICHE E DEI FATTORI

PROGNOSTICI IN UNA CASISTICA RETROSPETTIVA MONOCENTRICA.

Relatore

Prof. Alaibac Mauro S. A.

Correlatore

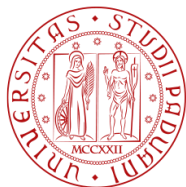
Del Fiore Paolo S.

Laureando

Zenari Angelo

Matricola 1089284

1222 · 2022
800
ANNI



ANNO ACCADEMICO 2021-2022

*“A Pina e Francesco,
a Rina e Nicola,
radici del mio essere”*

INDICE

INDICE	4
1 RIASSUNTO	9
2 ABSTRACT	11
3 INTRODUZIONE	13
3.1 GENERALITÀ	13
3.2 EPIDEMIOLOGIA	14
3.2.1 <i>Epidemiologia generale</i>	14
3.2.1.1 Differenze geografiche	16
3.2.1.2 Differenze stagionali	17
3.2.1.3 Differenze di genere	18
3.2.1.4 Differenze di etnia	20
3.2.1.5 Differenze di sede	21
3.2.1.6 Mortalità	22
3.2.2 <i>Epidemiologia del melanoma spitzoide</i>	24
3.2.2.1 Differenze di genere	24
3.2.2.2 Differenze di etnia	25
3.2.2.3 Differenze di sede	25
3.2.2.4 Mortalità	25
3.2.3 <i>Epidemiologia in Italia</i>	26
3.2.4 <i>Epidemiologia in Veneto</i>	28
3.2.4.1 Tassi di incidenza	28
3.2.4.2 Tassi di incidenza nella popolazione giovane	28
3.2.4.3 Differenze di genere	29
3.2.4.4 Differenze geografiche	29
3.2.4.5 Mortalità	31
3.3 FATTORI DI RISCHIO	31
3.3.1 <i>Esposizione solare</i>	31
3.3.2 <i>Altri Fattori Ambientali</i>	32
3.3.3 <i>Fattori individuali</i>	33
3.3.3.1 Numero di nevi melanocitici e atipici	33
3.3.3.2 Fototipo	33
3.3.3.3 Genetica	33
3.4 CLASSIFICAZIONE CLINICA	34
3.4.1 <i>Melanomi tipicamente associati a CSD</i>	35
3.4.1.1 Melanoma a diffusione superficiale (associato a basso CSD)	35
3.4.1.2 Lentigo maligna melanoma (associato ad alto CSD)	35
3.4.1.3 Melanoma nodulare (associato sia a basso che ad alto CSD)	36
3.4.1.4 Melanoma desmoplastico	36
3.4.2 <i>Melanomi non sistematicamente associati a CSD</i>	37
3.4.2.1 Melanoma Spitzoide (MS)	37
3.4.2.2 Melanoma lentiginoso acrale (ALM)	39
3.4.2.3 Melanoma uveale	40
3.4.2.4 Melanoma mucosale	40
3.4.2.5 Melanoma originatosi da nevo blu (MBN)	40
3.4.2.6 Melanoma originatosi da nevo melanocitico congenito gigante (GCMN)	41
3.5 ANALISI MOLECOLARI	41
3.6 ANALISI MOLECOLARI MS	43
3.7 PREVENZIONE	45

3.8 DIAGNOSI	45
3.8.1 Diagnosi differenziale MS	47
3.8.2 Fattori prognostici	48
3.8.2.1 Fase di crescita	48
3.8.2.2 Spessore di Breslow	48
3.8.2.3 Livello di Clark	48
3.8.2.4 Ulcerazione	49
3.8.2.5 Indice mitotico	49
3.8.1.6 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)	50
3.8.2.7 Regressione	51
3.8.2.8 Microsatellitosis ed invasione linfovaskolare	51
3.9 STADIAZIONE TNM	51
3.9.1 Parametro T	52
3.9.2 Parametro N	52
3.9.3 Parametro M	53
3.9.4 Stadiazione	54
3.10 TERAPIA	56
3.10.1 Terapia chirurgica	56
3.10.2 Radioterapia	56
3.10.3 Immunoterapia	57
3.10.4 Chemioterapia	57
3.10.5 Target Therapy	58
3.10.6 Follow up	58
3.10.7 Terapia del melanoma Spitzoide	60
4 SCOPO DELLO STUDIO	61
5 MATERIALI E METODI	62
5.1 DISEGNO DELLO STUDIO	62
5.2 DIAGNOSI E TRATTAMENTO	62
5.3 RACCOLTA DEI DATI	63
5.4 ANALISI STATISTICA	64
6 RISULTATI	65
6.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	65
6.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E PATOLOGICHE	67
6.3 TRATTAMENTO	69
6.4 SOPRAVVIVENZA	70
7 DISCUSSIONE	75
7.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO	79
8 CONCLUSIONI	80

ELENCO DELLE FIGURE

- FIGURA 1:** TASSI DI INCIDENZA E DI MORTALITÀ STANDARDIZZATI PER ETÀ STIMATI NEL 2020 NELLA POPOLAZIONE FEMMINILE EUROPEA E NORD AMERICANA COMPRESA TRA I 20 E I 29 ANNI. (ADATTAMENTO DA “CANCER TODAY, IARC, 2020”) _____ 14
- FIGURA 2:** INCIDENZA DEL MELANOMA PER NAZIONE E PER SESSO. (ADATTAMENTO DA “CANCER OVER TIME, IARC, 2012”) _____ 15
- FIGURA 3:** INCIDENZA DEL MELANOMA PER NAZIONE E SESSO NEL 2012. (ADATTAMENTO DA “CANCER OVER TIME, IARC, 2012”). _____ 16
- FIGURA 4:** DISTRIBUZIONE PER ETÀ ALLA DIAGNOSI PER GENERE, ISTOPATOLOGIA E SITO CORPOREO. _____ 19
- FIGURA 5:** INCIDENZA NUOVI CASI DI MELANOMA NEL 2019 SUDDIVISI PER ETNIA (A SINISTRA); INCIDENZA NUOVI CASI DI MELANOMA NEL 2019 SUDDIVISI PER ETNIA E SESSO (A DESTRA). TASSO CALCOLATO SU 100000 PERSONE. (FONTE “U.S. CANCER STATISTIC WORKING GROUP. U.S. CANCER STATISTICS DATA VISUALIZATIONS TOOL, BASED ON 2021 SUBMISSION DATA (1999-219): U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND NATIONAL CANCER INSTITUTE; [HTTPS://WWW.CDC.GOV/CANCER/DATAVIZ](https://www.cdc.gov/cancer/dataviz), RELEASED IN JUNE 2022”) _____ 21
- FIGURA 6:** 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](http://globocan.iarc.fr)) _____ 22
- FIGURA 7:** SOPRAVVIVENZA MELANOMA-SPECIFICA PER STADIO DELLA NEOPLASIA (A SINISTRA) E SUDDIVISA PER ETÀ (A DESTRA). (CREATO DA [HTTPS://SEER.CANCER.GOV/STATISTICS-NETWORK/EXPLORER](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer) ON THU AUG 4/22 BASED ON DATA FROM SEER 17) _____ 23
- FIGURA 8:** INCIDENZA DEL MELANOMA SPITZOIDE E NON-SPITZOIDE NEL CORSO DEGLI ANNI. (FONTE “ROUSI EK, KALLIONPÄÄ RA, KALLIONPÄÄ RE, JUTEAU SM, TALVE LAI, HERNBERG MM, VIHINEN PP, KÄHÄRI VM, KOSKIVUO IO. INCREASED INCIDENCE OF MELANOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN FINLAND IN 1990-2014: NATIONWIDE RE-EVALUATION OF HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS. ANN MED. 2022 DEC;54(1):244-252. DOI: 10.1080/07853890.2022.2026001. PMID: 35037531; PMCID: PMC8765276”). _____ 24
- FIGURA 9:** CURVA DI SOPRAVVIVENZA DEL MELANOMA MALIGNO SPITZOIDE (SMM) E DEL MELANOMA MALIGNO CONVENZIONALE (CMM). (FONTE “SEMKOVA K, LOTT JP, LAZOVA R. CLINICOPATHOLOGIC FEATURES AND SURVIVAL IN SPITZOID MALIGNANT MELANOMA AND CONVENTIONAL MALIGNANT MELANOMA. J AM ACAD DERMATOL. 2014 SEP;71(3):516-20. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.012. EPUB 2014 MAY 15. PMID: 24836544”). _____ 26

FIGURA 10: TREND TEMPORALE DEL TASSO DI INCIDENZA DAL 1987 AL 2018 PER SESSO E CLASSI DI ETÀ (0-49, 50-69, 70) NELLA REGIONE VENETO. (ADATTAMENTO DA "HTTPS://GECOOPENDATA.REGISTROTUMORIVENETO.IT/INCIDENZA.PHP?SEDE=MELANOMA_CUTANEO&CODSEDE=C43-C43.9").	28
FIGURA 11: TASSO DI INCIDENZA PER SESSO E CLASSI DI ETÀ NELLA REGIONE VENETO (A SINISTRA) E DIFFERENZA TASSI SPECIFICI PER ETÀ MASCHI VS FEMMINE, ANNI 2016-2018. TASSO PER 100.000 ABITANTI. FONTE DATI REGISTRO TUMORI VENETO, ADATTAMENTO DA "HTTPS://GECOOPENDATA.REGISTROTUMORIVENETO.IT/INCIDENZA.PHP?").	29
FIGURA 12: TASSO STANDARDIZZATO DI INCIDENZA PER ULSS NEL 2017 (SOPRA) E 2018 (SOTTO). (ADATTAMENTO DA " "HTTPS://GECOOPENDATA.REGISTROTUMORIVENETO.IT/INCIDENZA.PHP?SEDE=MELANOMA_CUTANEO&CODSEDE=C43-C43.9")	30
FIGURA 13: RISCHIO RELATIVO PER COMUNE NEI MASCHI (SINISTRA) E FEMMINE (DESTRA). PERIODO 2016-2018. (ADATTAMENTO DA " "HTTPS://GECOOPENDATA.REGISTROTUMORIVENETO.IT/INCIDENZA.PHP?SEDE=MELANOMA_CUTANEO&CODSEDE=C43-C43.9").	30
FIGURA 14: CRITERI ABCDE DEL MELANOMA	46
FIGURA 15: TILS BRISK: LINFOCITI INFILTRANTI DIFFUSAMENTE LUNGO TUTTA LA BASE DEL TUMORE INFILTRANTE (A SINISTRA) E INFILTRATO LINFOCITARIO DIFFUSO IN TUTTA LA NEOPLASIA (A DESTRA) (FONTE: "COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS. PROTOCOL FOR THE EXAMINATION OF SPECIMENS FROM PATIENTS WITH MELANOMA OF SKIN, VERSION MELANOMA 4.0.0.1.0 2017")	50
FIGURA 16: DFS (A SINISTRA) E OS (A DESTRA) PER 83 PAZIENTI CON DIAGNOSI DI MELANOMA SPITZOIDE NEL PERIODO 1999-2020	71
FIGURA 17: SOPRAVVIVENZA GLOBALE A 5 E 10 ANNI IN RAPPORTO ALL'AEREA GEOGRAFICA DI PROVENIENZA	71
FIGURA 18: SOPRAVVIVENZA GLOBALE A 5 ANNI IN RAPPORTO ALL'ULCERAZIONE.	72
FIGURA 19: CURVA DI SOPRAVVIVENZA IN RAPPORTO ALLA SEDE DEL MELANOMA PRIMARIO (IN ALTO A SINISTRA), ALLA STAGIONE DELLA DIAGNOSI (IN ALTO A DESTRA), AL TIL (IN CENTRO A SINISTRA), ALLO STADIO TNM (IN CENTRO A DESTRA), AL SLNB (IN BASSO A SINISTRA) E ALL'ETÀ (IN BASSO A DESTRA)	73
FIGURA 20: SOPRAVVIVENZA GLOBALE A 5 E A 10 ANNI IN RAPPORTO AL SESSO.	74

ELENCO DELLE TABELLE

TABELLA 1: SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI (2012-2018) DEL MELANOMA SUDDIVISO PER STADIO ALLA DIAGNOSI E SESSO (IN ALTO) E SUDDIVISO PER STADIO ALLA DIAGNOSI E ETNIA (IN BASSO). (CREATO DA "HTTPS://SEER.CANCER.GOV/STATISTICS-NETWORK/EXPLORER ON THU AUG 4/22"	23
TABELLA 2: PRIMI CINQUE TUMORI IN ORDINE DI FREQUENZA E PROPORZIONE SUL TOTALE EI TUMORI INCIDENTI PER SESSO E FASCIA DI ETÀ. (ADATTAMENTO DA "POOL AIRTUM 2010-2015).	27
TABELLA 3: RAPPRESENTAZIONE DEI LIVELLI DI CLARK	49
TABELLA 4: RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO T IN RIFERIMENTO ALL'OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC	52
TABELLA 5: RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO N IN RIFERIMENTO ALL'OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC	53
TABELLA 6: RAPPRESENTAZIONE DEL PARAMETRO M IN RIFERIMENTO ALL'OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC	54
TABELLA 7: RAPPRESENTAZIONE DELLO STADIO TNM CLINICO E PATOLOGICO IN RIFERIMENTO ALL'OTTAVA EDIZIONE DELLA STADIAZIONE AJCC	55
TABELLA 8: AMPIEZZA MARGINI DI AMPLIAMENTO IN BASE ALLO SPESSORE DI BRESLOW	56
TABELLA 9: FOLLOW-UP CLINICO E STRUMENTALE IN RAPPORTO ALLO STADIO DELLA MALATTIA (FONTE:" LINEE GUIDA MELANOMA, AIOMM, EDIZIONE 2021")	60
TABELLA 10: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ESCLUSI DALLO STUDIO (SOPRA) CONFRONTATI CON I PAZIENTI CON SM CON RECIDIVA (SOTTO)	66
TABELLA 11: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI. DATI ESPRESSI IN NUMERI (%) O ^A MEDIANA (IQR)	67
TABELLA 12: CARATTERISTICHE DEL TUMORE. DATI ESPRESSI IN NUMERI (%) O ^A MEDIANE (IQR). DATO MANCANTE IN ^B 1, ^C 3, ^D 5, ^E 9 PAZIENTI.	69
TABELLA 13: CARATTERISTICHE DI TRATTAMENTO. DATI ESPRESSI IN NUMERI %	70

1 RIASSUNTO

Introduzione: Il melanoma rappresenta la terza neoplasia per incidenza nella popolazione occidentale. Nel corso degli ultimi anni si è verificata una crescita costante nell'incidenza del melanoma, con un picco soprattutto tra le fasi più giovani della popolazione (tra i 15 e i 39 anni), denominate AYA (*Adolescent and Young Adults*). In questa popolazione, ma soprattutto in quella pediatrica, il sottotipo istologico che ha avuto una crescita maggiore è stato il melanoma spitzoide (MS), neoplasia difficile da diagnosticare correttamente poiché spesso viene confusa con le controparti benigne (nevo di Spitz e tumore atipico di Spitz) e viceversa.

Scopo dello studio: Lo scopo di questo studio è l'individuazione di possibili fattori prognostici e/o caratteristiche clinico-patologiche che aiutino nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia.

Materiali e metodi: Questo è uno studio retrospettivo di coorte che comprende tutti i pazienti di età ≥ 15 anni che hanno ricevuto diagnosi e/o trattamento per MS nel periodo tra il 1999 ed il 2020 presso l'UOC Melanomi e Sarcomi dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) e l'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD).

Risultati: Dopo aver caratterizzato ed escluso 6 pazienti in quanto appartenenti ad un altro sottotipo di melanoma, l'analisi definitiva ha incluso 83 pazienti. Le caratteristiche del nostro campione sono conformi con quanto riscontrato in letteratura: il MS presenta infatti fattori isto-prognostici peggiori rispetto al melanoma maligno, come uno spessore medio di Breslow più elevato.

I parametri da noi analizzati sono i principali fattori noti per modificare la progressione e la sopravvivenza del melanoma maligno: sesso, età, presenza o assenza di ulcerazione, spessore di Breslow, sede del melanoma, stadio TNM, numero di mitosi per mm^2 e, in aggiunta, l'area geografica di provenienza dei pazienti. Di tutti questi fattori, gli unici ad aver dimostrato significatività statistica sono stati l'area geografica di provenienza e l'ulcerazione. Pazienti provenienti da

aree collinari e costiere presentano una sopravvivenza globale (OS) a 5 e a 10 anni inferiore rispetto a pazienti provenienti da altre aree geografiche. Anche la sopravvivenza rapportata alla presenza o meno di ulcerazione risulta diminuita qualora l'ulcerazione sia presente.

Conclusioni: I risultati da noi ottenuti hanno confermato il minor tasso di malignità del MS se confrontato con gli altri sottotipi di melanoma. Secondo la nostra esperienza, in fase diagnostica in presenza di casi dubbi di MS si potrebbe utilizzare l'analisi mutazionale già nella diagnosi del primitivo. Infatti, considerando il differente andamento prognostico e considerando anche la giovane età in cui questa neoplasia spesso si manifesta, un accertamento genetico consentirebbe sicuramente una migliore gestione del melanoma stesso, sia in termini medici per quanto riguarda il clinico sia in termini psicologici per quanto riguarda il paziente. Studi ulteriori, con un campione più ampio, dovrebbero essere eseguiti per definire più precisamente quei fattori prognostici che nella nostra analisi risultano essere solo orientativi di una possibile natura prognostica.

2 ABSTRACT

Background: Melanoma is the 3rd largest cancer by incidence in the Western population. Over the last few years there has been a steady growth in the incidence of melanoma, with a peak especially among adolescents and young adults (AYA). In this population, but especially in the pediatric one, the histological subtype that had a greater growth was spitzoid melanoma (MS), a neoplasm difficult to diagnose correctly since it is often confused with benign counterparts (Spitz nevus and atypical Spitz tumor) and viceversa.

Aim of the study: The aim of this study is the identification of possible prognostic factors and / or clinical-pathological patterns that help in the diagnosis and treatment of this pathology.

Materials and methods: This is a retrospective cohort study that includes all patients aged ≥ 15 years who received diagnosis and/or treatment for MS in the period between 1999 and 2020 at the Melanomas and Sarcomas Unit of the Veneto Oncology Institute (IOV) and the Padua Hospital (AOPD).

Results: After having excluded 6 patients as belonging to another subtype of melanoma, the definitive analysis included 83 patients. The patterns of our sample are in accordance with what has been found in the literature: MS has worse prognostic factors than malignant melanoma, such as a higher average of Breslow thickness.

The parameters we analyzed are the main factors known to modify the progression and survival of malignant melanoma: sex, age, presence or absence of ulceration, Breslow thickness, melanoma site, TNM stage, number of mitosis per mm² and, in addition, the geographical area of origin of the patients. Of all these factors, the only ones to have shown statistical significance were the geographical area of origin and ulceration. Patients from hilly and coastal areas have a 5- and 10-year overall survival (OS) lower than patients from other geographical areas.

Survival in relation to the presence or absence of ulceration is also decreased if ulceration is present.

Conclusions: Our results confirmed the lower rate of MS malignancy when compared with other melanoma subtypes. According to our experience, in the diagnostic phase in the presence of doubtful cases of MS, mutational analysis could be used already in the diagnosis of the primitive. In fact, considering the different prognostic trend and considering the young age in which this neoplasm often manifests itself, a genetic assessment would certainly allow a better management of the melanoma itself, both in medical terms as regards the clinician and in psychological terms as regards the patient. Further studies, with a larger sample, should be performed to define more precisely those prognostic factors, which in our analysis appear to be only indicative of a possible prognostic nature.

3 INTRODUZIONE

3.1 GENERALITÀ

Il melanoma è un tumore che si origina dalla proliferazione e trasformazione dei melanociti, cellule che risiedono nell'epidermide responsabili della produzione di melanina, pigmento fondamentale per la protezione dai raggi UV¹⁻⁴.

La maggior parte dei melanomi (70%) si origina da singoli melanociti presenti nello strato basale dell'epidermide mentre solo una piccola parte (circa il 30%) si origina da melanociti presenti in nevi cutanei. Contrariamente, la maggior parte dei melanomi pediatrici si originano da nevi preesistenti⁵. Ugualmente il melanoma di Spitz può originarsi da un nevo di Spitz preesistente o originare *de novo*.

Il melanoma è la patologia neoplastica cutanea più aggressiva in assoluto e, negli ultimi anni, si è riscontrata una crescita molto importante nell'incidenza della malattia. Sebbene essa normalmente insorga prevalentemente in soggetti anziani, con età maggiore di 65 anni, l'aumento dell'incidenza si è verificato soprattutto tra le fasce più giovani della popolazione (tra i 15 e i 39 anni), denominate AYA (*Adolescent and Young Adults*), risultando la neoplasia più frequentemente diagnosticata in questa sottopopolazione⁶⁻⁸. Negli USA, infatti, il melanoma è il secondo tumore per incidenza nella popolazione femminile compresa tra i 20 e i 29 anni⁹ ed il terzo per incidenza se comprendiamo la popolazione europea e del Nord America.

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, Europe, Northern America, females, ages 20-29

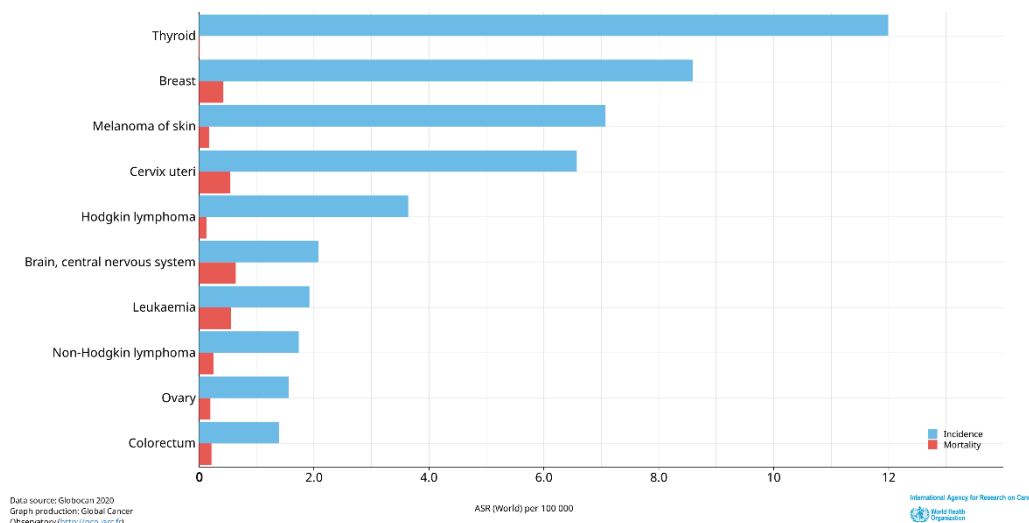


Figura 1: Tassi di incidenza e di mortalità standardizzati per età stimati nel 2020 nella popolazione femminile europea e Nord Americana compresa tra i 20 e i 29 anni. (Adattamento da "Cancer Today, IARC, 2020")

3.2 EPIDEMIOLOGIA

3.2.1 EPIDEMIOLOGIA GENERALE

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente interessano le popolazioni di Nord America, Europa e Oceania¹⁰.

Nei paesi occidentali l'incidenza del melanoma è in continua crescita più di qualsiasi altra patologia neoplastica. Si stima che nella popolazione occidentale circa 1 persona ogni 50 svilupperà un melanoma nel corso della propria vita¹¹.

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.

Nello stesso periodo 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 chiaro¹².

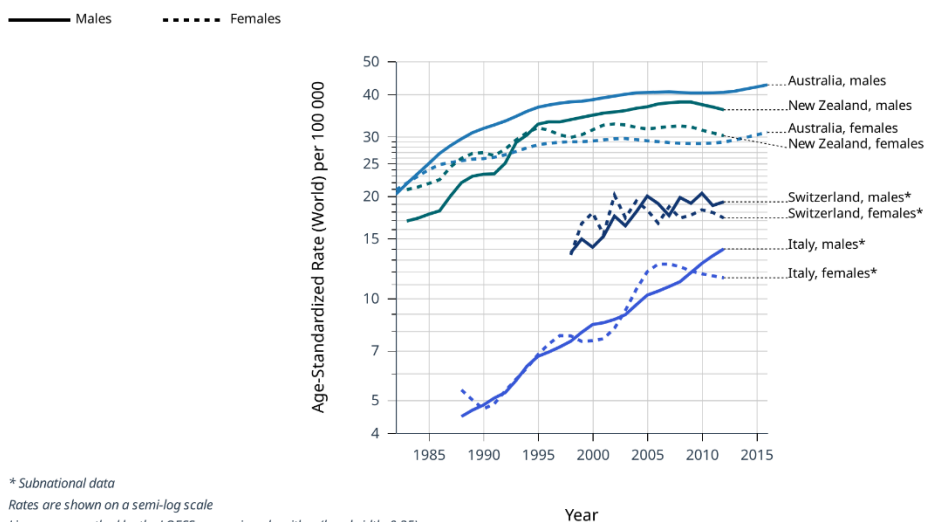
Questo aumento di incidenza è dovuto in parte al miglioramento delle tecniche diagnostiche e alle campagne di prevenzione (es. il controllo dei nevi periodico che viene suggerito a partire dai 20 anni con cadenza regolare), ma anche dall'aumento di fattori di rischio quali l'esposizione ai raggi solari UV senza una protezione adeguata.

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 maggiore si riscontra in Nuova Zelanda e Australia 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 nazione con l'incidenza più alta di melanoma è la Svizzera (20,3 casi per 100000), mentre quella con minor incidenza è la Grecia con 2,2 casi per 100000 ¹⁴.

Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males and females

Melanoma of skin

Australia - Italy* - New Zealand - Switzerland*



* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0



Figura 2: Incidenza del melanoma per nazione e per sesso. (Adattamento da "Cancer Over Time, IARC, 2012")

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

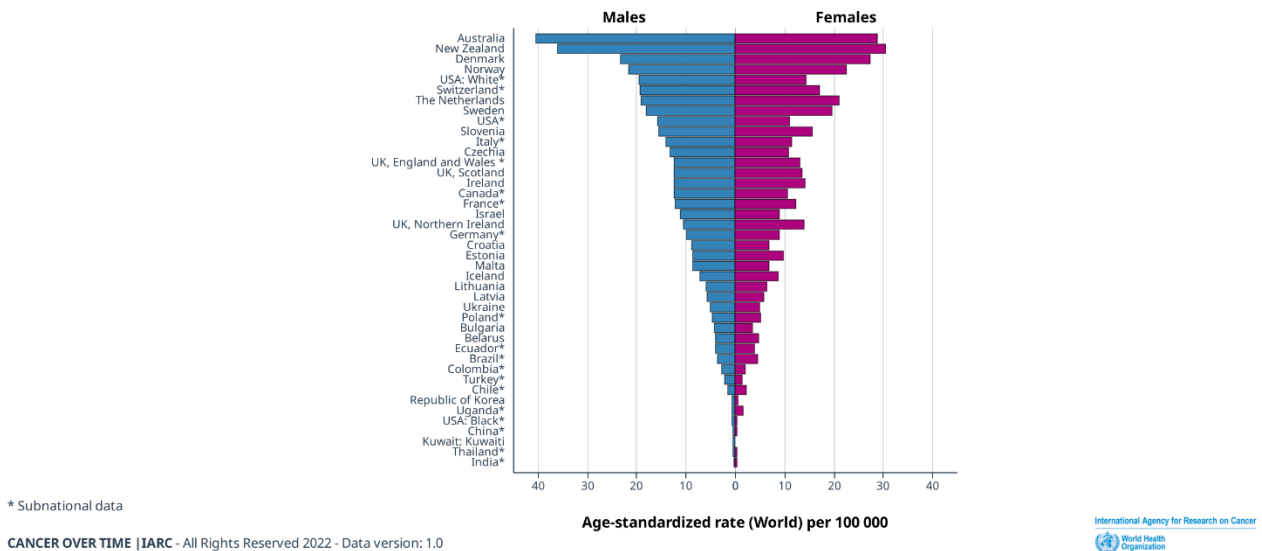


Figura 3: Incidenza del melanoma per nazione e sesso nel 2012. (Adattamento da “Cancer Over Time, IARC, 2012”).

3.2.1.1 Differenze geografiche

L’incidenza del melanoma mostra un gradiente nord-sud in popolazioni omogenee^{15,16}, ciò fortifica l’ipotesi del ruolo dell’esposizione ai raggi UV come causa cancerogena per il melanoma cutaneo.

In particolare, l’incidenza del MM (melanoma maligno) aumenta con il diminuire della latitudine, con il picco massimo in Australia dove i valori superano di 10-20 volte quelli europei¹⁷.

In Australia¹⁸ e Nuova Zelanda ¹⁹ l’incidenza e la mortalità del MM aumentano in entrambi i sessi con l’avvicinarsi all’Equatore.

Anche nel resto del mondo sono stati svolti studi simili. In particolare, negli USA uno studio riguardante la popolazione bianca non ispanica²⁰ e in Europa studi Norvegesi¹⁹ e Svedesi, questi ultimi riguardanti sia la popolazione generale²¹ sia quella pediatrica²², hanno ottenuto risultati analoghi, dimostrando una correlazione tra l’aumento della latitudine e la diminuzione dell’incidenza del MM.

Il gradiente di latitudine, secondo uno studio norvegese, riguarda tutte le sedi anatomiche con una incidenza maggiore di 2-2,5 volte al Sud. La sede che risente maggiormente di questa differenza Nord-Sud è il tronco²³.

Anche la mortalità risente di questo gradiente di latitudine: studi eseguiti su popolazione ispanica²⁴, svedese²⁵, statunitense²⁶, australiana e neozelandese²⁷ documentano una correlazione tra la latitudine e la mortalità da melanoma.

L'incidenza del melanoma, inoltre, è fortemente influenzata dall'altitudine²⁸⁻³⁰; in particolare sopra i 700 m s.l.m. la dose eritemale giornaliera aumenta esponenzialmente con l'aumentare dell'altitudine³¹.

Ad altezze maggiori si riscontrano livelli di UV più alti (ogni 1000 m di altezza i livelli di UV crescono del 10-12%^{32,33}), una diminuzione della copertura nuvolosa e una maggiore capacità riflettente della superficie terrestre (la neve riflette circa l'80% delle radiazioni UV). Tutti questi fattori contribuiscono ad un maggior rischio di melanoma. Infatti, in paesi che presentano sia zone ad alta che a bassa altitudine si è riscontrata una maggiore incidenza di melanoma nelle aree più montane. Similmente l'incidenza è maggiore nei soggetti che regolarmente praticano attività sportive ad alta quota.³⁴

Anche il sito di insorgenza della neoplasia sembra essere condizionato dall'altitudine: in pazienti provenienti da aree collinari o montuose sono più frequenti i melanomi della testa e del collo mentre sono più rari i melanomi del tronco e degli arti (maggiormente presenti invece nella popolazione costiera e di pianura). Questa diversa distribuzione è probabilmente dovuta alla maggior esposizione al sole di tali aree corporee rispetto alle altre aree più coperte³⁵.

3.2.1.2 Differenze stagionali

Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di fluttuazioni stagionali nella diagnosi di melanoma con un picco in estate; i melanomi diagnosticati in questo periodo hanno inoltre esiti di sopravvivenza più favorevoli rispetto a quelli diagnosticati in inverno³⁶⁻³⁸.

Questa differenza stagionale riguarda prevalentemente la popolazione femminile e quella maschile inferiore ai 50 anni ed i melanomi con Breslow inferiore a 2 mm che colpiscono gli arti. Non si è osservata alcuna variazione stagionale per i melanomi con Breslow inferiore a 2 mm che colpiscono tronco, collo o testa o per i melanomi con spessore pari o superiore a 2 mm indipendentemente dal sito corporeo³⁸.

Altri studi invece hanno trovato risultati contrastanti^{39,40}.

Anche il mese di nascita sembra essere correlato ad un aumentato rischio di melanoma: persone nate in primavera hanno un rischio maggiore di sviluppare melanoma nell'infanzia fino alla giovane età adulta. In base a ciò si può dedurre che i primi mesi di vita possono essere un periodo critico di suscettibilità ai raggi UV: l'evitamento del sole nella prima infanzia può svolgere un ruolo importante nella prevenzione del melanoma cutaneo soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio⁴¹.

3.2.1.3 Differenze di genere

Prima dei 40 anni l'incidenza è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi. Nello stesso periodo sono più frequenti i melanomi che colpiscono gli arti inferiori e il tipo a diffusione superficiale. Dopo i 40 anni si ha un'inversione di tendenza, con un'incidenza maggiore tra i maschi, soprattutto per quanto riguarda il lentigo maligna, mentre le sedi più colpite risultano essere le zone della testa-collo o arti superiori⁴².

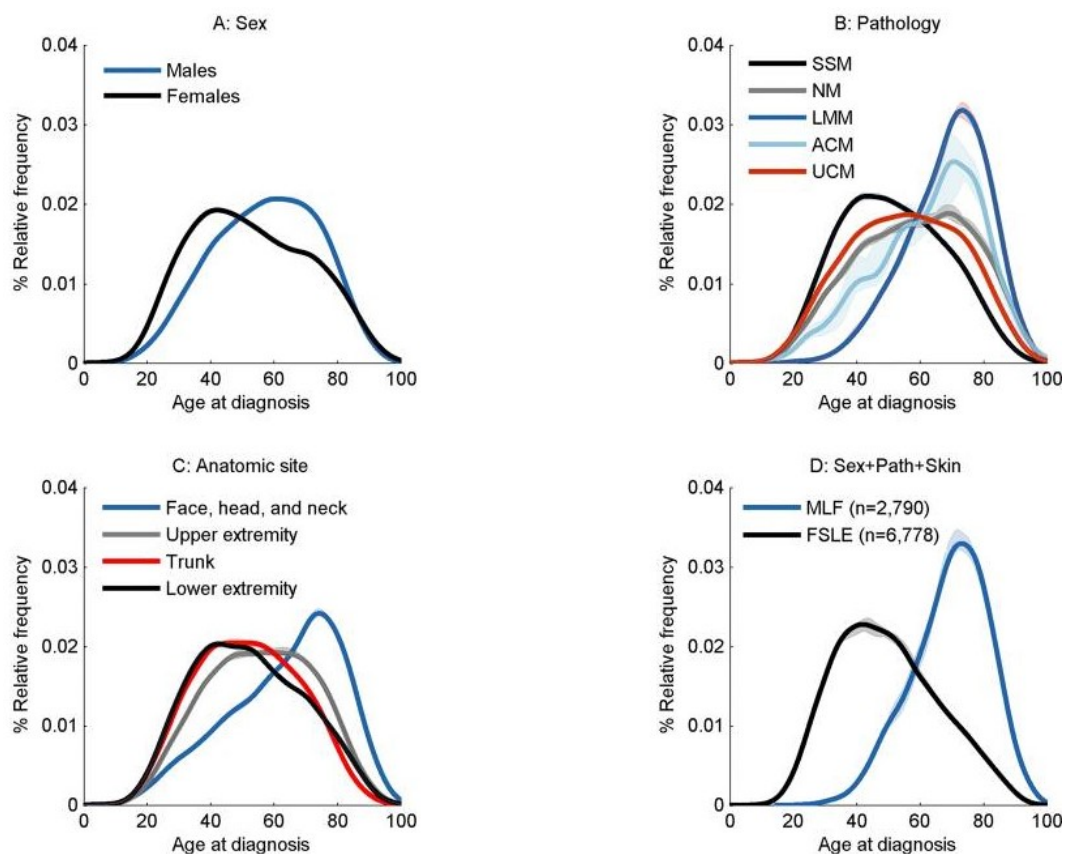


Figura 4: Distribuzione per età alla diagnosi per genere, istopatologia e sito corporeo.

L'area sotto ogni grafico rappresenta il 100% di casi di melanoma.

Abbreviazioni: SSM, melanoma a diffusione superficiale; LMM: lentigo maligna melanoma; ACM, melanoma acrale; UCM, melanoma non classificato; MLF, uomini + LMM + viso, testa e collo; FSLE, femmine + SSM + arto inferiore

(Adattamento da "Anderson WF, Pfeiffer RM, Tucker MA, Rosenberg PS. Divergent cancer pathways for early-onset and late-onset cutaneous malignant melanoma. *Cancer*. 2009". I dati sono stati estrapolati da SEER 9, 1975-2004).

Le differenze di genere nella distribuzione del sito corporeo delle lesioni del melanoma possono essere ricondotte a diversità intrinseche tra maschi e femmine. In particolare, le differenze nell'abbigliamento, nell'acconciatura, nell'occupazione, nella prevenzione verso l'esposizione solare e la maggior o minor tendenza a effettuare consulenze mediche sono state prese in considerazione come possibili ragioni della diversa distribuzione anatomica del melanoma tra i due sessi^{43,44}.

Oltre alle peculiarità sociali tra i due sessi, questa distribuzione bimodale ha contribuito alla formulazione di ipotesi circa l'influenza ormonale nell'eziologia del melanoma^{45,46}. L'ipotesi ormonale è insorta quando studi di popolazione hanno rilevato che le femmine avevano un vantaggio di sopravvivenza rispetto ai maschi, molto evidente tra il 1973 e 1997 quando questi ultimi avevano un tasso di morte due volte maggiore⁴⁷.

Inoltre, il melanoma nelle donne ha una bassa incidenza durante l'età prepubere e post-menopausale, con invece un picco di incidenza durante gli anni fertili; ciò ha portato a suggerire che gli ormoni svolgono un ruolo importante nel melanoma⁴⁷.

Tuttavia, gli studi che valutano il rischio di melanoma in relazione a fattori ormonali (come la terapia ormonale sostitutiva, la gravidanza, l'uso di contraccettivi orali e la menopausa) sono tutt'ora in conflitto: alcuni hanno dimostrato un rischio dose dipendente con l'uso di estrogeni mentre altri non sono riusciti a dimostrare alcuna relazione causale⁴⁸⁻⁵⁰.

In conclusione, la presenza o meno di una relazione tra ormoni e melanoma rimane quindi ancora oggi incerta.

3.2.1.4 Differenze di etnia

Il melanoma presenta la più grande variazione di incidenza tra i vari gruppi etnici rispetto alla maggior parte di qualsiasi altro tumore. Negli Stati Uniti l'incidenza è più elevata nelle popolazioni bianche non ispaniche (25,8/100.000) mentre è intermedia nelle popolazioni ispaniche (4,5/100.000) e rara nelle popolazioni afroamericane, africane e asiatiche (1,0/100.000)⁵¹⁻⁵⁵.

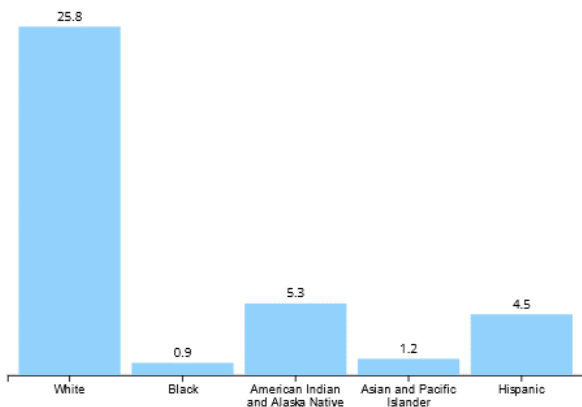
Questa differenza è in parte attribuibile al fatto che gli africani presentano livelli maggiori di melanina rispetto ai caucasici e ciò comporta una maggiore protezione dagli effetti cancerogeni dei raggi UV⁵⁶. Tuttavia, sono stati individuati altri fattori di rischio per i tumori cutanei più frequenti nella popolazione africana; alcuni esempi sono l'immunosoppressione a seguito di infezione da HIV (sarcoma di Kaposi), l'ulcerazione e infiammazione cronica, l'albinismo e un'esposizione maggiore ai raggi UV. Sebbene questi gruppi minoritari abbiano minor rischio di

sviluppare melanoma, spesso la diagnosi avviene in una fase tardiva con conseguente diminuzione della sopravvivenza^{51,52}.

Si ritiene inoltre che il diverso status socioeconomico, l'accesso alle cure, il livello di istruzione, i diversi comportamenti culturali e la mancanza di diagnosi precoce contribuiscano alla disparità di sopravvivenza⁵⁷.

Anche il sottotipo di melanoma e la sede di insorgenza varia in base al gruppo etnico; in particolare nell'etnia africana il sottotipo più frequente è il melanoma acrale lentiginoso mentre i siti più frequentemente interessati sono gli arti inferiori e i piedi, in particolar modo il letto ungueale, le piante dei piedi e i palmi delle mani (zone a minor concentrazione di melanina)^{52,55,58-61}.

Rate of New Cancers By Race and Ethnicity, Both Sexes
Melanomas of the Skin, United States, 2019



Rate of New Cancers By Sex and Race and Ethnicity
Melanomas of the Skin, United States, 2019

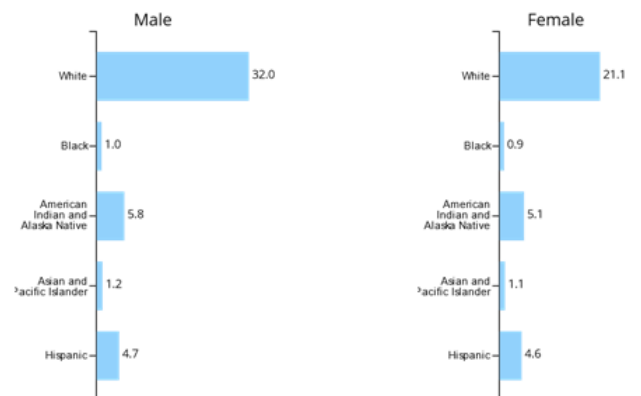


Figura 5: Incidenza nuovi casi di melanoma nel 2019 suddivisi per etnia (a sinistra); incidenza nuovi casi di melanoma nel 2019 suddivisi per etnia e sesso (a destra). Tasso calcolato su 100000 persone. (Fonte "U.S. Cancer Statistic Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2021 submission data (1999-2019): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; <https://www.cdc.gov/cancer/dataviz>, released in June 2022")

3.2.1.5 Differenze di sede

Il rischio di melanoma in siti diversi del corpo è associato a diversi tipi di esposizione solare. Nello specifico l'esposizione intermittente e ricreativa al sole, a tutti i livelli di latitudine, è un forte predittore per l'insorgenza di melanoma in siti normalmente meno colpiti dal sole come il tronco e gli arti. L'esposizione continua e lavorativa al sole, a basse latitudini, è associata maggiormente all'insorgenza di

melanomi nella zona testa-collo. Infine, l'esposizione totale (intesa come somma dell'esposizione solare intermittente e cronica) al sole, a basse latitudini, è associata ad un aumentato rischio di melanoma sugli arti^{62,63}.

3.2.1.6 Mortalità

Il tasso di mortalità del melanoma è, così come per l'incidenza, fortemente influenzato dalla geografia, dall'età e dal sesso⁶⁴⁻⁶⁷. La mortalità è aumentata principalmente nella popolazione con fototipo chiaro^{65,68-70} e, come per l'incidenza, raggiunge i valori maggiori nei paesi a più bassa latitudine.

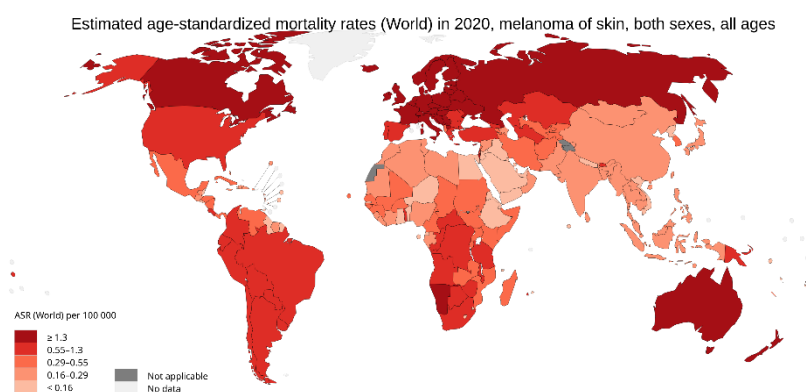


Figura 6: Tasso di mortalità del melanoma nel 2020. (Fonte: GLOBOCAN 2020, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancerbase [Internet] 2020*. [cited 2022 Aug 4] Available from: <http://globocan.iarc.fr>)

La sopravvivenza a 5 anni per il melanoma in situ è del 99,5% mentre scende drasticamente se c'è invasione dei linfonodi regionali (70,6%) o metastasi (31,9%) in tutte le fasce d'età. Considerando il sesso e l'età, la sopravvivenza è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi in tutte le fasce d'età e nei giovani rispetto agli anziani soprattutto per i melanomi invasivi; per quanto riguarda i melanomi in situ, invece, la sopravvivenza è altissima (al di sopra del 98%) sia negli AYA che negli anziani.

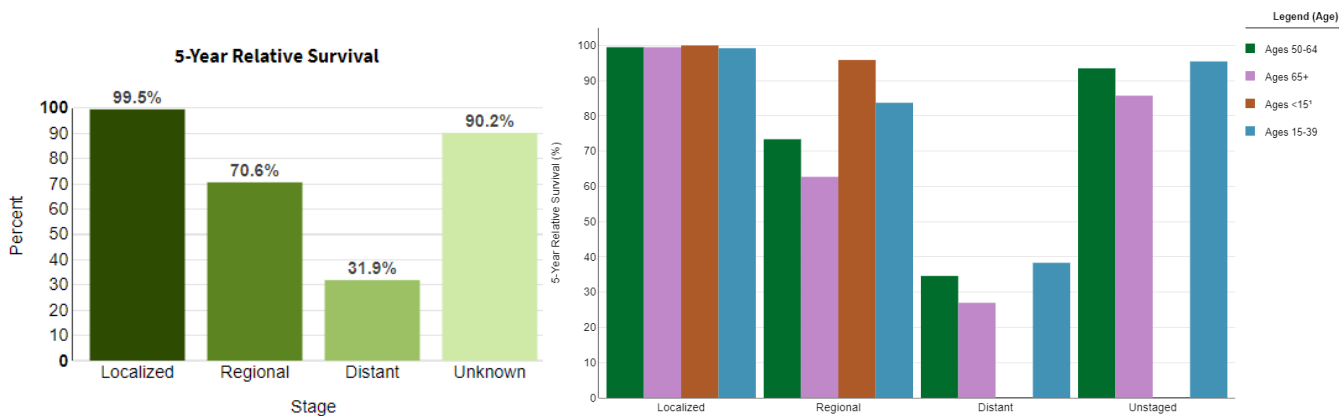


Figura 7: sopravvivenza melanoma-specifica per stadio della neoplasia (a sinistra) e suddivisa per età (a destra). (Creato da <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer> on Thu Aug 4/22 based on data from SEER 17)

Stage at Diagnosis	Female		Male		
	5-Year Relative Survival (%)		5-Year Relative Survival (%)		
All Stages	95.4		92.4		
Localized	99.7		99.2		
Regional	75.0		68.0		
Distant	32.2		31.8		
Unstaged	91.2		89.4		

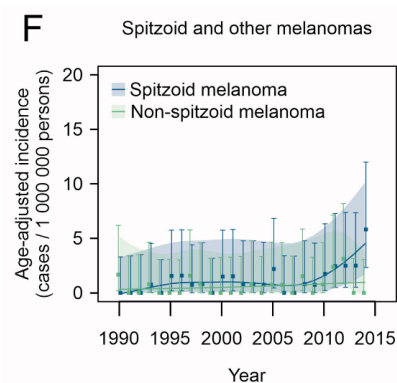
Stage at Diagnosis	Hispanic (any race)	Non-Hispanic American Indian / Alaska Native	Non-Hispanic Asian / Pacific Islander	Non-Hispanic Black	Non-Hispanic White
	5-Year Relative Survival (%)	5-Year Relative Survival (%)	5-Year Relative Survival (%)	5-Year Relative Survival (%)	5-Year Relative Survival (%)
All Stages	84.0	84.5	76.1	69.8	93.5

Tabella 1: Sopravvivenza a 5 anni (2012-2018) del melanoma suddiviso per stadio alla diagnosi e sesso (in alto) e suddiviso per stadio alla diagnosi e etnia (in basso). (Creato da <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer> on thu Aug 4/22

3.2.2 EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA SPITZOIDE

Il melanoma Spitzoide è un sottotipo di melanoma che generalmente non origina da nevi acquisiti⁷¹.

Figura 8: Incidenza del melanoma spitzoide e non-spitzoide nel corso degli anni. (Fonte "Rousi EK, Kallionpää RA, Kallionpää RE, Juteau SM, Talve LAI, Hernberg MM, Vihinen PP, Kähäri VM, Koskivuo IO. Increased incidence of melanoma in children and adolescents in Finland in 1990-2014: nationwide re-evaluation of histopathological characteristics. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):244-252. doi: 10.1080/07853890.2022.2026001. PMID: 35037531; PMCID: PMC8765276").



Negli ultimi decenni l'incidenza del MS è aumentata in tutte le fasce d'età proporzionalmente con la crescita d'incidenza del melanoma maligno. Considerando però la sola popolazione pediatrica l'incidenza del MS è aumentata maggiormente rispetto il melanoma normale.

In una casistica di 1279 pazienti è risultato il quarto sottotipo per ordine di incidenza; in particolare è stato riscontrato nel 2,2% (28) dei pazienti, di questi l'1,6% (11) erano maschi mentre il 2,8% (17) femmine⁷².

Nelle fasce di età più giovani (bambini e adolescenti), invece, il MS è il sottotipo di melanoma più frequente a causa dei tassi molto bassi degli altri sottotipi^{5,73} e rappresenta una patologia molto difficile da chiarire dal punto di vista diagnostico. La sua somiglianza con il nevo di Spitz è infatti molto marcata: sia la morfologia sia la giovane età dei pazienti sono coerenti con una diagnosi di nevo di Spitz. Per questi motivi i MS nei pazienti giovani vengono quasi sempre erroneamente diagnosticati come nevo di Spitz e la diagnosi corretta viene fatta solo dopo la comparsa di metastasi^{74,75}.

Nella popolazione pediatrica si è riscontrata un'età significativamente inferiore nei pazienti colpiti da MS rispetto ai pazienti con melanoma non spitzoide⁷⁶.

3.2.2.1 Differenze di genere

Non sembrano esserci differenze di genere tra i pazienti affetti da MS⁷⁶. Interessante notare come, se si mettono a confronto fra loro le varie lesioni

Spitzoidi (nello specifico nevo di spitz e MS), il sesso maschile e un'età più avanzata sembrano predire l'insorgenza di MS⁷⁴.

3.2.2.2 Differenze di etnia

Le popolazioni bianche non ispaniche, come nel melanoma maligno, hanno un'incidenza nettamente maggiore rispetto le altre etnie⁷⁶.

3.2.2.3 Differenze di sede

Le estremità, in particolare quelle inferiori, e secondariamente il tronco, sono i siti più comunemente coinvolti, mentre la testa ed il collo sono i siti tumorali meno frequenti^{71,74,76,77}.

3.2.2.4 Mortalità

Nel corso degli anni si è dimostrato come la prognosi varia in base all'età del paziente. Negli adulti la prognosi del MS è molto simile a quella di altre varianti di melanoma con uguale spessore di Breslow⁷⁸.

Diversamente avviene nei pazienti pediatrici dove, sebbene il MS spesso presenti fattori prognostici più sfavorevoli (stadio più avanzato, livello di Clark più alto, numero maggiore di mitosi, invasione linfonodale o metastasi), la prognosi sembra essere migliore rispetto agli altri sottotipi di melanoma⁷⁹. In aggiunta i pazienti in età prepuberale, anche quando presentano metastasi locali^{5,76,78,80}, presentano una prognosi migliore rispetto a pazienti in età postpuberale e agli adulti con neoplasie meno aggressive.

Bisogna tuttavia tenere in considerazione che alcuni studi hanno trovato risultati contrastanti. Alcuni non hanno trovato differenze di sopravvivenza fra il melanoma convenzionale e quello Spitzoide se il follow-up è abbastanza lungo⁸¹, mentre altri non hanno trovato differenze statisticamente significative nella mortalità tra i due melanomi⁸².

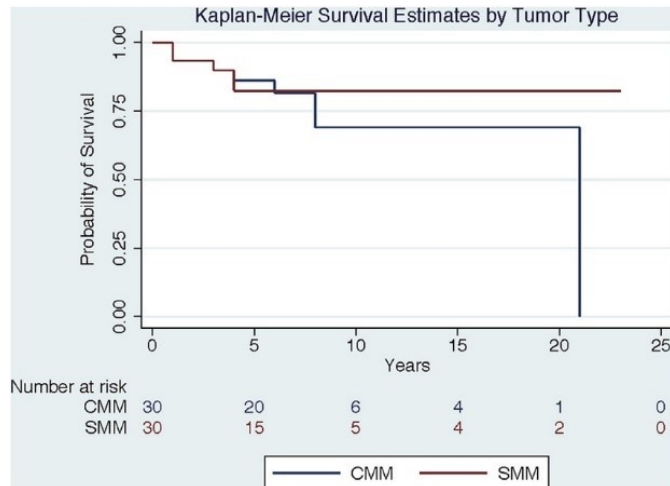


Figura 9: Curva di sopravvivenza del melanoma maligno Spitzoide (SMM) e del melanoma maligno convenzionale (CMM). (Fonte "Semkova K, Lott JP, Lazova R. Clinicopathologic features and survival in Spitzoid malignant melanoma and conventional malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep;71(3):516-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.012. Epub 2014 May 15. PMID: 24836544").

3.2.3 EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Come nel resto del mondo, anche in Italia l'incidenza del melanoma è aumentata in modo significativo in entrambi i sessi negli ultimi 10 anni, stimando nel 2020 un'incidenza di circa 14.900 nuovi casi, in incremento del 20% rispetto al 2019 (dove i casi erano 12.300), del 15 % rispetto al 2011 e del 12% rispetto la stima fatta nel 2011 per il 2020.

Nel periodo 2008-2016, i melanomi sono stati i tumori che hanno registrato l'incremento medio annuale maggiore, sia negli uomini (+8,8% in totale, +9,1% negli over 70) che nelle donne (+7,1% in totale, +7,6% nelle under 50) e in tutte le fasce di età.

Geograficamente si nota una differenza tra Nord e Sud: in entrambi i sessi l'incidenza al Nord e al Centro Italia è risultata due volte superiore rispetto al Sud, risultando nel complesso (nell'anno 2019) il secondo tumore più frequente negli uomini under 50 e il terzo nelle donne nella stessa fascia d'età.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=13.297	100% n=80.905	100% n=111.565	100% n=22.430	100% n=64.236	100% n=79.815
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 19%	Mammella 40%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Cute (melanomi) 9%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 16%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	Tiroide 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Cute (melanomi) 7%	Utero corpo 7%	Polmone 7%
4°	LNH 8%	Vescica* 11%	Vescica* 12%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodigestive superiori 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Tabella 2: Primi cinque tumori in ordine di frequenza e proporzione sul totale e tumori incidenti per sesso e fascia di età. (Adattamento da "Pool AIRTUM 2010-2015").

La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi, estrapolata da un campione fatto su casi incidenti del periodo 2010-2014), è del 88% per gli uomini e del 91% nelle donne⁸³, in aumento rispetto al campione precedente (che comprende i casi incidenti del periodo 2005-2009) dove la sopravvivenza a 5 anni era 85% per gli uomini e 89% per le donne⁸⁴.

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.

3.2.4 EPIDEMIOLOGIA IN VENETO

3.2.4.1 Tassi di incidenza

In Veneto i casi di melanoma sono passati da 427 nell'anno 1990 a 1597 nell'anno 2018. Nello stesso periodo il melanoma, mettendolo in rapporto alle altre neoplasie, è passato dal 2% (15° tumore per frequenza in entrambi i sessi) al 4,9% (6° neoplasia per frequenza). L'età media della diagnosi è aumentata dai 56 anni del 1990 ai 61 del 2018.

Nel periodo che va dal 1987 al 2018 i tassi di incidenza sono notevolmente aumentati: da 9,3 a 33,6 casi per 100.000 abitanti nei maschi e da 9,9 a 26,7 casi per 100.000 abitanti nelle femmine.

Ad oggi statisticamente un uomo su 35 e una donna su 48 svilupperà un melanoma nel corso della propria vita⁸⁵.

3.2.4.2 Tassi di incidenza nella popolazione giovane

Considerando la popolazione under 50, nel periodo che va dal 1990 al 2018, il melanoma è passato dalla 6° alla 1° posizione delle neoplasie più frequentemente diagnostiche negli uomini, dalla 2° alla 3° posizione nelle donne e dalla 3° alla 2° posizione considerando entrambi i sessi. Da un punto di vista percentuale il melanoma è passato dall'essere il 6,3 % di tutte le neoplasie (168 casi annui) a rappresentare il 13,1 % (446 casi annui, 11,7 % nelle donne e 15,6% negli uomini).

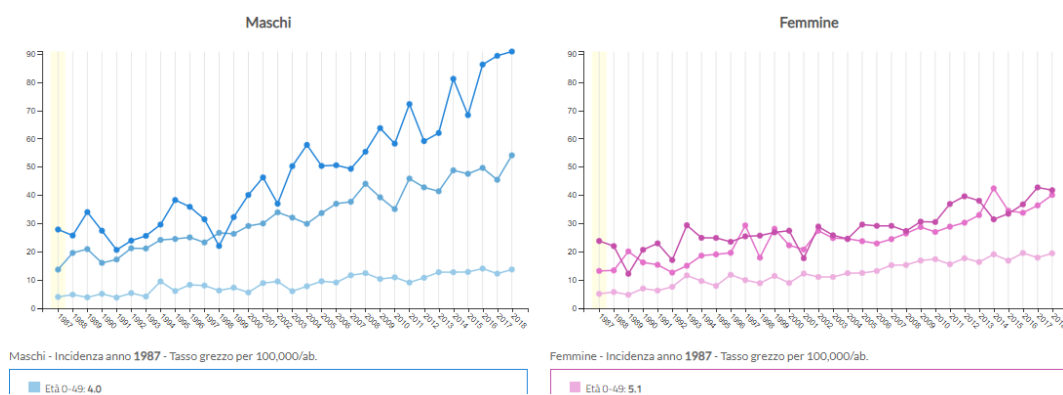


Figura 10: Trend temporale del tasso di incidenza dal 1987 al 2018 per sesso e classi di età (0-49, 50-69, 70) nella regione Veneto. (Adattamento da "https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php?sede=melanoma_cutaneo&codSede=C43-C43.9").

3.2.4.3 Differenze di genere

La distribuzione dell'incidenza in base al genere vede una prevalenza nel sesso femminile fino ai 50 anni; dopo i 50 anni invece il sesso maschile presenta un'incidenza maggiore rispetto le femmine, fino a raggiungere l'apice attorno agli 80-84 anni.

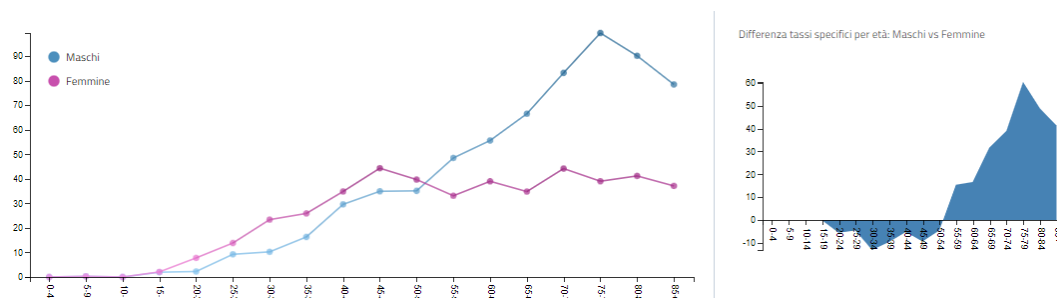


Figura 11: Tasso di incidenza per sesso e classi di età nella regione Veneto (a sinistra) e differenza tassi specifici per età maschi vs femmine, Anni 2016-2018. Tasso per 100.000 abitanti. Fonte dati Registro Tumori Veneto, Adattamento da "<https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php?>").

3.2.4.4 Differenze geografiche

Nell'anno 2017 in entrambi i sessi l'ULSS 6 Euganea e l'ULSS 1 Dolomiti presentano un tasso di incidenza di melanoma molto maggiore rispetto le altre ULSS (35,7 e 49,6 casi per 100.000 rispettivamente) (Figura 12 in alto).

Nell'anno 2018, invece, questa differenza risulta meno marcata: i tassi di incidenza dell'ULSS 1 Dolomiti sono diminuiti notevolmente passando da 56,6 casi per 100.000 abitanti nei maschi e 42,6 nelle femmine a rispettivamente 40,6 e 27,5 casi. Nello stesso periodo sono aumentati i tassi di incidenza anche delle altre ULSS, in particolar modo quella della ULSS 3 Serenissima, della ULSS 4 Veneto Orientale, ULSS 8 Berica e ULSS 9 Scaligera.

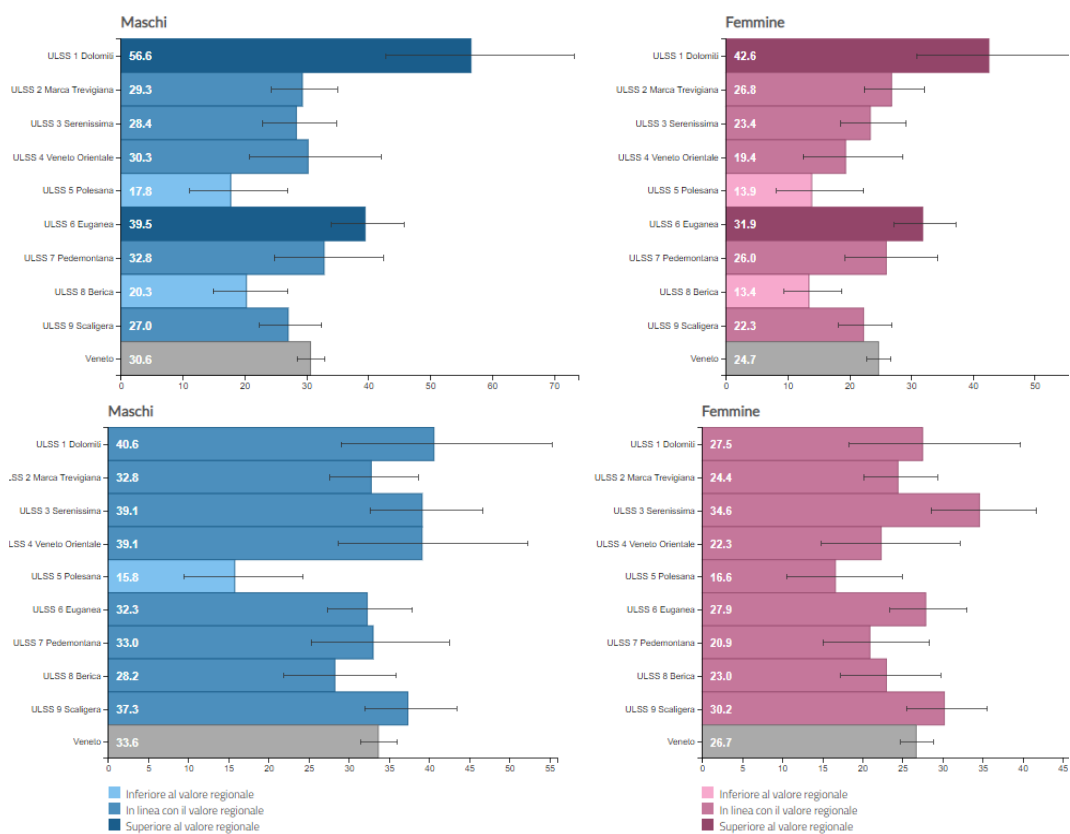


Figura 12: Tasso standardizzato di incidenza per ULSS nel 2017 (sopra) e 2018 (sotto). (Adattamento da "https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php?sede=melanoma_cutaneo&codSede=C43-C43.9")

Confrontando questi dati in base alla morfologia del territorio si può notare come la maggior parte dei casi, soprattutto per quanto riguarda il genere femminile, siano localizzati in aree collinari o montane (v. Figura 13).

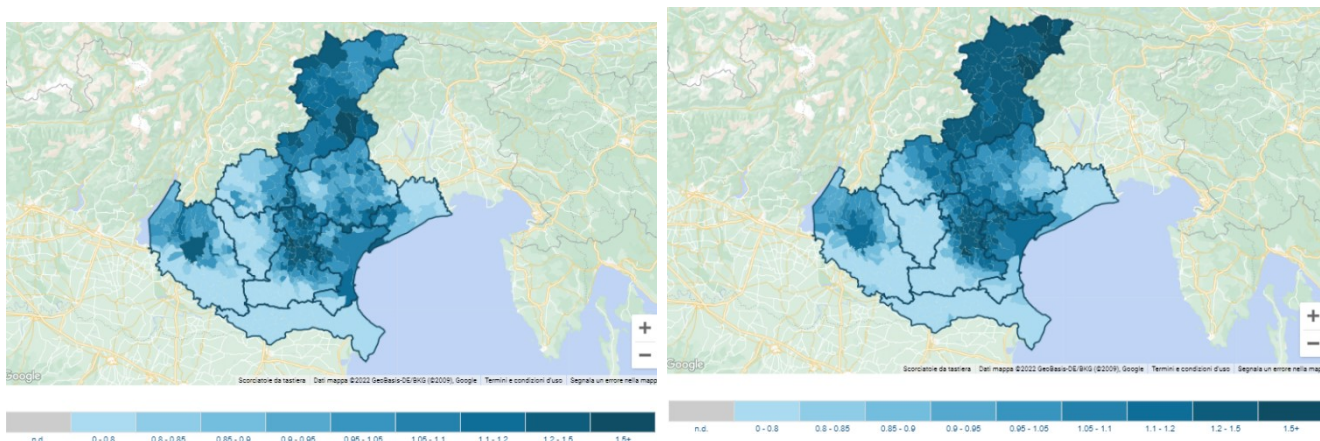


Figura 13: Rischio relativo per comune nei maschi (sinistra) e femmine (destra). Periodo 2016-2018. (Adattamento da "https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php?sede=melanoma_cutaneo&codSede=C43-C43.9").

3.2.4.5 Mortalità

Secondo l'ISTAT, nel 2019 in Italia ci sono stati 178.440 decessi a causa dei tumori, di cui 2.060 causati dal melanoma maligno, pari al 1,15% dei decessi totali per tumore⁸⁶.

Nello stesso anno in Veneto ci sono stati 14.007 decessi a causa dei tumori (7648 maschi e 6359 femmine), di cui 200 causati dal melanoma maligno, pari al 1,42% dei decessi totali per tumore. Di questi 125 erano maschi (62,5%) mentre 75 femmine (37,5%).

Anche in Veneto il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il melanoma è molto alto, pari al 86,5% negli uomini e 90,4% nelle donne. Sono presenti delle sostanziali differenze in base alla 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 70⁸⁷.

3.3 FATTORI DI RISCHIO

3.3.1 ESPOSIZIONE SOLARE

L'esposizione solare, ed in particolar modo le scottature solari⁸⁸, è da sempre considerata un fattore di rischio per il melanoma⁸⁹⁻⁹¹, responsabile di circa il 70% di tutti i melanomi diagnosticati¹¹. Tutto lo spettro degli UV sembra avere un ruolo teratogenetico⁹², tuttavia alcuni studi attribuiscono un peso maggiore agli UVA rispetto agli UVB⁹³. In particolare, i sottotipi che sembrano essere più correlati all'esposizione solare sono i melanomi a diffusione superficiale, lentigo maligna e i melanomi desmoplastici⁹⁴.

Esiste inoltre una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età e il rischio di sviluppare melanoma ed il sottotipo di melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata (intesa come esposizione breve ma intensa) rappresenta un fattore di rischio maggiore rispetto l'esposizione continua e cronica (come quella

occupazionale)⁹⁵. Quest'ultima sembra essere maggiormente correlata all'insorgenza di lentigo maligna (che si manifesta appunto in zone cronicamente esposte al sole come nuca, collo e avambracci) mentre l'esposizione intermittente sembra essere correlata all'insorgenza di melanoma a diffusione superficiale (in zone esposte saltuariamente esposte al sole come tronco ed estremità)⁹⁶.

Il tipo di esposizione solare sembra, inoltre, avere un peso maggiore rispetto l'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione (e in particolar modo le scottature) in età prepuberale determina un rischio maggiore rispetto all'esposizione in un'età più avanzata^{97,98}.

Anche l'uso di lampade abbronzanti è correlato ad un maggior rischio di melanoma⁹⁹.

3.3.2 ALTRI FATTORI AMBIENTALI

In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e lo sviluppo di melanoma, specialmente in posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole¹⁰⁰. Un aumentato rischio teratogenetico si è riscontrato nella popolazione residente in aree ad elevata concentrazione di inquinanti ambientali, come quelle in prossimità di industrie chimiche, raffinerie, acciaierie, discariche e inceneritori¹⁰¹.

Infine, anche la dieta potrebbe avere un ruolo nel rischio di sviluppare il melanoma: il consumo di tè verde e caffè sembrerebbe associato ad una minore incidenza di malattia, mentre il consumo di agrumi sembrerebbe associato ad un aumentato rischio di incidenza¹⁰².

3.3.3 FATTORI INDIVIDUALI

3.3.3.1 Numero di nevi melanocitici e atipici

Il numero totale di nevi melanocitici rappresenta il fattore di rischio individuale più importante nello sviluppo del melanoma. Pazienti con più di 100 nevi hanno un rischio relativo di 7.6 rispetto a soggetti che presentano meno di 10 nevi.

Un altro fattore di rischio è il numero totale di nevi melanocitici atipici (o displastici) presenti; si è infatti riscontrato un rischio relativo pari a 6.1 nei soggetti con almeno 5 nevi atipici rispetto ai pazienti senza nessun nevo displastico¹⁰³⁻¹⁰⁵.

3.3.3.2 Fototipo

Esiste una relazione inversamente proporzionale tra rischio di melanoma e aumento della concentrazione di melanina nella cute: popolazioni con fenotipi più chiari sono più soggetti a sviluppare melanoma¹⁰⁶.

3.3.3.3 Genetica

Si stima che circa il 5-10% dei casi di melanoma presentino familiarità per tale neoplasia in un parente di primo o secondo grado^{107,108}. Anche la sindrome del nevo displastico (DNS) è associata ad un aumentato rischio di melanoma¹⁰⁹.

Infine, un importante fattore di rischio sono le varie mutazioni genetiche che si possono riscontrare, distinte a seconda che i geni interessati siano ad alta o bassa penetranza.

Tra le mutazioni a bassa penetranza vanno ricordate soprattutto le varianti di MC1R che sono associate sia al melanoma sia al fenotipo (in particolare i capelli rossi), suggerendo un possibile ruolo nello sviluppo del melanoma attraverso percorsi pigmentari e non¹¹⁰⁻¹¹².

Altre mutazioni degne di nota sono quelle legate ai geni MITE, BRCA2, Rb, SLC45A2, IRF4, ATM, CASP8, ASIP, TYR, TYRP1¹¹³.

Tra i geni ad alta penetranza invece vi sono le mutazioni a carico di XP, CDKN2A, CDK4, mutazioni nel complesso molto rare^{113,114}.

- CDKN2A: gene codificante per p14ARF e p16, entrambi oncosoppressori. L'incidenza di tale mutazione nella popolazione generale è estremamente bassa; in uno studio australiano si è stimato che solo il 0.2% di tutti i casi di melanoma sono causati da mutazioni CDKN2A^{115,116}. Tuttavia, la sua incidenza aumenta considerevolmente tra i casi di melanoma familiare, dove si riscontra nel 25-40%^{114,117,118}, e nei casi di melanoma primario multiplo (MPM) dove è presente nel 19%. Nei casi di MPM familiare il tasso di mutazione varia dal 36,6% al 58,8%, mentre nei casi sporadici di MPM varia dall'8,2% al 17,6% nei pazienti con 2 e 3 o più melanomi, rispettivamente¹¹⁹.
- XP: sono geni coinvolti nella riparazione del DNA. Pazienti con Xeroderma Pigmentoso hanno un rischio aumentato di circa 1000 volte di sviluppare melanoma^{120,121}
- CDK4: mutazioni attivanti sono oncogeniche: sono mutazioni estremamente rare, presenti in solo 3 famiglie in tutto il mondo.

Per quanto riguarda il MS, esso sembra essere maggiormente correlato alla presenza di nevi multipli (42%) e meno alla familiarità (presente solo nel 7% del campione) rispetto alla controparte del melanoma normale che invece si associa spesso a familiarità (26%) e meno ad una storia di nevi multipli (15%)⁷⁶.

3.4 CLASSIFICAZIONE CLINICA

I vari sottotipi di melanoma possono essere suddivisi in quelli eziologicamente correlati all'esposizione solare e quelli che non lo sono; i primi vengono a loro volta suddivisi in base al grado di danno solare cumulativo (CSD), valutato dal grado di elastosi solare, in alto e basso CSD.

3.4.1 MELANOMI TIPICAMENTE ASSOCIATI A CSD

3.4.1.1 Melanoma a diffusione superficiale (associato a basso CSD)

Il melanoma a diffusione superficiale (SSM) è il sottotipo di melanoma più frequente nella popolazione occidentale, rappresentando il 65% di tutti i melanomi. Questo sottotipo è particolarmente correlato ad un'esposizione solare intermittente, manifestandosi prevalentemente a livello del tronco nei maschi e a livello degli arti inferiori nelle donne. L'uso di lettini abbronzanti¹²² e la presenza di molti nevi sono i fattori di rischio principali per questo sottotipo di melanoma.

L'SSM clinicamente si presenta come una macula o papula dai contorni ben definiti ma irregolari, con un grado di pigmentazione variabile dal bruno scuro al rosa o bianco nelle zone di regressione; occasionalmente può presentarsi come una lesione amielanocitica, ulcerarsi o sanguinare. Tendenzialmente presenta una crescita radiale iniziale e una volta raggiunte dimensioni maggiori (>1 cm) assume carattere invasivo approfondendosi nel derma.

Le mutazioni che si riscontrano più frequentemente nei melanomi a basso CSD/SSM sono la mutazione V600E a carico dell'oncogene BRAF¹²³, mutazioni a carico del promotore TERT e CDKN2A. Anche le anomalie cromosomiche sono comuni, soprattutto la perdita dei cromosomi 9, 10, 6q e 20 e la duplicazione di 1q, 6p, 7, 8q, 17q e 20q¹²⁴.

3.4.1.2 Lentigo maligna melanoma (associato ad alto CSD)

Il lentigo maligna melanoma (LMM) rappresenta circa il 5-10% di tutti i melanomi e insorge preferenzialmente in sedi cronicamente esposte al sole come collo, cuoio capelluto e orecchie. Rispetto al SMM, il LMM insorge in una popolazione più anziana, in persone che presentano un numero elevato di lentiggini solari e un numero modesto di nevi¹²⁵, con fototipo chiaro più suscettibile alle scottature e meno propenso all'abbronzatura (in particolare alcune mutazioni di MC1R¹²⁶).

Clinicamente il LMM si presenta come una macula indolente dal colore bruno con possibili aree di regressione più chiare che soddisfa i criteri ABCDE. Le aree caratterizzate da crescita verticale si presentano ispessite fino a formare un nodulo frequentemente palpabile o visibile.

I melanomi associati ad alto CSD presentano un tasso di mutazioni molto più elevato rispetto agli altri tumori. Il LMM, in particolare, è caratterizzato dall'attivazione degli oncogeni NRAS, BRAF (mutazioni V600K o K610E) e KIT, da mutazioni a carico di TERT¹²⁷ e più spesso dalla perdita dell'oncosoppressore NF1.

3.4.1.3 Melanoma nodulare (associato sia a basso che ad alto CSD)

Il melanoma nodulare (NM) rappresenta circa il 10-15% di tutti i melanomi e rappresenta una delle forme più aggressive di melanoma. Il sesso maschile è quello più colpito, soprattutto gli individui di 50-60 anni, in sedi con alto tasso di CSD quali la regione testa-collo¹²⁸.

Clinicamente si presenta come un tumore nodulare di piccole dimensioni, dai contorni ben regolari e definiti, ampiamente diversificato nella pigmentazione ma spesso con colorazione molto scura. La crescita verticale (VGP) spesso avviene rapidamente e senza un'apprezzabile crescita radiale (RGP) anticipatoria. Sebbene ci siano solo alcuni studi a riguardo¹²⁹, geneticamente non sembrerebbero esserci apprezzabili differenze con gli altri sottotipi di melanoma come SMM, LMM, ALM o melanoma mucosale.

3.4.1.4 Melanoma desmoplastico

Il melanoma desmoplastico (DM) costituisce il 1-4% di tutti i melanomi e, come gli altri sottotipi, colpisce preferenzialmente gli anziani (età media di 65 anni), con una predilezione per il genere maschile (M:F=1.75:1). Le sedi più colpite sono quelle cronicamente esposte al sole come le orecchie e il cuoio capelluto nei soggetti calvi¹³⁰.

Nella maggior parte dei casi il DM si presenta clinicamente come una placca indolore ispessita, simile ad una cicatrice, ma talvolta può assumere un aspetto papulare o nodulare, tendenzialmente di color carne, rosso scuro, mentre la presenza di pigmentazione è solitamente dovuta ad un'associazione con un concomitante LMM.

Rispetto agli altri sottotipi, il DM tende ad essere diagnosticato più tardivamente, in uno stadio più avanzato, ma, nonostante ciò, tende ad avere una prognosi migliore: metastasi linfonodali sono infatti meno frequenti.

Geneticamente si verificano spesso mutazioni a carico di NF1, EGFR, MET, ERBB2 e CBL mentre sono invece assenti mutazioni attivanti importanti a carico della via della MAPK, come quelle a carico di BRAF e NRAS^{131,132}.

3.4.2 MELANOMI NON SISTEMATICAMENTE ASSOCIATI A CSD

3.4.2.1 *Melanoma Spitzoide (MS)*

Il melanoma Spitzoide (MS) è un sottotipo di melanoma che condivide, clinicamente e istologicamente, delle caratteristiche comuni al nevo di Spitz. La distinzione tra i due rappresenta ancora una delle sfide più ardue in patologia che può portare a molti casi di sovra o sotto diagnosi di melanoma.

Clinicamente si presenta come una papula o un nodulo frequentemente amelanotico, ma che può essere di qualsiasi colore, dal rosa-rosso al blu-nero. Macroscopicamente può assomigliare a emangiomi, granulomi piogenici, xantogranulomi o basaliomi. Gli arti, in particolare quelli inferiori, e nel bambino il distretto viso-testa-collo sono le sedi più frequentemente colpite⁷⁸.

Alcuni¹³³ hanno proposto la suddivisione dei MS in melanomi Spitzoidi a basso e ad alto potenziale maligno. I primi presentano alcune caratteristiche in comune con il nevo di Spitz ma vi differiscono per la presenza di frequente ulcerazione, dimensione maggiore, un modello di crescita nodulare, perdita di coesione cellulare, assenza di maturazione e, in alcuni casi, la presenza di focolai di

mielinizzazione anche negli strati profondi. Da un punto di vista epidemiologico essi tendono a verificarsi prevalentemente nella popolazione pediatrica e nei giovani adulti, più frequentemente nel viso e nella regione testa- collo.

Al contrario, il MS ad alto potenziale maligno ha una presentazione clinica più simile a quella di un melanoma nodulare amelanotico e con una distribuzione demografica simile, ovvero pazienti dalla quarta decade in poi.

Istologicamente i MS a basso e ad alto potenziale maligno condividono macroscopicamente un'architettura simile, anche se l'estensione nel pannicolo adiposo sarebbe più tipica della forma ad alto potenziale maligno.

Ad alto ingrandimento tuttavia le lesioni differiscono.

Il melanoma a basso potenziale maligno presenta numerose cellule giganti simil gangliari simili a quelle descritte nel classico nevo di Spitz ma con un maggiore pleomorfismo e una morfologia nucleare più atipica rispetto il nevo di Spitz. Le cellule sono intervallate da minima, se non assente, apposizione stromale. Possono essere osservate sporadiche mitosi atipiche, anche a livello della base della lesione, dove la maturazione è scarsa o non è apprezzabile.

Il melanoma ad alto potenziale maligno, invece, è composto da una popolazione pleomorfa di grandi cellule epiteliodi mononucleate, morfologicamente indistinguibili dalle cellule epiteliodi presenti nel melanoma convenzionale a fase di crescita verticale. Tuttavia, in tutta la lesione si può osservare una popolazione cellulare di fondo simile a quelle che si riscontrano in un nevo di Spitz, cellule bizzarre simil gangliari. Le mitosi sono più numerose, spesso atipiche e si riscontrano anche alla base della lesione, dove non si verifica alcuna maturazione.

È interessante notare come in uno studio su una popolazione pediatrica il MS presenti delle differenze rispetto il melanoma convenzionale (N-MS); in particolare, rispetto al N-MS, il MS presenta più frequentemente un tasso mitotico più alto, un sottotipo nodulare (in contrasto con il sottotipo a diffusione superficiale del N-MS), una VGP (*Vertical Growth Phase*), un'associazione minore con nevi melanocitici preesistenti e uno spessore di Breslow maggiore. Per

spiegare lo spessore più elevato osservato nel MS sono state proposte alcune ipotesi: la prima è il ritardo nella diagnosi di MS fino a quando non ha già originato metastasi; la seconda è la presenza di uno spessore di Breslow minore nei melanomi associati a un nevo melanocitico preesistente (associazione significativamente più rara nei MS); infine l'ultima ipotesi, confermata sia dal nostro campione che da altri studi^{134,135}, è la tendenza dei bambini più piccoli ad avere lesioni più spesse.

Per ulteriori approfondimenti riguardo l'epidemiologia, la diagnosi, o altri aspetti riguardanti il MS si invita il lettore alla visione dei paragrafi dedicati.

3.4.2.2 Melanoma lentiginoso acrale (ALM)

ALM costituisce il 5% dei melanomi nella popolazione bianca ma la sua incidenza varia considerevolmente in base all'etnia, raggiungendo tassi più elevati nella popolazione africana, ispanica e asiatica^{61,104} (in quest'ultima rappresenta più del 50% di tutti i casi di melanoma¹³⁶).

ALM si presenta indifferenziatamente nel genere maschile e femminile e si riscontra tipicamente in pazienti anziani, con una media di 63 anni^{61,137}. Le zone più colpite sono la pianta dei piedi soprattutto, i palmi delle mani e la cute sottostante o prossimale alle unghie (20% dei casi)^{137,138}. Il riscontro di ALM in queste zone suggerisce la possibile presenza di un'associazione tra ALM stesso e gli stress meccanici o fisici a cui queste aree sono sottoposte.

Clinicamente si presenta come un'ampia macula asimmetrica, scura, spesso ulcerata, con colori e bordi irregolari.

Geneticamente ALM è caratterizzato da molte amplificazioni e riarrangiamenti cromosomici¹³⁹ mentre il carico mutazionale è molto basso, soprattutto a carico di KIT (15-40%), BRAF (15%) e NRAS (15%)¹⁴⁰.

3.4.2.3 Melanoma uveale

Il melanoma uveale è il tumore intraoculare più comune, spesso presente a livello della coroide (90%) e nel corpo ciliare o nell'iride (10%), causando spesso disturbi visivi. Clinicamente si presenta come una massa nodulare cupoliforme o con la forma di fungo con varia pigmentazione¹⁴¹.

Solitamente sono assenti le mutazioni caratteristiche degli altri melanomi cutanei (BRAF, NRAS e NF1) mentre sono più frequenti altre mutazioni (a carico di GNA11¹⁴², GNAq¹⁴³, BAP1¹⁴⁴, SF3B1 ecc.) e alterazioni cromosomiche (a carico del cromosoma 3 e 8)^{145,146} più specifiche.

La prognosi è sfavorevole dato che nel 50% dei casi il tumore metastatizza a fegato, polmoni e cute¹⁴⁷.

3.4.2.4 Melanoma mucosale

Il melanoma mucosale è un sottotipo molto raro di melanoma (1.3%) che si sviluppa in una popolazione molto anziana (età media 67 anni) preferenzialmente nel genere femminile (65%). La regione testa-collo (45-55%), soprattutto a livello delle cavità nasali e seni paranasali (50-80%), la regione anorettale (25%) e vulvovaginale (15-20%), soprattutto a livello vulvare (85%), rappresentano le sedi più colpite^{148,149}.

Clinicamente, a seconda della zona d'insorgenza, può manifestarsi in modi differenti, anche se nella maggior parte dei casi (85-90%) si presenta come una lesione pigmentata. A causa della diagnosi tardiva spesso la prognosi è sfavorevole.

Geneticamente il melanoma mucosale è caratterizzato da mutazioni a carico di KIT e RAS¹⁵⁰.

3.4.2.5 Melanoma originatosi da nevo blu (MBN)

Questo sottotipo di melanoma si origina da un preesistente nevo blu; le sedi più colpite in ordine di frequenza sono la testa, la faccia, i glutei e il tronco. Tipicamente ha una crescita molto rapida e il nevo blu preesistente, qualora non sia completamente distrutto, può essere ritrovato alla periferia del melanoma.

L'elevata aggressività del MBN porta allo sviluppo di frequenti metastasi linfonodali o a livello epatico. Geneticamente si possono riscontrare mutazioni solitamente associate al nevo blu (GNAQ, GNA11, PLCB4 e CYSLTR2)¹⁴² e alterazioni cromosomiche simili a quelle che caratterizzano il melanoma uveale (a carico del cromosoma 6, 8, 1 e monosomia del 3)^{151,152}.

3.4.2.6 Melanoma originatosi da nevo melanocitico congenito gigante (GCMN)

Il rischio di sviluppare melanoma da nevo melanocitico gigante varia dal 5 al 15%, con un rischio maggiore nei primi 5 anni di vita¹⁵³. Clinicamente si manifesta come placche o noduli rapidamente evolutivi, fino all'ulcerazione e sanguinamento, preferenzialmente a livello della testa e del tronco. GCMN è un tumore molto aggressivo, potenzialmente mortale e con prognosi infausta.

Sono spesso presenti alterazioni cromosomiche¹⁵⁴ e mutazioni a carico di NRAS (Q61).

3.5 ANALISI MOLECOLARI

Il melanoma cutaneo è una neoplasia che presenta un alto tasso di mutazioni, raggiungendo una media di 16.8 mutazioni per megabase; di queste le più rappresentate sono sostituzioni C>T, riscontrate in più del 60% dei melanomi, e CC>TT, riscontrate in più del 5% dei melanomi, entrambe strettamente dipendenti dall'effetto mutageno dei raggi UV^{155,156}.

La via AKT/PI3K e soprattutto quella della MAPK sono le principali pathways intracellulari più frequentemente mutate nei melanomi.

La prima *pathway* risulta alterata a seguito di mutazioni a carico di PTEN o per iperespressione di IGF-1 o AKT3.

La seconda via, quella della MAPK, prevede la trasmissione del segnale attraverso le chinasi RAS/RAF/MEK/ERK; tale via è responsabile della sopravvivenza, proliferazione e migrazione cellulare.

A seconda delle mutazioni presenti, i melanomi possono essere suddivisi in 3 sottotipi molecolari: il primo caratterizzato da mutazioni attivanti il gene BRAF; il secondo caratterizzato da mutazioni attivanti il gene RAS (con le isoforme HRAS, KRAS e più frequentemente NRAS presente nel 10-25% dei melanomi); il terzo tipo infine è caratterizzato dall'assenza di mutazioni a carico di questi due geni ma dalla presenza di altre mutazioni, in primis mutazioni inattivanti il gene NF1 (con la conseguente attivazione di RAS)¹⁵⁷, ma anche TP53, ARID2 e RAC1 (riscontrate nel >10% casi).

Mutazioni a carico di BRAF sono state riscontrate in circa il 45% dei melanomi e le alterazioni più diffuse sono quelle a carico del codone V600, in particolare V600E, seguita da V600K (<10% dei casi), V600D e V600R. In particolare, le mutazioni V600E sono state riscontrate più frequentemente in soggetti giovani mentre mutazioni non-V600E (quindi V600K, V600D e V600R) sono riscontrate prevalentemente in pazienti più anziani^{127,158}.

L'identificazione di una mutazione a carico di BRAF V600 ha un importantissimo significato terapeutico in quanto permette di individuare una classe di pazienti potenzialmente sensibili al trattamento con BRAF e MEK inibitori¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Le mutazioni BRAF solitamente si verificano in pazienti giovani con alto numero di nevi o in melanomi in sede truncale, con sottotipo a diffusione superficiale e legati ad un'esposizione solare intermittente¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Le mutazioni NRAS più frequenti sono quelle a carico del codone 61 (Q61K soprattutto), seguite da quelle del codone 12 e 13; tipicamente sono associate a melanomi insorti in pazienti in età più avanzata e, rispetto ai melanomi BRAF mutati, presentano uno spessore di Breslow ed un indice mitotico più elevato alla diagnosi. Attualmente non sembra esistere alcuna relazione tra la presenza di mutazione BRAF, il tipo di esposizione solare e la sede d'insorgenza del melanoma¹⁶²⁻¹⁶⁶.

Mutazioni a carico di c-Kit sono state riscontrate in circa il 2% dei melanomi totali, con una prevalenza più elevata nei sottotipi mucosali e acrali¹⁶⁷.

Tendenzialmente le mutazioni a carico di BRAF, NRAS e c-KIT sono mutualmente esclusive.

Infine, altre mutazioni più rare ma degne di nota sono quelle riguardanti CDK4, CDKN2A, TP53, MITF e quelle più recentemente scoperte a carico di RAC1 (associato a melanomi senili nel distretto testa/collo soprattutto nel genere maschile), MAP2K1, PP6C e ARID¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

3.6 ANALISI MOLECOLARI MS

Storicamente i melanomi aventi caratteristiche istopatologiche simili a quelle riscontrate nei nevi di Spitz venivano classificati come MS. Tuttavia, soprattutto grazie alle recenti analisi genomiche, si è compreso come i MS possano essere classificati come una categoria eterogenea, caratterizzata da mutazioni genetiche distinte (quali fusioni di chinasi o mutazioni HRAS).

Con il termine “tumori di Spitz” si fa riferimento ad un ampio spettro di lesioni, caratterizzato da alterazioni geniche mutualmente esclusive che si estende da quelle benigne, quali i nevi di Spitz, alle neoplasie maligne, come i MS.

Se nel melanoma e nei nevi convenzionali le alterazioni più comuni sono le mutazioni attivanti BRAF e NRAS^{171,172}, queste sono praticamente assenti nelle neoplasie di Spitz¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Tuttavia, alcuni studi hanno riscontrato risultati differenti, rilevando una somiglianza tra MS e N-MS, dove fino il 40% dei MS presentava mutazioni a carico di BRAF V600¹⁷⁷.

Tali differenze possono essere presumibilmente spiegate dalla differenza d'età fra i vari studi, minore nel primo gruppo e maggiore nell'ultimo.

Diversamente, in tutto lo spettro dei tumori di Spitz sono state identificate mutazioni di HRAS o MAP2K1 o la presenza di fusioni geniche delle chinasi ROS1

(17%), NTRK1 e NTRK3 (16%), ALK (10%), BRAF (5%), and RET (3%), MET, MAP3K8, ognuna esclusiva dell'altra^{71,178-183}.

In particolare, esse sono state riscontrate nel 55% dei nevi di Spitz, nel 56% dei tumori di Spitz atipici e nel 39% dei MS¹⁸⁴. La fusione di questi geni porta all'attivazione costitutiva di vie di segnalazione oncogeniche.

La presenza di queste alterazioni in tutto lo spettro di neoplasie spitzoidi suggerisce che queste fusioni geniche avvengano in una fase del processo patogenetico precoce e che esse siano necessarie ma non sufficienti alla trasformazione maligna della lesione, analogamente alle altre mutazioni coinvolte nello spettro delle lesioni spitzoidi (come BRAF, NRAS, GNAQ E GNA11). Conseguentemente ne deriva l'inutilità di utilizzare queste fusioni geniche come discriminante per distinguere le neoplasie spitzoidi benigne da quelle maligne¹⁷⁹. Affinché la neoplasia spitzoide possa acquisire caratteri di malignità, infatti, sono necessarie ulteriori alterazioni molecolari, come la delezione omologa di 9p21 (CDKN2A) e mutazioni a carico di TERT^{141,183}.

A seconda del pattern genetico, le neoplasie spitzoidi, e quindi i MS, possono essere classificati in tre gruppi. Il primo gruppo, circa il 36% del totale, è costituito da neoplasie caratterizzate per la presenza di mutazioni HRAS (20%) o di fusioni delle chinasi (50% circa) sopra riportate, a sua volta suddivise a seconda che coinvolgano le tirosin-chinasi (ALK, ROS1, NTRK1, NTRK3, MET e RET) o le serin-treonina chinasi (MAP3K8 e BRAF). Studi recenti hanno dimostrato come le mutazioni di HRAS e le fusioni delle tirosin-chinasi sono più spesso associate allo spettro benigno delle neoplasie spitzoidi; al contrario, le fusioni delle serin-treonina chinasi sono più frequenti nello spettro atipico e maligno delle neoplasie spitzoidi¹⁸⁵.

Il secondo gruppo è caratterizzato da mutazioni attivanti la via della MAPK, principalmente mutazioni non a carico di BRAF V600 come NRAS, MAP2K1/2, NF1 e KIT poiché mutazioni BRAF V600E, caratteristiche dei melanomi a basso CSD, sono riscontrate raramente in questo sottotipo di melanoma^{71,176}.

Il terzo gruppo, infine, comprende le neoplasie spitzoidi nelle quali non si identifica alcuna mutazione della via della MAPK^{71,185}.

Il primo ed il terzo gruppo tende a verificarsi nei melanomi di pazienti più giovani, con presenza di poca elastosi solare, rara presenza di mutazioni del promotore TERT e, in generale, con un carico mutazionale minore rispetto al secondo gruppo⁷¹.

3.7 PREVENZIONE

La prevenzione primaria del melanoma si basa principalmente sull'uso continuativo e consapevole della crema solare; il vestirsi con una copertura adeguata, evitare l'esposizione intensa al sole e l'uso di lettini o lampade abbronzanti sono ulteriori azioni efficaci di prevenzione primaria¹⁸⁶. Alcuni studi, infine, hanno anche ipotizzato un possibile ruolo protettivo della vitamina D, sintetizzata a partire dai raggi UVB o assunta oralmente come supplemento, nel miglioramento della sopravvivenza e nella riduzione di incidenza e mortalità del melanoma^{24,187}.

La prevenzione secondaria, invece, è basata sulla diagnosi precoce di malattia effettuata attraverso lo screening; quest'ultimo è raccomandato negli individui che presentano fattori di rischio come fototipo chiaro, alto numero di nevi, storia familiare o personale di melanoma, stile di vita e occupazione predisponente¹⁸⁸.

La prevenzione, sia essa primaria o secondaria, rimane essenziale per ridurre i costi sanitari e minimizzare la morbilità e la mortalità del melanoma^{189,190}.

3.8 DIAGNOSI

La diagnosi clinica si basa, oltre all'esame clinico e anamnestico generale, sull'osservazione della lesione cutanea anche attraverso l'utilizzo del

dermatoscopio che, con l'illuminazione e l'ingrandimento della lesione, aumenta considerevolmente la sensibilità e specificità della diagnosi^{191,192}. Quest'ultima si basa essenzialmente sui criteri ABCDE¹⁹³, acronimo che può essere tradotto in: Asimmetria, Bordi irregolari, disomogeneità del Colore, Diametro aumentato (<6mm) ed Evoluzione in termini di grandezza della lesione. Oltre a queste caratteristiche altri fattori da considerare, in quanto indicativi di malignità, sono: l'insorgenza precoce, una crescita rapida, la consistenza dura e l'elevazione della lesione.



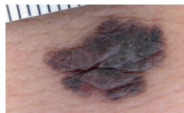


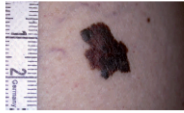


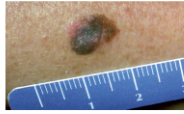


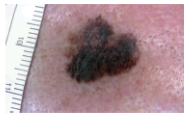
Benigno - Neo		Maligno - Melanoma
Simmetria 	A	Asimmetria  
Bordi regolari 	B	Bordi frastagliati a "carta geografica"  
Colore uniforme marrone 	C	Policromo (nero, bruno, rosso, ecc.)  
Dimensione minore di 6 mm 	D	Dimensione maggiore di 6 mm  
Non modificazioni	E	Evoluzione in dimensione, forma e colore in un breve periodo di tempo (6-8 mesi)

Figura 14: Criteri ABCDE del melanoma

In soggetti particolarmente a rischio o in caso di nevi con caratteri di atipia, la dermatoscopia digitale e la Total Body Photography (TBP) possono essere utilizzate come validi strumenti per monitorare e consentire la rivalutazione e il confronto di lesioni preesistenti nel tempo o per valutarne la comparsa di nuove^{194,195}.

Nei casi più complessi, si può procedere alla revisione collettiva interna dei preparati istopatologici ed eventualmente richiedere un secondo parere esterno, possibilmente a livello regionale. Infine, come ausilio alla diagnosi morfologica, possono essere utilizzate metodiche immunohistochimiche o citogenetiche aggiuntive come la FISH.

3.8.1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE MS

Il MS costituisce una neoplasia difficile da diagnosticare a causa della varietà degli aspetti clinici e della mancanza di pigmentazione che lo pone in diagnosi differenziale con il nevo di Spitz e il tumore di Spitz atipico.

Le caratteristiche che protendono verso la diagnosi di MS sono un diametro superiore a 1 cm, una componente invasiva profonda (dove spesso viene coinvolto il derma reticolare raggiungendo il sottocute), la presenza di ulcerazione e un alto grado di atipia citologica, come la presenza di nucleoli grandi, irregolarmente sagomati, multipli ed eterogenei.

Altri criteri proposti per distinguere il MS dal nevo di Spitz includono l'assenza o scarsa presenza dei corpi di Kamino (presenti invece nel 60% dei nevi di Spitz), un alto tasso mitotico, presenza di mitosi nello strato dermico profondo della lesione, presenza di mitosi anormali, forma asimmetrica scarsamente circoscritta con bordi smerlati e frastagliati e disomogeneità dei nidi di melanociti (non sono equidistanti tra loro all'interno dell'epidermide, variano in dimensione, presentano contorni frastagliati con tendenza a fondersi e si estendono in profondità...) ^{196,197}.

Da un punto di vista istologico, la distinzione principale viene fatta in virtù della composizione relativamente monomorfa dei melanociti fusiformi ed epitelioidi osservata nel tumore atipico di Spitz in contrasto con l'infiltrato più pleomorfo del MS che si caratterizza per la presenza di cellule epitelioidi e bizzarre simil-gangliari; questa tipologia di cellule viene raramente riscontrata anche nel melanoma

convenzionale a crescita verticale dove invece prevalgono cellule epitelioidi o fusate che, sebbene presentino caratteristiche citologiche di malignità, presentano un aspetto più monomorfo rispetto al pleomorfismo del MS¹³³.

Il pleomorfismo del MS si traduce nella contemporanea presenza di cellule caratterizzate da abbondante citoplasma con nuclei grandi irregolari e di cellule caratterizzate da scarso citoplasma e nuclei rotondi normali; si osserva assenza di maturazione cellulare e possibile necrosi cellulare, con la presenza di detriti cellulari e di cellule necrotiche con nuclei picnotici ed ipercromatici. In quasi tutto lo spessore della lesione le cellule sono solitamente intervallate da scarsi o assenti fasci di collagene¹⁹⁸.

3.8.2 FATTORI PROGNOSTICI

3.8.2.1 Fase di crescita

La fase di crescita verticale è un fattore prognostico negativo in quanto in questa fase il melanoma acquisisce la capacità di diffondere e di metastatizzare in altre sedi dell'organismo. Inoltre, istologicamente si possono riscontrare numerose mitosi a livello della componente più profonda della lesione.

3.8.2.2 Spessore di Breslow

Lo spessore di Breslow è considerato il fattore prognostico più importante, essenziale per la stadiazione del tumore, andando a definirne il parametro T. Maggiore è la profondità della lesione e maggiore sarà la probabilità di diffusione di cellule tumorali in altre sedi dell'organismo.

3.8.2.3 Livello di Clark

Il livello di Clark descrive quanto il tumore sia penetrato in profondità considerando i vari strati della cute. Essendo gli strati cutanei più difficilmente riconoscibili rispetto al singolo spessore di Breslow, i livelli di Clark non vengono utilizzati nel sistema di stadiazione AJCC per lo stadio pT. Similmente allo spessore

di Breslow, livelli di Clark più elevati rappresentano un rischio aumentato di diffusione tumorale.

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 3: Rappresentazione dei livelli di Clark

3.8.2.4 Ulcerazione

L'ulcerazione tumorale ha dimostrato di essere un fattore di grande impatto nel melanoma cutaneo invasivo¹⁹⁹ e, se presente, cambia lo stadio pT da T1a a T1b, da T2a a T2b ecc. a seconda dello spessore del tumore. Solo l'ulcerazione non traumatica, e quindi tumorigena, deve essere segnalata nel referto patologico. La mancanza di alcune caratteristiche tipiche dell'ulcerazione quali assenza di epidermide a tutto spessore, fenomeni reattivi come deposito di fibrina o presenza di neutrofili, assottigliamento o iperplasia reattiva dell'epidermide circostante, sarebbero indizi che l'ulcerazione è in realtà dovuta al sezionamento errato della lesione con solo una parte di epidermide coinvolta nel campionamento.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'estensione dell'ulcerazione (misurata come percentuale o diametro della larghezza dell'ulcerazione) fornisce informazioni prognostiche più accurate rispetto la sola presenza o assenza di ulcerazione²⁰⁰.

3.8.2.5 Indice mitotico

La valutazione dell'indice mitotico ha un indice prognostico in qualsiasi grado di spessore. L'indice mitotico viene valutato su un'area complessiva di 1 mm². Per

essere significative di malignità le mitosi dovrebbero soddisfare almeno uno dei due seguenti criteri: o essere in presenti in grande numero o essere presenti sul bordo della porzione dermica della lesione. Tuttavia, sebbene la presenza di mitosi, soprattutto nella porzione dermica, sia un importante indizio di malignità, non è in alcun modo specifico se non accompagnato da altri dettagli istologici.

3.8.1.6 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

L'assenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è un fattore prognostico avverso per il melanoma cutaneo. Per qualificarsi come TILs, i linfociti devono circondare e interrompere le cellule tumorali della componente invasiva del tumore.

Nell'ultimo decennio è stata dimostrata una correlazione tra la presenza di TILs e l'aumento di sopravvivenza; inoltre è stato dimostrato la presenza di una correlazione inversa tra lo spessore di Breslow, indice mitotico, livello di Clark e stato del SLN con il grado di TIL²⁰¹.

Il TIL può essere classificato come:

- **TILS NON IDENTIFICATO O ASSENTE**: assenza di linfociti o presenza di linfociti ma non si infiltrano nel tumore.
- **TILS NON BRISK**: infiltrato linfocitario focale all'interno del melanoma o presenza di linfociti alla base del tumore ma non su tutta la lunghezza della lesione.
- **TILS BRISK**: infiltrato linfocitario diffuso in tutto il melanoma o presenza di linfociti in tutta la lunghezza della base della lesione (v. Figura 15).

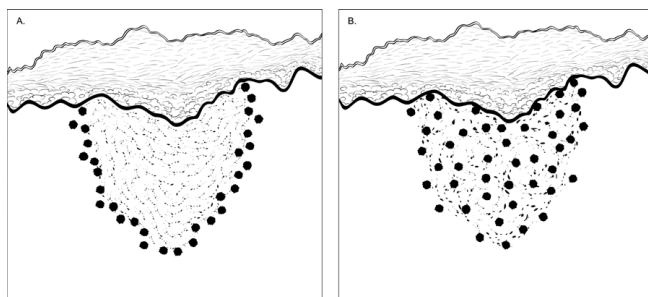


Figura 15: TILs brisk: linfociti infiltranti diffusamente lungo tutta la base del tumore infiltrante (a sinistra) e infiltrato linfocitario diffuso in tutta la neoplasia (a destra) (Fonte: "College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of skin, version melanoma 4.0.0.1.0 2017")

3.8.2.7 Regressione

La regressione rappresenta la sostituzione delle cellule tumorali con fibrosi, infiammazione linfocitica o teleangectasie.

La presenza di regressione può portare alla sotto stadiazione del tumore primitivo. La presenza di regressione nel melanoma sembra essere un fattore protettivo per lo sviluppo di metastasi linfonodali²⁰² ma ulteriori studi dovrebbero essere eseguiti per confermare questa relazione.

3.8.2.8 Microsatellitosi ed invasione linfovascolare

La microsatellitosi è definita come la presenza all'esame patologico di una metastasi cutanea o sottocutanea microscopica trovata in prossimità o in profondità al melanoma primario.

La microsatellitosi sembra avere un valore predittivo nello sviluppo di recidiva locoregionale e nella sopravvivenza libera da malattia (DFS) ma non per quanto riguarda lo sviluppo di metastasi a distanza o nella sopravvivenza complessiva (OS)²⁰³.

Nella classificazione AJCC la presenza di microsatellitosi classifica la neoplasia in stadio III ed è associata a prognosi peggiore.

L'invasione linfovascolare (LVI) indica la presenza di un'invasione linfatica o vascolare microscopica e sembra essere associata ad un maggior rischio di ripresa di malattia e allo sviluppo di metastasi²⁰³.

3.9 STADIAZIONE TNM

Il melanoma viene stadiato con la classificazione TNM, facendo riferimento all'ultima edizione (8°) della stadiazione stilata dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), riportata in seguito.

3.9.1 PARAMETRO T

Il parametro T rappresenta le caratteristiche del tumore primitivo. Tx indica spessore secondo Breslow e ulcerazione non valutabile. T0 indica la non evidenza di tumore primario. Tis indica un melanoma in situ, ancora confinato negli strati superiori della pelle, non avendo ancora sorpassato lo strato granuloso. T1, T2, T3 e T4 indicano un melanoma invasivo con diversi gradi di malignità misurati sulla base dello spessore di Breslow e la presenza o meno di ulcerazione.

Tumore primitivo (T)	Spessore di Breslow	Ulcerazione
Tx	/	/
T0	/	/
Tis	/	/
T1	≤1.0 mm	Non specificato
T1a	<0.8 mm	Assente
T1b	0.8 - 1.0 mm ≤1.0 mm	Assente Presente
T2	1.1 - 2.0 mm	Non specificato
T2a	1.1 - 2.0 mm	Assente
T2b	1.1 - 2.0 mm	Presente
T3	2.1 - 4.0 mm	Non specificato
T3a	2.1 - 4.0 mm	Assente
T3b	2.1 - 4.0 mm	Presente
T4	>4.0 mm	Non specificato
T4a	>4.0 mm	Assente
T4b	>4.0 mm	Presente

Tabella 4: Rappresentazione del parametro T in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC

3.9.2 PARAMETRO N

Il parametro N indica il coinvolgimento linfonodale. Nx indica l'impossibilità di valutare i linfonodi regionali. N0 indica assenza di diffusione ai linfonodi regionali.

N1, N2 e N3 indicano la presenza di invasione linfonodale regionale con vari gradi a seconda del numero di linfonodi coinvolti e della presenza di rilevabilità clinica e MSI (metastasi in-transit, satelliti e/o microsattellitosi). I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo; le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee a distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra questo ultimo e i linfonodi regionali.

Linfonodi (N)	Numero di linfonodi positivi	Rilevabilità clinica / MSI
Nx	/	/
N0	0	No
N1	1	Non specificato
N1a	1	Clinicamente occulto, no MSI
N1b	1	Clinicamente rilevabile, no MSI
N1c	0	MSI
N2	2-3	Non specificato
N2a	2-3	Clinicamente occulti, no MSI
N2b	2-3	≥1 clinicamente rilevabile, no MSI
N2c	1	MSI
N3	>3	Non specificato
N3a	>3	Clinicamente occulti, no MSI
N3b	>3	≥1 clinicamente rilevabile, no MSI
N3c	>1	MSI

Tabella 5: Rappresentazione del parametro N in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC

3.9.3 PARAMETRO M

Il parametro M indica la presenza o meno di metastasi a distanza, dove M0 ne indica l'assenza mentre M1 la presenza. Le varie sottocategorie di M1 (A, B, C e D)

sono ulteriormente suddivise a seconda del valore sierico di LDH: 0 indica valori normali di LDH mentre 1 ne indica valori elevati.

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

Tabella 6: Rappresentazione del parametro M in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC

3.9.4 STADIAZIONE

Sulla base dei parametri TNM la stadiazione può essere suddivisa in stadiazione clinica o patologica. La prima comprende la valutazione clinco/radiologica delle metastasi regionali e a distanza, effettuata successivamente l'escissione completa del melanoma primario. La stadiazione patologica, invece, comprende informazioni patologiche dei linfonodi regionali dopo biopsia parziale (cioè dopo

BLS) o linfadenectomia completa; pazienti patologici di stadio 0 e IA sono l'eccezione in quanto non richiedono una valutazione patologica dei loro linfonodi.

STADIAZIONE CLINICA				STADIAZIONE PATOLOGICA			
Stadio 0	Tis	N0	M0	Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a	N0	M0	Stadio IA	T1a	N0	M0
Stadio IB	T1b	Stadio IB	T1b
	T2a		T2a
Stadio IIA	T2b	N0	M0	Stadio IIA	T2b	N0	M0
	T3a		T3a
Stadio IIB	T3b	Stadio IIB	T3b
	T4a		T4a
Stadio IIC	T4b	Stadio IIC	T4b
Stadio III	Any T	≥ N1	M0	Stadio IIIA	T1-2a	N1a	M0
		T1-2a	N2a	..
	Stadio IIIB	T0	N1b-c	..
		T1-2a	N1b-c	..
		T1-2a	N2b	..
		T2b-3a	N1a-2b	..
	Stadio IIIC	T0	N2b-c	..
		T0	N3b-c	..
		T1a-T3a	N2c-3c	..
		T3b-T4a	Any N	..
		T4b	N1a-2c	..
	Stadio IIID	T4b	N3a-c	..
Stadio IV	Any T	Any N	M1	Stadio IV	Any T	Any N	M1

Tabella 7: Rappresentazione dello stadio TNM clinico e patologico in riferimento all'ottava edizione della stadiazione AJCC

3.10 TERAPIA

3.10.1 TERAPIA CHIRURGICA

Una volta confermata anatomopatologicamente la diagnosi di melanoma, il paziente viene sottoposto ad allargamento della cicatrice chirurgica con margini più o meno ampi (v. Tabella 8) a seconda dello spessore di Breslow della neoplasia precedentemente escissa. In caso di grave compromissione estetica o funzionale, come nel caso del LMM, l'escissione può essere eseguita con margini meno estesi a patto che il paziente sia sottoposto successivamente ad uno stretto follow-up post-chirurgico. Il trattamento chirurgico del melanoma primitivo e delle eventuali metastasi garantisce un netto miglioramento della prognosi^{204,205}.

Nel caso di alcuni melanomi in stadio IB e in generale per tutti i melanomi a partire dallo stadio IIA in su, oltre l'allargamento dei margini chirurgici, deve essere eseguito un ulteriore accertamento attraverso la biopsia del linfonodo sentinella (BLS), metodica invece risparmiata qualora siano già presenti metastasi a distanza o linfonodi regionali clinicamente visibili (N positivo)²⁰⁶. In questo ultimo caso o qualora l'esito del BLS risultasse positivo, viene eseguita la linfadenectomia del distretto interessato per poter eseguire una stadiazione migliore e più accurata. Lo spessore di Breslow e la presenza di un alto numero di mitosi sono fattori di rischio per il coinvolgimento linfonodale.

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 8: Ampiezza margini di ampliamento in base allo spessore di Breslow

3.10.2 RADIOTERAPIA

Il melanoma maligno viene considerato una patologia moderatamente radiosensibile²⁰⁷. La radioterapia viene utilizzata soprattutto a scopo palliativo nei

pazienti di stadio IV, nei casi di lesioni ossee sintomatiche o metastasi cerebrali multiple, anche se in questo ultimo caso non ne modifica la sopravvivenza globale²⁰⁸.

Come alternativa alla radioterapia standard ultimamente si sono sviluppate nuove tecniche radioterapiche come la radioterapia stereotassica (SRT) e la radiochirurgia (SRS), entrambe valide alternative alla radioterapia standard, soprattutto nei casi di metastasi cerebrali singole²⁰⁹.

La radioterapia, oltre a scopo palliativo, può essere usata come trattamento principale nei pazienti non candidabili alla chirurgia o come trattamento adiuvante nei casi in cui non si è ottenuto un allargamento chirurgico idoneo, perché in zone facilmente compromissibili o antiestetiche come il viso, o nei pazienti ad alto rischio di recidiva.

3.10.3 IMMUOTERAPIA

I farmaci prevalentemente utilizzati sono Ipilimumab, Nivolumab e Pembrolizumab. Il primo è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4 dei linfociti T attivati^{210,211}, mentre gli altri due sono dei farmaci più recenti ed efficaci, in mono o politerapia sia in termini di tollerabilità che di efficacia, diretti contro PD-1²¹²⁻²²⁰.

3.10.4 CHEMIOTERAPIA

I farmaci chemioterapici che hanno dimostrato qualche attività in corso di melanoma metastatico sono dacarbazina, fotemustina e temozolomide, tutti farmaci dall'efficacia equivalente/comparabile²²¹⁻²²³. Questi farmaci vengono usati prevalentemente in monoterapia dato che la polichemioterapia²²⁴ o l'aggiunta di altri farmaci, come il tamoxifene²²⁵ o gli immunoterapici come INFα e IL-2^{226,227}, non hanno dimostrato un miglioramento della loro efficacia. Alcuni studi hanno invece dimostrato l'utilità dell'immunoterapia post-chemioterapia, confermandone il potenziale ruolo nel mantenimento e nel consolidamento degli effetti terapeutici della chemioterapia nel melanoma metastatico²²⁸.

Il trattamento chemioterapico oggi viene prevalentemente utilizzato come terapia di seconda linea in pazienti in stadio IV, dopo l'uso di farmaci BRAF e MEK inibitori

(in melanomi con mutazione BRAF V600) o qualora le terapie precedentemente somministrate siano risultate inefficaci o controindicate.

3.10.5 TARGET THERAPY

L'identificazione della mutazione BRAF nel melanoma nel 2002²²⁹ ha permesso di comprendere meglio alcuni meccanismi oncogenetici di questa neoplasia, aprendo la strada allo sviluppo di nuove terapie più mirate. Tale mutazione è presente in circa il 50% dei melanomi annualmente diagnosticati.

In pazienti con BRAF mutato, il trattamento con vemurafenib rispetto alla terapia con dacarbazina conferisce un notevole vantaggio di sopravvivenza, conferendo un tasso di risposta del 50%²³⁰. Risultati analoghi sono stati ottenuti con un altro BRAF inibitore: dabrafenib²³¹.

La terapia combinata con BRAF e MEK inibitori si è dimostrata più vantaggiosa²³² rispetto l'utilizzo del singolo BRAF inibitore, diventando ad oggi il trattamento di prima linea per i pazienti con melanoma avanzato BRAF-mutato^{232,233}.

Le combinazioni che hanno dimostrato un vantaggio in termini di efficacia ad oggi utilizzate sono: dabrafenib e trametinib^{160,161,234-236}, che ha dimostrato una risposta del 60-70% rispetto al 50% del singolo farmaco, vemurafenib e cobimetinib^{159,237} e encorafenib e binimetinib²³⁸.

3.10.6 FOLLOW UP

Il fine del follow-up è quello di identificare precocemente l'eventuale ripresa di malattia o l'insorgenza di una seconda neoplasia e di fare prevenzione mediante l'educazione del paziente riguardo i corretti stili di vita; in primis il paziente va informato sulla corretta foto-protezione da attuare in caso di esposizione solare. È importante seguire il paziente soprattutto nei primi 5 anni dalla diagnosi della malattia essendo questo il periodo più a rischio di recidiva.

La frequenza del follow-up clinico e strumentale dipende dallo stadio della malattia (v. Tabella 9).

Stadio di malattia	Follow-up clinico	Follow-up strumentale
<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

Tabella 9: Follow-up clinico e strumentale in rapporto allo stadio della malattia (Fonte: "Linee Guida Melanoma, AIOMM, Edizione 2021")

3.10.7 TERAPIA DEL MELANOMA SPITZOIDE

Il trattamento del MS segue le stesse linee guida di qualsiasi altro sottotipo di melanoma.

Il primo approccio è il trattamento chirurgico per rimuovere la lesione, seguito dall'ampliamento dei margini chirurgici sulla base dei valori indicati in Tabella 8, basati sullo spessore di Breslow.

Se il melanoma è in uno stadio più avanzato e sono presenti metastasi regionali o a distanza l'immunoterapia, la target therapy, la chemioterapia, la radioterapia o una combinazione di esse dovrebbe essere utilizzata per ridurre il tumore.

4 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è la caratterizzazione clinica e patologica di una coorte di pazienti che hanno ricevuto diagnosi e/o trattamento per MS presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) e l'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD).

Il comportamento biologico del MS differisce dal melanoma convenzionale non solo per la presenza di caratteristiche cliniche e anatomo-patologiche differenti, ma anche per la presenza di alterazioni genetiche eterogenee che solo recentemente si stanno identificando e delineando nel dettaglio. Nello specifico, alcuni studi hanno dimostrato la tendenza del MS, in particolar modo nella popolazione pediatrica, a presentarsi alla diagnosi con fattori prognostici peggiori rispetto al melanoma convenzionale. Infatti, in questo sottotipo di melanoma spesso le lesioni sono caratterizzate da un maggior indice mitotico, uno spessore di Breslow maggiore, un livello di Clark più alto e dalla presenza di invasione linfonodale o metastasi. Nonostante ciò, la prognosi del MS non sembra differire rispetto a quella di altri sottotipi di melanoma ma è persino migliore se viene considerata la sola popolazione pediatrica.

La diagnosi di MS costituisce una nota dolente nella dermatologia moderna in quanto spesso altre patologie, come altri sottotipi di melanoma e soprattutto il tumore di Spitz atipico, vengono erroneamente identificate e diagnosticate come MS; conseguentemente a ciò ne deriva un aumento fittizio dei tassi di incidenza di melanoma, soprattutto nella popolazione giovane o pediatrica, come dimostrato negli ultimi anni. Da qui nasce la necessità del nostro studio di caratterizzare più approfonditamente il MS, per cercare di individuare caratteristiche clinico-patologiche e possibili fattori prognostici che aiutino nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia.

5 MATERIALI E METODI

5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il lavoro presentato è uno studio retrospettivo di coorte che comprende tutti i pazienti di età ≥ 15 anni che hanno ricevuto diagnosi e/o trattamento per MS nel periodo tra il 1999 e il 2020 presso l'UOC Melanomi e Sarcomi dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) e l'Azienda Ospedaliera di Padova (AOPD).

I pazienti compresi in questo studio 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).

5.2 DIAGNOSI E TRATTAMENTO

La diagnosi di MS si basa sull'analisi istopatologica e immunistochemica della biopsia cutanea. Tutti i casi della casistica sono stati rivisti dalla UOC di Anatomia Patologica di Padova. Lo stadio è stato definito in riferimento all'8° edizione del sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Il trattamento chirurgico prevede l'escissione allargata (EA) della lesione primitiva, la biopsia del linfonodo sentinella (BLS) e/o la dissezione completa dei linfonodi regionali (LA). I pazienti con MS risultati positivi alla BLS sono stati sottoposti a LA. La BLS è stata eseguita nei pazienti con linfonodi clinicamente negativi a partire dal 1999.

La chemio e l'immunoterapia, invece, sono state effettuate solo nei pazienti con metastasi.

Il follow-up standard prevede un controllo ogni 6 mesi per i primi 5 anni e un controllo annuale dal sesto anno in poi. Il 19,27 % dei pazienti sono stati sottoposti ad un follow up di almeno 19 mesi; il resto dei pazienti, pari al 80,72 % (67/83 pazienti), sono stati sottoposti ad un follow up di almeno 5 anni, per cui per questi

pazienti è stato possibile calcolare il tasso di sopravvivenza complessiva a 5 anni e la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni.

5.3 RACCOLTA DEI DATI

Tutti i dati sono stati estratti da un database locale organizzato appositamente. Sono stati inseriti tutti i pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo invasivo con istotipo spitzoide, mentre non sono stati compresi i pazienti con diagnosi di melanoma in situ e di melanoma non cutaneo. Le informazioni demografiche riguardano l'età alla diagnosi, il sesso e l'area geografica di provenienza. Quest'ultima è stata calcolata sulla base del comune di residenza seguendo i criteri ISTAT sul territorio Nazionale che utilizzano parametri quali l'altitudine e la vicinanza al mare per la caratterizzazione e la suddivisione del territorio in quattro aree: pianura, costa, collina e montagna.

Le informazioni riguardanti il tumore comprendono lo spessore di Breslow, lo stadio, la sede di presentazione, il numero di mitosi per mm², livello di Clark e la presenza o meno di invasione linfovaskolare e di infiltrato linfocitario (TIL).

Le informazioni riguardo il trattamento comprendono l'escissione allargata (EA), la biopsia del linfonodo sentinella (BLS), la dissezione linfonodale completa (LA) e la terapia non chirurgica.

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

Il tasso di sopravvivenza complessiva è calcolato a partire dalla data della diagnosi fino alla data dell'ultima visita o fino alla data del decesso; la sopravvivenza libera da malattia è calcolata a partire dalla data della diagnosi fino alla data della prima recidiva. Le recidive sono suddivise in recidive locali, metastasi linfonodali locali, metastasi cutanee in transito o regionali e metastasi a distanza.

5.4 ANALISI STATISTICA

I dati numerici sono stati espressi come mediana ed interquartile (IQR), mentre i dati categorici sono stati espressi come frequenza assoluta e relativa (percentuale). Le curve di sopravvivenza sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier, il p-value della differenza è dato dal Log-rank test. La piccola sample size è sicuramente stato un limite per la significatività statistica. Per questo non si è approfondito con dei modelli di Cox. 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 107 pazienti di età ≥ 15 anni tutti residenti in Veneto, ad eccezione di 3 pazienti originari o trasferiti successivamente in Friuli-Venezia Giulia (2 pazienti) o all'estero (1 paziente), che sono stati diagnosticati e/o trattati per melanoma cutaneo con istotipo spitzoide nel periodo tra il 1999 e il 2020 presso lo IOV di Padova e la AOPD.

6.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

L'analisi definitiva ha incluso 83 pazienti in quanto 6 pazienti sono stati esclusi poiché appartenenti solo morfologicamente alla linea differenziativa di Spitz ma non molecolarmente; 13 pazienti sono stati esclusi poiché avevano un follow up molto ristretto, inferiore ai 19 mesi, valore che abbiamo considerato come soglia minima per le analisi; infine 5 pazienti sono stati esclusi perché mancavano molti dati caratteristici.

I 6 pazienti esclusi a seguito della caratterizzazione dell'anatomia patologica presentano uno spessore medio di Breslow di 1.09 mm (intervallo interquartile compreso tra 0.685 e 1.14), un livello di Clark medio pari a IV, uno stadio patologico avanzato (il 50% presenta BLS positivo) ed un alto indice mitotico, pari a 4,66 mitosi/mm² (intervallo interquartile compreso tra 1.75 e 7.5 mitosi/mm²). Inoltre, 4 pazienti su 6 sono andati incontro a recidiva che, a distanza di qualche anno, ha condotto all'exitus due di questi pazienti (v. Tabella 10)

Età	Sesso	Breslow	Stadio patologico	Tipo di recidiva	OS	DFS	Outocome	Mutazione
57	M	1.2	IIIA	-	0.7	0.7	Alive	BRAF V600E
41	M	0.6	IA	-	0.3	0.3	Alive	BRAF V600E
61	F	2.35	IIIB	Metastasi linfonodale regionale+intransit	10	1.2	Alive	NRAS Q61K
40	F	0.94	IIIA	Metastasi linfonodale regionale+a distanza	6	3.5	Dead of melanoma	NRAS Q61K
25	M	0.53	IA	Metastasi a distanza	12.2	7.4	Alive	BRAF V600K
64	F	0.97	IA	Metastasi linfonodale	13.4	10.3	Dead of melanoma	BRAF V600E
Età	Sesso	Breslow	Stadio patologico	Tipo di recidiva	OS	DFS	Outocome	Mutazione
43	F	0.8	IA	Metastasi intransit+a distanza	10.8	3.6	Alive	BRAF e NRAS Wild-Type WT
68	F	2.1	IIA	Metastasi a distanza	2.6	2.4	Dead of melanoma	BRAF Wild-Type

Tabella 10: Caratteristiche dei pazienti esclusi dallo studio (sopra) confrontati con i pazienti con MS con recidiva (sotto)

Degli 83 pazienti 28 sono maschi, pari al 34% del totale, mentre 55 sono femmine, pari al 66% del totale. Dieci persone, pari al 12% del totale, presentano una storia di melanomi multipli.

Il campione presenta un'età media di 43 anni (con intervallo interquartile compreso tra 33 e 53 anni).

Considerando l'area di provenienza dei pazienti del nostro campione, la maggior parte di essi proviene dalla pianura (74 persone pari al 89% del totale), 5 persone provengono dalla costa (6%), 2 dalla montagna (2.5%) e 2 dalla collina (2.5%).

	N Pazienti
N totale	83
Età, anni ^a	43 (33-53)
Maschi	28 (24%)
Femmine	55 (66%)
Multiple primary History	10 (12%)
AREA GEOGRAFICA:	
Pianura	74 (89%)
Costa	5 (6%)
Montagna	2 (2.5%)
Collina	2 (2.5%)

Tabella 11: Caratteristiche dei pazienti. Dati espressi in numeri (%) o ^a mediana (IQR)

6.2 CARATTERISTICHE CLINICHE E PATOLOGICHE

La maggior parte dei soggetti analizzati, 40 persone sul totale (pari al 48%), hanno presentato MS a livello degli arti inferiori. Le altre sedi primitive colpite, in ordine di frequenza, sono state il tronco (20 pazienti pari al 24%), gli arti superiori (18 persone pari al 22%) e la regione testa-collo (5 pazienti pari al 6%).

I MS analizzati presentano uno spessore di Breslow medio di 0.81 (con intervallo interquartile compreso tra 0.50-1.61) ed un indice mitotico medio pari a 1 mitosi/mm² (con intervallo interquartile compreso tra 0 e 3).

Un solo paziente si presentava con un livello di Clark pari a I (1%), 12 pazienti avevano un livello di Clark pari a II (16%), 24 pari a III (33%), 36 pari a IV (49%) e uno solo pari a V (1%).

17 melanomi su 80 (21%) presentano regressione all'analisi anatomopatologica mentre in 3 casi non è stato possibile valutarne lo stato. In 5 MS, pari al 5% del totale, è stata osservata la presenza di ulcerazione.

Alla diagnosi la maggior parte dei pazienti, 64 su 83 pari al 77%, si sono presentati in stadio I; 11 pazienti si sono presentati in stadio II (14%), 6 pazienti in stadio III (pari al 7%) e solo 2 pazienti si sono presentati in stadio 0 (2% del totale).

Nessun paziente presenta estensione extranodale alla BLS, metastasi in transito mentre solo un paziente (1%) presenta microsatellitosi.

L'infiltrato linfocitario (TIL) è presente in 66 pazienti (79%) mentre è assente in 6 pazienti (7% del totale) e non è stato valutato in 11 pazienti (14%). Tra i pazienti in cui è presente, 11 presentano un infiltrato linfocitario di tipo Brisk (14%) e 26 un infiltrato linfocitario di tipo non-Brisk (31%) mentre 29 (34%) presentano un TIL non specificato.

Solo in 2 casi (2%) si è riscontrata la presenza di invasione linfo-vascolare e in 6 casi, pari al 7% del totale, si è riscontrato un coinvolgimento neoplastico dei margini.

	N pazienti
Sede primaria	
Testa-collo	5 (6%)
Arti superiori	18 (22%)
Tronco	20 (24%)
Arti inferiori	40 (48%)
Spessore di Breslow ^{ab}	0.81 (0.50-1.61)
Mitosi per mm ² ^{ad}	1 (0-3)
Livello di Clark: ^e	
I	1/74 (1%)
II	12/74 (16%)
III	24/74 (33%)
IV	36/74 (49%)
V	1/74 (1%)
Regressione ^c	17/80 (21%)
Ulcerazione ^c	4/80 (5%)
Stadio patologico:	
0	2 (2%)

1	64 (77%)
2	11 (14%)
3	6 (7%)
Estensione extranodale	0 (0%)
Microsatellitosi	1 (1%)
Metastasi in transito	0 (0%)
Infiltrato linfocitario (TIL)	
Assente	6 (7%)
Brisk	11 (14%)
Non Brisk	26 (31%)
Presente ma non specificato il tipo	29 (34%)
Non valutato	11 (14%)
Invasione linfo-vascolare	2 (2%)
Margini coinvolti ^c	6/80 (7%)
Area geografica:	
Pianura	74 (89%)
Costa	5 (6%)
Montagna	2 (2.5%)
Collina	2 (2.5%)

Tabella 12: Caratteristiche del tumore. Dati espressi in numeri (%) o ^a mediane (IQR). Dato mancante in ^b1, ^c3, ^d5, ^e9 pazienti.

6.3 TRATTAMENTO

Degli 83 pazienti presi in esame, a seguito della diagnosi di MS, tutti sono stati sottoposti ad escissione allargata (EA) della lesione.

La BLS è stata fatta in 38/83 pazienti, pari al 45% del totale, ed è risultata positiva in 5/38 casi (13%). In 4 casi (5%) è stato individuato solo un linfonodo positivo mentre in un solo caso (1%) sono stati individuati 2 linfonodi positivi.

La dissezione linfonodale è stata fatta in 4/83 pazienti (5%) e in nessun caso è risultata positiva (0%).

L'analisi dello stato mutazionale è stata fatta in tre pazienti senza trovare mutazioni BRAF o NRAS.

I 2 pazienti (2.4%) che hanno presentato ripresa di malattia (metastasi in transito e metastasi a distanza) sono stati sottoposti a immunoterapia e chemioterapia. Il primo è stato trattato solo con immunoterapia, il secondo con perfusione ipertermica di arto in occasione della prima recidiva (metastasi in transito arto) e immunoterapia per la successiva metastasi a distanza.

	Pazienti
N totale	83
EA	83 (100%)
BLS	38/83 (45%)
Positive BLS	5/38 (13%)
LND	4/83 (5%)
Positive LND	0/4 (0%)

Tabella 13: Caratteristiche di trattamento. Dati espressi in numeri %

6.4 SOPRAVVIVENZA

Il follow up mediano è stato di 110 mesi (con intervallo interquartile compreso tra 64 e 147). Si è verificata una recidiva in 2 pazienti (2.4%): un paziente con metastasi a distanza a 2.4 anni dalla diagnosi ed un paziente con metastasi a distanza ed in transito a 3.6 anni dalla diagnosi. Nel complesso sono stati registrati cinque decessi, di cui solo uno causato dal melanoma.

Le curve di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia (DFs) sono rappresentate in Figura 16. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata del 93% e la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 94%.

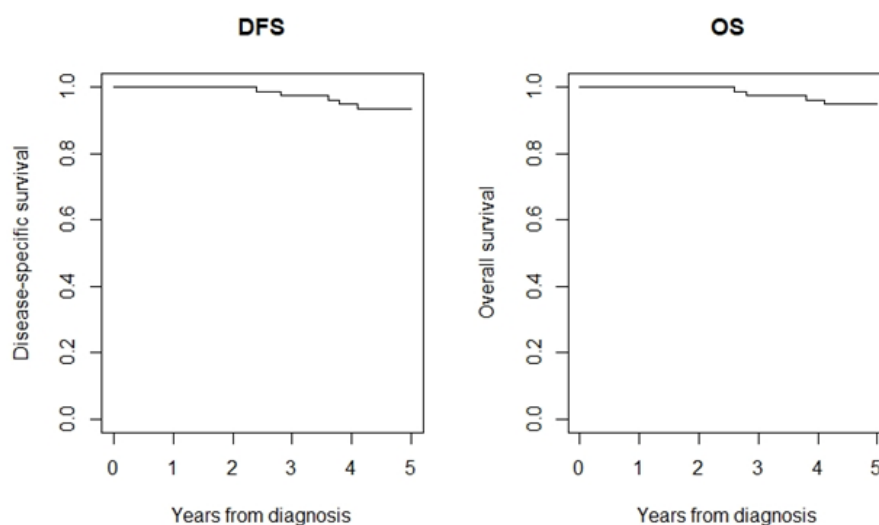


Figura 16: DFS (a sinistra) e OS (a destra) per 83 pazienti con diagnosi di melanoma Spitzoide nel periodo 1999-2020

Nella valutazione del rapporto delle variabili è stato osservato come l'ulcerazione e l'area geografica di provenienza risultano essere significative per la sopravvivenza. È stato considerato significativo un cut-off di $p\text{-value} \geq 0.05$

In Figura 17 è rappresentata la sopravvivenza globale in rapporto all'area geografica. I pazienti provenienti da un area collinare o costiera presentano una sopravvivenza a 5 e a 10 anni minore se comparata ai pazienti provenienti da aree montane o di pianura.

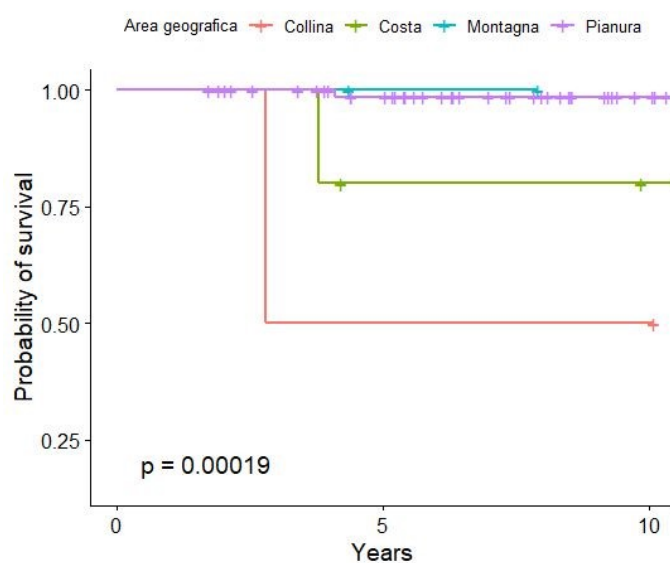


Figura 17: Sopravvivenza globale a 5 e 10 anni in rapporto all'area geografica di provenienza

In Figura 18 viene rappresentata la sopravvivenza globale a 5 anni in rapporto alla presenza o meno di ulcerazione. I pazienti con melanoma ulcerato presentano una sopravvivenza diminuita rispetto a quelli senza ulcerazione.

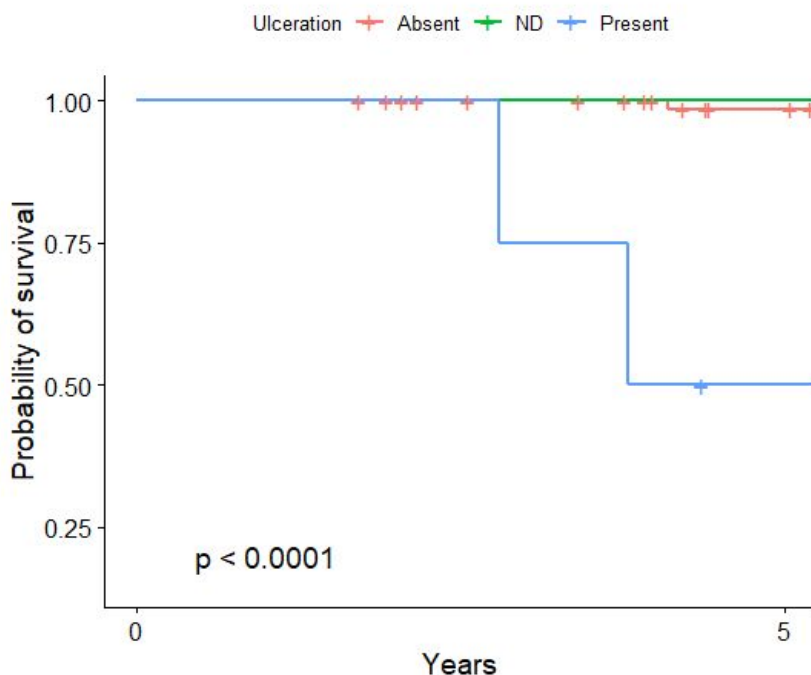


Figura 18: Sopravvivenza globale a 5 anni in rapporto all'ulcerazione.

Di seguito vengono rappresentate altre curve di sopravvivenza che, sebbene non siano statisticamente significative, permettono di dare un quadro più generale sulla patologia (v. Figura 19).

La fascia d'età compresa tra i 15 e i 25 anni è quella che presenta una prognosi peggiore, seguono gli adulti (>39 anni).

I pazienti con SLNB positivo presentano una minore sopravvivenza già a partire da tre anni dalla diagnosi di melanoma rispetto ai pazienti in cui il SLNB è risultato negativo.

Pazienti con stadi TNM più alti presentano una sopravvivenza minore rispetto agli stadi più bassi; lo stesso si verifica nei casi in cui è presente TIL rispetto ai casi in cui non è presente.

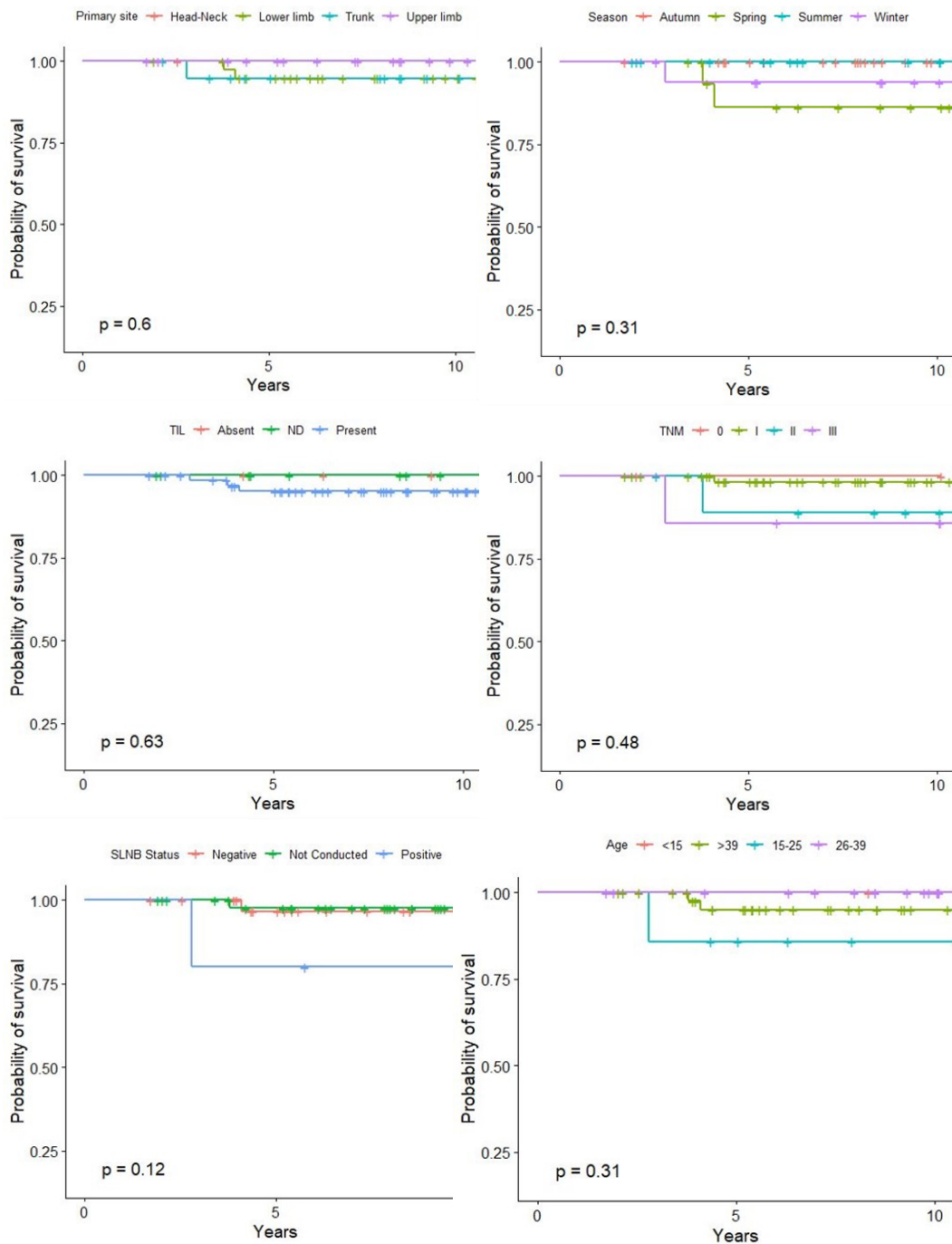


Figura 19: Curva di sopravvivenza in rapporto alla sede del melanoma primario (in alto a sinistra), alla stagione della diagnosi (in alto a destra), al TIL (in centro a sinistra), allo stadio TNM (in centro a destra), al SLNB (in basso a sinistra) e all'età (in basso a destra)

Confrontando la sopravvivenza globale con la stagione in cui è stata diagnosticata la neoplasia si può osservare come i melanomi diagnosticati in primavera presentano una prognosi peggiore, seguono i melanomi diagnosticati in inverno ed infine quelli diagnosticati in autunno ed in estate.

I melanomi situati a livello degli arti inferiori e a livello del tronco presentano una prognosi peggiore se messi in rapporto a quelli diagnosticati in altre sedi, quali la regione testa-collo e gli arti superiori.

Infine, viene riportata in Figura 20 la sopravvivenza a 5 e a 10 anni del MS in rapporto al sesso: dopo una diminuzione iniziale nel sesso maschile a 3 anni dalla diagnosi, la sopravvivenza maschile e femminile si equiparano una volta raggiunti i 5 anni dalla diagnosi.

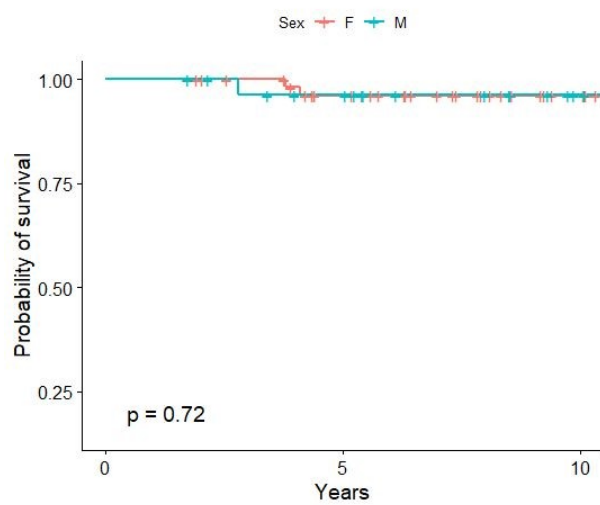


Figura 20: Sopravvivenza globale a 5 e a 10 anni in rapporto al sesso.

7 DISCUSSIONE

A seguito della caratterizzazione anatomopatologica sono stati esclusi 6 pazienti dal campione iniziale. Tali melanomi, infatti, presentavano mutazioni a carico di BRAF e NRAS tipiche del melanoma convenzionale e riscontrate molto di rado, se non assenti, nel MS.

Questi melanomi, se paragonati al resto del nostro campione, presentano caratteristiche peggiori; in particolar modo, lo spessore di Breslow è maggiore di 0.3 mm rispetto la media. Inoltre, se confrontiamo il numero di mitosi/mm², questo risulta essere oltre 4 volte maggiore rispetto la nostra media.

Anche lo stadio è molto più elevato: se qui la metà dei casi presenta uno stadio ≥ 3 , nel nostro campione avviene solo per il 7% del totale. È interessante notare inoltre come nel nostro gruppo i pazienti andati incontro a recidiva non presentano uno stadio patologico così elevato, raggiungendo al massimo il valore IIA. Tutte queste caratteristiche appena descritte si traducono in un più alto grado di malignità.

L'individuazione di questi melanomi con la conseguente eliminazione dalla nostra analisi ha permesso di migliorare notevolmente la DFS del nostro campione; basti pensare, infatti, che tra gli 83 pazienti del nostro studio solamente due pazienti (2.4%) sono andati incontro a recidiva rispetto ai 4 su 6 pazienti (67%) esclusi dallo studio.

Anche considerando l'OS si ricavano dati analoghi. Nei pazienti esclusi dallo studio, infatti, se eliminiamo quelli che in ogni caso non sarebbero stati considerati a causa del follow up troppo ristretto per la nostra analisi (2 pazienti con OS di 0.7 e 0.3 anni), i pazienti andati incontro ad exitus a causa di melanoma sono il 50%, percentuale molto maggiore se rapportata al resto dei MS dove solo 5 persone (6%) sono decedute e di cui solo una (pari al 20% di tutti i decessi e al 1% dei casi totali di MS) a causa del melanoma.

Se tali pazienti fossero stati erroneamente inseriti nella nostra casistica l'OS sarebbe diminuita al 92% e i pazienti deceduti a causa di melanoma sarebbero stati pari al 43% di tutti i decessi e al 3.45% dei casi totali di MS, percentuali più che raddoppiate se paragonate alla nostra casistica dove risultavano pari al 20% e al 1% dei casi rispettivamente. Risultati analoghi si ottengono se vengono paragonate le percentuali di pazienti con recidiva dove queste sarebbero quasi triplicate, passando dal 2.4% al 6.9% di casi recidivanti sul totale.

Il campione da noi analizzato presenta un'età media di 43 anni, inferiore all'età media del melanoma convenzionale. La maggior parte dei pazienti (74/83 pari al 89% del totale) proviene da aree di pianura, dato giustificato probabilmente dal fatto che nella nostra regione esse rappresentano le aree più urbanizzate e quindi più popolate.

Il nostro studio, eseguito su un campione di 83 pazienti con diagnosi di melanoma con sottotipo spitzoide, si è concentrato sull'analisi delle caratteristiche clinico-patologiche e demografiche come possibili fattori prognostici in questo istotipo di melanoma.

Come riscontrato in altri studi²³⁹, anche nel nostro campione le sedi più colpite sono state il tronco, con 20 pazienti su 83 totali (24%), e soprattutto gli arti inferiori, con 40 pazienti su gli 83 casi totali (48%). Più nello specifico, considerando quest'ultima sede, il genere maggiormente colpito è stato quello femminile, rappresentandone l'80% (32 casi su 40).

Confrontando questo gruppo di pazienti con il campione femminile totale, si osserva come gli arti inferiori rappresentino da soli più della metà (58%) dei casi di melanoma nel genere femminile. Questo dato, come confermato dalla letteratura^{43,44}, può essere spiegato per la presenza di differenze intrinseche tra i due sessi, come differenze nell'abbigliamento, nella tendenza all'esposizione solare e nella diversa prevenzione a questo tipo di esposizione.

Come previsto, i MS presentano fattori isto-prognostici peggiori rispetto al melanoma maligno, come ad esempio la presenza di uno spessore di Breslow

medio più elevato (nel nostro studio risulta essere 0.81 mm)²⁴⁰⁻²⁴². Tuttavia, il tasso di ulcerazione nel nostro campione è minore (5%) se confrontato con altri sottotipi di melanoma^{239,241-243}.

Tra i pazienti presi in esame solamente due pazienti hanno manifestato recidive di malattia e solo uno di questi è deceduto. Complessivamente la sopravvivenza globale del nostro campione a 5 anni dalla diagnosi è risultata pari al 94% mentre la sopravvivenza libera da malattia è risultata essere del 93%. Tali valori, se messi in rapporto al melanoma maligno e agli altri sottotipi di melanoma, in particolare al melanoma nodulare o al lentigo maligna, risultano molto più elevati, raggiungendo risultati simili a quelli ottenuti dal melanoma a diffusione superficiale, uno degli istotipi con prognosi migliore²³⁹.

I parametri da noi analizzati sono i principali fattori noti per influenzare la progressione e la sopravvivenza del melanoma maligno: sesso, età, presenza o assenza di ulcerazione, spessore di Breslow, sede del melanoma, stadio TNM, numero di mitosi per mm² e, in aggiunta, l'area geografica di provenienza dei pazienti.

Di tutti questi fattori, gli unici ad aver dimostrato significatività statistica sono stati l'area geografica di provenienza e l'ulcerazione.

Pazienti provenienti da aree collinari (2.5% del campione) o costiere (2.5%) presentano un OS a 5 e a 10 anni inferiore rispetto a pazienti provenienti da aree di pianura e montane; tale risultato confermerebbe quanto riportato in letteratura su dati provenienti dalla Regione Veneto²⁴², tuttavia la numerosità limitata del nostro campione non ha permesso di valutare adeguatamente la popolazione montana. Una casistica più grande avrebbe sicuramente garantito risultati maggiori a riguardo.

Anche la sopravvivenza rapportata alla presenza o meno di ulcerazione, noto fattore prognostico negativo nel melanoma, è in linea con quanto riportato nella letteratura¹⁹⁹ e risulta diminuita qualora l'ulcerazione sia presente. Questo è

giustificato dal maggior grado di malignità e potenziale invasivo spesso presente nel melanoma ulcerato.

I risultati delle analisi delle altre variabili non sono stati statisticamente significativi, probabilmente a causa della scarsa numerosità del nostro campione, ma possono essere analizzate ugualmente in quanto forniscono un orientamento generale sui probabili risultati ottenibili da analisi future su un campione più ampio.

Il genere maschile presenta un'iniziale diminuzione della sopravvivenza già a partire dal terzo anno dalla diagnosi, diversamente da quanto avviene nel genere femminile che presenta una riduzione della sopravvivenza, raggiungendo il valore maschile solo a partire dal quinto anno. Tale dato è probabilmente dovuto ad un ritardo diagnostico nei pazienti maschili che spesso si presentano tardivamente alle visite dermatologiche, presentando così melanomi in stadi più avanzati alla diagnosi.

Come previsto²³⁹, i nostri risultati confermano una sopravvivenza peggiore per stadi avanzati di malattia, per la presenza di BLS positivi e per la stagione in cui è stata fatta la diagnosi. Inoltre, anche nel nostro campione i melanomi diagnosticati in estate presentano caratteristiche isto-patologiche migliori e una sopravvivenza aumentata, diversamente dai melanomi diagnosticati in inverno che presentano una prognosi peggiore³⁶⁻³⁸.

Altri dati, invece, si discostano da quanto atteso. In particolar modo, nel nostro campione la presenza di infiltrato linfocitario (TIL) stranamente si correla ad una prognosi peggiore, diversamente da quanto accade di norma nella pratica clinica e da quanto si trova in letteratura dove la presenza di TIL rappresenta un fattore prognostico positivo^{201,239,244-246}.

Anche l'età alla diagnosi sembra non essere conforme con quanto riportato nella letteratura: normalmente, infatti, in pazienti di età inferiore, soprattutto prepuberi, si riscontra una prognosi migliore e un alto tasso di sopravvivenza, persino in caso di metastasi^{78,80,242}. Nel nostro studio, tuttavia, questo non si

riscontra in quanto i pazienti con outcome peggiore risultano essere quelli di età compresa tra i 15 e i 25 anni con OS inferiore persino rispetto alla popolazione adulta e anziana. Questo dato probabilmente è giustificabile, oltre che dall'esiguità campionaria, anche dalla difficoltà diagnostica del MS. Tale patologia, infatti, viene spesso posta in diagnosi differenziale, soprattutto nella popolazione più giovane dove queste neoplasie sono più frequenti, con le altre lesioni dello spettro spizotide e, qualora non venga prontamente diagnosticata e trattata, comporta una diagnosi tardiva in uno stadio avanzato del tumore.

7.1 PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Il maggior punto di forza dello studio è stata l'originalità del nostro lavoro che ha permesso di dare un nuovo orientamento riguardo i fattori isto-prognostici che caratterizzano questa malattia.

Contrariamente a quanto può avvenire in altre casistiche dove, a causa della scarsa caratterizzazione dei melanomi, altri istotipi vengono inclusi nella diagnosi di MS aumentandone il grado di malignità complessivo, la nostra iniziale rivalutazione e caratterizzazione ha permesso di confermare la presenza di fattori prognostici più attenuati che contraddistinguono questo sottotipo di melanoma.

La natura retrospettiva dello studio caratterizzata dall'impossibilità di reperire tutte le informazioni sulle caratteristiche istopatologiche di molti pazienti ed il follow-up troppo ristretto di un certo numero di pazienti hanno ridotto il campione per le analisi, rappresentando un limite importante ai fini del nostro studio.

8 CONCLUSIONI

La necessità di caratterizzare in modo più approfondito i fattori isto-prognostici del MS nasce dai dati di incidenza del melanoma che ne mostrano un incremento costante negli ultimi anni. Tale aumento si verifica anche nella popolazione AYA e in quella pediatrica nella quale normalmente l'istotipo più rappresentato è il MS ed il melanoma in sé rappresenta una neoplasia rara. L'origine del nostro studio nasce proprio per porre il dubbio sulla veridicità di tali diagnosi che spesso potrebbero essere alterate, soprattutto quelle riguardanti lo spettro spizoide che costituisce tra i clinici una patologia spesso dalle caratteristiche sfumate.

I risultati da noi ottenuti hanno confermato il minor tasso di malignità del MS se confrontato con gli altri sottotipi di melanomi, come il melanoma nodulare o il lentigo maligna, raggiungendo valori molto simili a quelli del melanoma a diffusione superficiale. Inoltre, secondo la nostra esperienza, in fase diagnostica in presenza di dubbi di MS si potrebbe utilizzare di routine l'analisi mutazionale già nella diagnosi del primitivo. Infatti, considerando il differente andamento prognostico e considerando anche la giovane età in cui questa neoplasia spesso si manifesta, un accertamento genetico consentirebbe sicuramente una migliore gestione del melanoma stesso, sia in termini medici per quanto riguarda il clinico sia in termini psicologici per quanto riguarda il paziente.

Studi ulteriori, con un campione più ampio, definiranno più precisamente quei fattori prognostici che nella nostra analisi risultano essere solo orientativi di una possibile natura prognostica.

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/.*
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. Howlander, 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 (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. Lindegård, B. Mortality and fatality of cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1982–1986. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **44**, 495–501 (1990).
26. 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).

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. [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. del Fiore, P. *et al.* Altitude Effect on Cutaneous Melanoma Epidemiology in the Veneto Region (Northern Italy): A Pilot Study. *Life* **12**, 745 (2022).
36. Tas, F. & Erturk, K. Seasons influence diagnosis and outcome of cutaneous melanoma. *Dermatol Ther* **33**, (2020).
37. Boniol, M., Armstrong, B. K. & Doré, J. F. Variation in incidence and fatality of melanoma by season of diagnosis in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **15**, 524–528 (2006).
38. Chaillol, I. *et al.* Seasonality of cutaneous melanoma diagnosis in Northern Ireland with a review. *Melanoma Res* **21**, 144–151 (2011).
39. Savoye, I. *et al.* Is melanoma survival influenced by month of diagnosis? *Cancer Epidemiol* **39**, 727–733 (2015).
40. Jayasekara, H., Karahalios, E., Thursfield, V., Giles, G. G. & English, D. R. Season of diagnosis has no effect on survival from malignant melanoma. *Int J Cancer* **125**, 488–490 (2009).

41. Crump, C., Sundquist, K., Sieh, W., Winkleby, M. A. & Sundquist, J. Season of birth and other perinatal risk factors for melanoma. *Int J Epidemiol* **43**, 793–801 (2014).
42. 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).
43. 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).
44. 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).
45. Lea, C. S. *et al.* Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: A case-control study. *Am J Epidemiol* **165**, 505–513 (2007).
46. Karagas, M. R. *et al.* Pregnancy history and incidence of melanoma in women: A pooled analysis. *Cancer Causes and Control* **17**, 11–19 (2006).
47. Schmidt, A. N., Nanney, L. B., Boyd, A. S., King, L. E. & Ellis, D. L. Oestrogen receptor- β expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol* **15**, 971–980 (2006).
48. 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).
49. 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).
50. 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).
51. 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).
52. Cormier, J. N. *et al.* Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med* **166**, 1907–1914 (2006).
53. Culp, M. B. & Lunsford, N. B. Melanoma Among Non-Hispanic Black Americans. *Prev Chronic Dis* **16**, 180640 (2019).
54. 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).
55. Adegbi, 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).

56. 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).
57. 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).
58. Seleye-Fubara, D. & Etebu, E. N. Histological review of melanocarcinoma in Port Harcourt. *Niger J Clin Pract* **8**, 110–113 (2005).
59. Myles, Z. M. *et al.* Anatomic distribution of malignant melanoma on the non-Hispanic black patient, 1998-2007. *Arch Dermatol* **148**, 797–801 (2012).
60. Mahendraraj, K. *et al.* Malignant Melanoma in African-Americans. *Medicine (United States)* **96**, (2017).
61. 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).
62. 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).
63. Whiteman, D. C. *et al.* Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 3172–3177 (2006).
64. 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).
65. Garbe, C. & Leiter, U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* **27**, 3–9 (2009).
66. 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).
67. 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).
68. 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).
69. 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).

70. 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).
71. Raghavan, S. S. *et al.* Spitz melanoma is a distinct subset of spitzoid melanoma. *Modern Pathology* **33**, 1122–1134 (2020).
72. Buja, A. *et al.* Sex Differences in Cutaneous Melanoma: Incidence, Clinicopathological Profile, Survival, and Costs. *J Womens Health* **31**, (2022).
73. Newman, S. *et al.* Clinical genome sequencing uncovers potentially targetable truncations and fusions of MAP3K8 in spitzoid and other melanomas. *Nat Med* **25**, 597–602 (2019).
74. Lott, J. P. *et al.* Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: The Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. *J Am Acad Dermatol* **71**, 1077–1082 (2014).
75. Berk, D. R., LaBuz, E., Dadras, S. S., Johnson, D. L. & Swetter, S. M. Melanoma and Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential in Children, Adolescents and Young Adults-The Stanford Experience 1995-2008. *Pediatr Dermatol* **27**, 244–254 (2010).
76. Paradela, S., Fonseca, E., Pita-Fernández, S. & Prieto, V. G. Spitzoid and non-spitzoid melanoma in children. A prognostic comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **27**, no-no (2012).
77. Lee, D. A. *et al.* Are all melanomas the same? *Cancer* **106**, 907–913 (2006).
78. Kamino, H. Spitzoid melanoma. *Clin Dermatol* **27**, 545–555 (2009).
79. Eggen, C. A. M. *et al.* Incidence and relative survival of melanoma in children and adolescents in the Netherlands, 1989–2013. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **32**, 956–961 (2018).
80. Strouse, J. J., Fears, T. R., Tucker, M. A. & Wayne, A. S. Pediatric melanoma: Risk factor and survival analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 4735–4741 (2005).
81. Fabrizi, G. & Massi, G. Spitzoid malignant melanoma in teenagers: An entity with no better prognosis than that of other forms of melanoma. *Histopathology* **38**, 448–453 (2001).
82. Semkova, K., Lott, J. P. & Lazova, R. Clinicopathologic features and survival in Spitzoid malignant melanoma and conventional malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* **71**, 516–520 (2014).
83. AIOM. I numeri del cancro in Italia [Cancer numbers in Italy]. *Report AIOM-AIRTUM* (2021).
84. AIOM. I numeri del cancro in Italia [Cancer numbers in Italy]. *Report AIOM-AIRTUM* (2020).

85. Registro Tumori Veneto. Statistiche [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php>.
86. Istituto Nazionale di Statistica [ISTAT]. Statistiche [Internet]. [cited 2022 Aug 10] Available from: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_CMORTE1_EV# .
87. 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.
88. 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).
89. Armstrong, B. K. & Kricker, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* **63**, 8–18 (2001).
90. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2022).
91. Radiation IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100D. Vol. 100. 2018.
92. 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).
93. 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).
94. 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).
95. Gallagher, R. P., Lee, T. K., Bajdik, C. D. & Borugian, M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* **29 Suppl 1**, 51–68 (2010).
96. 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).
97. Harrison, S. L., Speare, R., Wronski, I. & MacLennan, R. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *The Lancet* **344**, 1529–1532 (1994).
98. 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).

99. Boniol, M., Autier, P., Boyle, P. & Gandini, S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* **345**, (2012).
100. Mehlman, M. A. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1076 822–828 (Blackwell Publishing Inc., 2006).
101. P, C. *et al.* Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann Ist Super Sanita* **50**, (2014).
102. Wu, S. *et al.* Citrus consumption and risk of cutaneous malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **33**, 2500–2508 (2015).
103. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* **41**, 28–44 (2005).
104. 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).
105. 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).
106. Armstrong, B. K. & Kricger, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* **63**, 8–18 (2001).
107. Hayward, N. K. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene* vol. 22 3053–3062 Preprint at <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206445> (2003).
108. Kraehn, G. M., Scharl, M. & Peter, R. U. Human malignant melanoma. A genetic disease? *Cancer* **75**, 1228–1237 (1995).
109. 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).
110. Raimondi, S. *et al.* MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis. *Int J Cancer* **122**, 2753–2760 (2008).
111. 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).
112. 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).
113. 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).
114. 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).

115. 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).
116. Aitken, J. *et al.* CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* **91**, 446–452 (1999).
117. Bruno, W. *et al.* Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study. *J Am Acad Dermatol* **61**, 775–782 (2009).
118. 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).
119. 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).
120. 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).
121. 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).
122. 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).
123. Maldonado, J. L. *et al.* Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1878–1880 (2003).
124. 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).
125. 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).
126. 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).
127. Shain, A. H. *et al.* The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *New England Journal of Medicine* **373**, 1926–1936 (2015).
128. 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).

129. 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).
130. Quinn, M. J. *et al.* Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* **83**, 1128–35 (1998).
131. 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).
132. Wiesner, T. *et al.* NF1 mutations are common in desmoplastic melanoma. *American Journal of Surgical Pathology* **39**, 1357–1362 (2015).
133. A. Neil Crowson; Cynthia M. Magro; Martin C. Mihm Jr. *The Melanocytic Proliferations - A Comprehensive Textbook of Pigmented Lesions*. (John Wiley & Sons, 2014).
134. Aldrink, J. H. *et al.* Pediatric melanoma: a single-institution experience of 150 patients. *J Pediatr Surg* **44**, 1514–1521 (2009).
135. Paradela, S. *et al.* Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: A clinicopathologic, single-center study of 137 patients. *Cancer* **116**, 4334–4344 (2010).
136. 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).
137. 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).
138. 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).
139. Curtin, J. A. *et al.* Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *New England Journal of Medicine* **353**, 2135–2147 (2005).
140. 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).
141. Elder DE; Massi D; Scolyer RA; Willemze R. *WHO Classification of Skin Tumours*. vol. Volume 11 (2018).
142. van Raamsdonk, C. D. *et al.* Mutations in GNA11 in Uveal Melanoma . *New England Journal of Medicine* **363**, 2191–2199 (2010).

143. van Raamsdonk, C. D. *et al.* Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* **457**, 599–602 (2009).
144. Harbour, J. W. *et al.* Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science (1979)* **330**, 1410–1413 (2010).
145. Robertson, A. G. *et al.* Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell* **32**, 204–220.e15 (2017).
146. 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).
147. Kujala, E., Mäkitie, T. & Kivelä, T. Very Long-Term Prognosis of Patients with Malignant Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 4651–4659 (2003).
148. 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).
149. 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).
150. 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).
151. Griewank, K. G. *et al.* SF3B1 and BAP1 mutations in blue nevus-like melanoma. *Modern Pathology* **30**, 928–939 (2017).
152. 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).
153. 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).
154. 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).
155. Akbani, R. *et al.* Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* **161**, 1681–1696 (2015).
156. 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).

157. 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).
158. 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).
159. 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).
160. 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).
161. Long, G. v. *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma . *New England Journal of Medicine* **377**, 1813–1823 (2017).
162. 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).
163. 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).
164. 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).
165. Devitt, B. *et al.* Clinical outcome and pathological features associated with NRAS mutation in cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* **24**, 666–672 (2011).
166. Ellerhorst, J. A. *et al.* Clinical correlates of NRAS and BRAF mutations in primary human melanoma. *Clinical Cancer Research* **17**, 229–235 (2011).
167. 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).
168. Hodis, E. *et al.* A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* **150**, 251–263 (2012).
169. Krauthammer, M. *et al.* Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet* **44**, 1006–1014 (2012).
170. Nikolaev, S. I. *et al.* Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet* **44**, 133–139 (2012).
171. Pollock, P. M. *et al.* High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* **33**, 19–20 (2003).

172. Bauer, J., Curtin, J. A., Pinkel, D. & Bastian, B. C. Congenital melanocytic nevi frequently harbor NRAS mutations but no BRAF mutations. *Journal of Investigative Dermatology* **127**, 179–182 (2007).
173. van Dijk, M. C. R. E., Bernsen, M. R. & Ruiter, D. J. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. *American Journal of Surgical Pathology* **29**, 1145–1151 (2005).
174. da Forno, P. D. *et al.* BRAF, NRAS and HRAS mutations in spitzoid tumours and their possible pathogenetic significance. *British Journal of Dermatology* **161**, 364–372 (2009).
175. Lee, D. A. *et al.* Are all melanomas the same? Spitzoid melanoma is a distinct subtype of melanoma. *Cancer* **106**, 907–913 (2006).
176. Rousi, E. K. *et al.* Increased incidence of melanoma in children and adolescents in Finland in 1990–2014: nationwide re-evaluation of histopathological characteristics. *Ann Med* **54**, 244–252 (2022).
177. Lazova, R. *et al.* Spitz nevi and Spitzoid melanomas: Exome sequencing and comparison with conventional melanocytic nevi and melanomas. *Modern Pathology* **30**, 640–649 (2017).
178. Bastian, B. C., LeBoit, P. E. & Pinkel, D. Mutations and copy number increase of HRAS in Spitz nevi with distinctive histopathological features. *American Journal of Pathology* **157**, 967–972 (2000).
179. Wiesner, T. *et al.* Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun* **5**, (2014).
180. Botton, T. *et al.* Recurrent BRAF kinase fusions in melanocytic tumors offer an opportunity for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* **26**, 845–851 (2013).
181. Yeh, I. *et al.* Activating MET kinase rearrangements in melanoma and Spitz tumours. *Nat Commun* **6**, (2015).
182. Yeh, I. *et al.* NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours. *Journal of Pathology* **240**, 282–290 (2016).
183. Dal Pozzo, C. A. & Cappellesso, R. The Morpho-Molecular Landscape of Spitz Neoplasms. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms23084211> (2022).
184. Lu, C. *et al.* The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *Journal of Investigative Dermatology* **135**, 816–823 (2015).
185. Šekoranja, D., Pižem, J. & Luzar, B. An Update on Molecular Genetic Aberrations in Spitz Melanocytic Proliferations: Correlation with Morphological Features and Biological Behavior. *Acta Med Acad* **50**, 157–174 (2021).

186. Green, A. C., Williams, G. M., Logan, V. & Strutton, G. M. Reduced melanoma after regular sunscreen use: Randomized trial follow-up. *Journal of Clinical Oncology* **29**, 257–263 (2011).
187. Chaidemenos, G., Stratigos, A., Papakonstantinou, M. & Tsatsou, F. Prevention of malignant melanoma. *Hippokratia* vol. 12 17–21 Preprint at (2008).
188. 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).
189. 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).
190. 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.000000000000056> (2015).
191. 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).
192. 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).
193. 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).
194. 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).
195. 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).
196. Walsh, N., Crotty, K., Palmer, A. & McCarthy, S. Spitz nevus versus spitzoid malignant melanoma: An evaluation of the current distinguishing histopathologic criteria. *Hum Pathol* **29**, 1105–1112 (1998).
197. Barnhill, R. L. The Spitzoid lesion: Rethinking Spitz tumors, atypical variants, ‘Spitzoid melanoma’ and risk assessment. in *Modern Pathology* vol. 19 S21–S33 (Nature Publishing Group, 2006).

198. Guido Massi; Philip E. Leboit. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma* . (Steinkopff Verlag Darmstadt, 2004).
199. 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).
200. In'T Hout, F. E. M. *et al.* Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg* **255**, 1165–1170 (2012).
201. Azimi, F. *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology* **30**, 2678–2683 (2012).
202. 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).
203. 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).
204. 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).
205. 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).
206. 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).
207. 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).
208. Bafaloukos, D. & Gogas, H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* **30**, 515–520 (2004).
209. 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).
210. 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).
211. 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).

212. Larkin, J. *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **381**, 1535–1546 (2019).
213. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **372**, 2521–2532 (2015).
214. Wolchok, J. D. *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **377**, 1345–1356 (2017).
215. 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).
216. 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).
217. 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).
218. Robert, C. *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* **372**, 320–330 (2015).
219. Wolchok, J. D. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **369**, 122–133 (2013).
220. 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).
221. 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).
222. 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).
223. 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).
224. 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).
225. 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).

226. 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).
227. Bajetta, E. *et al.* Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon- α 2b in metastatic melanoma. *Annals of Oncology* **17**, 571–577 (2006).
228. Atzpodien, J. *et al.* Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon- α after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* **31**, 876–881 (1995).
229. Davies, H. *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* **417**, 949–954 (2002).
230. 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).
231. 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).
232. 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).
233. 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).
234. Robert, C. *et al.* Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine* **372**, 30–39 (2015).
235. 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).
236. Robert, C. *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* **381**, 626–636 (2019).
237. Larkin, J. *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma . *New England Journal of Medicine* **371**, 1867–1876 (2014).
238. 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).

239. Baade, P. D. *et al.* The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. *Arch Dermatol* **142**, 1422–1427 (2006).
240. Shaikh, W. R. *et al.* Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989-2009. *Journal of the National Cancer Institute* vol. 108 Preprint at <https://doi.org/10.1093/jnci/djv294> (2016).
241. del Fiore, P. *et al.* Melanoma in Adolescents and Young Adults: Evaluation of the Characteristics, Treatment Strategies, and Prognostic Factors in a Monocentric Retrospective Study. *Front Oncol* **11**, (2021).
242. Richard, M. A. *et al.* Melanoma and Tumor Thickness. *Arch Dermatol* **135**, (1999).
243. Buja, A. *et al.* Prognosis for Cutaneous Melanoma by Clinical and Pathological Profile: A Population-Based Study. *Front Oncol* **11**, 4710 (2021).
244. Gooden, M. J. M., de Bock, G. H., Leffers, N., Daemen, T. & Nijman, H. W. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Cancer* vol. 105 93–103 Preprint at <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189> (2011).
245. Clemente, C. G. *et al.* Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* **77**, 1303–1310 (1996).
246. Fu, Q. *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncolmmunology* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1593806> (2019).

Ringraziamenti

Ringrazio innanzitutto il professore Mauro Alaibac per avermi permesso di contribuire allo studio affidandomi questa ricerca.

Ringrazio anche Paolo Del Fiore per l'immensa disponibilità che ha sempre dimostrato nei miei confronti; il suo contributo è stato essenziale nello sviluppo di ogni passaggio di questo lavoro.

Ringrazio poi il dottor Rocco Cappellesso e Francesco Cavallin per aver fornito un contributo essenziale nell'analisi anatomopatologica e statistica nell'elaborazione dei dati nonostante i loro numerosi impegni.

Ringrazio infine la mia famiglia per avermi sempre supportato in questo lungo percorso universitario.