

La Prevenzione Dermatologica



IL MELANOMA CUTANEO

Vittorio Berruti, Roberta Colucci, Carla Senesi



Con il patrocinio di:



A.M.M.I.

ASSOCIAZIONE MOGLI
MEDICI ITALIANI



LIONS CLUB
PRATO DATINI



La Prevenzione Dermatologica
LILT Sezione di Prato

IL MELANOMA CUTANEO

Maurizio Nardi
Roberto Benelli
Vittorio Berruti
Roberta Colucci
Carla Senesi
Costanza Fatighenti
Benedetta Marchesini

Presentazione
Introduzione
Il melanoma cutaneo
Il melanoma cutaneo
Il melanoma cutaneo
L'assistenza infermieristica
L'assistenza infermieristica



Presentazione Maurizio Nardi

La prevenzione dermatologica rappresenta un'attività di primaria importanza alla LILT sez. di Prato tanto che ha avuto un costante sviluppo nel tempo legato, fra gli altri fattori, alla professionalità degli specialisti che operano nella struttura. E' per questo motivo che due ambulatori, dotati di videodermatoscopio, sono interamente dedicati a questa attività specialistica ed è stata allestita una saletta operatoria per poter effettuare interventi a minore invasività. Anche il personale infermieristico riveste un ruolo importante in quanto coopera con i dermatologi in tutto il percorso di prevenzione. In questa monografia allestita da medici ed infermieri che operano alla LILT viene affrontato il Melanoma maligno che è ancor oggi un tumore a prognosi sfavorevole quando non è diagnosticato precocemente. La sua incidenza è aumentata nel tempo ed anche se, nel nostro paese, il numero dei casi diagnosticati ogni 100.000 abitanti è indubbiamente inferiore ai comuni carcinomi basocellulare e squamocellulare (rispettivamente 10 casi circa contro un centinaio di casi x 100.000 ab.) la neoplasia è tuttavia molto aggressiva e, di conseguenza, occorre mettere in atto tutte le misure preventive di cui disponiamo. In questo lavoro saranno presi in esame: 1) l'epidemiologia ed i fattori di rischio del melanoma; 2) gli aspetti clinici; 3) le norme di prevenzione; 4) l'assistenza infermieristica. Mi auguro che l'iniziativa che ha il patrocinio della Associazione Mogli dei Medici Italiani (A.M.M.I.) con la sua presidente Sig.ra Maria Novella Bandini Capobianco e del Lions Club Prato Datini con il suo presidente Dr. Gaetanino Molino possa essere utile per avvicinarsi alle numerose problematiche di questa patologia. Ringrazio ancora una volta Roberto Zerbinati, Emanuele Milanini e Alessandro Fiorini per la collaborazione.

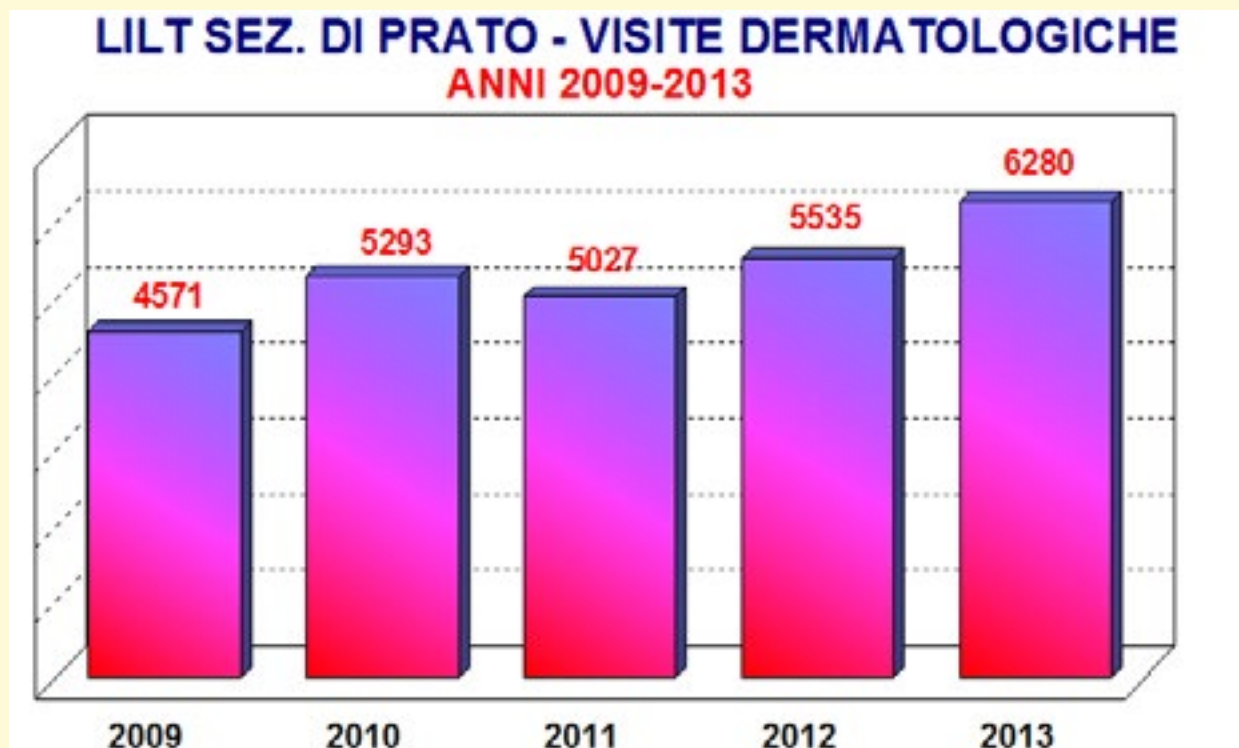


LEGA TUMORI SEZIONE DI PRATO



Introduzione Roberto Benelli

I fattori di rischio per melanoma comprendono: 1) un' anamnesi familiare positiva per melanomi; 2) la presenza di numerosi nevi melanocitici; 3) il rilevamento di nevi atipici; 4) il fototipo e, anche se più raramente, 5) mutazioni genetiche. Certamente l'esposizione al sole è, da tempo, considerata un fattore causale per il melanoma ed emerge, comunque, una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare la neoplasia. L'esposizione intermittente e prolungata sembra rivestire un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione durante l'infanzia e nell'adolescenza determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata. La LILT con le sue iniziative e le attività ambulatoriali svolge un ruolo di primo piano sia nella prevenzione primaria del melanoma, sia nella diagnostica precoce, ma anche nel follow-up dei pazienti trattati. Particolarmente importante è l'attività di prevenzione svolta nelle scuole primarie e secondarie. La diagnostica dermatologica viene effettuata alla Lega Tumori di Prato in ambulatori dedicati dotati di dermatoscopi manuali e digitali. Negli ultimi cinque anni si è assistito ad un incremento di attività dermatologica probabilmente per una maggiore sensibilizzazione della popolazione per la prevenzione del melanoma ma anche per la diagnostica ed il trattamento di lesioni cutanee neoplastiche diverse da melanoma. Tanto che l'attività dermatologica rappresenta il 54,7% dell'intera casistica di soggetti afferenti alla LILT di Prato con un numero di visite che sono passate da 4571 nel 2009 a 6280 nel 2013. Un secondo fattore che, probabilmente, ha contribuito all'incremento dell'attività dermatologica è l'aver allestito una saletta operatoria che permette di effettuare interventi a minore invasività in tempi estremamente rapidi. Fanno parte del *pool* operativo otto dermatologi coordinati dalla Dr.ssa Carla Senesi e due infermieri. Con la sua attività la LILT è un vero e proprio centro diagnostico di primo livello che può affiancarsi, cooperare ed integrarsi con le strutture pubbliche specialistiche per l'adozione di tutte le misure diagnostiche e terapeutiche. Rappresenta inoltre un punto di riferimento per il follow-up dei pazienti trattati per melanoma.



PARTE I: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il **melanoma** è un tumore cutaneo maligno che deriva dalla trasformazione neoplastica dei melanociti. Tali cellule, localizzate nell'epidermide, sono in grado di conferire la pigmentazione cutanea grazie alla biosintesi della melanina. Quest'ultima una volta formata, e accumulata all'interno di specifici organelli di deposito detti melanosomi, viene trasferita ad altre cellule cutanee, gli adiacenti cheratinociti. La produzione di melanina aumenta in risposta alle radiazioni ultraviolette e i melanosomi si accumulano intorno al nucleo delle cellule cutanee, proteggendo il loro DNA dall'azione dannosa e mutagena dei raggi ultravioletti. Pertanto, la melanina, svolge fisiologicamente importanti funzioni protettive.

Incidenza

Il melanoma è in progressivo aumento in tutto il mondo e a partire dall'anno 2004 la sua incidenza nella popolazione caucasica è aumentata del 3% ogni anno (1,2). Si stima che il melanoma sia la quinta neoplasia più frequente nei maschi e la sesta nel sesso femminile (3). Negli Stati Uniti, nell'anno 2012, vengono riportati 76250 nuovi casi di melanoma (3).

In Italia si registrano in media circa 13-14 casi di melanoma ogni 100.000 abitanti (1,2,4). In Toscana vengono diagnosticati 18 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti (1,2,4).

Se consideriamo i dati di sopravvivenza, essa risulta pari al 90% circa per i melanomi "sottili", mentre scende al 50% nel caso di coinvolgimento linfonodale loco-regionale, fino ad arrivare al 10% nel caso di disseminazione metastatica (stadio IV) (2,5). Al progressivo aumento di incidenza della neoplasia non corrisponde un aumento della mortalità che, negli ultimi anni, sembra essere stabile (3), specialmente nelle fasce di età più giovani, probabilmente perché buona parte delle diagnosi vengono fatte in fase precoce, quando il melanoma ha uno spessore sottile e una buona prognosi. Questo evento in parte potrebbe essere legato alle campagne di sensibilizzazione e di screening della popolazione, come dimostrato da alcuni studi (6), e alla maggiore conoscenza e accuratezza delle metodiche diagnostiche cliniche e di dermatoscopia. Nella fascia di età 0-14 anni, le neoplasie epiteliali rappresentano il 5% dei tumori infantili (7). Tra queste, il 21% è rappresentato dal melanoma (7). I melanomi infine rappresentano il 7% dei tumori maligni registrati tra gli adolescenti (fascia di età 15-19) (7).

Fattori di rischio

Numerose evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali mettono in luce che il rischio di sviluppare il melanoma è strettamente legato a fattori di carattere ambientale (esogeni) e a fattori di tipo genetico e quindi legati all'individuo (endogeni).

Tra i fattori esogeni, dati sempre più convincenti indicano che le **radiazioni ultraviolette UVB e UVA** rappresentano uno dei principali fattori di rischio ambientali, nonché tra i più facilmente modificabili (8,9). L'esposizione solare sottopone la cute al contatto con i raggi UVB e UVA, la cui quantità raggiunge la superficie terrestre in modo variabile a seconda di latitudine, altitudine, orario del giorno, mese, inquinamento atmosferico, condizioni meteorologiche, presenza di superfici riflettenti e qualità dello strato dell'ozono. I raggi UVA sono la componente predominante dei raggi UV solari e costituiscono il 95% dei raggi UV che raggiungono la superficie terrestre. Nonostante l'energia sia bassa, penetrano nella cute in profondità; inducono l'abbronzatura velocemente, provocano un invecchiamento cutaneo e generano un'ampia gamma di reattivi dell'ossigeno che danneggiano il DNA. I raggi UVB invece sono il 5% dei raggi

che raggiungono la superficie terrestre e inducono infiammazione, apoptosi cellulare, immunosoppressione, mutagenesi e cancerogenesi (10). I raggi UVB sono abitualmente considerati carcinogenetici a dosi più basse rispetto agli UVA, ma numerosi studi di biologia molecolare hanno recentemente suggerito che i meccanismi di riparazione cellulare del DNA sono meno efficienti se il danno è indotto dai raggi UVA rispetto agli UVB (10).

Studi retrospettivi indicano come l'esposizione solare di tipo intermittente/ricreativa sia quella maggiormente correlata allo sviluppo di melanoma cutaneo (8,9). Nello specifico, i raggi UV sembrano indurre mutazioni a carico di particolari geni che codificano per specifiche proteine che difendono dallo sviluppo del melanoma. Da tali dati si evince che eventi dannosi a carico della cute, quali le ustioni solari derivanti dall'esposizione incontrollata ai raggi UV, rappresentano un primario e fondamentale fattore di rischio, soprattutto se avvengono in età infantile (11).

Negli ultimi anni numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo predisponente allo sviluppo del melanoma e di altri tumori cutanei derivato dall'utilizzo di **lampade artificiali abbronzanti** (8,12,13). Il rischio aumenta in maniera direttamente proporzionale al numero di anni di esposizione, ore totali e numero di sedute, soprattutto nelle fasce di età più giovani al di sotto dei 35 anni (8,12,13). I raggi ultravioletti e la loro emissione da parte di lampade artificiali sono stati classificati come agenti carcinogenetici (14) e in Italia è stata emessa una legge che proibisce l'utilizzo di lampade artificiali da parte dei minorenni, donne in gravidanza, persone con storia attuale e pregressa di tumori cutanei e soggetti che incorrono frequentemente in ustioni solari dopo l'esposizione solare (fototipi chiari), inoltre sconsiglia l'esposizione a soggetti con un elevato numero di nevi (>25), che tendono a produrre lentiggini, con una storia personale di frequenti ustioni solari in età infantile/adolescenza e che assumono farmaci fotosensibilizzanti (15). Mentre l'emissione di UVB da parte delle lampade artificiali è simile a quella solare, è stato dimostrato invece che l'emissione in termini di UVA è da 5 a 15 volte maggiore se paragonata ad una esposizione solare a mezzogiorno nelle aree Mediterranee (16,13), e che è in grado di aumentare il rischio di sviluppare il melanoma cutaneo, come dimostra uno studio recente (17). Nonostante la legge restrittiva in merito, un recente studio condotto in Emilia Romagna ha dimostrato che tuttora soggetti ad alto rischio, quali persone giovani e con fototipi chiari, si sottopongono all'utilizzo di questi dispositivi, dimostrando che potrebbe essere necessario implementare ulteriormente le campagne di educazione alla popolazione (12).

Tra i fattori esogeni riveste un ruolo importante anche lo stato immunologico del paziente. I soggetti sottoposti a trapianti d'organo che effettuano **terapie immunosoppressive** per lungo tempo per la prevenzione del rigetto sembrano avere un rischio aumentato di sviluppo del melanoma (18,19) e di neoplasie cutanee con prognosi peggiore. Sempre in merito alle terapie immunosoppressive, anche l'utilizzo di farmaci appartenenti alla categoria degli inibitori del TNF-alfa sembra predisporre allo sviluppo del melanoma, specialmente quando tali farmaci sono usati per un lungo periodo (8,20,21). Uno studio condotto su una popolazione di soggetti in terapia per le malattie infiammatorie croniche intestinali ha messo in luce tale evidenza, da confermare nel tempo con ulteriori indagini epidemiologiche (21,22). Dati recenti hanno inoltre rilevato una correlazione tra melanoma ed esposizione a **derivati del petrolio e benzene** (23,25). Tali agenti potrebbero anche facilitare la progressione della neoplasia per attivazione di alcune vie molecolari pro-tumorigeniche (23,25).

Nell'eziologia del melanoma intervengono anche fattori predisponenti legati strettamente all'individuo (endogeni). Alcuni importanti lavori di meta-analisi sono stati pubblicati negli ultimi anni e hanno preso in esame studi caso-controllo, studi di coorte e studi cross-sezionali condotti in merito alla presenza di nevi melanocitici comuni o atipici (8,26,27,36).

Da tali studi si evince che **numero e dimensioni dei nevi** possono favorire lo sviluppo di un melanoma. La presenza di numerosi nevi melanocitici (8), in particolar modo di nevi melanocitici atipici (26), porta ad un aumento del rischio di sviluppare un melanoma, e tale rischio aumenta con il numero dei nevi del soggetto.

La presenza inoltre di **nevi congeniti**, in particolar modo di grandi dimensioni (>20 cm di diametro), sembra essere associata ad un aumento del rischio di melanoma (27). Una recente revisione sistematica della

letteratura internazionale ha messo in evidenza infatti che su un totale di 2578 soggetti con almeno un nevo congenito di diametro > 40 cm, 51 soggetti hanno sviluppato un melanoma (2%) (27).

Tra i fattori legati al fenotipo del soggetto, anche **il colore della cute, dei capelli e degli occhi** è un fattore predisponente allo sviluppo del melanoma (8). E' noto infatti che i soggetti con cute chiara, occhi chiari (blu o verdi) e capelli rossi (ma anche biondi, seppur in maniera minore) hanno un rischio più alto rispetto ai soggetti con occhi e capelli scuri.

Anche la **familiarità** è un fattore di rischio. La presenza di melanoma in almeno un parente di primo grado aumenta il rischio di sviluppare questo tipo di tumore (28). Una predisposizione familiare può essere sospettabile nel caso in cui esistono più casi nella stessa famiglia; tali condizioni, definite come melanoma familiare, sono legate alla presenza di una **suscettibilità su base genetica** dell'individuo affetto. Nello specifico, una delle mutazioni più note nelle famiglie con melanoma è quella a carico del gene CDKN2A (29,30). Il prodotto di questo gene sono due differenti proteine, la p16/Ink4 e la p14/Arf, che agiscono come potenti soppressori tumorali e che pertanto, se non funzionali, sono incapaci di regolare la proliferazione cellulare e portano alla crescita tumorale (29). Tra queste, la proteina p16/Ink4, se mutata, implica anche la possibilità di sviluppo del carcinoma pancreatico (29). Altre mutazioni note riguardano il gene CDK4 (29) e la proteina *BRCA associated protein 1* (BAP1) (31,32). Quest'ultima in particolare sembra essere implicata nelle forme di melanoma oculare e come recentemente dimostrato anche nell'associazione tra melanoma oculare e tumore dello stomaco e polmoni (41) (Tumori maligni multipli sincroni o metacroni). Gli studi più recenti di associazione *genome-wide* hanno identificato nuovi loci di suscettibilità cromosomica e nuovi polimorfismi di singoli nucleotidi del DNA associati al melanoma (33,35).

Alcuni studi inoltre hanno dimostrato che pazienti che hanno una **anamnesi positiva per tumori cutanei "Non Melanoma"** (NMSC), come ad esempio il carcinoma basocellulare e spinocellulare, hanno un rischio maggiore di sviluppare un melanoma se comparati al rischio della popolazione generale (8,36). Sia i NMSC che il melanoma condividono simili fattori di rischio, quali le abitudini di foto esposizione e il fototipo chiaro, inoltre i pazienti con NMSC spesso sono sottoposti a ripetuti controlli che favoriscono la diagnosi tempestiva anche di eventuali melanomi presenti.

Sebbene gli studi in merito siano ancora pochi, sembra che **neoplasie sviluppate in età infantile**, tra cui sarcomi, leucemie, neuroblastoma ed altre, possano, anche se in rari casi, associarsi nel tempo al melanoma (37-38). Tra i fattori endogeni predisponenti, alcuni ricercatori hanno recentemente introdotto la **malattia di Parkinson** (39,40) e le **malattie infiammatorie croniche intestinali** (malattia di Crohn e la retto-colite-ulcerosa) (41), indipendentemente dalla terapia effettuata dai pazienti. Alcuni studi in merito suggeriscono infatti che tali malattie possono associarsi ad un aumentato rischio di melanoma, ma non ci sono allo stato attuale altri dati a sostegno di questa evidenza.

Un recentissimo studio ha riportato un maggior rischio di melanoma cutaneo ad insorgenza precoce nei soggetti con **elevato peso alla nascita** (42). E' difficile spiegare come un evento alla nascita possa predisporre ad una trasformazione neoplastica in età adulta, ma i ricercatori che hanno condotto questa analisi tra le varie ipotesi suggeriscono che un maggior peso alla nascita indica anche un maggior numero di cellule staminali e progenitrici potenzialmente in grado nell'arco della vita di andare incontro a mutazioni o ad una trasformazione neoplastica, considerata la longevità e la forte abilità di autorinnovamento di queste cellule (42). Questo studio, sebbene sia stato condotto su un numero elevato di soggetti, necessita tuttavia di essere sostenuto da analisi e studi aggiuntivi che potrebbero confermare o meno tale evidenza nei prossimi anni.

Sempre in merito al peso corporeo, da alcuni anni ormai si studia il ruolo dell'obesità nello sviluppo e nella progressione del melanoma (43,47). I **soggetti obesi e quelli con insulino-resistenza** sembrano essere più a rischio di melanoma, come dimostrano alcuni studi clinici internazionali e italiani (43,47). I motivi di tale associazione potrebbero essere di natura molecolare, legati alla produzione della leptina, adiponectina, citochine pro-infiammatorie e di altre molecole in grado potenzialmente di indurre neo-angiogenesi, di stimolare l'espressione di molecole sulla superficie di cellule di melanoma che ne favoriscono l'invasività, o di limitare le capacità di riparazione del DNA (43,47). A conferma di questa associazione sono stati recentemente pubblicati

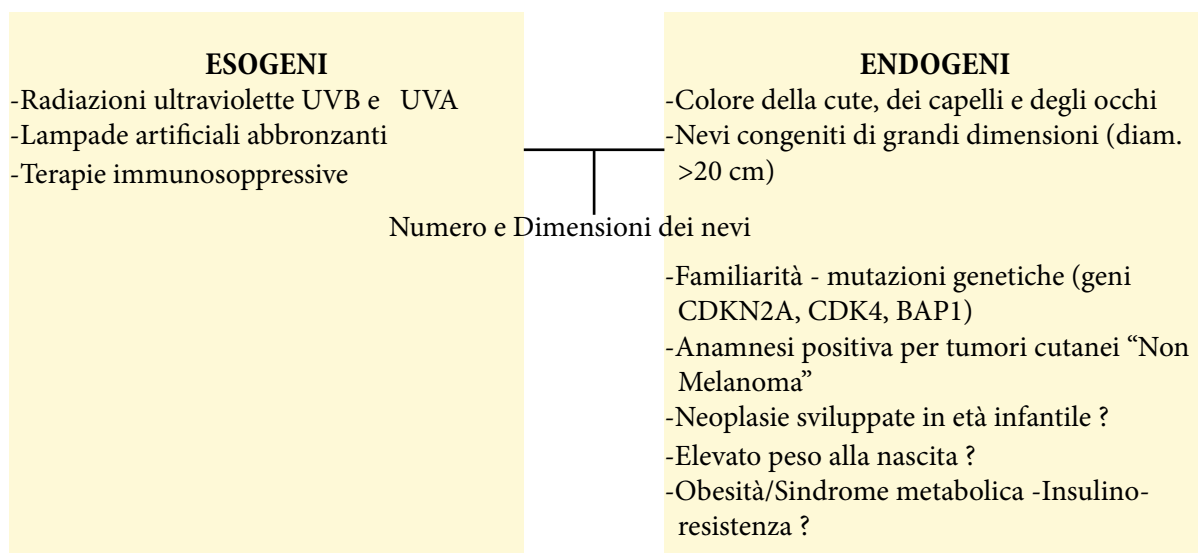
i dati relativi a studi di associazione *genome wide*, che sostengono il legame tra obesità e melanoma (48).

Fattori protettivi

Esistono alcuni studi in merito al possibile ruolo protettivo svolto dall'utilizzo dei **farmaci anti-infiammatori non steroidei** (FANS) (49,51), dei **beta-bloccanti** (52,56) e della **vitamina D** (52,57). Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo dei FANS possa proteggere dallo sviluppo del melanoma (49,51). Riguardo ai beta-bloccanti esistono alcuni studi clinici che indicano la possibilità che tali farmaci, impiegati per la terapia dell'ipertensione, possano contrastare la progressione tumorale e aumentare la sopravvivenza dei pazienti (52,56). Relativamente alla vitamina D, studi molecolari indicano che le cellule di melanoma proliferano più lentamente se trattate con vitamina D (1,25(OH)₂D₃) (58), mentre alcuni polimorfismi per il recettore cellulare della vitamina D possono modulare lo sviluppo dei tumori, tra cui il melanoma (59,60). I dati relativi ai FANS, beta-bloccanti e vitamina D necessitano tuttavia di ulteriori conferme.

Recentemente gli studi si sono focalizzati su un eventuale ruolo della gravidanza, del menarca, della menopausa e di terapie ormonali (terapia contraccettiva orale o terapia ormonale sostitutiva della menopausa) nello sviluppo del melanoma (61). Tali valutazioni sono supportate da alcuni studi molecolari che hanno evidenziato la presenza di recettori per gli ormoni estrogeni (nello specifico del recettore ER β) su melanociti normali e su cellule di melanoma, differenti livelli di espressione di tali recettori in relazione allo spessore del melanoma e la proliferazione/produzione di melanina dei melanociti stimolati con estrogeni (62), nonché in relazione al sesso maschile e alla gravidanza (63). Inoltre, l'incidenza del melanoma nelle donne, al contrario degli uomini, è maggiore sotto i 45 anni, età sottoposta ad influenze ormonali e riproduttive, mentre alcune osservazioni cliniche hanno evidenziato la comparsa di melanoma e la modifica dei nevi melanocitici in alcune pazienti durante la gravidanza (61). Una recente revisione della letteratura e meta-analisi ha preso in esame gli studi pubblicati in merito negli ultimi anni e ha evidenziato che mentre non sembra esserci sufficiente evidenza di un ruolo delle terapie ormonali sostitutive e contraccettive orali nello sviluppo del melanoma, un maggior numero di figli e di gravidanze precoci potrebbero essere associate ad un ridotto rischio di melanoma (61).

FATTORI DI RISCHIO



PARTE II: CLINICA E SEDI SPECIALI

•CLINICA DEL MELANOMA

Le tipologie di melanoma sono numerose e si differenziano in base a precisi parametri clinici ed istopatologici, in grado di condizionarne l'andamento clinico e la prognosi (64).

Tabella 1: **Tipi di Melanoma**

Tipi principali	Varianti più rare	Sedi speciali
Melanoma piano a diffusione superficiale (SSM)	M. nevoide	Melanoma delle mucose: <input type="checkbox"/> respiratorio <input type="checkbox"/> gastroenterico <input type="checkbox"/> genito-urinario <input type="checkbox"/> congiuntivale
Melanoma nodulare	M. a piccole cellule	Melanoma uveale
Lentigo maligna e lentigo maligna Melanoma	M. signet ring	
Melanoma lentiginoso acrale	M. mixoide	
	M. rabdoide	
	M. osteogenico	
	M. su nevo blu	
	M. congenito o infantile	
	M. amelanotico	
	M. desmoplastico	
	M. animal type	

Esamineremo, di seguito, i tipi principali di Melanoma, le varianti più rare e le localizzazioni extra-cutanee (Tab. 1).

. TIPI DI MELANOMA

... Tipi principali

Melanoma piano a diffusione superficiale (SSM)

Rappresenta circa il 70% di tutti i melanomi ed ha spesso un decorso bifasico (65). Infatti clinicamente si manifesta dapprima con una lesione maculare che successivamente può evolvere in placca, la quale spesso si presenta con aree policromatiche o talvolta chiare. Tale andamento clinico corrisponde ad una fase di crescita orizzontale (detta anche intraepidermica o radiale), che evolve stabilmente in un tempo generalmente lento, seguita da una fase di crescita verticale, che corrisponde ad una invasione in profondità.

La comparsa di erosioni ulcerazioni e noduli, accompagnati talvolta da sanguinamento e essudazione, possono rappresentare clinicamente l'inizio di questa fase invasiva (65).

Melanoma nodulare

Si presenta spesso con una lesione esofitica, nodulare, di colorito nero-marrone, eroso, talvolta sanguinolento. Esso è caratterizzato sin dall'inizio da una fase di crescita verticale, molto aggressiva, accompagnata da una fase orizzontale scarsa o del tutto assente. La caratteristica sostanziale di questo melanoma è la prognosi infausta, legata alla rapidità con cui avviene l'infiltrazione e la diffusione metastatica (66).

Lentigo maligna e lentigo maligna Melanoma

Questa variante di melanoma deriva dal risultato di una mutazione di una lentigo maligna, ovvero un *Melanoma in situ* che tende a comparire in aree fotoesposte e danneggiate da una esposizione solare cronica, come ad esempio il volto. Colpisce più frequentemente gli individui anziani. Clinicamente appare come una chiazza asimmetrica, piana, non palpabile e policromatica (dal marrone al nero). Ha una lenta evoluzione e solo tardivamente possono comparire dei noduli sulla superficie che fanno presupporre una chiara trasformazione in un melanoma invasivo (Lentigo maligna Melanoma) (67).

Melanoma lentiginoso acrale

È tipico delle sedi palmo-plantari e subungueali. Il melanoma ungueale rappresenta una sottoclasse meno frequente dei melanomi acrali, più frequente tra i 50-70 anni (68). Può localizzarsi al di sotto dell'unghia (sottoungueale), o in prossimità di essa (periungueale). Clinicamente può manifestarsi su un singolo dito con una colorazione longitudinale o una discromia diffusa dell'unghia e/o delle regioni periungueali (68). In altri casi più rari, appare come una distrofia dell'unghia, o una lesione rosea-rossa sanguinante (68).

Queste tipologie di melanoma hanno usualmente una fase intraepidermica rapida. Anche in questo caso, la comparsa di una regione nodulare riflette l'inizio di una crescita verticale del tumore. Pertanto, anche in questo caso è generalmente rispettato un andamento bifasico come nel caso del melanoma superficiale. La differenza principale sta però nella prognosi peggiore dei melanomi lentiginosi acrali, sia perché sono più difficili da identificare, con conseguenti ritardi nella diagnosi, sia per una loro probabile maggiore aggressività (69).

...Varianti più rare

Esistono altre varianti di Melanoma, elencate in Tabella 1, generalmente molto rare (5% dei casi) (70). Alcune di queste tipologie hanno caratteristiche identificabili con l'esame clinico, altre sono varianti soltanto istologiche. Le più note sono il melanoma su nevo blu, quello desmoplastico e quello amelanotico (o acromico)(70).

.PROGNOSI

La prognosi del melanoma dipende da alcuni fattori, quali lo spessore della neoplasia al momento dell'escissione, identificato secondo l'**indice di Breslow**, la presenza di ulcerazione e il numero di mitosi, valutati dall'istopatologo (71, 72).

L'**indice di Breslow** o microstadiazione di Breslow è considerato uno dei fattori prognostici più importanti del melanoma e misura l'effettivo spessore della neoplasia. Richiede molta precisione nel trattamento del campione istologico da parte del chirurgo e dell'anatomo patologo. Esiste un'altra misurazione della profondità raggiunta dalla lesione, e che consiste nel livello secondo Clark. Tale metodo identifica 5 livelli relativi al grado di infiltrazione della neoplasia nella cute e tessuti sottocutanei, ma in questi ultimi anni ha perso la sua rilevanza sia ai fini prognostici che di stadiazione.

Se la diagnosi del Melanoma è precoce, e quindi viene identificato come *lesione sottile*, il tasso di sopravvivenza a 10 anni è del 90% mentre quest'ultimo si abbassa con l'aumentare dello spessore.

... Melanomi in sedi speciali

Il melanoma è una neoplasia che non trova esclusivamente la sua principale sede di comparsa nella cute. I melanociti sono presenti in molti organi, tra cui il tratto uveale dell'occhio e l'epitelio pigmentato della retina, l'orecchio interno, le leptomeningi e le mucose. I melanomi primari delle mucose sono molto rari ma aggressivi, avendo spesso una percentuale di sopravvivenza bassa. La maggiore causa della loro prognosi infausta è rappresentata dalla insorgenza in sedi spesso nascoste e dai sintomi talvolta spesso inosservati e misconosciuti da parte del paziente, che contribuiscono al ritardo nella diagnosi. L'approccio terapeutico principale resta la rimozione chirurgica completa della neoplasia, sebbene limitata dalle sedi circostanti, adjuvato dalla radioterapia, che può fornire un miglior controllo locale (73). E' ancora da chiarire il ruolo della chemio e immunoterapia, mentre la scoperta delle mutazioni genetiche specifiche per il melanoma di questa sede fa ben sperare per il futuro sviluppo di una terapia sistemica più efficace (73). Trattandosi di sedi atipiche di insorgenza della neoplasia, non sono stati identificati veri e propri fattori di rischio e quindi la prevenzione primaria è difficile e possibile solo con un'attento esame autoispettivo da parte del paziente e con una valutazione dello specialista.

Melanomi primari delle mucose

Derivano dai melanociti presenti nelle mucose che rivestono il tratto respiratorio, gastrointestinale e urogenitale (73). Le sedi più frequentemente interessate sono la cavità nasale e dei seni accessori, la cavità orale e la mucosa vulvare, vaginale e anrettale.

In alcuni casi tali melanomi si sviluppano in sedi mucose occulte, con conseguente ritardo nella diagnosi e prognosi talvolta infausta. Essendo questi tipi di melanoma molto rari, le conoscenze relative alla loro patogenesi e ai loro fattori di rischio sono in parte oscure.

Il *Melanoma primario della mucosa del tratto respiratorio* è più frequente nelle cavità nasali e paranasali, mentre più raramente colpisce la laringe e il tratto tracheo-bronchiale (73). Alcuni studi hanno messo in evidenza un aumento dell'incidenza di melanoma della cavità nasale e dei seni paranasali nei lavoratori esposti cronicamente alla formaldeide (73). Il fumo di sigaretta invece sembra avere un ruolo patogenetico nella formazione di lesioni pigmentate displastiche della mucosa orale (74). Non è stato dimostrato tuttora un legame certo con l'esposizione a possibili agenti infettivi virali.

I sintomi più comuni della presenza di queste forme di melanoma sono una ostruzione nasale unilaterale, epistassi e in fase avanzata alterazioni morfo-funzionali dell'anatomia del volto.

Il trattamento di elezione è chirurgico, anche se spesso l'eradicazione completa della neoplasia è difficoltosa in quanto è necessario preservare al meglio la funzionalità delle strutture respiratorie adiacenti. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni varia dal 25% al 42% (75).

Il *Melanoma laringeo* così come quello polmonare primario sono estremamente rari e sono riportati solo pochi

casi in letteratura. Il melanoma laringeo si manifesta generalmente in età avanzata e coinvolge maggiormente la sede sopraglottidea. La sintomatologia più comune consiste nella raucedine, seguita da eritema della laringe, disfagia, mal di gola e gonfiore del collo. La terapia è chirurgica ma la prognosi è severa (73,76).

Il *Melanoma polmonare primario* è molto raro e di solito questa è una sede interessata prevalentemente da metastasi secondarie. Viene identificato spesso in maniera casuale e si presenta sotto forma di masse più o meno pigmentate con crescita endobronchiale e sintomatologia consistente tipicamente in emottisi, polmonite da ostruzione, atelettasia. La lobectomia o pneumectomia sono i trattamenti di scelta, affiancati dalla eventuale asportazione delle stazioni linfonodali limitrofe. Il ruolo della radioterapia e chemioterapia adiuvanti nel trattamento di queste neoplasie è ancora da stabilire (73).

I *Melanomi primari della mucosa del tratto gastroenterico* insorgono più frequentemente a livello delle regioni orofaringea e anorettale, mentre nelle altre sedi sono molto rari (73,77).

Il *Melanoma del cavo orale* è raro, insorge di solito *de novo* e solo in un terzo dei casi rappresenta l'evoluzione neoplastica di una lesione pigmentata preesistente (74). Colpisce spesso il palato duro e la gengiva mascellare, più raramente le altre sedi del cavo orale. I melanomi del cavo orale possono manifestarsi anche sotto forma di lesioni amelanotiche, portando a diagnosi tardive e spesso a prognosi infauste. La chirurgia è la terapia di elezione, e può essere accompagnata da radioterapia e chemioterapia adiuvanti, che però non sembrano portare ad un sensibile miglioramento della prognosi a 5 anni (73,74).

Anche il *Melanoma a sede anorettale* è spesso misconosciuto e può pertanto presentarsi con metastasi regionali e a distanza già presenti al momento della diagnosi. Alcuni studi hanno dimostrato che la terapia chirurgica consistente nella resezione intestinale non ha mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla sola escissione locale, che rappresenta pertanto la tecnica chirurgica di prima scelta e la più tollerata dal paziente (73,77). E' tuttavia necessario considerare che la sola escissione locale della neoplasia può portare a possibili recidive. La radioterapia e la linfadenectomia non sembrano migliorare in maniera significativa la sopravvivenza. Rari i casi di *Melanoma a partenza dalle vie biliari e dal colon*, prevalentemente sedi di lesioni metastatiche (77).

I *Melanomi dell'apparato urogenitale* sono altrettanto rari. Il più frequente tra questi è il *Melanoma vulvare* (77% dei casi), seguito da quello *vaginale* (20%) (73,78). Più rari invece sono i melanomi che colpiscono la *cervice*, l'*uretra* (79), *vescica* e *genitali maschili* (80). Il melanoma che insorge in questa sede, ed in particolare quello a localizzazione vaginale, colpisce prevalentemente le donne in età avanzata (>60 anni) (73,78). Si presenta clinicamente sotto forma di una lesione discromica, fragile, senza sintomatologia dolorosa e spesso con lieve sanguinamento. Sebbene molto rara, è possibile anche una presentazione clinica amelanotica della neoplasia. Anche in questa sede la terapia di elezione è rappresentata dalla chirurgia, da effettuare con ampia escissione locale seguita eventualmente da radioterapia. Le metastasi più frequenti sono ai polmoni, al fegato e alle ossa.

Il *Melanoma uveale* è un tumore maligno endoculare raro per la sua incidenza ma con prognosi spesso molto grave (81) e con una sopravvivenza ad un anno del 10% (4-6 mesi). Tra i fattori di rischio più importanti ricordiamo il fototipo chiaro (occhi chiari) e le lesioni di natura melanocitaria intraoculari (82). Il melanoma uveale è asintomatico fino a che non raggiunge dimensioni maggiori, andando ad interessare l'area maculare. Quando tale evento accade, si manifestano alcuni disturbi visivi, che spesso rappresentano i primi segni della presenza di un melanoma uveale. Le metastasi più frequenti, che generalmente avvengono per via ematica, sono quelle epatica (95%) polmonare (31%) e ossea (23%) (83). La prima scelta terapeutica del melanoma uveale primario fino ad ora è stata l'enucleazione, ma negli ultimi anni sono stati intrapresi altri percorsi terapeutici più conservativi come ad esempio la brachiterapia e la termoterapia trans-pupillare, effettuata con un raggio laser infrarosso che va a creare una necrosi termica della massa tumorale attraverso degli spot variabili per dimensioni. Il trattamento del melanoma uveale fino ad oggi non ha dato risultati apprezzabili (83,84).

PARTE III: NORME DI PREVENZIONE

Alcune buone abitudini volte al rispetto della cosiddetta "igiene solare" riguardano le modalità di esposizione al sole e l'uso di lampade artificiali UV, e rappresentano dei tasselli importanti per la prevenzione dei tumori cutanei melanoma e non melanoma.

La **durata dell'esposizione ai raggi solari** durante l'arco della giornata riveste un ruolo fondamentale. Si consiglia pertanto un'esposizione non prolungata e che eviti gli orari di massima incidenza dei raggi UV sul pianeta terrestre (12:00-16:00). Di grande importanza anche il ruolo svolto dai **fotoprotettori topici** (creme solari) e sistemici. Il fotoprotettore dovrà avere un fattore di protezione solare adeguato al fototipo del paziente e alla presenza o meno di fattori di rischio per la comparsa di tumori cutanei, ed essere applicato durante ogni esposizione solare. E' necessario inoltre rinnovare l'applicazione almeno ogni due ore o ripetutamente in caso di sudorazione importante o ingresso in acqua. In casi particolari (bambini, anziani, fattori di rischio) può essere necessario anche l'utilizzo di magliette e cappelli.

E' **sconsigliato l'uso di lampade artificiali UV**, soprattutto se tali presidi vengono utilizzati frequentemente e in presenza di fattori di rischio.

L'esame autoispettivo è una delle norme di prevenzione secondaria raccomandate al paziente a rischio e a cui deve sottoporsi con una frequenza variabile dai 2 ai 4 mesi. E' opportuno riuscire ad "ispezionare" il proprio corpo nelle zone esplorabili ma anche in quelle di più difficile accesso. Tale pratica è necessaria allo scopo di rilevare qualsiasi cambiamento a livello delle lesioni pigmentate già presenti sul nostro corpo o per identificare l'insorgenza di lesione "sospette" mai viste prima. Il melanoma infatti, come si evince da quanto sopra menzionato, è una neoplasia che può insorgere in qualsiasi sede corporea e non necessariamente su un nevo preesistente. Lo scopo principale dell'autoesame non è naturalmente quello di diagnosticare da soli un melanoma, ma è quello di avvertire la comparsa di mutazioni su lesioni pigmentate presenti sul proprio corpo o la comparsa di nuove lesioni su cute apparentemente sana. In tali casi è raccomandato un controllo dermatologico tempestivo.

La conoscenza della **regola dell'ABCDE** è fondamentale per poter effettuare un buon autoesame. L'acronimo ABCDE serve a ricordare i parametri che un paziente deve valutare in occasione del suo autoesame.

REGOLA DELL' ABCDE

A=Asimmetria

Cambiamenti nella forma, che diventa irregolare e asimmetrica

B=Bordi

Cambiamento delle caratteristiche dei bordi che diventano irregolari e frastagliati

C=Colore

Cambiamenti di colore con acquisizione di differenti sfumature (marrone, nero o comparsa dei colori rosso, bianco, blu).

D=Dimensioni

L'aumento del diametro e delle dimensioni del neo, sia in larghezza che in spessore, possono rappresentare segni di trasformazione

E=Evoluzione o Elevazione

Evoluzione: cambiamenti di colore, dimensioni, forma della lesione e comparsa di prurito e sanguinamento
Elevazione: la lesione da piana diviene rilevata e palpabile (elevazione sul piano cutaneo)



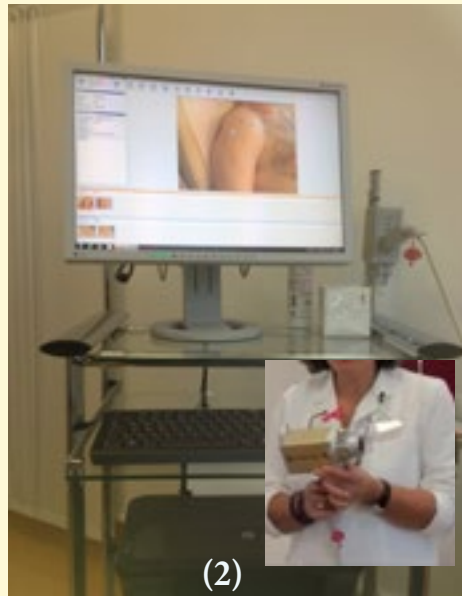
Un neo che cambia di colore e di dimensioni deve essere sottoposto a controllo dermatologico per cogliere in tempo la possibile trasformazione maligna in modo da prendere immediati provvedimenti.

Se agli inizi del '900 la mortalità per melanoma era del 100%, oggi siamo passati ad una guaribilità dell'80% infatti se la lesione viene scoperta in fase iniziale e la sua asportazione avviene precocemente il paziente guarisce. L'evoluzione della neoplasia è infatti strettamente correlata allo spessore della lesione raggiunto al momento dell'exeresi.

Risulta di conseguenza indispensabile sensibilizzare la popolazione e soprattutto i medici di famiglia per un controllo dermatologico annuale inviando i casi sospetti ai vari centri di riferimento.

ESAME DERMATOLOGICO

La visita dermatologica prevede sia la valutazione della lesione riferita dal paziente ma anche l'esame di tutto l'ambito cutaneo per non tralasciare eventuali lesioni sospette. Gli strumenti a disposizione del dermatologo sono il dermatoscopio manuale (1), il videodermatoscopio (2), fino ad arrivare al microscopio confocale a scansione laser (3) che, attualmente, è in dotazione solo a pochi centri qualificati.



(1) **Dermatoscopio manuale** è provvisto di una lente che viene appoggiata direttamente sulla cute da esaminare in modo da avere informazioni sulle strutture anatomiche non visibili ad occhio nudo. E' possibile ottenere un ingrandimento 10x delle lesioni esaminate. Si migliora in tal modo l'accuratezza diagnostica (85).

(2) **Videodermatoscopio digitale** è costituito da una fotocamera digitale con fibre ottiche e lenti che è collegata con un cavo ad un computer. Permette di fotografare ed archiviare immagini macro e microscopiche con un ingrandimento fino a 1000 x. Sarà così possibile il confronto di lesioni dubbie a distanza di tempo (85).

(3) **Microscopio confocale a scansione laser** per la diagnosi in vivo dei tumori della pelle. Rappresenta un esame innovativo per l'analisi non invasiva di tessuti sospetti e delle lesioni allo stadio iniziale. Per ottenere le immagini confocali viene inviato un raggio laser nel vicino campo ad infrarossi (830 nm) sull'area da esaminare. In tal modo si ottiene una vera "biopsia ottica" in tempo reale e si possono evitare biopsie chirurgiche (85).

PARTE IV: L' ASSISTENZA INFERMIERISTICA

L'attività clinica dei Medici Dermatologi della LILT è supportata dall'attività del personale infermieristico che interviene nelle varie fasi operative.

Gli infermieri provvedono alla gestione degli appuntamenti, alla preparazione degli ambulatori, all'assistenza durante la visita ed alla informazione delle norme di prevenzione dermatologica, alla gestione informatizzata delle cartelle cliniche e dei reperti. Gli Infermieri pertanto costituiscono un importante collegamento tra Medico e utente/paziente in quanto in grado di fornire un costante supporto all'attività dei medici.

Particolarmente importante è la gestione informatizzata che collega fra loro i vari ambulatori della LILT in modo da avere in linea tutti i dati clinici memorizzati dei pazienti, ma anche i vari reperti acquisiti con il dermatoscopio durante la visita dermatologica, gli interventi effettuati e gli esami istopatologici.

Qualora gli specialisti durante le loro visite ritengano opportuna l'asportazione chirurgica di una lesione cutanea sospetta o l'esecuzione di un esame biptico, il paziente viene indirizzato al referente infermieristico che provvede ad illustrare l'iter di accesso al servizio operatorio. Il personale infermieristico addetto si occuperà quindi di redigere le liste operatorie secondo le priorità indicate dal medico specialista.

Assistenza Infermieristica

01. Gestione computerizzata dell'agenda degli appuntamenti in collaborazione con il personale amministrativo
02. Raccolta dei dati anamnestici e compilazione della scheda informatizzata
03. Assistenza all'attività diagnostica, alla raccolta dei dati clinici e all'archiviazione digitale delle immagini e dei referti
04. Allestimento degli ambulatori
05. Supporto allo specialista per la prevenzione primaria e per l'insegnamento della regola dell'ABCDE
06. Gestione computerizzata dell'agenda degli interventi, della lista operatoria e degli accessi alla sala operatoria
07. Gestione e preparazione della saletta operatoria, verifica del carrello delle emergenze e del defibrillatore
08. Approvvigionamento del materiale e dello strumentario in confezioni sterili monouso
09. Contatto del paziente per indicare la data e l'ora dell'intervento secondo le liste operatorie redatte dal medico, la preparazione alle procedure, la firma del consenso informato
10. Preparazione del paziente all'atto operatorio e supporto al dermatologo nei tempi pre, intra e post operatori
11. Raccolta del materiale biologico per esame isto-patologico da indirizzare al patologo
12. Registrazione della scheda informatizzata
13. Riordino della saletta operatoria e check list del materiale giacente per procedere agli ordini successivi
14. Medicazioni post-operatorie nei giorni seguenti
15. Archiviazione computerizzata degli esami istologici dopo che lo specialista ha preso visione del risultato
16. Definizione delle modalità e dei tempi di contatto del medico specialista con il paziente per le informazioni del caso e l'iter successivo.

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI - SEZ. PROVINCIALE DI PRATO
Prato Via Catani, 26/3 - Tel. 0574-572798 - FAX 0574-572648

LILT - DERMATOLOGIA 

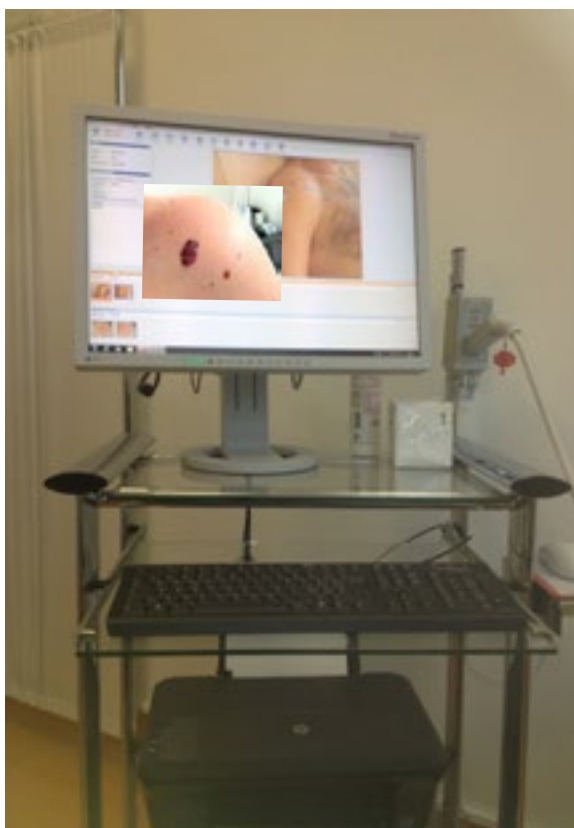
SIG.	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	SESSO	XX	NATO IL	XXXXXX	ETA'	XX
RESIDENZA	XX			TEL.	XXXXXXXXXXXX		
LIBRETTO SANITARIO	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX			MEDICO CURANTE	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX		
INVIATO DA	XXXXXX			VISITE	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX		
DERMATOLOGO	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX			DATA	XXXXXX		
FOTOTIPO	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX			USTIONI SOLARI PREGRESSE	XXXXXX		
COLORE DEI CAPELLI	XXXXXX			COLORE DEGLI OCCHI	XXXXXX		
NEVI CONGENTI	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX						
FAMILIARITA' PER MELANOMA	XXX			IMPIEGO LAMPADINE UV	XXXXXX		
ES. DERMATOLOGICO	XX						
LESIONI PIGMENTATE	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX						
N° LESIONI	XXXXXX						

Scheda dermatologica computerizzata

Anche il *management* della saletta operatoria è a carico degli Infermieri che dovranno approvigionarla di tutto il materiale necessario all'attività (farmaci, anestetici, camici sterili, mascherine, sovrascarpe, cappellini, telini sterili e strumentario chirurgico in confezioni sterili monouso, contenitori provvisti di formalina per gli esami istopatologici, etc.). Il personale infermieristico dovrà quindi predisporre tutto il materiale chirurgico idoneo all'esecuzione degli interventi di exeresi programmati. L'infermiere addetto dovrà anche verificare le dotazioni del carrello dell'emergenza, i farmaci, il pulsiossimetro, l'efficienza del defibrillatore. Nella fase pre e intraoperatoria il personale infermieristico si occupa della preparazione del paziente e supporta il Medico Chirurgo nella gestione sterile delle diverse fasi operatorie. Al termine dell'intervento, su indicazione e prescrizione medica, l'Infermiere provvede alla medicazione del paziente, alla registrazione dell'intervento su scheda informatizzata, alla consegna della refertazione e alle raccomandazioni secondo le modalità impartite dal dermatologo. La medicazione verrà ripetuta nei giorni successivi all'intervento. Questa pratica garantisce la valutazione dello stato della ferita e la possibilità di avere sempre a disposizione un Dermatologo in caso di necessità o qualora si sviluppino complicanze. Gli Infermieri supportano il personale Medico anche nella rimozione dei punti di sutura. Infine, quando i pazienti hanno a disposizione il referto dell'esame istologico, contattano gli Infermieri della LILT, i quali provvedono all'archiviazione computerizzata del referto dopo averlo mostrato al Dermatologo, e mettono in contatto il Medico con il paziente. A tal punto gli Infermieri programmeranno una nuova visita durante la quale il Medico valuterà gli esiti finali dell'intervento e la diagnosi del caso, definirà una eventuale terapia e, se necessario, prescriverà ulteriori accertamenti indispensabili per il follow-up o provvederà al contatto diretto con Istituzioni e centri qualificati per ulteriori provvedimenti diagnostico/terapeutici.



“Locali adibiti all’accettazione e all’attività operatoria”



Le immagini acquisite con il videodermatoscopio digitale vengono memorizzate nella scheda dermatologica computerizzata. Così facendo risultano visibili direttamente sul computer della saletta operatoria attraverso la rete “Intranet” nei casi da sottoporre ad intervento, oppure possono essere utilizzate per un consulto a distanza attraverso la Teledermatologia. Anche la risposta istologica dei casi trattati viene archiviata dal personale sanitario nell’archivio digitale così da poterla correlare con il quadro clinico del paziente. In tal modo è possibile allestire, in modo graduale, una banca dati delle lesioni diagnosticate e trattate facilmente consultabile.

PARTE V: CASI CLINICI



Fig.1 - Immagine clinica di melanoma piano-superficiale in fase avanzata con aspetti nodulari all'interno della sua area.

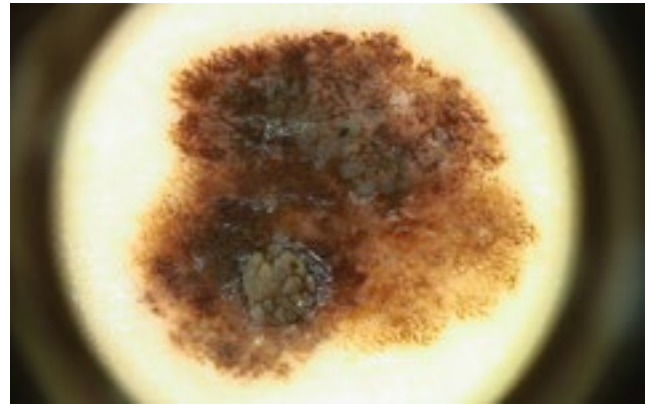


Fig.1A - Immagine in epiluminescenza della figura 1.



Fig.1B - Dettaglio della figura 1A.

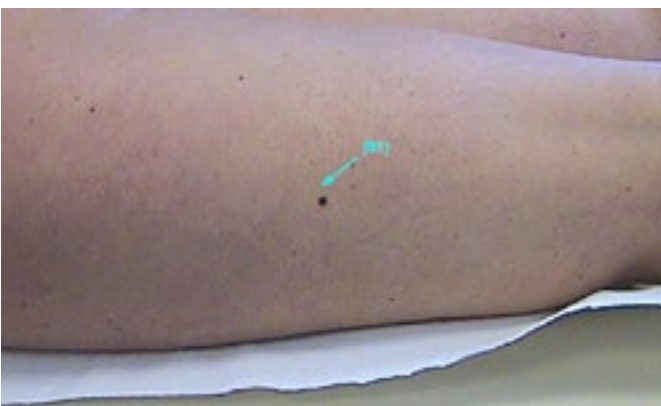


Fig.2 - Immagine clinica di melanoma sottile.



Fig.2A - Immagine in epiluminescenza della figura 2.



Fig.3 - Immagine clinica di melanoma piano-superficiale.



Fig.3A - Immagine in epiluminescenza di figura 3 (particolare).



Fig.4 - Melanoma amelanotico.



Fig.4A - Immagine in epiluminescenza della figura 4.



Fig.5 - Melanoma insorto su nevo.



Fig.5A - Immagine in epiluminescenza di figura 5.



Fig.6 - Melanoma sottile.



Fig.7 - Melanoma sottile.



Fig.8 - Melanoma in situ.



Fig.9 - Melanoma nodulare acromico.



Fig.10 - Melanoma insorto su nevo congenito.

Bibliografia

1. Istituto Toscano Tumori, Novembre 2012: Crocetti E., Borgognoni L. Il melanoma cutaneo: dalle raccomandazioni cliniche agli indicatori diagnostico terapeutici (<http://rtrt.ispo.toscana.it/rtrt/rapporti/melanoma.pdf>)
2. Gruppo Melanoma ITT. Raccomandazioni cliniche per il melanoma cutaneo. Istituto Toscano Tumori –ITT. Scientific Press, Firenze. Maggio 2007
3. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep.* 2013;2:24-34.
4. Airtum. I tumori in Italia, rapporto 2009. I trend dei tumori negli anni 2009. *Epidemiologia & Prevenzione*, 2009
5. Crocetti E, Mangone L, Lo Scocco G et al. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification And Regression Trees analysis: an Italian population-based study. *Melanoma Res.* 2006;16:429-33.
6. Choudhury K, Volkmer B, Greinert R, Christophers E, et al. Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol.* 2012; Suppl 2:94-8.
7. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev.* 2013;37(1 Suppl 1):1-225.
8. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Derm Rep* 2013 2:24–34
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45–60.
10. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:114–6.
11. Berwick M, Chen YT. Reliability of reported sunburn history in a case–control study of cutaneous malignant melanoma. *Am J Epidemiol.* 1995;141:1033–7.
12. Stanganelli I, Gandini S, Magi S et al. Sunbed use among subjects at high risk for melanoma: an Italian survey after the ban. *Br J Dermatol.* 2013;169:351-7
13. Mathieu Bonio, Philippe Autier, Peter Boyle et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4757
14. El Ghissassi F, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-2.
15. Decreto Ministeriale, 12 Maggio 2011, n. 110 pubblicato su: “Gazzetta Ufficiale” no. 163 del 15 Luglio 2011.
16. Gerber B, Mathys P, Moser M et al. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol.* 2002;76:664-8.
17. Nielsen K, Måsbäck A, Olsson H, Ingvar C. A prospective, population-based study of 40,000 women regarding host factors, UV exposure and sunbed use in relation to risk and anatomic site of cutaneous melanoma. *Int J Cancer.* 2012;131:706-15.
18. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF et al. Skin cancer in organ transplant recipients *Pathobiology.* 2013;80:302-9.
19. Ali FR, Lear JTMelanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management considerations. *J Skin Cancer.* 2012;2012:404615.
20. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-

tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939.

21. Long MD, Martin CF, Pipkin CA et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143: 390–399 e391

22. Kouklakis G, Efremidou EI, Pitiakoudis M et al. Development of primary malignant melanoma during treatment with a TNF- α antagonist for severe Crohn's disease: a case report and review of the hypothetical association between TNF- α blockers and cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:195-9.

23. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). Linee guida Melanoma 2013.

24. Mehlman MA. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 ;1076:822-8.

25. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, White LA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces matrix metalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;210(3):212-24.

26. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28–44.

27. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S., aRED. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar;68(3):493-8.e1-14.

28. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41:2040–59.

29. Udayakumar D, Tsao H. Melanoma genetics: an update on risk associated genes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 415–429.

30. van der Rhee JI, Boonk SE, Putter H, et al. Surveillance of second degree relatives from melanoma families with a CDKN2A germline mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jul 29. [Epub ahead of print]

31. Njauw CN, Kim I, Piris A, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One.* 2012;7:e35295

32. Aoude LG, Wadt K, Bojesen A et al. A BAP1 Mutation in a Danish Family Predisposes to Uveal Melanoma and Other Cancers. *PLoS One.* 2013;8:e72144.

33. Barrett JH, Iles MM, Harland M, et al. Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci. *Nat Genet.* 2011;43:1108–13.

34. Macgregor S, Montgomery GW, Liu JZ, et al. Genome-wide association study identifies a new melanoma susceptibility locus at 1q21.3. *Nat Genet.* 2011;43:1114–8.

35. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y et al. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013 Aug 31;14:257-79.

36. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1686–95

37. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:461-6.

38. Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJ et al. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:665-74.

39. Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology.* 2011;76:2002-9.

40. Rugbjerg K, Friis S, Lassen CF Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with Parkinson's disease. *Int J Cancer.* 2012;131:1904-11.

41. Singh S, Jiv Singh Nagpal S, Murad MH, et al. Inflammatory Bowel Disease is Associated with an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013, doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.033. [Epub ahead of print]

42. O'Rourke MA, Black C, Murray LJ. Do perinatal and early life exposures influence the risk of malignant melanoma? A Northern Ireland birth cohort analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:1109-16.
43. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L et al. Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:21.
44. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H et al. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. *Cancer Microenviron*. 2012;5:73-82.
45. Kushi K, Chu RA, Verma A et al. Adipocytes Promote B16BL6 Melanoma Cell Invasion and the Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Eur J Cancer*. 2013;49:642-57.
46. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ et al. Obesity and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Nat Genet*. 2013;45:428-32, 432e1.
47. Morpurgo G, Fioretti B, Catacuzzeno L. The increased incidence of malignant melanoma in obese individuals is due to impaired melanogenesis and melanocyte DNA repair. *Med Hypotheses*. 2012;78:533-5.
48. Iles MM, Law MH, Stacey SN, et al. A variant in FTO shows association with melanoma risk not due to BMI. *Med Hypotheses*. 2012;78:533-5.
49. Hu H, Xie Y, Yang G, Jian C, Deng Y et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2013. Mar 30. [Epub ahead of print]
50. Gamba CA, Swetter SM, Stefanick ML et al. Aspirin is associated with lower melanoma risk among postmenopausal Caucasian women: The Women's Health Initiative. *Cancer*. 2013;119:1562-9.
51. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer*. 2012;118:4768-76.
52. De Giorgi V, Gori A, Grazzini M et al. Epidemiology of melanoma: is it still epidemic? What is the role of the sun, sunbeds, Vit D, betablocks, and others? *Dermatol Ther*. 2012;25:392-6.
53. De Giorgi V, Grazzini M, Gandini S et al. β -adrenergic-blocking drugs and melanoma: current state of the art. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:1461-7.
54. Lens M. Do β -blockers slow down melanoma progression? *Arch Intern Med*. 2011;171:1686-7; author reply 1687.
55. De Giorgi V, Grazzini M, Gandini S et al. Treatment with β -blockers and reduced disease progression in patients with thick melanoma. *Arch Intern Med*. 2011;171:779-81.
56. Lemeshow S, Sørensen HT, Phillips G et al. β -Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2273-9.
57. Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. *J Invest Dermatol*. 2013;133:589-92.
58. Ishibashi M, Arai M, Tanaka S et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of lipophilic vitamins on human melanoma A375 cells in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(1):10-7.
59. Ogbah Z, Visa L, Badenas C et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and vitamin D receptor variants in melanoma patients from the Mediterranean area of Barcelona: 25-hydroxyvitamin D3 levels and VDR variants in melanoma patients from Barcelona. *BMC Med Genet*. 2013;14:26.
60. Denzer N, Vogt T, Reichrath J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermatoendocrinol*. 2011;3:205-10.
61. Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011;47:2607-17.
62. de Giorgi V, Gori A, Grazzini M et al. Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:739-47.
63. Zhou JH, Kim KB, Myers JN [Epub ahead of print] Immunohistochemical Expression of Hormone Receptors in Melanoma of Pregnant Women, Non pregnant Women, and Men. *Am J Dermatopathol*.

2013 Jun 27. [Epub ahead of print]

64. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin.* 2012 ;30:113-24.
65. D'Ath P, Thomson P. Superficial spreading melanoma. *BMJ.* 2012;344:e2319.
66. Betti R, Martino P, Vergani R et al. Nodular melanomas: analysis of the casistic and relationship with thick melanomas and diagnostic delay. *J Dermatol.* 2008;35:643-50.
67. Reed JA, Shea CR. Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:838-41.
68. Haneke E. Ungual melanoma - controversies in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2012;25:510-24.
69. Pereda C, Traves V, Requena C et al. Clinical presentation of acral lentiginous melanoma: a descriptive study. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(3):220-6.
70. Chen LL, Jaimes N, Barker CA et al. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:825-33.
71. Balch C., Gershenwald JE., Soong et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
72. Garbe C., Peris K., Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *European Journal of Cancer* 2012;48:2375– 2390
73. Mihailovic M, Vljakovic S, Jovanovic P et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012;5:739-753.
74. Aguas SC, Quarracino MC, Lence AN et al. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:E265-71.
75. Korska-Szzechowska S, Skorek A, Babiński D. Melanoma of the nasal septum. *Otolaryngol Pol.* 2013;67:105-8.
76. Terada T, Saeki N, Toh K, Uwa N et al. Primary malignant melanoma of the larynx: a case report and literature review. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34:105-10.
77. Patti R, Cacciatori M, Guercio G. Intestinal melanoma: A broad spectrum of clinical presentation. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3:395-8.
78. Terzakis E, Androutopoulos G, Adonakis G. Vaginal primary malignant melanoma: report of four cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32:122-4.
79. Papeš D, Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol.* 2013;30:329.
80. Brady KL, Mercurio MG, Brown MD. Malignant tumors of the penis. *Dermatol Surg.* 2013;39:527-47.
81. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6:1230-44.
82. Griewank KG, Murali R. Pathology and genetics of uveal melanoma. *Pathology.* 2013;45:18-27.
83. Chappell MC, Char DH, Cole TB et al. Uveal melanoma: molecular pattern, clinical features, and radiation response. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:227-232.
84. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:549-53.
85. Lacarrubba F, D'Amico V, Nascia MR, Dinotta F, Micali G. Use of dermoscopy and videodermoscopy in therapeutic follow-up: a review. *Int J Dermatol* 2010; 49:866-73.



La Prevenzione Dermatologica a cura di LILT Sezione di Prato

<i>Maurizio Nardi</i>	Presidente LILT Sez. di Prato
<i>Roberto Benelli</i>	Direttore Sanitario LILT Sez. di Prato
<i>Vittorio Berruti</i>	Dermatologo e Venereologo
<i>Roberta Colucci</i>	Dermatologo e Venereologo
<i>Carla Senesi</i>	Dermatologo e Venereologo
<i>Costanza Fatighenti</i>	Infermiera LILT
<i>Benedetta Marchesini</i>	Infermiera LILT

Edizioni:



Via Francesco Ferrucci, 73
59100 PRATO PO
e.mail: info@partnergraf.it
www.partnergraf.it





La Prevenzione dermatologica

Lilt Sezione di Prato - Prato, via Catani 26/3

www.legatumoriprato.it

info@legatumoriprato.it



Ediz. 2014

