



**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia  
Dipartimento Chirurgico, Medico Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche  
con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa  
Struttura Complessa di Dermatologia

**Correlazione tra presentazione clinica, dermatoscopica  
e progressione di malattia in una popolazione di  
melanomi spessi**

Relatrice:

**Prof.ssa Francesca Farnetani**

Correlatore:

**Dott. Antonio Alma**

Tesi di Laurea di:

**Pietro Casoli**

---

Anno Accademico 2025/2026



## Sommario

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| ABSTRACT .....                                               | 3  |
| 1. Introduzione.....                                         | 5  |
| 1.1.    Il melanoma cutaneo.....                             | 5  |
| 1.2.    Storia .....                                         | 5  |
| 1.3.    Epidemiologia .....                                  | 6  |
| 1.4.    Eziologia .....                                      | 8  |
| 1.5.    Patogenesi .....                                     | 11 |
| 1.6.    Prevenzione .....                                    | 14 |
| 1.7.    Iter diagnostico .....                               | 15 |
| 1.7.1.    Valutazione clinica .....                          | 15 |
| 1.7.2.    Variabilità morfologica del melanoma .....         | 21 |
| 1.7.3.    Dermatoscopia.....                                 | 24 |
| 1.7.4.    Biopsia.....                                       | 29 |
| 1.7.5.    Esame istopatologico.....                          | 29 |
| 1.7.6.    Stadiazione .....                                  | 30 |
| 1.7.7.    Linfonodo sentinella .....                         | 34 |
| 1.7.8.    Work-up per stadio .....                           | 35 |
| 1.7.9.    Tecnologie emergenti .....                         | 35 |
| 1.8.    Classificazione isto-patologica .....                | 37 |
| 1.9.    Trattamento .....                                    | 44 |
| 1.10.    Fattori prognostici.....                            | 47 |
| 2.    Scopo della tesi .....                                 | 51 |
| 3.    Materiali e Metodi .....                               | 53 |
| 3.1.    Database .....                                       | 53 |
| 3.2.    Valutazione della presentazione clinica .....        | 55 |
| 3.3.    Fotocamera digitale dermatoscopica.....              | 56 |
| 3.4.    Valutazione della presentazione dermatoscopica ..... | 57 |
| 3.5.    Analisi statistica .....                             | 58 |
| 4.    Risultati .....                                        | 59 |

|      |                                                                               |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1. | Popolazione dello studio.....                                                 | 59 |
| 4.2. | Associazione tra presentazione clinica e metastasi a distanza.....            | 63 |
| 4.3. | Associazione tra presentazione dermatoscopica e metastasi a<br>distanza ..... | 64 |
| 4.4. | Associazione tra presentazione clinica e mortalità.....                       | 68 |
| 4.5. | Associazione tra presentazione dermatoscopica e mortalità .....               | 69 |
| 5.   | Discussione .....                                                             | 73 |
| 6.   | Conclusioni.....                                                              | 83 |
| 7.   | Limiti dello studio .....                                                     | 84 |
|      | Bibliografia .....                                                            | 85 |

# ABSTRACT

**Introduzione:** Il melanoma cutaneo è un tumore maligno che deriva dai melanociti, la cui incidenza è in costante crescita a livello globale e la cui prognosi dipende fortemente dalla diagnosi precoce. L'esame clinico e la dermatoscopia rappresentano i pilastri fondamentali per il riconoscimento tempestivo di questa neoplasia. Tra gli algoritmi diagnostici più accreditati, la Seven-point checklist di Argenziano standardizza l'analisi di criteri dermatoscopici, facilitando l'identificazione delle lesioni sospette.

**Scopo dello studio:** Questo studio retrospettivo analizza la presentazione clinica, stratificata secondo i cluster morfologici di Klebanov, e le caratteristiche dermatoscopiche, valutate tramite la Seven-point checklist di Argenziano, in una popolazione di melanomi spessi, indagando un'eventuale correlazione tra morfologia d'esordio, progressione metastatica e mortalità.

**Materiali e Metodi:** È stata analizzata una coorte di pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo (2016-2023) con spessore di Breslow superiore a 0.8 mm presso il Policlinico di Modena, raccogliendo parametri clinici, istopatologici ed evolutivi. Le lesioni sono state categorizzate secondo i cluster di Klebanov e la Seven-point checklist aggiornata. Le associazioni con gli outcome clinici sono state valutate mediante test del Chi-quadrato di Pearson, test esatto di Fisher, test t di Student o test U di Mann-Whitney.

**Risultati:** Nella popolazione dello studio il 20,6% dei pazienti ha sviluppato metastasi a distanza e la mortalità complessiva è stata del 15,9% durante il follow-up. Non sono emerse associazioni significative tra i cluster clinici e metastasi ( $p=0,320$ ) o mortalità ( $p=0,968$ ). Al contrario, lo spessore di Breslow, lo stadio pT e il livello di Clark sono risultati significativamente associati sia alle metastasi ( $p<0,05$ ) sia alla mortalità ( $p<0,01$ ). Le metastasi sono risultate correlate anche a un maggiore indice mitotico ( $p=0,002$ ), mentre la mortalità alla presenza di ulcerazione ( $p=0,039$ ) e alla localizzazione testa/collo ( $p=0,017$ ). Tra i criteri dermatoscopici, solo il pattern vascolare atipico ha mostrato un'associazione borderline con la mortalità ( $p=0,050$ ).

**Conclusioni:** I risultati confermano il ruolo prognostico e insostituibile dei parametri istopatologici convenzionali, in primis lo spessore di Breslow, lo stadio pT, l'indice mitotico e l'ulcerazione, nella stratificazione del rischio di progressione e mortalità. Limitatamente alla coorte esaminata, la categorizzazione clinica macroscopica e i punteggi complessivi dermatoscopici non hanno mostrato una correlazione diretta con l'outcome a distanza, sebbene l'evidenza del pattern vascolare atipico si sia confermata un elemento dermatoscopico di rilievo nel riflettere una maggiore aggressività biologica.

# 1. Introduzione

## 1.1. Il melanoma cutaneo

Il melanoma cutaneo è una neoplasia maligna che insorge dai melanociti, cellule deputate alla produzione di melanina e localizzate prevalentemente nello strato basale dell'epidermide. Si distingue per la sua elevata aggressività, il rischio di metastasi precoci e l'elevata mortalità se non diagnosticato tempestivamente, rendendo essenziali la sua diagnosi precoce e la conoscenza dei segni clinici caratteristici.<sup>1,2</sup>

Sebbene possa insorgere su nevi preesistenti, nella maggioranza dei casi insorge *de novo*, su cute precedentemente sana.<sup>3</sup>

La rilevanza clinica del melanoma risiede nella sua capacità di diffondersi rapidamente ad altri organi, il che lo rende uno dei tumori cutanei più letali nonostante la relativa rarità rispetto ad altre neoplasie della pelle.<sup>1,2</sup>

## 1.2. Storia

Le prime descrizioni documentate di melanoma nella storia sono attribuite a Ippocrate di Cos, risalenti al V secolo a.C., e, successivamente, negli scritti del medico greco Rufo di Efeso. Le prime evidenze fisiche di melanoma sono rappresentate, invece, dalle metastasi melanotiche rinvenute in mummie del periodo precolombiano a Chancay e Chingas, in Perù.<sup>4</sup>

Nonostante tra il XVII e il XVIII secolo la letteratura medica europea riportasse già descrizioni di “tumori neri fatali” associati a diffusione sistemica, la comprensione del melanoma come entità nosologica distinta è attribuita a René Laennec, inventore dello stetoscopio, che in una lezione tenuta a Parigi nel 1804 e successivamente pubblicata nel 1806, coniò il termine “melanosi” per descrivere questi tumori, riscontrati come metastasi polmonari nel corso dei suoi studi autoptici.<sup>4,5</sup>

Alcuni anni prima, nel 1787, il chirurgo scozzese John Hunter è stato il primo a rimuovere con successo una lesione che classificò come “escrescenza fungoide cancerosa”, che nel 1968 fu esaminata e diagnosticata come melanoma.<sup>4</sup> Il termine “melanoma”, introdotto da Robert Carswell nel 1838, deriva dal greco μέλας (μέλας, “nero”) e dal suffisso -oma, utilizzato in ambito medico per indicare una formazione tumorale.<sup>6</sup>

### **1.3.Epidemiologia**

Un tempo considerato un tumore raro, attualmente il melanoma è il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni in Italia, dove nel 2024 sono state registrate 12.941 nuove diagnosi. Negli ultimi dieci anni si è osservato, secondo l’Istituto Superiore di Sanità, un incremento del 15% circa delle diagnosi di melanoma cutaneo rispetto al decennio precedente, con un numero complessivo stimato di circa 100.000 nuovi casi all’anno nel mondo.<sup>7,8</sup> Le analisi epidemiologiche stratificate per etnia evidenziano come il melanoma sia significativamente più frequente nella popolazione caucasica, con una maggiore incidenza tra individui con fototipo chiaro, in particolare nelle aree ad elevata esposizione solare del Nord Europa. A livello globale, circa l’85% dei melanomi cutanei diagnosticati ogni anno interessa Nord America, Europa e Oceania.<sup>7</sup>

In Europa e nelle popolazioni di origine europea, tra il 1980 e il 2000 l’incidenza del melanoma cutaneo è aumentata ad un ritmo del 4-8% annuo. Tale incremento ha interessato principalmente i melanomi del tronco, mentre è risultato più contenuto per quelli della testa e del collo; da notare che per quanto riguarda gli arti inferiori, l’aumento è stato maggiore nel sesso femminile.<sup>8</sup>

Per quanto riguarda la mortalità, è difficile avere un numero esatto, in quanto nei certificati di morte non si riesce sempre a distinguere il melanoma dagli altri tumori maligni cutanei, anche se bisogna tenere conto del fatto che il decesso per tumore cutaneo di una persona al di sotto dei 45 anni è molto probabile sia dovuto a melanoma e al di sotto dei 65 anni, solo raramente non lo è.<sup>8</sup>



Negli ultimi cinque anni, nel nostro Paese i decessi attribuiti a melanoma cutaneo sono stati circa 7.000, di cui 4.000 nei maschi e oltre 3.000 nelle femmine, corrispondenti a tassi medi di mortalità annua rispettivamente di 5 e 6 su 100.000 abitanti. Esistono, tuttavia, realtà locali dove la mortalità risulta più elevata, ad esempio Trieste, che ha un tasso di mortalità superiore a 10 per 100.000 abitanti e Genova, con una mortalità del 6-7 per 100.000 abitanti. In linea generale, nelle regioni settentrionali la mortalità per melanoma è circa il doppio di quella registrata nelle regioni meridionali per entrambi i sessi.<sup>8</sup>

La tabella seguente riporta i dati dell'AIOM sull'epidemiologia del melanoma in Italia.<sup>9</sup>

| MELANOMI                                                                                            |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenza                                                                                           | Nel 2024 sono state stimate circa 12.941 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.069; donne = 5.872)         |
| Mortalità                                                                                           | Nel 2022 sono stati stimati 2.500 decessi per melanoma (uomini = 1.500; donne = 1.000)                                 |
| Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi                                                         | 88% negli uomini e 91% nelle donne                                                                                     |
| Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi | 91% negli uomini e 93% nelle donne                                                                                     |
| Prevalenza                                                                                          | Sono 221.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 104.700; donne = 116.300) |

Figura 1: tratta da AIOM "I numeri del cancro in Italia - 2025"

## **1.4.Eziologia**

Il melanoma cutaneo è considerato una malattia multifattoriale che deriva dall'interazione tra suscettibilità genetica e fattori di rischio che possono essere classificati in endogeni o esogeni, a seconda che dipendano dal soggetto o dall'ambiente esterno.<sup>10</sup>

### **1.4.1. Fattori di rischio endogeni**

- Fototipo e fotosensibilità individuale: sono a maggiore rischio di sviluppare un melanoma le persone con fototipo chiaro, I e II secondo la classificazione di Fitzpatrick, vale a dire individui con pelle molto chiara, capelli biondi o rossi, lentiggini, occhi chiari. Si tratta di soggetti con un rapporto tra eumelanina e feomelanina a vantaggio di quest'ultima, per cui tendono a scottarsi facilmente, aumentando la possibilità che i raggi UV causino danni al DNA, con accumulo di mutazioni che possono indurre lo sviluppo del melanoma e di altri tumori cutanei.<sup>10,11</sup>
- Anamnesi personale positiva per melanoma: le persone che hanno già avuto un melanoma hanno un rischio nove volte maggiore di svilupparne un altro rispetto alla popolazione generale. Il motivo è legato alla persistenza dei fattori di rischio, come l'accumulo di danni solari, l'immunosoppressione e la predisposizione genetica. Pertanto, i sopravvissuti al melanoma dovrebbero rimanere sotto controllo non solo per eventuali recidive, ma anche per futuri melanomi primitivi e altri tumori. Tale rischio resta elevato per oltre 20 anni dalla diagnosi iniziale.<sup>12</sup>
- Anamnesi familiare positiva per melanoma: la storia familiare di melanoma è un fattore di rischio importante, in quanto indice di possibili cause ereditarie.<sup>10</sup>
- Numero elevato di nevi: l'associazione deriva sia dalla predisposizione genetica alla base della comparsa di numerosi nevi, ma anche di melanomi, sia dalla possibilità che i nevi possano aumentare grazie all'esposizione ultravioletta.<sup>11,13</sup>

- **Nevi atipici:** le mutazioni genetiche osservate negli individui con nevi atipici sono simili a quelle dei melanomi. Anche la sindrome del nevo displastico, nota come FAMMM (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome*), è caratterizzata dallo sviluppo di numerosi nevi atipici ed è associata a mutazioni del gene CDKN2A, lo stesso implicato nell'aumentato rischio di melanoma. La presenza di cinque nevi atipici conferisce un rischio di sviluppare un melanoma incrementato di sei volte rispetto alla popolazione generale.<sup>11,14</sup>
- **Predisposizione genetica:** si può riscontrare una familiarità per melanoma nel 5-10% dei pazienti, associata a mutazioni ereditarie dei geni oncosoppressori CDKN2A, sul cromosoma 9p21, e CDK4, sul cromosoma 12q14.14. In caso di importante familiarità per melanoma, si potrebbe considerare l'idea di eseguire un test genetico per valutare la presenza di mutazioni su CDKN2A.<sup>9</sup>
- **Immunodepressione:** le persone con infezione da HIV/AIDS oppure in terapia immunosoppressiva in seguito ad un trapianto di organo solido sono ad incrementato rischio di sviluppare, a lungo termine, neoplasie, tra cui, appunto, anche il melanoma. Il motivo è legato al fatto che viene meno la sorveglianza del sistema immunitario nei confronti di eventuali cellule neoplastiche.<sup>15</sup>

#### 1.4.2. Fattori di rischio esogeni

- Raggi UV: l'esposizione alle radiazioni ultraviolette è il principale fattore di rischio per il melanoma ed è un fattore di rischio modificabile.<sup>10</sup> I raggi UV, soprattutto UVB, causano un danno diretto al DNA (es. formazione di dimeri di pirimidine), che a sua volta porta a mutazioni in oncogeni e geni oncosoppressori, mentre i raggi UVA possono indurre un danno indiretto mediante produzione di radicali liberi che causano uno stress ossidativo al DNA. Inoltre, la radiazione ultravioletta riduce la sorveglianza immunitaria e facilita la sopravvivenza delle cellule tumorali.<sup>16</sup> Secondo uno studio condotto da Elwood *et al.*, la determinante principale del rischio di melanoma è l'esposizione intermittente al sole<sup>17</sup>, mentre l'esposizione cronica e continua è più frequentemente associata a condizioni come la cheratosi attinica e ai tumori cutanei non melanomatosi. La storia di scottature solari può rappresentare un indicatore di esposizione intermittente intensa; inoltre, una storia di scottature durante l'infanzia è associata al rischio più elevato, dimostrando che anche l'età in cui avviene l'esposizione ha un ruolo determinante sul rischio. Anche l'esposizione artificiale ai raggi UV può avere un ruolo nello sviluppo del melanoma, dal momento che la quantità di radiazioni ultraviolette durante una seduta di lampada abbronzante è significativamente più elevata rispetto a quella dell'esposizione solare diretta o durante le attività all'aperto. Inoltre, anche la fotochemioterapia con psoraleni e UVA per la psoriasi è stata associata a un aumento del rischio di melanoma.<sup>10,14</sup>
- Status socioeconomico: l'incidenza di melanoma è più elevata tra le persone appartenenti ai gruppi con status socioeconomico alto. Questo incremento sembra dipendere sia da un reale aumento dei casi, probabilmente legato a una maggiore esposizione ai raggi solari, sia da un aumento delle diagnosi, in particolare tra chi è più consapevole della malattia e dispone di migliori risorse per individuarla precocemente.<sup>18</sup>

## **1.5.Patogenesi**

La patogenesi del melanoma cutaneo è un processo multistadio, che vede la trasformazione di melanociti normali in cellule maligne attraverso l'accumulo di alterazioni genetiche e cambiamenti nel microambiente tissutale.<sup>19</sup>

### **Modello di progressione di Clark**

Il modello morfologico proposto da W. Clark descrive l'insorgenza del melanoma non come un evento improvviso, bensì come una progressione attraverso stadi biologici discreti.<sup>20</sup>

- Nevo melanocitico e displastico: la progressione può iniziare da una proliferazione benigna, cioè da un nevo comune. Quando compaiono atipie citologiche e architetturali, si parla di nevo displastico, in cui i melanociti iniziano a mostrare una crescita disordinata pur restando confinati.<sup>21</sup>
- Fase di crescita radiale: in questa fase, le cellule neoplastiche si espandono orizzontalmente nell'epidermide e, biologicamente, non possiedono ancora la capacità di invadere i vasi o dare origine a metastasi.
- Fase di crescita verticale: è il momento critico della patogenesi, in quanto le cellule acquisiscono invasività, penetrano nel derma e interagiscono con lo stroma, i vasi sanguigni e linfatici. Questo passaggio è segnato dalla perdita di molecole di adesione come l'E-caderina, facilitando la disseminazione metastatica.<sup>21</sup>

### **Alterazioni genetiche**

Le scoperte genomiche degli ultimi decenni hanno identificato le alterazioni molecolari che guidano la progressione descritta da Clark, rivelando che oltre l'80% dei melanomi presenta mutazioni nella via delle MAP-chinasi (MAPK).<sup>21</sup>

La via RAS/RAF/MEK/ERK è il principale motore della proliferazione cellulare nel melanoma. In particolare, è molto conosciuta la mutazione BRAF, più nello specifico la mutazione V600E, che è presente in circa il 50% dei melanomi cutanei. Essa induce un cambiamento conformazionale della proteina che la mantiene in uno stato attivo permanente, inviando continuamente segnali di divisione cellulare al nucleo.<sup>19</sup> La

mutazione NRAS si riscontra nel 15-20% dei casi e poiché NRAS è situato a monte di BRAF, la sua mutazione attiva contemporaneamente più vie oncogeniche, rendendo questi tumori particolarmente aggressivi.<sup>21</sup>

Parallelamente alla via MAPK, l'attivazione della via PI3K/AKT gioca un ruolo cruciale nella sopravvivenza cellulare: questa via viene spesso potenziata dalla perdita del soppressore tumorale PTEN e, una volta attivata, protegge le cellule del melanoma dall'apoptosi, favorendo la resistenza ai farmaci.<sup>22</sup>

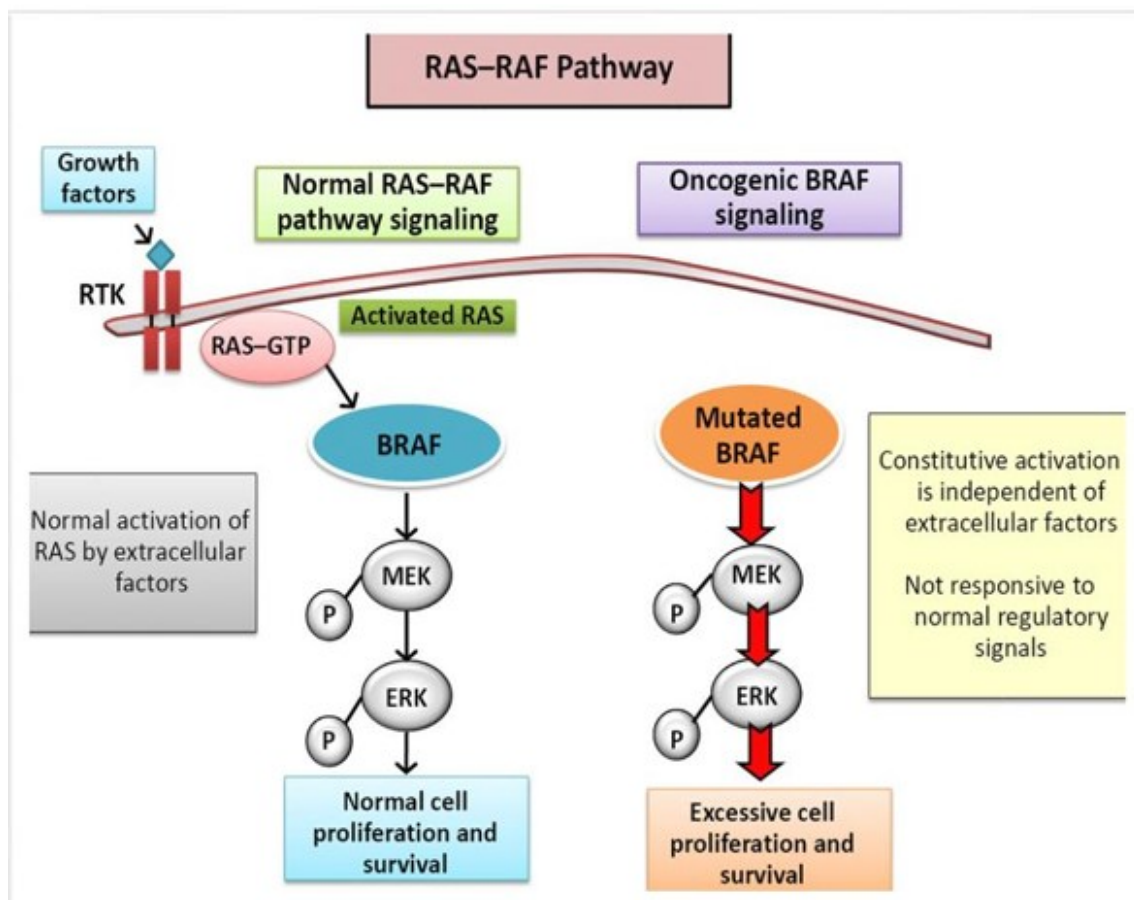


Figura 2: Pathway RAS-RAF, tratta da "Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors". - Muñoz et al.

In figura è rappresentata la via molecolare RAS-RAF sia nella sua forma normale (a sinistra), in cui l'attivazione di BRAF è dipendente da fattori di crescita, sia la forma mutata (a destra), in cui l'attivazione è costitutiva e indipendente da fattori extracellulari, per cui la proliferazione e la sopravvivenza cellulare risultano eccessive e non fisiologiche.<sup>23</sup>

## **Meccanismi di Evasione Immunitaria**

Il melanoma è un tumore altamente immunogeno, ma riesce a sopravvivere ingannando le difese immunitarie dell'organismo attraverso l'espressione di molecole che inibiscono la risposta dei linfociti T. Le cellule di melanoma esprimono sulla propria superficie la proteina PD-L1, che si lega al recettore PD-1 situato sui linfociti T. Questo legame agisce come un "interruttore off", inducendo uno stato di anergia nel linfocita, che smette di riconoscere il tumore come una minaccia.<sup>24</sup> La moderna immunoterapia si basa proprio sull'utilizzo di anticorpi che bloccano questo legame, riattivando la capacità del sistema immunitario di eliminare le cellule neoplastiche.<sup>19</sup>

## 1.6.Prevenzione

Per quanto riguarda la prevenzione primaria, ovvero evitare l'insorgenza della malattia, è fondamentale sensibilizzare la popolazione al fine di limitare l'esposizione ai raggi UV, in quanto principale fattore di rischio modificabile. Siccome il picco di radiazione UVB avviene tra le 10:00 e le 16:00, in questi orari è consigliato non esporsi al sole per evitare scottature.<sup>25</sup> L'altro caposaldo della prevenzione primaria è l'utilizzo delle creme solari, con filtro adeguato, il cui utilizzo è considerato ragionevole per le persone che non riescono a limitare l'esposizione al sole. Una preoccupazione legata all'uso delle creme solari è che possa dare un falso senso di sicurezza, inducendo le persone a trascorrere una quantità eccessiva di tempo al sole. Queste raccomandazioni sono particolarmente importanti per bambini e adolescenti e per persone con fototipo chiaro.<sup>26</sup>

La prevenzione secondaria consiste nella diagnosi precoce, ovvero nel rilevare i melanomi ancora in uno stadio precoce e prevenire i decessi. Non esiste, ad oggi, in Italia, uno screening su larga scala come per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto, perché sarebbe una campagna estremamente laboriosa ed economicamente proibitiva per molti sistemi sanitari. Il metodo di screening più semplice ed economico, attuabile anche da persone non formate in ambito medico, è l'auto-esame, su cui insistono anche le campagne di sensibilizzazione. Per l'auto-esame, si insegnano due semplici criteri, sia ai medici di medicina generale, sia alla popolazione generale, che sono il criterio "ABCDE" e il criterio del "brutto anatroccolo", che consentono di individuare lesioni pigmentate sospette, dunque potenziali melanomi o comunque lesioni da sottoporre all'attenzione dello specialista, sulla base delle loro caratteristiche osservabili ad occhio nudo. Infine, lo sviluppo di nuove tecnologie, quali la dermatoscopia, la videodermatoscopia e la microscopia confocale, ha aumentato la capacità diagnostica degli specialisti, specialmente nelle lesioni melanocitiche di piccole dimensioni.<sup>10,14,25</sup>



## **1.7. Iter diagnostico**

L'iter diagnostico del melanoma cutaneo segue un percorso strutturato che va dall'ispezione clinica alla biopsia, al referto istopatologico, alla stadiazione e infine al work-up per stadio.

### **1.7.1. Valutazione clinica**

La diagnosi di un melanoma parte dalla valutazione clinica, cioè con l'ispezione, benché riconoscerlo in fase precoce sia difficile anche per un dermatologo esperto, la cui sensibilità ad occhio nudo, infatti, si aggira intorno al 70%.<sup>27</sup> La clinica viene sempre supportata dalla dermatoscopia, grazie alla quale la sensibilità aumenta del 16% e la specificità del 20%, rispetto alla sola clinica.<sup>28</sup>

In realtà, il primo step è l'anamnesi: occorre, infatti, indagare la presenza di determinate condizioni che possano costituire fattori di rischio nel paziente, focalizzandosi su:

- Da quanto tempo è comparsa la lesione; se è cambiata nel tempo in forma, colore, dimensioni; se sanguina.
- Storia di melanomi in famiglia; sindromi genetiche che aumentino il rischio di melanoma.
- Storia di esposizione solare eccessiva, anche utilizzo di lampade solari; scottature in giovane età.
- Eventuali patologie o terapie che possano comportare uno stato di immunodepressione.<sup>29</sup>

Gli stessi criteri visti per l'auto-esame, ABCDE e "brutto anatroccolo" sono in realtà validi anche per la valutazione primaria delle lesioni da parte dello specialista. Il criterio "ABCD" è stato introdotto nel 1985 ed è un acronimo che indica:

A: asimmetria;

B: bordi irregolari;

C: colore (presenza di più di due colori);

D: diametro (> 6mm).

Nel 2004 è stato ampliato con l'aggiunta della lettera "E" che si riferisce al fatto che la lesione sia in evoluzione, per cui oggi si parla di ABCDE.<sup>14,30</sup>

Una revisione sistematica Cochrane ha riportato che l'algoritmo ABCDE, applicato all'ispezione visiva, presenta una sensibilità dell'83% (IC 95%: 75-88%) e una specificità dell'88% (IC 95%: 64-94%) per il melanoma invasivo.<sup>31</sup>

Questo algoritmo ha comunque dei limiti, in particolare:

- I melanomi di piccolo diametro (inferiori a 6 mm) rappresentano un terzo del totale e sono destinati ad aumentare con l'affinamento delle tecniche diagnostiche.<sup>31</sup>
- Il criterio è validato come strumento clinico quando utilizzato dai dermatologi, mentre i dati sulla sua accuratezza nelle cure primarie sono limitati.<sup>32</sup>

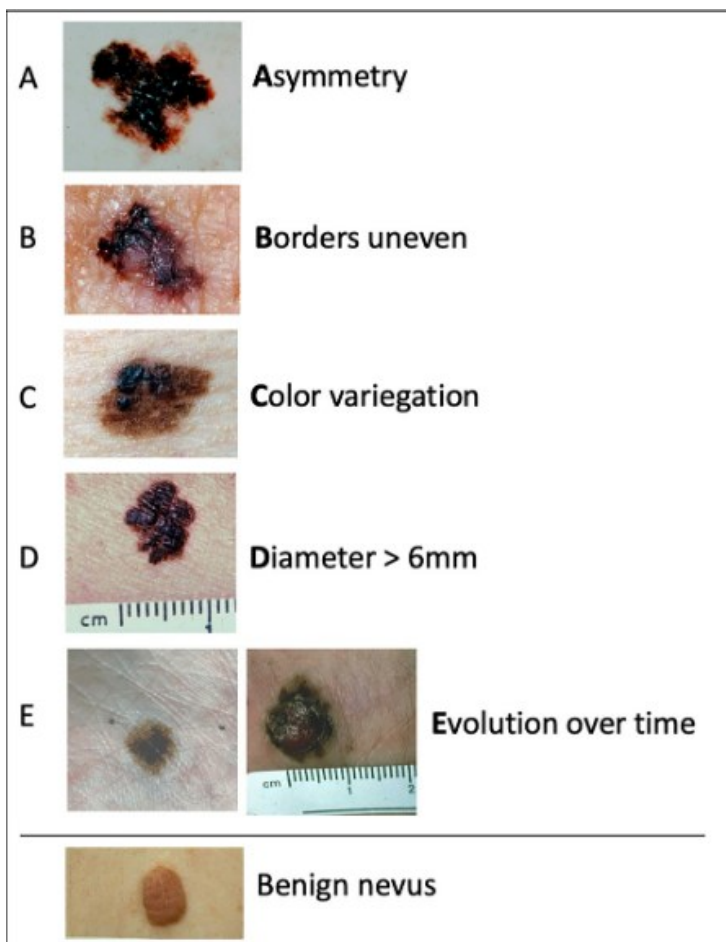


Figura 3: illustrazione del criterio ABCDE, tratta da “Advances in the noninvasive diagnosis of melanoma—40 years beyond the ABCDs”

In figura 2, si possono osservare immagini esemplificative per ogni punto del criterio ABCDE.<sup>30</sup>

Il segno del brutto anatroccolo (*ugly duckling sign*), introdotto nel 1998 da Grob è un approccio diagnostico basato sul riconoscimento differenziale intra-paziente: un nevo che appare chiaramente diverso dagli altri nevi dello stesso individuo deve essere considerato sospetto per melanoma.<sup>31,33</sup> A differenza della regola ABCDE, che analizza le caratteristiche morfologiche di una singola lesione, il segno del brutto anatroccolo sfrutta il fatto che i nevi benigni di un individuo tendono ad avere un aspetto simile tra loro, rendendo il melanoma un *outlier* riconoscibile.<sup>31,34</sup>

Anche tale sistema presenta comunque dei limiti, quali:

- Fenomeno “*Little red riding hood*”: in pazienti con numerosi nevi atipici morfologicamente simili tra loro, il melanoma può "mimetizzarsi" tra lesioni già di aspetto anomalo.
- In pazienti con pochi nevi, siccome il segno richiede un contesto comparativo, il confronto intra-paziente è limitato.
- Moderata concordanza inter-osservatore (53%), indicando una componente soggettiva.<sup>31,33</sup>

La checklist dei sette punti di Glasgow, sviluppata nel Regno Unito a partire da una revisione retrospettiva di pazienti con melanoma e successivamente rivista, è un altro algoritmo clinico che può essere utilizzato per decidere se inviare o meno a biopsia una determinata lesione cutanea sospetta per essere un melanoma.

La checklist dei sette punti include tre caratteristiche principali:

- Cambio di dimensione/nuova lesione
- Cambio di forma/bordo irregolare
- Cambio di colore/pigmentazione irregolare

e quattro caratteristiche minori:

- Diametro  $\geq 7$  mm
- Infiammazione
- Formazione di croste o sanguinamento
- Cambio sensoriale/prurito

Viene assegnato un punteggio di 2 a ciascuna caratteristica maggiore e un punteggio di 1 a ciascuna caratteristica minore. 1 caratteristica principale e 1 minore o 3 caratteristiche minori sono un'indicazione sufficiente per il rinvio a uno specialista. È emersa una sensibilità del 100% e una specificità del 37%.<sup>35</sup>

Anche dalla combinazione di questi criteri resta difficile diagnosticare alcune lesioni, tra cui i sottotipi meno comuni di melanoma, come i melanomi nodulari, i melanomi desmoplastici, i melanomi amelanotici e ipomelanotici, i melanomi dell'apparato ungueale e i melanomi tipici dei bambini. Questi possono essere difficili da diagnosticare clinicamente e dermatoscopicamente, poiché spesso non hanno le caratteristiche cliniche solitamente associate al melanoma cutaneo e possono simulare lesioni cutanee benigne.<sup>36</sup>

Per questi motivi sono stati proposti dei criteri clinici alternativi per aiutare i clinici a distinguere queste lesioni particolari:

- Melanomi nodulari: i melanomi nodulari, in particolare quelli non pigmentati o ipopigmentati, raramente corrispondono ai criteri ABCD, per cui sono gravati da un ritardo diagnostico. Sono più frequentemente positivi al criterio evolutivo (E) e a quello del brutto anatroccolo, ma anche questi possono non bastare. Per tale ragione sono stati elaborati criteri appositi detti “EFG” per facilitare l’individuazione di melanomi nodulari:
  - Elevazione (*Elevation*)
  - Consistenza dura alla palpazione (*Firm on palpation*)
  - Crescita continua per più di un mese (*Growth*)<sup>31,32</sup>
- Melanomi ungueali: i criteri standard della regola ABCDE non risultano efficaci per le neoplasie dell'unghia, è necessario adottare parametri specifici. Questi melanomi si manifestano tipicamente come una striscia longitudinale scura (marrone o nera) sulla lamina, talvolta associata a una deformazione dell'unghia stessa. Va tuttavia ricordato che in circa un terzo dei casi la pigmentazione non è visibile a occhio nudo. Per facilitare l'individuazione del melanoma subungueale, è stato introdotto l'acronimo ABCDEF:
  - A (*Age/Ethnicity*): età avanzata e maggiore incidenza in popolazioni di origine africana, asiatica o nativa americana.
  - B (*Band*): presenza di una banda di colore marrone o nero (*Brown to Black Band*).

- C (*Change*): modifiche recenti nelle caratteristiche della banda.
- D (*Digit*): coinvolgimento preferenziale del pollice o dell'alluce.
- E (*Extension*): diffusione del pigmento alla piega ungueale vicina (cuticola o lati).
- F (*Family history*): precedenti casi di melanoma in famiglia.

È opportuno procedere con una biopsia della matrice ungueale qualora una banda pigmentata presenti fattori di rischio quali: paziente con più di 50 anni, colore intenso, interessamento di un unico dito, larghezza superiore ai 3 mm, bordi irregolari o variazioni nella forma e nel colore. Un segnale diagnostico decisivo è il cosiddetto segno di Hutchinson, ovvero l'estensione della pigmentazione alla pelle circostante l'unghia.<sup>37</sup>

- Melanoma pediatrico: nel paziente pediatrico, il melanoma presenta spesso caratteristiche atipiche che rendono i criteri diagnostici convenzionali poco efficaci. In particolare, il parametro dell'evoluzione (il cambiamento nel tempo) risulta difficilmente interpretabile, poiché la comparsa e la crescita di nuovi nei è un fenomeno fisiologico e comune durante lo sviluppo del bambino. Per ovviare a queste difficoltà, sono stati proposti criteri diagnostici alternativi focalizzati sulle peculiarità infantili, riassunti negli acronimi ABCD e CUP:

Criteri ABCD pediatrici:

- A (*Amelanotic*): presenza di lesioni prive di pigmento (non scure).
- B (*Bleeding*): tendenza al sanguinamento spontaneo o facilitato.
- C (*Color uniformity*): colore omogeneo, che spesso maschera la natura maligna della lesione.
- D (*De novo*): comparsa improvvisa di una nuova lesione su pelle precedentemente sana.

In alternativa, il criterio CUP evidenzia:

- C (*Color pink/red*): colorazione rosa o rossastra della lesione.

- U (*Ulceration*): presenza di ulcerazioni sulla superficie.
- P (*Pyogenic granuloma-like/Pop-up*): lesioni dall'aspetto simile a granulomi piogenici o comparsa repentina ("*pop-up*") di nuove formazioni.<sup>38</sup>

### **1.7.2. Variabilità morfologica del melanoma**

Il melanoma cutaneo è noto in letteratura per la capacità di simulare altre lesioni cutanee e nonostante lo sviluppo di algoritmi diagnostici consolidati, come la regola ABCDE o la checklist dei sette punti di Glasgow, la pratica clinica continua a confrontarsi con lesioni che sfuggono alle definizioni classiche. Questa difficoltà nella distinzione del melanoma da altre lesioni cutanee si traduce ovviamente in una diagnosi più tardiva e quindi, spesso, purtroppo, questi casi vengono diagnosticati quando raggiungono uno spessore maggiore e uno stadio più elevato, con prognosi peggiore.<sup>39</sup>

Lo studio di Klebanov *et al* si inserisce in questo contesto con l'obiettivo di mappare l'intero spettro morfologico del melanoma non acrale, utilizzando un campione di 400 casi documentati fotograficamente prima dell'intervento biotico. La rilevanza di questa ricerca risiede nel tentativo di superare la descrizione clinica su base soggettiva, proponendo una classificazione sistematica basata su cluster.

#### **Cluster 1: Melanoma "Classico" (*Typical Melanoma-like*)**

Questa categoria comprende le forme cosiddette “classiche”, che presentano i segni canonici della malignità melanocitaria, ovvero lesioni caratterizzate da iperpigmentazione multitonale, asimmetria strutturale e margini irregolari. Tali lesioni sono generalmente più evidenti dal punto di vista clinico e vengono spesso riconosciute direttamente dal paziente o dai familiari, che ne determinano la precoce osservazione medica.

#### **Cluster 2: Varianti Simil-Nevo (*Nevus-like*)**

Questo secondo gruppo racchiude i melanomi che hanno l'aspetto di nevi melanocitici comuni o displastici. Queste lesioni possono risultare particolarmente insidiose per la loro relativa simmetria, per la regolarità dei bordi e per la pigmentazione più uniforme,

elementi che possono indurre a una falsa percezione di benignità. Esse vengono spesso diagnosticate in occasione di controlli dermatologici di routine e tendono a presentarsi in pazienti più giovani, con spessori di Breslow generalmente ridotti.

### **Cluster 3: Varianti Amelanotiche e Simil-NMSC (*Non Melanoma Skin Cancer-like*)**

Questo gruppo è rappresentato dalle varianti amelanotiche o simil-carcinoma cutaneo non melanoma, che possono simulare carcinoma basocellulare o squamocellulare. Clinicamente si presentano come noduli eritematosi, lesioni ulcerate o completamente prive di pigmento. Tale categoria è particolarmente rilevante dal punto di vista prognostico, poiché è frequentemente associata a uno spessore di Breslow maggiore e a un'attività mitotica più elevata, espressione di una fase di crescita verticale già avanzata al momento della diagnosi.

### **Cluster 4: La Variante Simil-Cheratosi Seborroica (*SK-like*)**

Questo cluster contiene la variante di melanoma caratterizzata da aspetto verrucoso o cheratosico. Questa presentazione può facilmente indurre a una diagnosi errata, soprattutto nei pazienti anziani, poiché la cheratosi seborroica rappresenta una delle lesioni benigne più comuni in questa fascia di età, pertanto, in assenza di valutazione dermatoscopica, tale somiglianza può contribuire a un significativo ritardo diagnostico.

### **Cluster 5: Varianti Maculari e Simil-Lentigo (*LM-like*)**

Le varianti maculari o simil-lentigo si osservano tipicamente in aree cronicamente foto-esposte, come il volto. Si presentano come macule brune o grigiastre con pigmentazione tenue e aspetto reticolare, spesso sovrapponibili alle lentigo solari. Queste forme tendono a evolvere lentamente in fase di crescita radiale e possono mimetizzarsi facilmente nel contesto di una cute fotodanneggiata, rendendo necessaria un'accurata valutazione clinico-dermatoscopica.<sup>40</sup>



In figura sono presenti immagini rappresentative dei 5 cluster di melanoma individuati.<sup>40</sup>



Figura 4: tratta da: "The Clinical Spectrum of Cutaneous Melanoma Morphology" - Klebanov et al

### 1.7.3. Dermatoscopia

La dermatoscopia è lo strumento diagnostico non invasivo più validato e raccomandato nella diagnosi del melanoma cutaneo. Rispetto alla sola ispezione clinica ad occhio nudo, la dermatoscopia eseguita da un clinico esperto aumenta la sensibilità diagnostica dal 76% al 92% e la specificità dal 75% al 95% ed è, pertanto, raccomandata come strumento diagnostico da tutte le linee guida.<sup>28,32</sup>

La dermatoscopia viene eseguita con uno strumento portatile chiamato dermatoscopio e permette di visualizzare in vivo alcune strutture presenti nell'epidermide, alla giunzione dermo-epidermica e nel derma papillare, solitamente non apprezzabili alla sola osservazione clinica, grazie alla riduzione della riflessione della luce e all'aumento della trasparenza dello strato corneo.<sup>41</sup>

Questa tecnica viene principalmente utilizzata in ambito dermatologico, non è frequente nei contesti di assistenza primaria. Per la diagnosi clinica di lesioni cutanee pigmentate e non pigmentate è, tuttavia, richiesta una formazione specifica affinché l'esame possa garantire un vantaggio effettivo rispetto all'esame clinico a occhio nudo.<sup>42</sup>

Oltre alla diagnosi iniziale, la dermatoscopia riveste un ruolo fondamentale nel *follow-up* delle lesioni melanocitarie mediante monitoraggio digitale sequenziale, dal momento che permette l'identificazione di melanomi anche in assenza di criteri diagnostici iniziali evidenti, favorendo così la diagnosi in stadio più precoce. Consente, inoltre, di ridurre il numero di biopsie ed escissioni non necessarie, migliorando l'appropriatezza clinica e il rapporto tra lesioni benigne e maligne escisse.<sup>43</sup>

L'eterogeneità cromatica osservata in dermatoscopia riflette direttamente la profondità anatomica del pigmento melaninico e dei cromofori nel tessuto. Come evidenziato da Yélamos *et al.*, la melanina assume una colorazione nera quando è localizzata superficialmente nello strato corneo o nell'epidermide superiore, marrone lungo la giunzione dermo-epidermica, grigia nel derma papillare e blu quando si deposita profondamente nel derma reticolare, a causa dell'effetto Tyndall.<sup>44</sup> Quest'ultimo è il fenomeno ottico per cui la melanina localizzata in profondità nel derma disperde la luce facendo apparire la lesione blu/azzurra in dermatoscopia e spesso anche clinicamente, perché le lunghezze d'onda più corte (blu) vengono più riflesse/diffuse rispetto alle più lunghe (rosse).<sup>45</sup>

### **Seven-Point Checklist**

La Seven-Point checklist è un algoritmo dermatoscopico sviluppato da Argenziano *et al.* nel 1998, basato sull'analisi di pattern, che assegna punteggi ponderati a sette criteri dermatoscopici suddivisi in criteri maggiori da 2 punti e minori da 1 punto ciascuno, ponendo come soglia per l'escissione un punteggio uguale o superiore a 3. Nella versione rivisitata del 2011 è stata introdotta un'importante modifica: ogni criterio vale 1 punto e la soglia per l'escissione è abbassata a  $\geq 1$  punto, con l'obiettivo di aumentare la sensibilità nel contesto clinico attuale, caratterizzato da melanomi in fase precoce e nevi atipici multipli. Tale modifica è stata dettata dal contesto clinico contemporaneo, in cui i pazienti si presentano frequentemente con melanomi in stadio precoce e nevi atipici multipli.<sup>28,46</sup>

I 7 criteri dermatoscopici sono:

- 1) Reticolo pigmentario atipico: nel melanoma il reticolo si presenta disomogeneo, con linee ispessite e maglie ampie, spesso con brusca interruzione ai margini.<sup>47</sup> Dal punto di vista istopatologico, corrisponde all'estensione e all'iperpigmentazione delle creste epidermiche proliferate in modo disordinato.<sup>44</sup>
- 2) Velo bianco-bluastrò: consiste in un'area diffusa con colorazione variabile dal grigio-blu al biancastro, dall'aspetto irregolare e tendente alla confluenza.<sup>47</sup> È legato alla presenza di melanociti atipici in profondità per effetto Tyndall.<sup>45</sup>

- 3) Pattern vascolare atipico: è più frequente nei melanomi spessi o poco pigmentati ed è caratterizzato da strutture vascolari rossastre, puntiformi o a forma di virgola.<sup>47</sup>
- 4) Punti/globuli irregolari: sono strutture rotondeggianti o ovali, marroni o nere, distribuite in modo asimmetrico nella lesione.<sup>47</sup> Istologicamente, corrispondono a grandi nidi di melanociti disposti a livello della giunzione dermo-epidermica o nel derma superficiale.<sup>44</sup>
- 5) Strie radianti: si tratta di linee pigmentate disomogenee, talvolta confluenti, non chiaramente integrate nel reticolo pigmentario.<sup>47</sup> Rappresentano nidi giunzionali confluenti di melanociti atipici in espansione radiale alla periferia della lesione.<sup>44</sup>
- 6) Chiazze irregolari: si tratta di aree di pigmentazione eccentrica, di colore nero, marrone e/o grigio, con forma o distribuzione non uniforme.<sup>47</sup>
- 7) Strutture di regressione: comprendono aree biancastre simil-cicatriziali e zone bluastre, costituite da numerosi piccoli punti grigio-azzurri.<sup>47</sup> A livello istologico, questi puntini grigio-azzurri sono noti come “*peppering*” o granularità e corrispondono alla presenza di melanina libera nel derma o contenuta all’interno dei melanofagi. Le aree simil-cicatriziali sono aree bianche porcellanacee prive di struttura, senza strutture bianche lucenti o vasi, e appaiono più chiare rispetto alla cute perilesionale.<sup>44</sup>

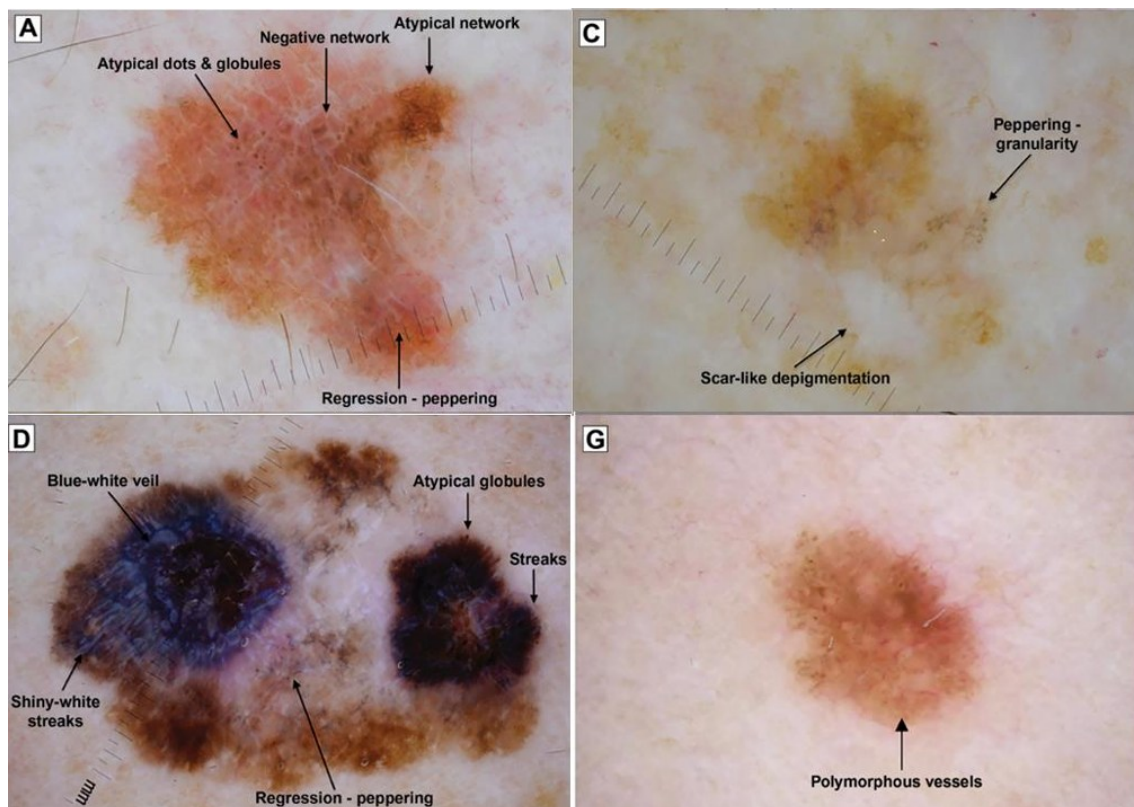


Figura 5: tratta da "Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection" – Marghoob et al.

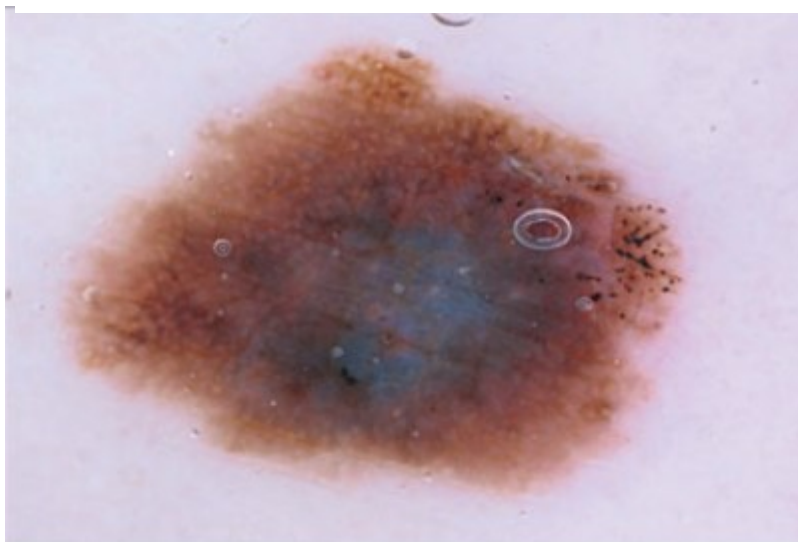


Figura 6: immagine dermoscopia di melanoma con multiple caratteristiche atipiche, tra cui reticolo pigmentario atipico, velo bianco-bluastro, punti/globuli irregolari. Tratta da: "Seven-point checklist of dermoscopy revisited" – Argenziano et al.

Nelle figure precedenti, sono rappresentati alcuni elementi riconoscibili durante l'analisi dermoscópica del melanoma.<sup>46,48</sup>

Nei pazienti ad alto rischio è stato confermato che la Seven-Point checklist con soglia  $\geq 3$  è altamente specifica (97%) ma meno sensibile (62%) in contesto prospettico rispetto ai dati retrospettivi (78–95%). Inoltre, le strutture con il più alto rischio relativo per melanoma risultano essere il pattern di regressione, il pattern vascolare atipico e le striature irregolari.<sup>49</sup>

In seguito a una revisione sistematica è stata attribuita alla Seven-Point checklist con soglia  $\geq 3$  una sensibilità del 67% e specificità del 96% in valutazioni dal vivo, mentre in valutazioni su immagini, la sensibilità era del 72% e la specificità del 79%.<sup>28</sup> Il confronto tra algoritmi dermoscópici ha mostrato che la Seven-Point checklist, la regola ABCD, CASH, la 3-point checklist e *chaos and clues* hanno un'accuratezza diagnostica complessiva simile, senza differenze statisticamente significative tra loro.<sup>50</sup>

La Seven-Point checklist presenta, tuttavia, alcuni limiti:

- La Seven-Point checklist originale (soglia  $\geq 3$ ) aveva un tasso di falsi negativi più elevato rispetto all'analisi dei pattern e alla regola ABCD, soprattutto per i melanomi sottili.<sup>51</sup>
- La versione rivisitata (con soglia  $\geq 1$ ) migliora la sensibilità a scapito della specificità, poiché aumenta il numero di escissioni non necessarie.<sup>46</sup>
- Per i micromelanomi ( $\leq 5$  mm), la Seven-Point checklist con soglia  $\geq 3$  identifica solo il 60% delle lesioni, poiché il 40% non presenta pattern melanoma-specifici.<sup>52</sup>
- L'accuratezza della dermoscopia dipende fortemente dall'esperienza dell'esaminatore: in mani non esperte, la performance può non essere superiore all'ispezione clinica da sola.<sup>31,32</sup>
- Strutture dermoscópiche più recenti con alta specificità per il melanoma (rete pigmentaria negativa, strutture bianche lucide) non sono incluse nella checklist originale.<sup>50</sup>

#### **1.7.4. Biopsia**

La biopsia cutanea rappresenta il *gold standard* e il primo passo indispensabile per la diagnosi definitiva di melanoma, dal momento che l'esame istopatologico è l'unico metodo in grado di confermare la diagnosi e fornire le informazioni prognostiche necessarie per la stadiazione e la pianificazione terapeutica.<sup>29</sup>

La biopsia escissionale con margini di 1-3 mm è la tecnica di prima scelta e può essere realizzata mediante:

- Escissione ellittica, orientata longitudinalmente sulle estremità, parallelamente ai linfatici sottostanti, pianificando la successiva escissione ampia definitiva.
- Punch escissionale: adatta per lesioni di piccolo diametro.
- Shave profondo, esteso fino al derma reticolare profondo, al di sotto del piano previsto della lesione.

L'obiettivo è rimuovere l'intera lesione a tutto spessore, evitando di lasciare in sede il margine profondo, per consentire una diagnosi accurata e un microstaging completo. È fondamentale non eseguire un'escissione con margini troppo ampi, perché questo potrebbe interferire con il successivo mappaggio linfatico.<sup>29</sup>

#### **1.7.5. Esame istopatologico**

L'esame istopatologico è il *gold standard* per la diagnosi definitiva e deve includere obbligatoriamente:

- Spessore di Breslow (arrotondato al decimo di mm più vicino);
- Stato di ulcerazione (presente o assente);
- Indice mitotico ( $\#/mm^2$ );
- Stato dei margini profondi e periferici;
- Microsatellitosi (presente o assente);
- Desmoplasia pura se presente;
- Invasione linfovaskolare/angiolinfatica;

- Neurotropismo/invasione perineurale.<sup>29,53</sup>

In casi selezionati l'immunoistochimica e i test molecolari (FISH, CGH, sequenziamento genico) possono supportare la diagnosi, mentre l'analisi molecolare per BRAF o il multigene panel testing (MGPT) non sono raccomandati di routine a meno che non siano necessari per guidare la terapia adiuvante o sistemica.<sup>29,54</sup>

### 1.7.6. Stadiazione

La stadiazione del melanoma segue il sistema TNM, che combina tre parametri: T, ovvero l'estensione del tumore primitivo, che valuta lo spessore secondo Breslow e l'ulcerazione, N, cioè l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi regionali e M, ossia l'eventuale presenza di metastasi a distanza.

La seguente tabella descrive il TNM del melanoma come riportata dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), VIII edizione.<sup>9</sup>

| T          | Spessore di Breslow | Ulcerazione      |
|------------|---------------------|------------------|
| <b>T1</b>  |                     |                  |
| <b>T1a</b> | <0.8mm              | Assente          |
| <b>T1b</b> | <0.8mm              | Presente         |
|            | 0.8-1.0mm           | Assente/presente |
| <b>T2</b>  |                     |                  |
| <b>T2a</b> | 1.0-2.0mm           | Assente          |
| <b>T2b</b> | 1.0-2.0mm           | Presente         |
| <b>T3</b>  |                     |                  |
| <b>T3a</b> | 2.0-4.0mm           | Assente          |
| <b>T3b</b> | 2.0-4.0mm           | Presente         |
| <b>T4</b>  |                     |                  |
| <b>T4a</b> | >4.0mm              | Assente          |
| <b>T4b</b> | >4.0mm              | Presente         |



| <b>N</b>   | <b>Numero di linfonodi</b>                                                                                                             | <b>Metastasi in transit, satelliti, microsatellitosi</b> |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>N1</b>  |                                                                                                                                        |                                                          |
| <b>N1a</b> | 1 linfonodo clinicamente negativo, diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella                                                  | Assenti                                                  |
| <b>N1b</b> | 1 linfonodo clinicamente positivo                                                                                                      | Assenti                                                  |
| <b>N1c</b> | Linfonodi regionali non coinvolti                                                                                                      | Presenti                                                 |
| <b>N2</b>  |                                                                                                                                        |                                                          |
| <b>N2a</b> | 2-3 linfonodi clinicamente negativi, diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella                                                | Assenti                                                  |
| <b>N2b</b> | 2-3 linfonodi, di cui almeno 1 clinicamente positivo                                                                                   | Assenti                                                  |
| <b>N2c</b> | 1 linfonodo clinicamente positivo o negativo diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella                                        | Presenti                                                 |
| <b>N3</b>  |                                                                                                                                        |                                                          |
| <b>N3a</b> | >4 linfonodi clinicamente negativi, diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella                                                 | Assenti                                                  |
| <b>N3b</b> | >4 linfonodi, di cui almeno 1 clinicamente positivo oppure presenza di pacchetti linfonodali                                           | Assenti                                                  |
| <b>N3c</b> | >2 linfonodi clinicamente positivi o negativi diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella e/o presenza di pacchetti linfonodali | Presenti                                                 |
| <b>M</b>   | <b>Sede</b>                                                                                                                            | <b>LDH</b>                                               |
| <b>M1a</b> | Metastasi alla cute, tessuti molli compreso il                                                                                         | Non valutato/non specificato                             |

|               |                                                                                |                                 |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>M1a(0)</b> | muscolo e/o linfonodi                                                          | Non elevato                     |
| <b>M1a(1)</b> | non regionali                                                                  | Elevato                         |
| <b>M1b</b>    | Metastasi al polmone con<br>o senza sedi di metastasi                          | Non valutato/non<br>specificato |
| <b>M1b(0)</b> | M1a                                                                            | Non elevato                     |
| <b>M1b(1)</b> |                                                                                | Elevato                         |
| <b>M1c</b>    | Metastasi a sedi viscerali<br>diverse dal SNC con o<br>senza sedi di metastasi | Non valutato/non<br>specificato |
| <b>M1c(0)</b> | M1a o M1b                                                                      | Non elevato                     |
| <b>M1c(1)</b> |                                                                                | Elevato                         |
| <b>M1d</b>    | Metastasi al SNC con o<br>senza sedi di metastasi                              | Non valutato/non<br>specificato |
| <b>M1d(0)</b> | M1a, M1b o M1c                                                                 | Non elevato                     |
| <b>M1d(1)</b> |                                                                                | Elevato                         |

| <b>cTNM</b> | <b>T</b>    | <b>N</b>    | <b>M</b> |
|-------------|-------------|-------------|----------|
| <b>0</b>    | Tis         | N0          | M0       |
| <b>IA</b>   | T1a         | N0          | M0       |
| <b>IB</b>   | T1b         | N0          | M0       |
|             | T2a         | N0          | M0       |
| <b>IIA</b>  | T2b         | N0          | M0       |
|             | T3a         | N0          | M0       |
| <b>IIB</b>  | T3b         | N0          | M0       |
|             | T4a         | N0          | M0       |
| <b>IIC</b>  | T4b         | N0          | M0       |
| <b>III</b>  | Qualsiasi T | N1          | M0       |
| <b>IV</b>   | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1       |

| <b>pTNM</b> | <b>T</b>      | <b>N</b>              | <b>M</b> |
|-------------|---------------|-----------------------|----------|
| <b>0</b>    | Tis           | N0                    | M0       |
| <b>IA</b>   | T1a           | N0                    | M0       |
|             | T1b           | N0                    | M0       |
| <b>IB</b>   | T2a           | N0                    | M0       |
| <b>IIA</b>  | T2b           | N0                    | M0       |
|             | T3a           | N0                    | M0       |
| <b>IIB</b>  | T3b           | N0                    | M0       |
|             | T4a           | N0                    | M0       |
| <b>IIC</b>  | T4b           | N0                    | M0       |
| <b>IIIB</b> | T0            | N1b, N1c              | M0       |
| <b>IIIC</b> | T0            | N2b, N2c, N3b,<br>N2c | M0       |
| <b>IIIA</b> | T1a, T1b, T2a | N1a o N2a             | M0       |
| <b>IIIB</b> | T1a, T1b, T2a | N1b, N1c, N2b         | M0       |
| <b>IIIB</b> | T2b, T3a      | N1a-N2b               | M0       |
| <b>IIIC</b> | T1a-T3a       | N2c-N3c               | M0       |
| <b>IIIC</b> | T3b, T4a      | Qualsiasi N1          | M0       |
| <b>IIIC</b> | T4b           | N1a-N2c               | M0       |
| <b>IIID</b> | T4b           | Qualsiasi N3          | M0       |
| <b>IV</b>   | Qualsiasi T   | Qualsiasi N           | M1       |

### **1.7.7. Linfonodo sentinella**

Il linfonodo sentinella rappresenta il primo linfonodo della catena linfatica regionale che drena l'area del tumore primitivo del melanoma. La biopsia del linfonodo sentinella è indicata nei pazienti con melanoma primario clinicamente localizzato, a partire dallo stadio pT1b, in assenza di evidenza clinica o strumentale di metastasi a distanza.<sup>55</sup>

L'identificazione del linfonodo sentinella viene effettuata mediante linfoscintigrafia con albumina marcata con <sup>99</sup>Tc. La migrazione del tracciante radioattivo lungo i vasi linfatici consente, tramite gamma-camera, la visualizzazione del linfonodo sentinella, che viene asportato e analizzato alla ricerca di cellule tumorali.<sup>56</sup>

L'esame istopatologico del linfonodo sentinella, mediante sezionamenti seriati e immunoistochimica, consente un'elevata sensibilità diagnostica, permettendo l'identificazione anche di micrometastasi e di singole cellule tumorali isolate. Numerosi studi hanno dimostrato che la biopsia del linfonodo sentinella rappresenta una procedura altamente accurata per la stadiazione del melanoma e costituisce un importante fattore prognostico indipendente. La positività del linfonodo sentinella è associata a una riduzione significativa della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia rispetto ai pazienti con linfonodo sentinella negativo.<sup>57</sup>

### **1.7.8. Work-up per stadio**

Dopo la conferma istologica della diagnosi, la valutazione iniziale del paziente deve comprendere un'accurata anamnesi e un esame obiettivo completo, con particolare attenzione all'area locoregionale e ai linfonodi drenanti, oltre a un esame cutaneo totale. Il work-up successivo è modulato in funzione dello stadio clinico: negli stadi iniziali (0, IA, IB e II) sono indicati anamnesi ed esame obiettivo, mentre esami di laboratorio e imaging di routine non sono raccomandati, se non in presenza di segni o sintomi specifici; tuttavia, negli stadi IIB e IIC può essere appropriato eseguire un imaging basale qualora si consideri una terapia adiuvante.<sup>29,32</sup>

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere discussa e presa in considerazione nei melanomi dallo stadio pT1b in poi.<sup>29</sup> L'ecografia linfonodale loco-regionale viene raccomandata per gli stadi pT1b, pT2a e superiori.<sup>54</sup> Negli stadi III clinicamente positivi è indicata la conferma biptica, associata a imaging basale eseguito mediante TC con mezzo di contrasto o PET/TC, che è più sensibile per eventuali metastasi a distanza, e alla determinazione dello stato mutazionale di BRAF. Infine, nello stadio IV è necessario eseguire un imaging cross-sezionale completo, comprensivo della valutazione encefalica con risonanza magnetica o TC, qualora la RM sia controindicata.<sup>29</sup>

### **1.7.9. Tecnologie emergenti**

Oltre alla dermatoscopia, diverse tecnologie non invasive possono essere impiegate come strumenti complementari per affinare la decisione biptica e migliorare l'accuratezza diagnostica. Tra queste, la microscopia confocale a riflettanza consente una valutazione quasi istologica in vivo delle lesioni cutanee, permettendo l'analisi delle strutture cellulari e architetturali dell'epidermide e del derma superficiale.<sup>58</sup>

La tomografia a coerenza ottica, invece, è una tecnologia basata su luce nel vicino infrarosso per generare immagini sezionali della cute con una risoluzione inferiore rispetto alla confocale, ma con una maggiore profondità di penetrazione, risultando utile soprattutto nella valutazione delle strutture dermiche.<sup>59</sup>

La spettroscopia ad impedenza elettrica analizza le proprietà bioelettriche dei tessuti, sfruttando le differenze tra cellule sane e neoplastiche per fornire un supporto oggettivo alla diagnosi.<sup>60</sup>

Negli ultimi anni, sono inoltre stati sviluppati algoritmi basati sull'intelligenza artificiale, in particolare sistemi di *deep learning*, in grado di analizzare immagini cliniche e dermatoscopiche con performance diagnostiche che, in alcuni casi, si sono rivelate comparabili a quelle degli specialisti esperti. Nonostante il crescente interesse e le promettenti applicazioni cliniche di queste metodiche, il loro utilizzo è attualmente limitato dal costo, dalla disponibilità, dalla necessità di competenze specifiche e da una variabilità nelle performance tra diversi contesti clinici. Pertanto, esse devono essere considerate strumenti di supporto, utili soprattutto nei casi dubbi o nelle sedi anatomiche complesse, ma non sostitutivi dell'esame istologico.<sup>61</sup>

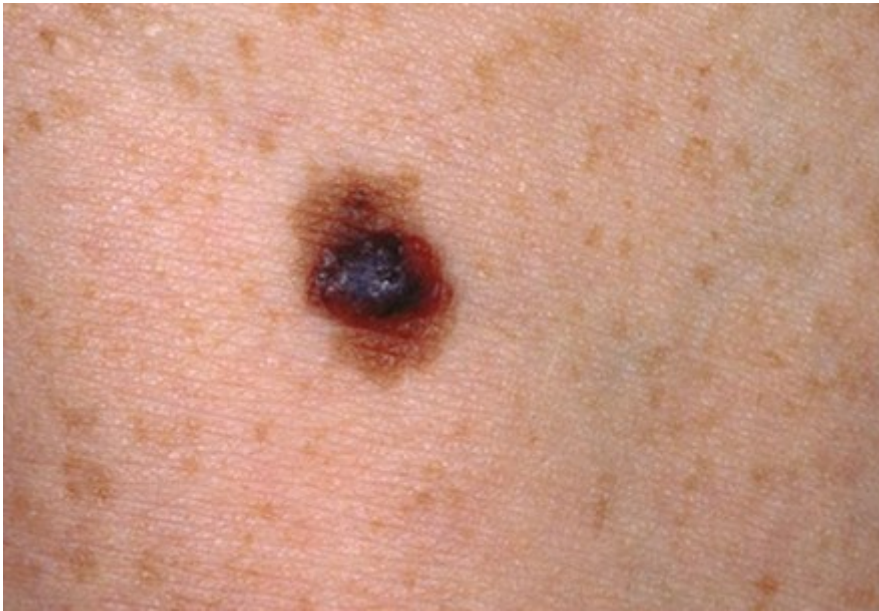
La biopsia, infatti, rimane il *gold standard* per la diagnosi definitiva, in quanto consente una valutazione completa dei parametri istopatologici fondamentali per la stadiazione e la pianificazione terapeutica.<sup>29</sup>

## **1.8. Classificazione isto-patologica**

La classificazione istologica del melanoma si basa su due sistemi principali, ovvero la classificazione tradizionale di Clark-McGovern, in 4 sottotipi principali, e la più recente classificazione WHO 2018, che integra caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari. I sottotipi istologici principali: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna ed il melanoma acrale-lentiginoso. Esistono, inoltre, numerose varianti istopatologiche rare, tra le quali è opportuno ricordare il melanoma desmoplastico, il melanoma nevoide, il melanoma spitzoide, il melanoma mucosale e il melanoma polipoide.<sup>62</sup>

### **1.8.1. Melanoma a diffusione superficiale (superficial spreading melanoma, SSM)**

È il sottotipo di melanoma più frequente nella popolazione bianca e rappresenta circa il 70% dei casi, generalmente in pazienti adulti, con un picco nella quarta e quinta decade. Si caratterizza generalmente per essere una lesione pigmentata, asimmetrica con margini irregolari, spesso con aree di pigmentazione differente e può essere notata dal paziente come area pigmentata che muta, nel corso di mesi o anni, in forma e dimensione, spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Per quanto riguarda la localizzazione anatomica, si manifesta di solito nelle aree corporee a maggiore densità nevica, in particolare le gambe nella donna e il dorso nell'uomo. Istologicamente, tende ad avere una fase di crescita radiale, ossia superficiale prolungata, da cui deriva il nome, estendendosi superficialmente nell'epidermide per mesi o anni prima di penetrare in profondità.<sup>63,64</sup> Nella fase di crescita intra-epidermica dimostra una crescita pagetoide di melanociti maligni di grandi dimensioni e monomorfi. Le cellule presentano il più delle volte un aspetto epitelioido, con citoplasma abbondante ricco di melanina, i nuclei sono ingranditi, irregolari e con nucleoli prominenti, mentre le mitosi non sono molto numerose.<sup>65</sup> Alla componente intraepidermica della neoplasia si associa frequentemente la presenza di nidi di melanociti con caratteristiche citologiche analoghe, disposti in cordoni o come cellule singole nel derma, spesso accompagnati da un infiltrato infiammatorio.<sup>66</sup>



*Figura 7: melanoma a diffusione superficiale (fonte: UpToDate)*

### **1.8.2. Melanoma nodulare (nodular melanoma, NM)**

È il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza, rappresenta il 15% di tutti i melanomi ed insorge generalmente in età più avanzata. È caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata, esofitica, a rapida crescita, spesso ulcerato e sanguinante, di colore variabile, blu-nero, blu-rossastro o non pigmentato (amelanotico), che insorge più comunemente a livello del tronco, della testa e del collo. Ha tipicamente una crescita verticale molto precoce: può raggiungere, infatti, uno spessore di Breslow significativo nonostante un diametro relativamente piccolo.<sup>65,67</sup> Il melanoma nodulare deve essere differenziato da altre lesioni cutanee papulari di colore rosa o variegato, come dermatofibromi, nevi, neurotecheomi, neurofibromi e tumori degli annessi cutanei. Una particolare difficoltà diagnostica è rappresentata dalle metastasi cutanee superficiali di melanoma, che essendo epidermotrope possono simulare un melanoma primitivo.<sup>62</sup> Tali metastasi si presentano tipicamente come lesioni di piccole dimensioni, costituite da cellule monomorfe, con scarso infiltrato infiammatorio e possibile invasione linfo-vascolare. Al contrario, il melanoma nodulare primitivo è generalmente caratterizzato da dimensioni maggiori, crescita esofitica, ulcerazione, elevata attività mitotica, pleomorfismo cellulare e infiltrato infiammatorio, inclusa una componente plasmacellulare e lichenoidale. Esistono poi altri parametri, quali



dimensioni elevate, ulcerazione e infiltrato infiammatorio prominente, che risultano fortemente predittivi di lesione primitiva. In rari casi, sia melanomi primitivi sia metastasi possono simulare lesioni intraepidermiche o nevi benigni, rendendo la diagnosi complessa; in tali situazioni, le analisi genomiche, come l'analisi delle mutazioni di BRAF e NRAS o delle variazioni del numero di copie, possono contribuire alla diagnosi differenziale.<sup>62,68</sup>



Figura 8: melanoma nodulare (fonte: UpToDate)

### 1.8.3. Lentigo maligna melanoma

È una lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, che si sviluppa generalmente nelle aree foto-esposte del volto e del collo, soprattutto in soggetti anziani, ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole.<sup>69</sup> L'accrescimento è lento, con fase iniziale di melanoma *in situ* di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo. Dal punto di vista clinico, si presenta come una lesione a margini poco definiti, spesso più estesi rispetto a quanto visibile macroscopicamente, con tendenza alla crescita lenta e progressiva da macchia a placca. La pigmentazione può essere variabile e talvolta scarsa o assente, rendendo difficile la diagnosi e la definizione dei margini. Istologicamente, è caratterizzato da marcata elastosi solare e da una proliferazione di melanociti atipici lungo la giunzione dermo-epidermica, con scarsa formazione di nidi e possibile diffusione pagetoide. La diagnosi differenziale include

nevi, nevi displastici e lentiggini solari, con cui può condividere alcune caratteristiche, rendendo talvolta necessaria un'escissione completa per una valutazione accurata.<sup>62,70</sup> Dal punto di vista molecolare, presenta un profilo mutazionale distinto rispetto ad altri sottotipi di melanoma, con frequenti mutazioni di NF1, NRAS e varianti di BRAF diverse dalla V600E, condizionando sia le opzioni terapeutiche sia la risposta all'immunoterapia.<sup>71</sup>



Figura 9: lentigo maligna (fonte: UpToDate)

#### **1.8.4. Melanoma acrale-lentiginoso**

Si presenta come una lesione pigmentata a livello del palmo mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale; comprende il 10% di tutti i melanomi ed è il più comune nella popolazione giapponese, afro-americana e latino-americana, l'età mediana di insorgenza è di 65 anni, con eguale distribuzione tra i due sessi.<sup>62</sup> L'eziologia non è completamente chiarita, ma sembra essere associata a fattori meccanici, come traumi ripetuti o stress fisico nelle aree di carico.<sup>72</sup> Dal punto di vista clinico, si presenta inizialmente come una macchia che si espande radialmente, evolvendo talvolta in

placca, anche se lo spesso strato corneo potrebbe far apparire la lesione relativamente piatta. Istologicamente, il pattern più comune è quello lentiginoso (da cui il nome “melanoma acrale lentiginoso”), con proliferazione di melanociti atipici lungo la giunzione dermo-epidermica, spesso con margini poco definiti e possibile “effetto campo”, cioè alterazioni anche oltre i limiti visibili della lesione. In fase invasiva può mostrare cellule fusate e talvolta caratteristiche desmoplastiche, è frequente il neurotropismo e, soprattutto nelle forme subungueali, può verificarsi invasione ossea. La prognosi è generalmente sfavorevole, soprattutto a causa di una diagnosi tardiva.<sup>62</sup>



*Figura 10: melanoma lentiginoso acrale (fonte: UpToDate)*

#### **1.8.5. Altre varianti**

##### **• Melanoma desmoplastico**

È una variante rara (1%) di melanoma che insorge più frequentemente a livello di sedi foto-esposte e che si manifesta clinicamente come lesione pigmentata o amelanocitica palpabile, di consistenza aumentata e a margini poco definiti, spesso simile a una cicatrice.<sup>62</sup> Per quanto riguarda l'istologia, il melanoma desmoplastico è formato da scarse cellule fusate di aspetto simile ai fibroblasti con scarso citoplasma e nucleo ipercromico, non pigmentate, con variabile atipia citologica, disposte tra le fibre collagene dermiche ed immerse in abbondante stroma fibroso.<sup>73</sup> Si associa frequentemente a una componente infiammatoria costituita da linfociti e

plasmacellule, a marcata elastosi solare e, soprattutto nel distretto testa-collo, a fenomeni di neurotropismo.<sup>62</sup>

- **Melanoma nevoide**

È una variante rara di melanoma (1-2%) che si presenta come una lesione pigmentata papulo-nodulare, talora verrucosa, a margini netti, che simula clinicamente e istologicamente, un nevo comune, dunque molto difficile da diagnosticare.<sup>74</sup> Generalmente si tratta di melanomi che hanno una minima o assente crescita intra-epidermica pagetoide, un profilo relativamente simmetrico ed appaiono ben circoscritti lateralmente. La componente dermica è caratterizzata da aggregati o teche confluenti di melanociti di piccole dimensioni, piuttosto monomorfi, con nuclei ipercromici e spiccata attività mitotica nelle lesioni di dimensioni cospicue.<sup>75</sup>

- **Melanoma spitzoide**

Si presenta come una lesione nodulare ipomelanocitica o amelanocitica, nodulare, non distinguibile clinicamente o dermatoscopicamente dal tumore di Spitz atipico, insorge generalmente in età più giovanile ed è clinicamente meno aggressiva rispetto al melanoma convenzionale.<sup>76</sup> È caratterizzato, dal punto di vista isto-patologico, da una componente giunzionale costituita da nidi di cellule spitzoidi, spesso con evidenti artefatti di clivaggio rispetto ai cheratinociti adiacenti, che risultano frequentemente iperplastici.<sup>62</sup> Possiede, inoltre, caratteristiche genetico-molecolari peculiari, quali fusione di geni chinasici o mutazioni di HRAS.<sup>76</sup>

- **Melanoma amelanotico/ipomelanotico**

Come suggerito dal nome, il melanoma amelanotico è caratterizzato da totale assenza di melanina, mentre il melanoma ipomelanotico presenta quantità modeste di questo pigmento. Queste due varietà complessivamente rappresentano il 2-8% di tutti i melanomi maligni e in genere colpiscono zone foto-esposte nei pazienti anziani. Dal punto di vista clinico si tratta di macchie, placche o noduli esofitici di colore roseo o rosso acceso talvolta asimmetrici e ulcerati, che, a un'osservazione macroscopica possono facilmente essere confusi con carcinomi basocellulari, carcinomi squamocellulari, malattia di Paget o persino lesioni benigne di dermatiti, granuloma piogenico e verruche volgari.<sup>77</sup>

- **Melanoma delle mucose**

Il melanoma delle mucose è solitamente una forma nodulare, dunque biologicamente aggressiva, ed è particolarmente difficile da diagnosticare dal momento che insorge in sedi più occulte. È generalmente di pertinenza di specialisti di altre branche, tra cui dentisti, chirurghi maxillo-facciali, ginecologi e urologi, che hanno il compito di valutare adeguatamente le mucose orali o genitali per individuare la comparsa di lesioni melanocitarie in fase più possibilmente precoce.<sup>78</sup>

- **Melanoma polipoide**

Il melanoma polipoide si presenta come un'escrescenza cutanea con base di impianto abbastanza larga, forma allungata e colore rosso-bruno-nerastro. È spessa e ulcerata, ma non necessariamente invade il derma in profondità, anche se spesso molto aggressivo.<sup>79</sup>

## 1.9. Trattamento

Il trattamento di prima linea, nel melanoma localizzato, consiste nell'asportazione chirurgica della lesione insieme a una porzione di tessuto sano circostante. Nei pazienti con stadio pT superiore a 1b, a questo intervento si associa la biopsia del linfonodo sentinella e, qualora questo dovesse risultare positivo per cellule neoplastiche, si prende in considerazione la rimozione degli altri linfonodi regionali. L'ampiezza dei margini di resezione dipende dallo spessore della lesione: per melanomi con spessore <1,5 mm è indicato un margine di almeno 1,5 cm, mentre per lesioni più spesse il margine non dovrebbe essere inferiore ai 2 cm. Se l'escissione è adeguata, il rischio di recidiva locale è inferiore al 5%; al contrario, margini insufficienti possono comportare un rischio di recidiva notevolmente aumentato. In alcune circostanze selezionate è possibile procedere anche alla rimozione chirurgica di metastasi; tuttavia, in questi casi, la chirurgia non ha finalità curativa e deve essere integrata con ulteriori trattamenti sistemici.<sup>80,81</sup>

Nel melanoma metastatico, invece, la chirurgia da sola non è sufficiente e si ricorre a terapia medica, che, fino a poco tempo fa, era unicamente rappresentata dalla chemioterapia, in particolare dalla dacarbazina, farmaco che è stato a lungo lo standard, pur con benefici limitati in termini di sopravvivenza. Oggi, grazie ai progressi terapeutici, il suo utilizzo è molto diminuito.<sup>82</sup>

Le terapie a bersaglio molecolare agiscono su specifiche mutazioni del melanoma, in particolare quella del gene BRAF, contro cui sono stati sviluppati farmaci come Vemurafenib e Dabrafenib, che sono efficaci in circa metà dei pazienti trattati, solitamente in associazione con inibitori di MEK, come il Trametinib. Purtroppo però le cellule tumorali sviluppano spesso resistenze contro queste tipologie di farmaci, motivo per cui la ricerca è focalizzata su nuove combinazioni per prolungarne l'efficacia.<sup>81,83</sup>

L'immunoterapia sfrutta il sistema immunitario per combattere il tumore, contrastando i meccanismi con cui il melanoma evade la risposta immunitaria. Gli inibitori dei checkpoint immunitari, quali Ipilimumab (anticorpo monoclonale diretto contro

CTLA4), Nivolumab e Pembrolizumab (diretti contro PD-1), hanno migliorato significativamente la sopravvivenza, soprattutto se usati in combinazione. Nonostante ciò, non tutti i pazienti rispondono e possono verificarsi effetti collaterali anche importanti di tipo immunitario.<sup>81,84</sup>

Nei pazienti ad alto rischio di recidiva, ovvero stadio III e alcuni stadio II, è indicata una terapia adiuvante dopo chirurgia radicale, che può includere immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari (Nivolumab, Pembrolizumab) o, nei casi con mutazione di BRAF, combinazioni di inibitori di BRAF e MEK (Dabrafenib e Trametinib), con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva e migliorare la sopravvivenza libera da malattia.<sup>54</sup>

In casi selezionati, classificati come resecabili ad alto rischio di recidiva, è in studio e talvolta utilizzata la terapia neoadiuvante, somministrata prima dell'intervento chirurgico per ridurre l'estensione della malattia e migliorare la resecabilità.<sup>85</sup>

La radioterapia nel trattamento del melanoma cutaneo ha un ruolo selettivo e complementare: viene utilizzata principalmente come terapia definitiva per il melanoma *in situ* non operabile, come adiuvante per la malattia ad alto rischio di recidiva locale/regionale, e come trattamento palliativo/ablato per le metastasi a distanza, incluse quelle cerebrali.<sup>86</sup>

La radioterapia definitiva può essere considerata per il melanoma *in situ* di tipo lentigo maligna in pazienti non operabili o quando la morbidità derivante dall'escissione chirurgica sarebbe proibitiva.<sup>29</sup>

In ambito postoperatorio, la radioterapia adiuvante può migliorare il controllo locoregionale dopo l'intervento chirurgico nei pazienti ad alto rischio di recidiva, ossia con presenza di fattori quali: spessore T4, istologia desmoplastica, neurotropismo esteso, margini stretti/positivi, sede testa-collo.<sup>29,81</sup> Il trattamento può essere considerato anche per ottenere un controllo ottimale dei linfonodi regionali, specialmente nel distretto testa-collo, talvolta in alternativa alla dissezione linfonodale elettiva.<sup>29,87</sup>

Oltre al setting adiuvante, la radioterapia trova un'indicazione fondamentale nel trattamento delle metastasi, con particolare efficacia della radioterapia stereotassica per le localizzazioni cerebrali, in cui si utilizza la tecnica stereotassica.<sup>29</sup>

Infine, la metodica rimane ampiamente utilizzata a scopo palliativo per il controllo dei sintomi legati alla progressione della malattia, come le metastasi ossee sintomatiche.

Dopo l'escissione del melanoma, i pazienti vengono inseriti in un programma di *follow-up* che prevede visite cliniche periodiche finalizzate all'identificazione precoce di eventuali recidive locali a livello della cicatrice, di metastasi cutanee o sottocutanee e della comparsa di altri melanomi primitivi, dal momento che circa il 5% dei pazienti presenta melanomi multipli.

Il monitoraggio include anche indagini strumentali, volte a evidenziare possibili metastasi linfonodali o a distanza, la cui tipologia e frequenza degli accertamenti dipendono dallo stadio della malattia primitiva; generalmente i pazienti eseguono ogni 6-12 mesi esami ematochimici, radiografia del torace, ecografia dell'addome e delle stazioni linfonodali, risonanza magnetica dell'encefalo, TC total body con mezzo di contrasto o PET total body. La scintigrafia ossea non viene eseguita di routine, ma solo se è presente una sintomatologia specifica, come fratture non traumatiche, algie diffuse o localizzate, che dia il sospetto di metastasi ossee. La durata del *follow-up* è generalmente di 10 anni.<sup>54,81</sup>



## 1.10. Fattori prognostici

La prognosi del melanoma dipende da diversi fattori, tra cui:

- Spessore di Breslow: definito dal patologo Alexander Breslow nel 1970, consiste nello spessore del melanoma misurato a partire dallo strato granuloso o dalla base dell'eventuale ulcerazione fino al punto di massima infiltrazione. È il fattore prognostico più importante e viene sempre riportato nei referti istologici.<sup>88</sup> Ha sostanzialmente sostituito, come fattore prognostico, il livello di Clark nell'ultima versione della stadiazione AJCC, in quanto quest'ultimo era meno riproducibile e più soggettivo come parametro, anche se deve sempre comunque essere riportato nei referti istopatologici.<sup>89</sup>
- Indice mitotico: possiede un valore prognostico indipendente e rappresenta, dopo lo spessore tumorale di Breslow, il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza. Un indice mitotico compreso tra 1 e 6 mitosi/mm<sup>2</sup> aumenta il rischio di mortalità a 5 anni di circa 8 volte, mentre un tasso mitotico superiore a 6 mitosi/mm<sup>2</sup> lo incrementa fino a 11 volte. Questo parametro era in precedenza incluso nella stadiazione dell'AJCC, da cui è stato rimosso nell'attuale edizione, l'ottava, poiché è stato ritenuto che l'utilizzo del cut-off di 0,8 mm per la stratificazione dei tumori T1 fosse più fortemente associato alla prognosi della malattia. Nonostante ciò, il tasso mitotico dovrebbe comunque essere calcolato e riportato nei referti istologici.<sup>88,90</sup>
- Ulcerazione: è definita come una perdita dell'epitelio a tutto spessore e sembra essere dovuta a fenomeni di ischemia che si verificano in presenza di una rapida crescita tumorale, pertanto si associa più frequentemente a melanomi biologicamente più aggressivi. La presenza di ulcerazione tumorale è correlata a una riduzione della sopravvivenza globale, oltre che a un aumentato rischio di recidiva di malattia. È stato inoltre osservato che la presenza e il ruolo prognostico dell'ulcerazione sono influenzati dallo spessore tumorale e che la sua incidenza aumenta con l'incremento dell'indice di Breslow: la presenza di ulcerazione è stata riscontrata nel

12,5% dei melanomi con spessore inferiore a 0,75 mm e nel 72,5% dei melanomi con spessore superiore a 4 mm.<sup>90</sup>

- Istotipo: la classificazione istopatologica del melanoma si basa sulle categorie diagnostiche stabilite dalla Classificazione dei Tumori della Cute dell'OMS (WHO/IARC). Attualmente, il tipo istologico non viene considerato come un fattore prognostico indipendente, piuttosto come un fattore descrittivo.<sup>9</sup>
- Linfociti infiltranti il tumore: il ruolo della risposta immunitaria dell'ospite nello sviluppo del melanoma è ancora oggi molto discusso e si ritiene che i linfociti infiltranti il tumore (TIL) abbiano un ruolo chiave in questo processo. L'assenza di linfociti infiltranti il tumore rappresenta un fattore predittivo indipendente per la comparsa di metastasi linfonodali o regionali, infatti, si associa a una probabilità del 26,2% di sviluppare metastasi linfonodali, rispetto a una probabilità del 3,9% di positività della biopsia del linfonodo sentinella nei melanomi con infiltrato intenso.<sup>90</sup>
- Regressione: la regressione istologica è riscontrabile nel 10–35% dei melanomi e consiste in una sostituzione delle cellule tumorali con tessuto fibrotico, infiammatorio, vasi neoformati e melanofagi e viene considerata come il risultato dell'interazione tra le cellule tumorali e il sistema immunitario dell'ospite, mediata dai linfociti infiltranti il tumore (TIL). Si ritiene che i melanomi sottili con regressione e prognosi sfavorevole fossero inizialmente dei melanomi più spessi che in passato hanno subito una significativa regressione. Per lungo tempo è stata considerata un fattore prognostico negativo, in quanto si riteneva che potesse interferire con la corretta valutazione dello spessore di Breslow. Più recentemente, la regressione istologica è stata associata a un più basso rischio di metastasi linfonodali e a una prognosi migliore, probabilmente perché la regressione stessa è correlata a un'attivazione precoce del sistema immunitario.<sup>90</sup>
- Microsatellitosi: la microsatellitosi è un fattore prognostico indipendente sfavorevole nel melanoma, consiste, infatti, in una metastasi linfatica identificata microscopicamente, costituita da depositi tumorali

discontinui rispetto al tumore primitivo, separati tra loro da stroma indenne.<sup>91</sup> La presenza di microsatellitosi influisce negativamente sulla stadiazione: microsatelliti, satelliti clinici e metastasi in-transit sono raggruppati insieme nella categoria N come sottocategoria "c" (N1c, N2c, N3c), in base al numero di linfonodi regionali coinvolti.<sup>9</sup>

- Genere: il sesso maschile tende ad avere una prognosi peggiore rispetto al sesso femminile, con dei tassi di sopravvivenza, nella maggior parte degli studi, superiori del 10–20% per il sesso femminile, fino ai 65 anni, dopodiché questo vantaggio si perde. Diverse ipotesi sono state avanzate per spiegare tale differenza, tra cui fattori ormonali, comportamentali e la sede del tumore. Tuttavia, il ruolo degli estrogeni è stato escluso, poiché il melanoma non presenta recettori per questi ormoni e non risponde a terapie anti-estrogeniche. Sembra, invece, essere la localizzazione del tumore primario: nelle donne è più frequentemente localizzato agli arti, mentre negli uomini prevalgono sedi come tronco, testa e collo, associate a prognosi peggiore. Anche lo spessore tumorale è importante, poiché nelle donne i melanomi tendono a essere più sottili, forse grazie a una maggiore attenzione ai controlli medici. Ciononostante, il ruolo protettivo del sesso femminile resta controverso, dal momento che in alcuni casi, come nei melanomi sottili inferiori a 1 mm, il sesso non sembra influenzare significativamente la prognosi.<sup>90</sup>
- Età: con l'avanzare dell'età, aumenta anche il rischio di esiti sfavorevoli nei pazienti con diagnosi di melanoma, rappresentando così un fattore di rischio indipendente. La principale spiegazione risiede nel fatto che, con l'età, aumenta lo spessore del tumore e cresce anche il rischio di ulcerazione e regressione tumorale. Questo è in parte attribuibile al fatto che i pazienti anziani, generalmente, prestano minore attenzione alle modificazioni cutanee che si verificano nel tempo e tendono a eseguire meno frequentemente l'autoesame della pelle rispetto ai soggetti più giovani, arrivando a diagnosi più tardivamente.<sup>90</sup>
- Sede tumorale: la prognosi è tendenzialmente peggiore per le lesioni localizzate nelle sedi assiali e nel distretto testa-collo rispetto a quelle

localizzate agli arti. Una possibile spiegazione di questo fatto potrebbe risiedere nelle differenze del drenaggio linfatico: i tumori delle sedi assiali possono drenare non solo verso le stazioni linfonodali inguinali o ascellari, ma anche verso i linfonodi mediastinici o para-aortici.<sup>90</sup>

- Livelli di LDH: i livelli di lattato deidrogenasi rappresentano un fattore prognostico nel melanoma soprattutto in fase avanzata perché riflette quanto è estesa e aggressiva la malattia. Fino alla settima edizione della stadiazione dell'AJCC, un livello elevato di LDH veniva utilizzato per classificare un paziente come M1c, indipendentemente dalla/e sede/i anatomica/che della malattia metastatica, data la sua rilevanza come fattore prognostico indipendente negativo di sopravvivenza nei pazienti con malattia in stadio IV. Dall'ottava edizione, invece, un livello elevato di LDH non definisce più in modo indipendente lo stadio, ma sono stati aggiunti descrittori a ciascuna sottocategoria di M1 per indicare lo stato di LDH (indicato come "[0]" per valore non elevato e "[1]" per valore elevato).<sup>9,91</sup>
- S100B: si tratta di una proteina legante il calcio fisiologicamente nelle cellule gliali, nei melanociti e nelle cellule di Schwann. Nel melanoma, i livelli sierici sono proporzionali alla massa tumorale e alla crescita metastatica, per cui le concentrazioni aumentano progressivamente con lo stadio clinico. Livelli elevate di proteina S100B nel sangue sono associati a una sopravvivenza significativamente peggiore, tanto che da tempo viene segnalata come biomarcatore prognostico del melanoma, benché non esista un consenso sulla sua implementazione nella pratica clinica di routine.<sup>92</sup>

## 2. Scopo della tesi

Il melanoma cutaneo rappresenta una delle neoplasie a maggiore impatto prognostico in ambito dermatologico e oncologico, in ragione della sua capacità di crescita invasiva e della precoce tendenza alla disseminazione metastatica. Sebbene le campagne di screening e l'implementazione delle tecniche diagnostiche abbiano favorito un incremento delle diagnosi in fase iniziale, i melanomi caratterizzati da maggiore spessore di Breslow continuano a rappresentare una categoria clinicamente rilevante, associata a un aumentato rischio di progressione di malattia e a una riduzione della sopravvivenza a lungo termine. Ai fini dello studio sono stati considerati “melanomi spessi” i melanomi cutanei con stadiazione patologica  $\geq$  pT1b secondo la classificazione TNM (secondo AJCC)<sup>9</sup>, comprendendo pertanto le categorie pT1b, pT2, pT3 e pT4.

In questo contesto, la valutazione clinica e dermatoscopica non rappresentano esclusivamente uno strumento diagnostico di primo livello, ma potrebbero fornire informazioni indirette sulle caratteristiche biologiche della lesione. L'identificazione di specifiche pattern morfologici, alterazioni vascolari e reperti strutturali osservabili mediante metodiche non invasive potrebbe infatti riflettere caratteristiche istopatologiche sottostanti e risultare associata a differenti comportamenti biologici del tumore.

Lo scopo del presente studio retrospettivo è quello di analizzare le caratteristiche cliniche e dermatoscopiche di una coorte selezionata di pazienti affetti da melanoma cutaneo, valutandone l'associazione con l'andamento clinico e gli outcome prognostici.

Nello specifico, questo lavoro di tesi si propone di indagare l'eventuale esistenza di associazioni statisticamente significative tra differenti manifestazioni fenotipiche della lesione primaria e la successiva progressione di malattia, definita mediante comparsa di metastasi regionali (linfonodali o in-transit) e metastasi a distanza.

L'identificazione di eventuali correlazioni tra specifici pattern clinici o dermatoscopici e *outcome* prognostici sfavorevoli potrebbe contribuire a migliorare la stratificazione del rischio preoperatoria e supportare un approccio clinico più personalizzato nella gestione del paziente, in termini di stadiazione, *follow-up* e strategie terapeutiche.

## 3. Materiali e Metodi

### 3.1. Database

È stato condotto uno studio retrospettivo osservazionale utilizzando i dati raccolti nel database della U. O. di Dermatologia del Policlinico di Modena.

Sono stati raccolti dati relativi a pazienti con diagnosi istologica di melanoma cutaneo posta tra il 2016 e il 2023.

Sulla base delle informazioni disponibili è stato costruito un database dedicato contenente, per ciascun paziente, variabili cliniche, istopatologiche e di *follow-up*.

Variabili cliniche:

- Codice identificativo;
- Sesso;
- Sede anatomica della lesione primaria.

Sono inoltre stati raccolti dati derivanti dalla valutazione istopatologica, comprendenti:

- Spessore di Breslow;
- Presenza o assenza di ulcerazione;
- pT;
- Tipologia cellulare predominante;
- Sottotipo istologico;
- Fase di crescita (orizzontale o verticale);
- Presenza o assenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs);
- Numero di mitosi;
- Insorgenza su nevo preesistente o *de novo*;
- Livello di Clark;

- Presenza o assenza di regressione;
- Eventuale infiltrazione vascolare o perineurale;

Sono stati inoltre acquisiti dati clinici relativi al *follow-up* dei pazienti, comprendenti:

- Referto della ricerca del linfonodo sentinella (positivo/negativo);
- Eventuale sviluppo di metastasi;
- Data della diagnosi di metastasi;
- Stato vitale al *follow-up* (vivente/deceduto).

Infine, per ciascun caso sono stati integrati i dati derivanti dalla valutazione clinica e dermatoscopica delle immagini disponibili. La valutazione dermatoscopica è stata eseguita applicando la Seven-point checklist aggiornata, considerando la presenza o assenza di ciascun criterio con attribuzione di un punto per criterio presente, senza distinzione tra criteri maggiori e minori.



### 3.2. Valutazione della presentazione clinica

La caratterizzazione della presentazione clinica delle lesioni incluse nello studio è stata effettuata mediante analisi comparativa dei parametri macroscopici e morfologici. Al fine di standardizzare la valutazione e ridurre la variabilità interosservatore, la casistica è stata categorizzata applicando i criteri definiti da Klebanov *et al.* nel lavoro "*The Clinical Spectrum of Cutaneous Melanoma Morphology*".<sup>40</sup>

Il sistema proposto da Klebanov *et al.* descrive cinque principali cluster morfologici basati su caratteristiche cliniche quali colore, regolarità dei margini, presenza di ulcerazione e componente nodulare o esofitica. Tale modello è stato sviluppato con l'obiettivo di correlare l'aspetto clinico della lesione con specifici profili biologici e di aggressività tumorale.<sup>40</sup>

Nel presente lavoro, ogni lesione è stata analizzata individualmente e confrontata con il sistema di riferimento, al fine di assegnarla a uno specifico cluster morfologico.

Nei casi in cui la presentazione clinica mostrasse caratteristiche condivise da più pattern descritti da Klebanov *et al.* e non consentisse un'attribuzione univoca, la lesione è stata classificata in una doppia categoria morfologica, includendo sia il cluster prevalente sia quello secondario ritenuto clinicamente rilevante. Tale approccio è stato adottato per preservare la complessità fenotipica di alcune lesioni e ridurre il rischio di una classificazione forzata in un singolo gruppo.

La classificazione ottenuta è stata successivamente utilizzata per esplorare eventuali associazioni tra fenotipo clinico e parametri di progressione di malattia

### **3.3. Fotocamera digitale dermatoscopica**

Per la fase di documentazione iconografica, l'acquisizione delle immagini è stata effettuata mediante l'utilizzo di una fotocamera digitale equipaggiata con un obiettivo dermatoscopico a sei elementi ottici. Questo dispositivo si avvale di un doppio sistema di illuminazione, polarizzata e non polarizzata, che consente di alternare la dermatoscopia a secco e quella in immersione, offrendo informazioni morfologiche complementari.

Nello specifico, l'impiego della luce polarizzata (modalità a secco) è molto utile per analizzare le strutture dermiche più profonde, come i vasi sanguigni atipici e i pattern cristallini lucidi, che nei melanomi spessi assumono un forte significato prognostico. La luce non polarizzata (modalità in immersione) ha consentito, invece, tramite l'annullamento del riflesso dello strato corneo superficiale, una definizione ottimale della rete pigmentaria e delle strutture dermo-epidermiche più superficiali.<sup>93</sup>

Oltre alla versatilità dell'illuminazione, lo strumento ha permesso di operare su due diversi livelli di ingrandimento e ampiezza visiva, adattandosi alle necessità di uno studio focalizzato su lesioni spesso voluminose o clinicamente eterogenee. Attraverso l'impostazione "clinica", l'operatore ha beneficiato di un campo visivo esteso di 39,14 x 29,35 mm, ideale per l'inquadratura macroscopica, la valutazione dei margini globali e la localizzazione anatomica della lesione. Selezionando invece la modalità propriamente "dermatoscopica", l'area di scansione è stata ristretta a un campo di 17,2 x 12,8 mm; questa configurazione ha garantito un'elevata risoluzione spaziale, indispensabile per mappare i dettagli micro-architetturali interni, i criteri di atipia e i singoli pattern strutturali necessari alla successiva correlazione con l'andamento prognostico della malattia.

### **3.4. Valutazione della presentazione dermatoscopica**

Successivamente alla caratterizzazione della presentazione clinica, si è proceduto alla valutazione standardizzata delle immagini dermatoscopiche di ciascun melanoma presente nella coorte. L'analisi è stata condotta applicando sistematicamente i criteri della Seven-point checklist rivisitata di Argenziano, precedentemente descritti.

Dal punto di vista operativo, ogni singolo fotogramma è stato revisionato per identificare la presenza o l'assenza dei sette criteri, attribuendo 1 punto in caso di presenza del criterio e 0 punti in caso di assenza.

I sette parametri valutati sono:

1. Reticolo pigmentario atipico;
2. Velo blu-biancastro;
3. Pattern vascolare atipico;
4. Strie irregolari
5. Chiazze di pigmentazione irregolare;
6. Punti/globuli irregolari;
7. Strutture di regressione.

Per ciascuna lesione è stato quindi calcolato lo score dermatoscopico totale, utile a confermare l'indubbio orientamento maligno, ma l'attenzione del lavoro si è focalizzata soprattutto sulla scomposizione dei singoli pattern. Questa metodica ha permesso di trasformare le caratteristiche qualitative delle immagini in variabili semiquantitative, ponendo le basi per la successiva analisi statistica volta a cercare una correlazione diretta tra i singoli reperti dermatoscopici, l'appartenenza ai cluster clinici e la progressione metastatica della malattia.

### 3.5. Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche cliniche, istopatologiche e dermatoscopiche della popolazione in studio. Le variabili categoriali sono presentate come frequenze e percentuali, mentre le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard (DS) e range.

Gli *outcome* principali erano la presenza di metastasi a distanza e la mortalità dei pazienti. Le associazioni tra variabili categoriali e *outcome* sono state valutate mediante test del Chi-quadrato o test esatto di Fisher, a seconda dei casi. Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test t di Student o il test U di Mann–Whitney, in base alla distribuzione dei dati.

Le caratteristiche dermatoscopiche sono state valutate secondo la Seven-point checklist, sia come criteri individuali sia come punteggio totale (continuo e categorizzato come  $\geq 3$  vs  $< 3$ ).

La significatività statistica è stata fissata a  $p < 0,05$ . Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando software statistici standard.

## 4. Risultati

### 4.1. Popolazione dello studio

Sono stati inclusi un totale di 63 melanomi. La presentazione clinica più frequente era quella tipica (60,3%), seguita dalle lesioni amelanotiche (14,3%) e tipico/SK-like (9,5%). La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (66,7%).

Lo spessore medio di Breslow era pari a  $2,25 \pm 2,9$  mm, mentre il tasso mitotico medio era  $2,55 \pm 3,1$ . L'ulcerazione era presente nel 31,7% dei casi. Metastasi a distanza si sono verificate nel 20,6% dei pazienti, mentre la mortalità complessiva era del 15,9%.

Un paziente del database (16032b) è stato escluso dall'analisi statistica in quanto, in archivio, mancava la relativa documentazione fotografica dell'esame dermatoscopico.

Tabella 1– Variabili cliniche

| Presentazione                 | n (%)      |
|-------------------------------|------------|
| TIPICO                        | 38 (60.3%) |
| TIPICO/SK-LIKE                | 6 (9.5%)   |
| AMELANOTICO                   | 9 (14.3%)  |
| SK-LIKE                       | 3 (4.8%)   |
| NEVUS-LIKE                    | 2 (3.2%)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE             | 1 (1.6%)   |
| TIPICO/AMELANOTICO            | 1 (1.6%)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE/AMELANOTICO | 1 (1.6%)   |
| <b>Sesso</b>                  |            |
| Maschi (m + M)                | 42 (66.7%) |
| Femmine (f + F)               | 21 (33.3%) |

|                                                       |                          |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Ulcerazione</b>                                    | 20 (31.7%)               |
| <b>Breslow (mm), Media <math>\pm</math>SD (range)</b> | 2.25 $\pm$ 2.9(0.8-24)   |
| <b>N° mitosi, Media <math>\pm</math> SD (range)</b>   | 2.55 $\pm$ 3.1(0.0-15.0) |
| <b>pT</b>                                             |                          |
| 1b                                                    | 15 (23.8%)               |
| 2a                                                    | 17 (27.0%)               |
| 2b                                                    | 8 (12.7%)                |
| 3a                                                    | 9 (14.3%)                |
| 3b                                                    | 10 (15.9%)               |
| 4a                                                    | 2 (3.2%)                 |
| 4b                                                    | 2 (3.2%)                 |
| <b>LNS</b>                                            |                          |
|                                                       | 0 43 (68.3%)             |
|                                                       | 1 16 (25.4%)             |
| Mancante                                              | 4 (6.3%)                 |
| <b>TILs</b>                                           |                          |
|                                                       | 0 10 (15.9%)             |
|                                                       | 1 45 (71.4%)             |
| Mancante                                              | 8 (12.7%)                |
| <b>Pre-existing nevus</b>                             |                          |
|                                                       | 1 19 (30.2%)             |
|                                                       | 0 39 (61.9%)             |
| Mancante                                              | 5 (7.9%)                 |
| <b>Regression &gt;75%</b>                             |                          |

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
|                                   | 1 9 (14.3%)  |
|                                   | 0 49 (77.8%) |
| Mancante                          | 5 (7.9%)     |
| <hr/> <b>Clark level</b>          |              |
| III                               | 22 (34.9%)   |
| IV                                | 28 (44.4%)   |
| V                                 | 2 (3.2%)     |
| Mancante                          | 9 (14.3%)    |
| <hr/> <b>Metastasi a distanza</b> |              |
|                                   | 13 (20.6%)   |
| <hr/> <b>Decesso</b>              |              |
|                                   | 10 (15.9%)   |
| <hr/>                             |              |

Dal punto di vista dermatoscopico, le caratteristiche più frequenti erano il velo bluastro (68,3%) e il pattern vascolare atipico (61,9%), con un punteggio medio della Seven-point checklist pari a  $2,95 \pm 1,45$ .

Tabella 2 – Criteri dermatoscopici (Seven-Point Checklist)

| <b>Criterio</b>                                   | <b>Presente n (%)</b>             |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Reticolo atipico</b>                           | 28 (44.4%)                        |
| <b>Velo bluastro</b>                              | 43 (68.3%)                        |
| <b>Pattern vascolare atipico</b>                  | 39 (61.9%)                        |
| <b>Strie irregolari</b>                           | 10 (15.9%)                        |
| <b>Pigmentazione irregolare</b>                   | 24 (38.1%)                        |
| <b>Punti/globuli irregolari</b>                   | 22 (34.9%)                        |
| <b>Strutture di regressione</b>                   | 20 (31.7%)                        |
| <b>TOTALE 7-point (media <math>\pm</math> SD)</b> | <b>2.95 <math>\pm</math> 1.45</b> |

Il linfonodo sentinella è risultato positivo in 16 pazienti (25,4%), anche se per 4 pazienti non è stato eseguito l'esame, per comorbidità o per rifiuto della procedura da parte del paziente.

I pazienti che hanno sviluppato metastasi sono stati 12. Le sedi coinvolte sono state polmoni, linfonodi, cute, fegato ed encefalo.

Per alcune variabili istopatologiche erano presenti dati mancanti nel database analizzato. In particolare, il pattern di crescita non risultava registrato per 18 pazienti, i linfociti infiltranti la neoplasia per 5 pazienti, il numero di mitosi per 2 pazienti, la regressione per 4 pazienti, il livello di Clark per 8 pazienti, l'invasione vascolare e/o perineurale per 7 pazienti e la presenza di un nevo preesistente per 4 pazienti. Tali mancanze sono verosimilmente attribuibili all'assenza di queste informazioni nei referti istopatologici originali oppure alla loro mancata registrazione durante la fase di raccolta dei dati.



## 4.2. Associazione tra presentazione clinica e metastasi a distanza

Tra i pazienti con metastasi, la maggior parte presentava un melanoma con caratteristiche TIPICHE (69,23%), mentre la restante popolazione (30,77%) presentava un melanoma con caratteristiche miste tra TIPICO e SK-LIKE. In nessuna delle altre categorie cliniche si sono riscontrate metastasi (0,0%).

Il test del Chi-quadrato di Pearson mostra un valore di 8.141 con un p-value pari a 0.320, per cui non si può affermare che ci sia un'associazione significativa dal punto di vista statistico.

Tabella 3 – Associazione con metastasi

| Variabile                     | No                  | Si                  | Total      |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------|
|                               | metastasi<br>(n=48) | metastasi<br>(n=12) |            |
| Presentazione clinica         |                     |                     |            |
| AMELANOTICO                   | 9 (18.75)           | 0 (0.0)             | 9 (14.75)  |
| NEVUS-LIKE                    | 2 (4.17)            | 0 (0.0)             | 2 (3.28)   |
| SK-LIKE                       | 3 (6.25)            | 0 (0.0)             | 3 (4.92)   |
| TIPICO                        | 27 (56.25)          | 9 (69.23)           | 36 (59.02) |
| TIPICO/AMELANOTICO            | 1 (2.08)            | 0 (0.0)             | 1 (1.64)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE             | 1 (2.08)            | 0 (0.0)             | 1 (1.64)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE/AMELANOTICO | 1 (2.08)            | 0 (0.0)             | 1 (1.64)   |
| TIPICO/SK-LIKE                | 4 (8.33)            | 4 (30.77)           | 8 (13.11)  |
| Pearson $X^2$                 | 8.141               |                     |            |

---

|                |       |
|----------------|-------|
| <b>P value</b> | 0.320 |
|----------------|-------|

---

### **4.3. Associazione tra presentazione dermatoscopica e metastasi a distanza**

Le metastasi a distanza risultavano significativamente associate ai parametri:

- Stadio pT più elevato ( $p = 0,001$ )
- Livello di Clark più elevato ( $p = 0,038$ )
- Maggiore spessore di Breslow ( $4,32 \pm 5,99$  vs  $1,64 \pm 0,97$  mm;  $p = 0,0037$ )
- Maggiore indice mitotico ( $4,77 \pm 4,44$  vs  $1,82 \pm 2,32$ ;  $p = 0,002$ )
- Mortalità ( $p = 0,003$ )
- È stata osservata una tendenza all'associazione per lo stato linfonodale positivo (LNS) ( $50,0\%$  vs  $19,6\%$ ;  $p = 0,059$ ).

Limitatamente alla popolazione presa in esame nello studio, non sono state osservate associazioni significative tra metastasi e le variabili:

- Sesso,
- Ulcerazione,
- Linfociti infiltranti il tumore (TILs),
- Regressione,
- Pattern di crescita,
- Sede anatomica,
- Caratteristiche dermatoscopiche, inclusi tutti i criteri individuali della Seven-point checklist e il punteggio totale (compreso score  $\geq 3$ ).

Tabella 4 – Associazione con metastasi

| Variabile               | No metastasi (n=48) | Sì metastasi (n=12) | p-value      |
|-------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| <b>Sesso (M)</b>        | 32 (66.7)           | 9 (75)              | 0.861        |
| <b>Ulcerazione (sì)</b> | 13 (27.1)           | 6 (50)              | 0.311        |
| <b>pT</b>               |                     |                     |              |
| <b>1b</b>               | 15 (31.2)           | 0 (0.0)             | <b>0.001</b> |
| <b>2a</b>               | 15 (31.2)           | 2 (16.7)            |              |
| <b>2b</b>               | 7 (14.6)            | 1 (8.3)             |              |
| <b>3a</b>               | 3 (6.2)             | 5 (38.5)            |              |
| <b>3b</b>               | 6 (12.5)            | 3 (25)              |              |
| <b>4a</b>               | 2 (4.2)             | 0 (0.0)             |              |
| <b>4b</b>               | 0 (0.0)             | 2 (16.7)            |              |
| <b>LNS positivo</b>     | 9 (19.6)            | 6 (50.0)            | 0.059        |
| <b>Livello di Clark</b> |                     |                     |              |
| 0                       | 1 (2.4)             | 0 (0.0)             | <b>0.038</b> |
| 2                       | 1 (2.4)             | 0 (0.0)             |              |
| 3                       | 20 (48.8)           | 2 (15.4)            |              |
| 4                       | 19 (46.3)           | 8 (61.5)            |              |
| 5                       | 0 (0.0)             | 2 (15.4)            |              |
| <b>Crescita (V)</b>     | 29 (82.9)           | 5 (100)             | 0.315        |
| <b>Sede corporea</b>    |                     |                     |              |
| <b>H</b>                | 2 (4.2)             | 2 (16.7)            | 0.389        |
| <b>LL</b>               | 11 (22.9)           | 3 (25)              |              |

|                                              |                       |                      |               |
|----------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| <b>T</b>                                     | 25 (52.1)             | 7 (58.3)             |               |
| <b>UL</b>                                    | 10 (20.8)             | 1 (8.3)              |               |
| <b>TILs presenti</b>                         | 35 (81.4)             | 9 (81.8)             | 1.000         |
| <b>Nevo preesistente</b>                     | 16 (36.4)             | 3 (25)               | 0.510         |
| <b>Regressione &gt;75%</b>                   | 6 (13.6)              | 3 (25)               | 0.412         |
| <b>Istotipo</b>                              |                       |                      |               |
| <b>Nodulare</b>                              | 5 (01.4)              | 2 (16.7)             | 1.000         |
| <b>Spitzoide</b>                             | 1 (2.1)               | 0 (0.0)              |               |
| <b>Diffusione superficiale</b>               | 3 (6.2)               | 0 (0.0)              |               |
| <b>Invasione vascolare</b>                   | 2 (4.8)               | 0 (0)                | 1.000         |
| <b>Breslow (mm)</b>                          | 1.64 ± 0.97 (0.8-4.4) | 4.32 ± 5.99 (1.3-24) | <b>0.0037</b> |
| <b>Mitosi</b>                                | 1.82 ± 2.32 (0-11)    | 4.77 ± 4.44 (0-15)   | <b>0.0020</b> |
| <b>Morte</b>                                 | 43 (91.5)             | 6 (50)               | <b>0.003</b>  |
| <b>Dermatoscopia (Seven Point Checklist)</b> |                       |                      |               |
| Reticolo atipico                             | 22 (45.8)             | 5 (41.7)             | 0.757         |
| Velo bluastro                                | 30 (62.5)             | 11 (91.7)            | 0.189         |
| Pattern vascolare atipico                    | 27 (56.3)             | 11 (91.7)            | 0.105         |
| Strie irregolari                             | 9 (18.8)              | 1 (8.3)              | 0.674         |
| Pigmentazione irregolare                     | 19 (39.6)             | 4 (33.3)             | 0.749         |
| Punti/globuli irregolari                     | 17 (35.4)             | 4 (33.3)             | 1.000         |
| Strutture di regressione                     | 17 (35.4)             | 3 (25)               | 0.516         |
| <b>Score ≥3 Seven Point Checklist</b>        | 27 (56.3)             | 9 (75)               | 0.530         |

---

**Seven Point Checklist**

|   |           |          |       |
|---|-----------|----------|-------|
| 1 | 8 (16.7)  | 2 (16.7) | 0.908 |
| 2 | 13 (27.1) | 2 (16.7) |       |
| 3 | 13 (27.1) | 5 (38.5) |       |
| 4 | 7 (14.6)  | 2 (16.7) |       |
| 5 | 4 (8.3)   | 2 (16.7) |       |
| 6 | 1 (2.1)   | 0 (0.0)  |       |
| 7 | 2 (4.2)   | 0 (0.0)  |       |

---

#### 4.4. Associazione tra presentazione clinica e mortalità

Tra i pazienti deceduti (Morti), la stragrande maggioranza presentava un melanoma con caratteristiche TIPICHE (77,8%). Solo una minoranza presentava una forma AMELANOTICA (11,1%) o TIPICO/SK-LIKE (11,1%). In nessuna delle altre categorie cliniche si sono registrati decessi (0,0%).

Il test del Chi-quadrato di Pearson mostra un valore pari a 1,8412 con un p-value pari a 0,968, decisamente superiore alla soglia standard di significatività ( $< 0,05$ ).

Tabella 5 – Associazione con mortalità

| Variabile                       | Morti   |             | Totale     |
|---------------------------------|---------|-------------|------------|
|                                 | (n=10)  | Vivi (n=49) | (n=59)     |
| <b>Presentazione clinica</b>    |         |             |            |
| AMELANOTICO                     | 1 (10)  | 8 (16.33)   | 9 (15.52)  |
| NEVUS-LIKE                      | 0 (0.0) | 2 (4.08)    | 2 (3.45)   |
| SK-LIKE                         | 0 (0.0) | 3 (6.12)    | 3 (5.17)   |
| TIPICO                          | 7 (70)  | 27 (55.10)  | 34 (58.62) |
| TIPICO/AMELANOTICO              | 0 (0.0) | 1 (2.04)    | 1 (1.72)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE               | 0 (0.0) | 1 (2.04)    | 1 (1.72)   |
| TIPICO/NEVUS-LIKE/AMELANOTICO   | 0 (0.0) | 1 (2.04)    | 1 (1.72)   |
| TIPICO/SK-LIKE                  | 2 (20)  | 4 (8.16)    | 6 (10.17)  |
| <b>Pearson <math>X^2</math></b> | 1.8412  |             |            |
| <b>P value</b>                  | 0.968   |             |            |

#### **4.5. Associazione tra presentazione dermatoscopica e mortalità**

La mortalità risultava significativamente associata a:

- Ulcerazione (60,0% vs 26,5%;  $p = 0,039$ )
- Stadio pT più elevato ( $p < 0,001$ )
- Livello di Clark più elevato ( $p = 0,005$ )
- Sede del tumore (maggiore frequenza in testa/collo;  $p = 0,017$ )
- Maggiore spessore di Breslow ( $4,96 \pm 6,77$  vs  $1,60 \pm 0,88$  mm;  $p = 0,0011$ )

Tra le variabili dermatoscopiche:

- Solo il pattern vascolare atipico mostrava un'associazione statisticamente significativa con la mortalità (90,0% vs 57,1%;  $p = 0,050$ ).

Limitatamente alla popolazione presa in esame nello studio, non sono state osservate associazioni significative per:

- Gli altri criteri dermatoscopici,
- Il punteggio totale della Seven-point checklist o score  $\geq 3$ ,
- Sesso,
- Linfonodo sentinella (LNS),
- TILs,
- Regressione,
- Associazione con nevo preesistente.

Tabella 6 – Associazione con mortalità

|                  | Morti    |             |           |       |
|------------------|----------|-------------|-----------|-------|
| Variabile        | (n=10)   | Vivi (n=49) | p-value   |       |
| Sesso (M)        | 8 (80.0) | 32 (65.3)   | 0.476     |       |
| Ulcerazione (sì) | 6 (60.0) | 13 (26.5)   | 0.039     |       |
| pT               |          |             |           |       |
| 1b               | 0 (0.0)  | 15 (30.6)   | <0.001    |       |
| 2a               | 0 (0.0)  | 17 (34.7)   |           |       |
| 2b               | 1 (10.0) | 7 (14.3)    |           |       |
| 3a               | 4 (40.0) | 2 (4.1)     |           |       |
| 3b               | 3 (30.0) | 6 (12.2)    |           |       |
| 4a               | 0 (0.0)  | 2 (4.1)     |           |       |
| 4b               | 2 (20.0) | 0 (0.0)     |           |       |
| LNS positivo     | 3 (42.9) | 11 (22.4)   | 0.350     |       |
| Livello di Clark |          |             |           |       |
|                  | 0        | 1 (12.5)    | 0 (0.0)   | 0.005 |
|                  | 2        | 0 (0.0)     | 1 (2.3)   |       |
|                  | 3        | 1 (12.5)    | 20 (45.5) |       |
|                  | 4        | 4 (50.0)    | 23 (52.3) |       |
|                  | 5        | 2 (25.0)    | 0 (0.0)   |       |
| Crescita (V)     | 1 (10.0) | 33 (84.6)   | 1.000     |       |
| Sede corporea    |          |             |           |       |
| H                | 3 (30.0) | 1 (2.3)     | 0.017     |       |



|                                              |             |             |        |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| LL                                           | 2 (20.0)    | 12 (24.5)   |        |
| T                                            | 5 (50.0)    | 25 (51.0)   |        |
| UL                                           | 0 (0.0)     | 11 (22.4)   |        |
| <b>TILs presenti</b>                         | 4 (57.1)    | 38 (84.4)   | 0.120  |
| <b>Nevo preesistente</b>                     | 3 (37.5)    | 16 (34.0)   | 1.000  |
| <b>Regressione &gt;75%</b>                   | 1 (12.5)    | 6 (12.8)    | 1.000  |
| <b>Istotipo</b>                              |             |             |        |
| Nodulare                                     | 1 (10.0)    | 6 (12.2)    | 1.000  |
| Spitzoide                                    | 0           | 1 (2.0)     |        |
| Diffusione superficiale                      | 0           | 3 (6.1)     |        |
| <b>Invasione vascolare</b>                   | 0           | 2 (4.1)     | 1.000  |
| <b>Breslow (mm)</b>                          | 4.96 ± 6.77 | 1.60 ± 0.88 | 0.0011 |
| <b>Dermatoscopia (Seven Point Checklist)</b> |             |             |        |
| Reticolo atipico                             | 2 (20.0)    | 24 (49.0)   | 0.161  |
| Velo bluastro                                | 8 (80.0)    | 31 (63.3)   | 0.469  |
| Pattern vascolare atipico                    | 9 (90.0)    | 28 (57.1)   | 0.050  |
| Strie radianti                               | 0 (0.0)     | 10 (20.4)   | 0.186  |
| Pigmentazione irregolare                     | 3 (30.0)    | 20 (40.8)   | 0.725  |
| Punti/globuli irregolari                     | 2 (20.0)    | 18 (36.7)   | 0.469  |
| Strutture di regressione                     | 3 (30.0)    | 17 (34.7)   | 1.000  |
| Score ≥3                                     | 6 (60.0)    | 29 (59.2)   | 1.000  |
| <b>7-Point Score (distribuzione)</b>         |             |             |        |

|   |          |           |       |
|---|----------|-----------|-------|
| 1 | 2 (20.0) | 8 (16.3)  | 0.908 |
| 2 | 2 (20.0) | 13 (26.5) |       |
| 3 | 3 (30.0) | 15 (30.6) |       |
| 4 | 1 (10.0) | 8 (16.3)  |       |
| 5 | 1 (10.0) | 5 (10.2)  |       |
| 6 | 0 (0.0)  | 1 (2.0)   |       |
| 7 | 1 (10.0) | 1 (2.0)   |       |

---

## 5. Discussione

L'analisi dei fattori prognostici condotta nella nostra coorte di melanomi ha permesso di delineare un quadro dei meccanismi che guidano l'aggressività biologica, la progressione metastatica a distanza e, in ultima analisi, il decesso del paziente. I risultati ottenuti evidenziano una stretta associazione tra i parametri istopatologici convenzionali e i due principali esiti clinici studiati (metastatizzazione e mortalità), mostrando una marcata concordanza con i modelli prognostici riportati nella letteratura internazionale e con i criteri di stadiazione dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

I tre parametri istopatologici che misurano l'estensione e l'invasione verticale della lesione primitiva, ossia lo spessore di Breslow, lo stadio pT e il livello di Clark, hanno dimostrato un'associazione coerente e biunivoca sia con lo sviluppo di metastasi a distanza sia con la mortalità.

Nello specifico, lo spessore di Breslow è risultato significativamente maggiore sia nei pazienti che hanno sviluppato metastasi ( $4,32 \pm 5,99$  mm vs  $1,64 \pm 0,97$  mm;  $p = 0,0037$ ) sia in quelli andati incontro a decesso ( $4,96 \pm 6,77$  mm vs  $1,60 \pm 0,88$  mm;  $p = 0,0011$ ), confermando il ruolo centrale di questo parametro nella stratificazione prognostica. Numerosi studi, tra cui le storiche revisioni di Balch *et al.* e i successivi lavori di Gershenwald *et al.*, che hanno contribuito all'ottava edizione del Manuale AJCC, hanno dimostrato come l'aumento dello spessore tumorale si associ a una progressiva riduzione della sopravvivenza e a una maggiore probabilità di accesso del tumore ai vasi ematici e linfatici profondi.<sup>91,94</sup>

In continuità con questo dato, un più elevato stadio pT è risultato associato sia allo sviluppo di metastasi ( $p = 0,001$ ) sia alla mortalità ( $p < 0,001$ ). Analogamente, anche un livello di Clark più avanzato ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con entrambi gli *outcome* ( $p = 0,038$  per le metastasi e  $p = 0,005$  per la mortalità). Sebbene il livello di Clark sia stato rimosso dai criteri formali di microstadiazione TNM dell'AJCC a causa della sua maggiore soggettività rispetto alla misurazione quantitativa del Breslow, diverse evidenze in letteratura continuano a considerarlo un valido indicatore surrogato dell'invasione anatomica profonda. In particolare, nelle sottopopolazioni di melanomi spessi e nodulari, il superamento della barriera del derma reticolare e/o l'infiltrazione dell'ipoderma (livelli IV e V) si associano a un incremento significativo del rischio di recidiva sistemica e della riduzione della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).<sup>91,94</sup>

Un elevato indice mitotico è risultato fortemente associato alla progressione metastatica ( $4,77 \pm 4,44$  vs  $1,82 \pm 2,32$  mitosi/mm<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ). Nonostante l'attività proliferativa sia stata ridimensionata dall'AJCC come criterio discriminante per i melanomi sottili (T1)<sup>88</sup>, studi più recenti, tra cui quelli di Thompson *et al.*, continuano a supportare il valore prognostico indipendente dell'indice mitotico nelle lesioni avanzate, nelle quali un elevato numero di mitosi riflette una maggiore aggressività biologica e una rapida cinetica di crescita.<sup>95</sup>

L'ulcerazione della lesione primitiva ha mostrato, nella nostra coorte, un impatto significativo sulla mortalità (60,0% vs 26,5%;  $p = 0,039$ ), in accordo con quanto riportato dalla letteratura oncologica. Fin dalle prime analisi multicentriche dell'AJCC, infatti, l'ulcerazione è riconosciuta come uno dei principali fattori prognostici indipendenti nel melanoma. La presenza di ulcerazione riflette non solo un'interruzione dell'integrità epidermica, ma anche una peculiare biologia tumorale, caratterizzata da un microambiente infiammatorio, aumento della neoangiogenesi e infiltrazione macrofagica, elementi associati a una riduzione della sopravvivenza globale.<sup>90</sup>

Per quanto riguarda lo stato del linfonodo sentinella (LNS), in questo studio è stata osservata soltanto una tendenza all'associazione, ( $p = 0,059$ ) con lo sviluppo di metastasi a distanza, nonostante una netta discrepanza percentuale (50,0% vs 19,6%). Questo risultato appare parzialmente discordante rispetto alla letteratura, tra cui lo studio di Morton *et al.*, che identifica lo stato del linfonodo sentinella come uno dei principali fattori prognostici.<sup>57</sup> Tale discrepanza è verosimilmente attribuibile alla natura monocentrica dello studio e al numero relativamente esiguo di campioni analizzati ( $N = 63$ ), fattori che potrebbero aver limitato la potenza statistica dell'analisi. Inoltre, come suggerito da studi focalizzati sui melanomi ad elevato spessore (T4), in questa specifica sottopopolazione il rischio di metastatizzazione ematogena diretta a distanza può talvolta prescindere dal coinvolgimento linfonodale regionale, attenuando, ma non annullando, il peso prognostico del linfonodo sentinella rispetto a parametri quali lo spessore di Breslow e l'attività mitotica.<sup>96</sup>

La sede anatomica del tumore primitivo ha mostrato un impatto significativo sulla mortalità, con una frequenza significativamente maggiore nel distretto testa/collo ( $p = 0,017$ ), in accordo con quanto riportato dalla letteratura, ad esempio gli studi di coorte di Lachiewicz *et al.*, che documentano come i melanomi cutanei del distretto testa-collo presentino una prognosi peggiore a parità di spessore di Breslow. Le ragioni biologiche e anatomiche a supporto di questa evidenza risiedono nella ricca e complessa vascolarizzazione e nel fitto drenaggio linfatico del distretto facciale e cervicale, che facilitano una precoce disseminazione metastatica, oltre alle oggettive difficoltà tecniche nel garantire margini di resezione chirurgica ampi in zone esteticamente e funzionalmente delicate.<sup>97</sup>

Un aspetto di particolare interesse metodologico è rappresentato dall'analisi dei parametri clinici, istopatologici e dermatoscopici che, limitatamente alla popolazione presa in esame nel nostro studio, non hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa né con lo sviluppo di metastasi a distanza né con la mortalità. Tra le variabili analizzate, il sesso e la sede anatomica (quest'ultima non significativa esclusivamente per l'*outcome* metastatico) non hanno influenzato la progressione sistemica, benché in letteratura sia documentato un vantaggio di sopravvivenza globale e un minor tasso di metastatizzazione nel sesso femminile.<sup>90</sup> Tale discrepanza è probabilmente da attribuirsi alle dimensioni della coorte esaminata, che hanno limitato la potenza statistica dell'analisi, impedendo l'emersione di associazioni già ampiamente documentate in letteratura.

Sul piano istopatologico, l'assenza di correlazione statistica tra la progressione metastatica e variabili classiche quali la presenza di ulcerazione<sup>91</sup>, il pattern di crescita<sup>90</sup> istologico e l'associazione con un nevo preesistente<sup>90</sup> appare parzialmente discordante rispetto alla letteratura scientifica generale. Nel valutare questi risultati negativi, è necessario considerare il limite metodologico legato alla potenza statistica dello studio: con un campione globale ridotto, la distribuzione di alcune caratteristiche ha generato cluster con frequenze assolute molto basse, riducendo la capacità dell'analisi di evidenziare il contributo prognostico di tali fattori rispetto a quanto si osserva negli studi multicentrici (come quelli di Balch *et al.* o Gershenwald *et al.*).<sup>91,94</sup>

Un discorso analogo si applica ai biomarker immunitari e di risposta dell'ospite, quali i linfociti infiltranti il tumore (TILs) e i fenomeni di regressione istologica, che nel nostro campione non sono risultati associati in modo significativo a nessuno dei due *outcome*. Sebbene la presenza di TILs ad alto grado (*brisk*) sia generalmente considerata un fattore prognostico favorevole,<sup>98</sup> altri studi in ambito immunologico (es. Thomas *et al.*) evidenziano come nei melanomi spessi l'infiltrato linfocitario sia spesso disfunzionale o "esausto" a causa dei meccanismi di elusione immunitaria attivati dal tumore, perdendo parte della propria efficacia protettiva.<sup>99</sup>

Per quanto riguarda, invece, la regressione, nonostante nella nostra coorte la regressione istologica non fosse significativamente associata all'outcome metastatico, i suoi correlati dermatoscopici rappresentano un'importante espressione dell'interazione immunitaria ospite-tumore. In particolare, le aree grigie di “*peppering*” corrispondono a infiltrati di melanofagi dermici, mentre le aree bianche cicatriziali riflettono la sostituzione del tumore con tessuto fibrotico e la neovascolarizzazione. Nei melanomi spessi, tali reperti possono indicare una pregressa regressione tumorale, in grado di alterare la valutazione effettiva dello spessore di Breslow.<sup>44</sup> Anche in questo caso, le dimensioni ridotte della coorte esaminata possono aver limitato la potenza statistica dell'analisi, impedendo a diverse tendenze percentuali biologicamente plausibili di raggiungere la significatività statistica ( $p < 0,05$ ).

Dai dati emersi nella nostra casistica, l'analisi dell'associazione tra la presentazione clinica delle lesioni e gli indicatori di progressione di malattia considerati, ovvero lo sviluppo di metastasi e la mortalità, ha fornito spunti di riflessione rilevanti. Per quanto concerne la progressione metastatica, si osserva come la quasi totalità degli eventi si sia concentrata nei fenotipi "Tipico" (69,23%) e misto "Tipico/SK-like" (30,77%), lasciando prive di eventi le restanti categorie. Analogamente per quanto riguarda la mortalità, la maggior parte dei decessi ha riguardato la variante tipica (77,78%).

Dal punto di vista descrittivo, questo pattern suggerirebbe che l'esordio con caratteristiche morfologiche classiche o macroscopicamente evidenti rimanga predominante nelle fasi avanzate di progressione della malattia. Tuttavia, dal punto di vista statistico, né l'associazione con le metastasi (Pearson  $X^2 = 8,141$ ;  $p = 0,320$ ) né quella con la mortalità (Pearson  $X^2 = 1,8412$ ;  $p = 0,968$ ) hanno raggiunto la significatività. Questa assenza di significatività statistica, a fronte di una distribuzione numerica apparentemente polarizzata, può essere spiegata dall'elevata frequenza della presentazione 'Tipica' all'interno dell'intero campione (circa il 59%), a scapito degli altri cluster che risultano molto poco rappresentati numericamente. Questi risultati sono solo parzialmente in linea con la letteratura, nel senso che, per quanto l'aspetto macroscopico visivo non costituisca un fattore predittivo indipendente, il cluster "Amelanotico/NMSC-like" è noto per essere associato alla diagnosi a uno spessore di Breslow maggiore e a un'attività mitotica più elevata, espressione di una fase di crescita verticale già avanzata e, pertanto, associata a una prognosi peggiore.<sup>40</sup>



Infine, l'assenza di associazioni significative tra la progressione di malattia e le caratteristiche dermatoscopiche, inclusi tutti i singoli criteri morfologici della Seven-point checklist di Argenziano e il suo punteggio totale, rappresenta un riscontro coerente con lo stato dell'arte nella diagnostica delle lesioni melanocitarie. Infatti, nonostante la Seven-point checklist e la dermoscopia in generale siano strumenti dotati di sensibilità e specificità eccellenti per la diagnosi precoce del melanoma (Argenziano *et al.*, 1998)<sup>47</sup>, la letteratura scientifica internazionale concorda sul fatto che i pattern dermatoscopici perdano quasi interamente il loro valore prognostico nei melanomi spessi e nodulari. Infatti, nelle lesioni volumetricamente avanzate, l'architettura originaria risulta sovvertita e distrutta dall'iperproliferazione cellulare, dalla fibrosi e dalle emorragie. I criteri dermatoscopici classici lasciano spazio a pattern polimorfi aspecifici, rendendo la dermoscopia una metodica molto utile per lo screening diagnostico iniziale, ma meno efficace nel predire l'evoluzione metastatica o la sopravvivenza a lungo termine di un melanoma già avanzato.<sup>100</sup> Al contrario, i pattern dermatoscopici sembrano avere un ruolo prognostico maggiore nei melanomi sottili, come testimoniato dallo studio di De Giorgi *et al.*, in cui è emersa una significativa associazione tra pattern vascolare atipico, strutture di regressione e assenza di reticolo pigmentario e la progressione metastatica.<sup>101</sup>

Dall'analisi statistica, tuttavia, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra il riscontro di un pattern vascolare atipico in dermoscopia e un aumento della mortalità (90,0% vs 57,1%;  $p = 0,050$ ).

Il “pattern vascolare atipico” nella Seven-Point checklist di Argenziano indica la presenza, in dermoscopia, di vasi non tipici di un nevo benigno, spesso distribuiti in modo irregolare e/o con morfologie polimorfe, ossia con più tipologie di vasi nello stesso tumore, ed è particolarmente rilevante nelle lesioni ipo/amelanotiche dove i criteri pigmentari possono mancare.<sup>102</sup> Oltre all'atipia e al polimorfismo vascolare, altre morfologie frequentemente incluse nel cosiddetto “pattern atipico” sono i *dotted vessels*<sup>103</sup>, ossia vasi puntiformi, *linear-irregular/serpentine*, ossia pattern vascolari lineari-irregolari/serpiginosi, e *glomerular/coiled, hairpin*, ossia pattern vascolari glomerulari/avvolti, a forcina, fino a pattern più “complessi” in lesioni più spesse e/o nodulari (espressione di neoangiogenesi).<sup>104</sup>

Non esistono evidenze robuste in letteratura secondo cui il pattern vascolare atipico dermatoscopico sia un predittore indipendente di mortalità. In letteratura, è documentata con evidenza crescente, anche se ancora limitata, un'associazione tra il pattern vascolare atipico e la metastatizzazione, sia nello studio di De Giorgi *et al.* sui melanomi sottili<sup>101</sup>, sia in uno studio più ampio di Lallas *et al.*<sup>105</sup> I vasi neoformati indotti dal VEGF, essendo privi di una membrana basale matura e di un rivestimento pericitario completo, offrono una scarsa resistenza meccanica all'intravasazione cellulare. Le cellule neoplastiche possono quindi penetrare facilmente nel torrente ematico e migrare verso i distretti viscerali a distanza.<sup>106</sup> Questa sequenza biologica, che unisce l'attivazione del VEGF all'induzione del pattern vascolare atipico, fino alla metastatizzazione sistemica, potrebbe rappresentare una plausibile spiegazione all'impatto prognostico sfavorevole che questo criterio dermatoscopico ha dimostrato di esercitare sulla sopravvivenza globale dei pazienti nella nostra coorte.

Un'interpretazione cautelativa impone, in primo luogo, di considerare un potenziale vizio statistico legato alle dimensioni limitate della nostra coorte ( $N = 63$ ), e, conseguentemente, dei cluster relativi alla positività per pattern vascolare atipico ( $N = 39$ ) e ai pazienti deceduti ( $N = 9$ ). Tale distribuzione numerica ridotta potrebbe aver amplificato l'effetto di pochi eventi infausti sul calcolo del valore di  $p$ , generando un falso positivo.

Un'altra possibile spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che la presenza di vasi polimorfi e atipici esprime visivamente un'aumentata neoangiogenesi, guidata da una maggiore richiesta metabolica del tumore in una fase di rapida crescita verticale. All'aumentare della massa neoplastica, infatti, la proliferazione cellulare supera la capacità di irrorazione del letto vascolare nativo, innescando un'ipossia locale che attiva la via trascrizionale di HIF-1 $\alpha$ .<sup>107</sup> Questo evento biologico determina il cosiddetto “switch angiogenetico”, mediato da una marcata sovraespressione e secrezione nel microambiente tumorale di molteplici fattori di crescita e citochine pro-angiogenetiche; tra questi il principale è il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), ma sono coinvolti anche bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*), PGF (*Placental Growth Factor*), PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*), IL-8 (*Interleukin 8*), angiopoietina, uPA (*urokinase Plasminogen Activator*) e diverse integrine.<sup>108</sup> Sotto lo stimolo del VEGF, le cellule endoteliali proliferano e migrano per formare nuovi capillari che, tuttavia, risultano strutturalmente aberranti, fragili, fenestrati e permeabili.<sup>107</sup> Questa marcata disorganizzazione architetturale si traduce dermatoscopicamente in vasi tortuosi, interrotti e shunt artero-venosi primitivi.<sup>109</sup> Inoltre, è stato ipotizzato un meccanismo di mimetismo vascolare (*vascular mimicry*), ovvero un fenomeno per cui le cellule stesse del melanoma acquisiscono proprietà fenotipiche simili a quelle endoteliali, partecipando direttamente alla struttura del vaso.<sup>107</sup>

Questa profonda alterazione molecolare e strutturale può spiegare l'associazione che il pattern vascolare atipico mostra con i parametri prognostici maggiori, quali un maggiore spessore di Breslow<sup>110</sup> e uno stadio pT avanzato. La ricca rete neovascolare atipica fornisce infatti il sostentamento metabolico necessario per permettere l'espansione volumetrica del tumore.

È inoltre ampiamente documentato che tali caratteristiche dermatoscopiche vascolari trovino la loro maggiore frequenza nei melanomi nodulari o nelle varianti amelanotiche/ipomelanotiche. In questi specifici istotipi, la rapida crescita verticale e la parziale o totale assenza di melanina, che maschererebbe il letto vascolare sottostante, rendono i vasi atipici il marker dermatoscopico predominante.<sup>111</sup> Essendo tale istotipo particolarmente problematico per quanto riguarda la diagnosi e rappresentando dunque un fattore prognostico negativo, la presenza di vasi atipici non costituirebbe un fattore prognostico indipendente, bensì sarebbe un fattore associato a forme con prognosi peggiore. Infine, come spiegato in precedenza, la presenza di un letto vascolare così denso e strutturalmente disorganizzato pone le basi anatomiche per una precoce e aggressiva disseminazione ematogena.

## 6. Conclusioni

In conclusione, il presente studio ha confermato il ruolo prognostico predominante dei parametri istopatologici tradizionali nel melanoma cutaneo, in particolare dello spessore di Breslow, dell'indice mitotico e dello stadio tumorale, risultati significativamente associati sia allo sviluppo di metastasi a distanza sia alla mortalità.

L'analisi delle varianti morfologiche macroscopiche della coorte di melanomi spessi non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa né con lo sviluppo di metastasi né con la mortalità. Gli eventi avversi si sono osservati prevalentemente nel fenotipo "Tipico", dato verosimilmente influenzato dall'elevata prevalenza di questa variante nella nostra casistica di melanomi spessi. Sebbene la letteratura associ frequentemente i fenotipi clinici atipici, in particolare quelli amelanotici, a prognosi peggiori per il ritardo diagnostico che spesso li caratterizza, nella nostra popolazione selezionata di lesioni già biologicamente avanzate l'aspetto macroscopico iniziale sembra perdere un valore prognostico indipendente rispetto all'evoluzione della malattia.

Le caratteristiche dermatoscopiche analizzate mediante la Seven-point checklist non hanno mostrato un'associazione significativa con gli *outcome* prognostici considerati. Anche se la Seven-point checklist rimane uno strumento diagnostico consolidato e di elevata utilità nell'identificazione dei melanomi, i nostri dati non ne supportano un ruolo prognostico indipendente in relazione alla progressione di malattia o alla sopravvivenza. Tuttavia, il pattern vascolare atipico ha evidenziato una possibile associazione con la mortalità, probabilmente spiegata dal legame tra la neoangiogenesi tumorale e l'aggressività biologica del melanoma. Considerando il valore di  $p$  osservato ( $p = 0,050$ ) e l'assenza di evidenze consolidate in letteratura, tale risultato deve tuttavia essere interpretato con cautela.

Saranno necessari studi prospettici multicentrici su coorti più ampie per chiarire il reale significato prognostico delle strutture vascolari dermatoscopiche e la loro possibile integrazione nei modelli prognostici del melanoma spesso.

## 7. Limiti dello studio

La natura monocentrica dello studio potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati (validità esterna) a popolazioni afferenti ad altri contesti geografici o assistenziali.

L'indagine è parzialmente inficiata dall'esiguo numero della popolazione campionaria analizzata, che ha comportato una distribuzione fortemente asimmetrica delle varianti cliniche e dermatoscopiche, determinando la presenza di cluster con pochissimi esemplari o, in alcuni casi, la totale assenza di specifiche presentazioni, come per il melanoma Lentigo Maligna-like (LM-like). Dal punto di vista metodologico, la presenza di numerose classi a frequenza zero ha ridotto drasticamente la potenza statistica dei test utilizzati e ha reso più complessa l'identificazione di associazioni che raggiungano la significatività statistica.

L'applicazione della classificazione in cluster proposta da Klebanov *et al.* ha evidenziato che, in alcuni casi, l'assegnazione dei melanomi a un unico cluster non era possibile in modo univoco, a causa della presenza di caratteristiche cliniche sovrapposte tra differenti categorie.

Inoltre, si segnala che, per i pazienti arruolati, era disponibile esclusivamente un corredo di immagini cliniche fotografiche, dermatoscopiche e di microscopia confocale a riflettanza (RCM), in assenza di ulteriori dati clinici e strumentali. Tale limitazione potrebbe aver ridotto la completezza della valutazione dei casi inclusi.

Nel database erano presenti dati mancanti per alcune variabili istopatologiche, in particolare per pattern di crescita, livello di Clark, invasione vascolare/perineurale, linfociti infiltranti la neoplasia, regressione, nevo preesistente e numero di mitosi. Tali assenze rappresentano una limitazione dello studio e devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati.

# Bibliografia

1. Naik PP. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol*. 2021;12(1):7-19. doi:10.14740/wjon1349
2. Heistein JB, Acharya U, Mukkamalla SKR. Malignant Melanoma. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2026. Accessed April 6, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
3. Cainelli T. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica*. McGraw-Hill Education <casa editrice>; 2016.
4. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. *Melanoma Res*. 2012;22(2):114-122. doi:10.1097/CMR.0b013e328351fa4d
5. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The Man Behind the Stethoscope. *Clin Med Res*. 2006;4(3):230-235. doi:10.3121/cmr.4.3.230
6. Karamanou M, Liappas I, Stamboulis E, Lymperi M, Kyriakis K, Androutsos G. Sir Robert Carswell (1793-1857): coining the term “melanoma.” *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2012;17(2):400-402.
7. I numeri del cancro in Italia 2025. <https://www.aiom.it/eventi-aiom/presentazione-del-volume-i-numeri-del-cancro-in-italia-2025/>
8. EpiCentro. Melanoma - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Accessed April 10, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/melanoma/>
9. LINEE GUIDA MELANOMA. AIOM. August 22, 2023. Accessed April 10, 2026. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-melanoma/>
10. Conforti C, Zalaudek I. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma: A Review. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(Suppl 1):e2021161S. doi:10.5826/dpc.11S1a161S
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.016
12. Bradford PT, Michal Freedman D, Goldstein AM, Tucker MA. Increased Risk of Second Primary Cancers After a Diagnosis of Melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):265-272. doi:10.1001/archdermatol.2010.2
13. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(3):459-468. doi:10.1016/S0190-9622(87)70230-8

14. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005-1011.
15. Grulich AE, Leeuwen MT van, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370(9581):59-67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
16. Craig S, Earnshaw CH, Virós A. Ultraviolet light and melanoma. *J Pathol*. 2018;244(5):578-585. doi:10.1002/path.5039
17. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198-203. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<198::aid-ijc6>3.0.co;2-r
18. Johnson-Obaseki SE, Labajian V, Corsten MJ, McDonald JT. Incidence of cutaneous malignant melanoma by socioeconomic status in Canada: 1992–2006. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2015;44:53. doi:10.1186/s40463-015-0107-1
19. Schadendorf D, Akkooi ACJ van, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9
20. Clark WH Jr, Min BH, Kligman LHL. The Developmental Biology of Induced Malignant Melanoma in Guinea Pigs and a Comparison with Other Neoplastic Systems1. *Cancer Res*. 1976;36(11\_Part\_1):4079-4091.
21. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(6):345-358. doi:10.1038/nrc.2016.37
22. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-1696. doi:10.1016/j.cell.2015.05.044
23. Muñoz-Couselo E, García JS, Pérez-García JM, Cebrián VO, Castán JC. Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. *Ann Transl Med*. 2015;3(15):207. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.05.13
24. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. doi:10.1038/nrc3239
25. Dzwierzynski WW. Melanoma Risk Factors and Prevention. *Clin Plast Surg*. 2021;48(4):543-550. doi:10.1016/j.cps.2021.05.001
26. Edman RL, Wolfe JT. Prevention and Early Detection of Malignant Melanoma. *Am Fam Physician*. 2000;62(10):2277-2284.



27. Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, et al. First Prospective Study of the Recognition Process of Melanoma in Dermatological Practice. *Arch Dermatol*. 2005;141(4). doi:10.1001/archderm.141.4.434
28. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD011902. doi:10.1002/14651858.CD011902.pub2
29. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines for Melanoma (2026)*. 2026.
30. Burshtein J, Witkowski A, Zakria D, et al. Advances in the noninvasive diagnosis of melanoma—40 years beyond the ABCDs. *Ca*. 2026;76(1):e70065. doi:10.3322/caac.70065
31. Dinnes J, Deeks JJ, Grainge MJ, et al. Visual inspection for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12):CD013194. doi:10.1002/14651858.CD013194
32. Lauters R, Brown AD, Harrington KCA. Melanoma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2024;110(4):367-377.
33. Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y, et al. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. *JAMA Dermatol*. 2017;153(4):279-284. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5500
34. Perkins A, Duffy RL. Atypical Moles: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2015;91(11):762-767.
35. HEALSMITH MF, BOURKE JF, OSBORNE JE, GRAHAM-BROWN RAC. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1994;130(1):48-50. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb06881.x
36. Pampena R, Lai M, Lombardi M, et al. Clinical and Dermoscopic Features Associated With Difficult-to-Recognize Variants of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):430-439. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4912
37. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 Pt 1):269-274. doi:10.1016/S0190-9622(00)90137-3
38. Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):913-925. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.953

39. Cabrera R, Recule F. Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(Suppl 1):15-23. doi:10.1007/s40257-018-0373-6
40. Klebanov N, Gunasekera N, Lin WM, et al. The Clinical Spectrum of Cutaneous Melanoma Morphology. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):178-188.e3. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.028
41. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Research*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-184. doi:10.12688/f1000research.7597.1
42. Ladet A, Lawton S, Boffa MJ. Training Primary Care Practitioners In Dermoscopy Diagnostic Algorithms Enhances Diagnostic Accuracy and Triage of Suspected Skin Cancer: Scoping Review Evidence. *Dermatol Pract Concept*. 2025;15(4):e20255208. doi:10.5826/dpc.1504a5208
43. Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(3):231-237. doi:10.5826/dpc.0803a16
44. Yélamos O, Braun RP, Liopyris K, Wolner ZJ, Et. A. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.073
45. Madooei A, Drew MS, Hajimirsadeghi H. Learning to Detect Blue-White Structures in Dermoscopy Images With Weak Supervision. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019;23(2):779-786. doi:10.1109/JBHI.2018.2835405
46. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):785-790. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10194.x
47. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions: Comparison of the ABCD Rule of Dermatoscopy and a New 7-Point Checklist Based on Pattern Analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1563-1570. doi:10.1001/archderm.134.12.1563
48. Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(6):380-390. doi:10.7556/jaoa.2019.067
49. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Seven-point checklist for dermoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of

patients at increased melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):785-793. doi:10.1016/j.jaad.2009.08.049

50. Carrera C, Marchetti MA, Dusza StephenW, et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152(7):798-806. doi:10.1001/jamadermatol.2016.0624
51. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D. Sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):759-767. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.014
52. Slowinska M, Kaminska-Winciorek G, Kowalska-Oledzka E, et al. Dermoscopy of Small Diameter Melanomas with the Diagnostic Feasibility of Selected Algorithms—A Clinical Retrospective Multicenter Study. *Cancers*. 2021;13(23):6095. doi:10.3390/cancers13236095
53. Puckett Y, Wilson AM, Farci F, Thevenin C. Melanoma Pathology. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2026. Accessed April 25, 2026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459367/>
54. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2025;36(1):10-30. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.006
55. Falk Delgado A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(6):54. doi:10.1007/s11912-019-0798-y
56. Sentinel Lymph Node Biopsy: MedlinePlus Medical Test. Accessed April 12, 2026. <https://medlineplus.gov/lab-tests/sentinel-lymph-node-biopsy/>
57. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-1317. doi:10.1056/NEJMoa060992
58. Ambrosio L, Pogorzelska-Antkowiak A, Retrosi C, et al. Reflectance Confocal Microscopy and Dermoscopy for the Diagnosis of Solitary Hypopigmented Pink Lesions: A Narrative Review. *Cancers*. 2024;16(17):2972. doi:10.3390/cancers16172972
59. Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12):CD013189. doi:10.1002/14651858.CD013189

60. CHAVEZ-BOURGEOIS M, RIBERO S, BARREIRO A, et al. Reflectance Confocal Microscopy and Electrical Impedance Spectroscopy in the Early Detection of Melanoma in Changing Lesions during Long-term Follow-up of Very High-risk Patients. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:1105. doi:10.2340/actadv.102.1105
61. Conte L, Filoni A, Schinzari L, et al. Artificial Intelligence in Reflectance Confocal Microscopy for Cutaneous Melanoma Computer-Assisted Detection: A Literature Review of Related Applications. *Appl Biosci.* 2026;5(1):20. doi:10.3390/applbiosci5010020
62. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-522. doi:10.5858/arpa.2019-0561-RA
63. El Sharouni MA, Van Diest PJ, Witkamp AJ, Sigurdsson V, Van Gils CH. Subtyping Cutaneous Melanoma Matters. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(6):pkaa097. doi:10.1093/jncics/pkaa097
64. Qasim H, Abu Shugaer M, Khattab K, Leoni MLG, Varrassi G. Histopathological Subtypes of Cutaneous Melanoma: Prognostic and Molecular Implications. *Cureus.* 17(8):e90670. doi:10.7759/cureus.90670
65. Gheoca Mutu DE, Avino A, Balcangiu-Stroescu AE, et al. Histopathological evaluation of cutaneous malignant melanoma: A retrospective study. *Exp Ther Med.* 2022;23(6):402. doi:10.3892/etm.2022.11329
66. Lenders D, Aebischer V, Gassenmaier M, Hahn M, Metzler G, Forchhammer S. Nested Melanoma and Superficial Spreading Melanoma with Prominent Nests—A Retrospective Study on Clinical Characteristics and PRAME Expression. *Diagnostics.* 2025;15(17):2279. doi:10.3390/diagnostics15172279
67. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early Detection of Thick Melanomas in the United States: Beware of the Nodular Subtype. *Arch Dermatol.* 2005;141(6). doi:10.1001/archderm.141.6.745
68. Skala SL, Arps DP, Zhao L, et al. Comprehensive histopathological comparison of epidermotropic/dermal metastatic melanoma and primary nodular melanoma. *Histopathology.* 2018;72(3):472-480. doi:10.1111/his.13384

69. Moreno A, Manrique-Silva E, Virós A, et al. Histologic Features Associated With an Invasive Component in Lentigo Maligna Lesions. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):782-788. doi:10.1001/jamadermatol.2019.0467
70. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving Melanoma Classification by Integrating Genetic and Morphologic Features. *PLoS Med.* 2008;5(6):e120. doi:10.1371/journal.pmed.0050120
71. Mar VJ, Wong SQ, Li J, et al. BRAF/NRAS Wild-Type Melanomas Have a High Mutation Load Correlating with Histologic and Molecular Signatures of UV Damage. *Clin Cancer Res.* 2013;19(17):4589-4598. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0398
72. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, et al. A clinicopathological analysis of 153 acral melanomas and the relevance of mechanical stress. *Sci Rep.* 2017;7:5564. doi:10.1038/s41598-017-05809-9
73. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic Melanoma: A Review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):825-833. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.041
74. Russo I, Sartor E, Cappellesso R, et al. Cutaneous Nevoid Melanoma: A Retrospective Study on Clinico-Pathological Characteristics, with a Focus on Dermoscopic Features and Survival Analysis. *Cancers.* 2024;17(1):65. doi:10.3390/cancers17010065
75. Martín-Alcalde J, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal MU, Pampín-Franco A, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz JL. Nevoid melanoma: Dermoscopic and in vivo reflectance confocal microscopic aspects in 4 cases. *JAAD Case Rep.* 2021;11:132-136. doi:10.1016/j.jdc.2021.03.044
76. LeBoit PE. Spitz melanoma. *Clin Dermatol.* 2025;43(3):348-355. doi:10.1016/j.clindermatol.2024.09.010
77. Steglich RB, Meotti CD, Ferreira MS, Lovatto L, de Carvalho AVE, de Castro CGC. Dermoscopic clues in the diagnosis of amelanotic and hypomelanotic malignant melanoma. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):920-923. doi:10.1590/S0365-05962012000600019
78. Olla D, Neumeister MW. Mucosal Melanoma. *Clin Plast Surg.* 2021;48(4):707-711. doi:10.1016/j.cps.2021.05.010
79. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):669-676. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08713.x

80. Wright FC, Souter LH, Kellett S, et al. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e541-e550. doi:10.3747/co.26.4885
81. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):290-298. doi:10.6004/jnccn.2024.0036
82. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *The Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi:10.1634/theoncologist.2010-0190
83. Spagnolo F, Ghiorzo P, Orgiano L, et al. BRAF-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies. *OncoTargets Ther*. 2015;8:157-168. doi:10.2147/OTT.S39096
84. Shah V, Panchal V, Shah A, Vyas B, Agrawal S, Bharadwaj S. Immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma therapy (Review). *Med Int*. 2024;4(2):13. doi:10.3892/mi.2024.137
85. Witt RG, Erstad DJ, Wargo JA. Neoadjuvant therapy for melanoma: rationale for neoadjuvant therapy and pivotal clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221083052. doi:10.1177/17588359221083052
86. Bliley R, Avant A, Medina TM, Lanning RM. Radiation and Melanoma: Where Are We Now? *Curr Oncol Rep*. 2024;26(8):904-914. doi:10.1007/s11912-024-01557-y
87. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(15)00187-4
88. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S jaw, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-6206. doi:10.1200/JCO.2009.23.4799
89. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. *Cancer*. 1993;71(11):3737-3743. doi:10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3737::aid-cncr2820711143>3.0.co;2-7

90. Antohe M, Coman A, Turcu G, et al. The prognostic significance of the clinical and histological parameters in primary cutaneous melanoma patients. *Med Pharm Rep.* 2022;95(3):229-235. doi:10.15386/mpr-2142
91. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-492. doi:10.3322/caac.21409
92. Tarhini AA, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic Significance of Serum S100B Protein in High-Risk Surgically Resected Melanoma Patients Participating in Intergroup Trial ECOG 1694. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):38-44. doi:10.1200/JCO.2008.17.1777
93. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero ALC, et al. Differences Between Polarized Light Dermoscopy and Immersion Contact Dermoscopy for the Evaluation of Skin Lesions. *Arch Dermatol.* 2007;143(3):329-338. doi:10.1001/archderm.143.3.329
94. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Et. A. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.* Published online 2001. doi:10.1200/JCO.2001.19.16.3622
95. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic Significance of Mitotic Rate in Localized Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of Patients in the Multi-Institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2199-2205. doi:10.1200/JCO.2010.31.5812
96. Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, Et. A. Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool. *Ann Surg Oncol.* Published online 2015. doi:10.1245/s10434-015-4894-4
97. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival Differences Between Patients With Scalp or Neck Melanoma and Those With Melanoma of Other Sites in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Arch Dermatol.* 2008;144(4):515-521. doi:10.1001/archderm.144.4.515
98. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(21):2678-2683. doi:10.1200/JCO.2011.37.8539
99. Thomas NE, Busam KJ, From L, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade in Primary Melanomas Is Independently Associated With Melanoma-

- Specific Survival in the Population-Based Genes, Environment and Melanoma Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4252-4259. doi:10.1200/JCO.2013.51.3002
100. Lallas K, Kyrgidis A, Chrysostomidis A, Vakirlis E, Apalla Z, Lallas A. Clinical, dermatoscopic, histological and molecular predictive factors of distant melanoma metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;202:104458. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104458
  101. De Giorgi V, Silvestri F, Cecchi G, et al. Dermoscopy as a Tool for Identifying Potentially Metastatic Thin Melanoma: A Clinical–Dermoscopic and Histopathological Case–Control Study. *Cancers*. 2024;16(7):1394. doi:10.3390/cancers16071394
  102. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Johr R, Et. A. Dermoscopy features of melanoma incognito: Indications for biopsy. *J Am Acad Dermatol*. Published online 2007. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.029
  103. Chan S, Guitera P, Ferguson P, et al. Predictors of malignancy in melanocytic lesions presenting as new lesions compared to baseline total body photography: A case–control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(3):594-603. doi:10.1111/jdv.20188
  104. Sgouros D, Lallas A, Kittler H, et al. Dermatoscopic features of thin ( $\leq$  2mm Breslow thickness) versus thick ( $>$  2mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumors: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020;34(11):2541-2547. doi:10.1111/jdv.16815
  105. Lallas K, Kittler H, Tschandl P, et al. Predictive models of melanoma metastasis based on dermatoscopy in an international retrospective human reader study. *Nat Commun*. 2025;16:10940. doi:10.1038/s41467-025-65972-w
  106. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307. doi:10.1038/nature10144
  107. Quaresmini D, Guida M. Neoangiogenesis in Melanoma: An Issue in Biology and Systemic Treatment. *Front Immunol*. 2020;11:584903. doi:10.3389/fimmu.2020.584903
  108. Wu Z, Bian Y, Chu T, et al. The role of angiogenesis in melanoma: Clinical treatments and future expectations. *Front Pharmacol*. 2022;13:1028647. doi:10.3389/fphar.2022.1028647



109. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1485-1489. doi:10.1001/archderm.140.12.1485
110. Deinlein T, Longo C, Schultze G, Pizzichetta MA, et al. The prevailing dermoscopic vascular pattern in melanoma is influenced by tumour thickness and pigmentation type. *Br J Dermatol*. Published online 2019. doi:10.1111/bjd.18610
111. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic Evaluation of Amelanotic and Hypomelanotic Melanoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1120-1127. doi:10.1001/archderm.144.9.1120