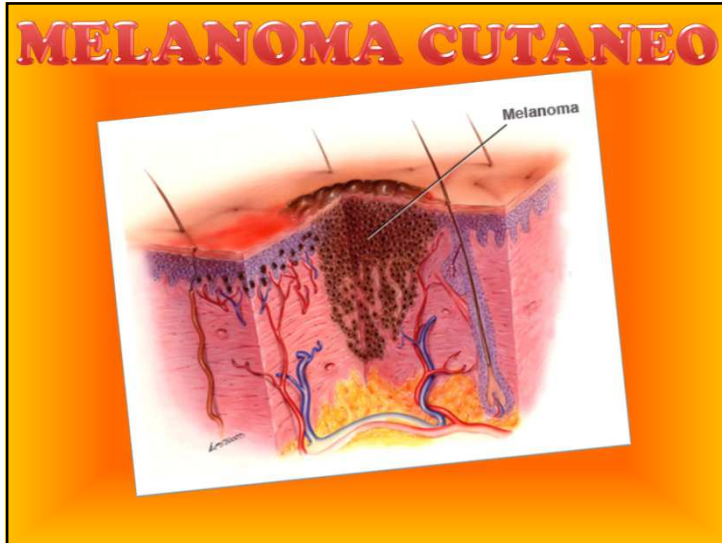
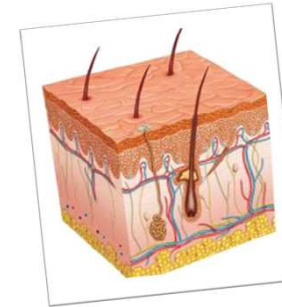




APPARATO TEGUMENTARIO

L'apparato tegumentario consta di **cute** e **annessi cutanei** come le ghiandole mammarie, i peli, le ghiandole deputate alla regolazione dell'equilibrio idrico-salino ovvero sudoripare e le ghiandole sebacee.

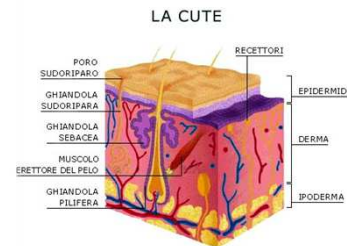


Quest'apparato svolge numerose funzioni peculiari nell'organismo quali:

- **Protezione** verso insulti di tipo chimico, fisico e biologico;
- **Assorbimento** (crema) ed **escrezione** (sudore);
- **Omeostasi termica**;
- **Funzioni sensitive**.

La **CUTE** è l'organo più esteso e pesante dell'organismo, ha una superficie di circa 2 metri quadrati e un peso di 1,5 kg. Essa ha uno spessore variabile, presenta una certa mobilità rispetto ai piani tissutali sottostanti ed ha un colore variabile in relazione alla razza e alle differenti regioni corporee. E' prevalentemente liscia ma con rilievi ed irregolarità quali: depressioni puntiformi all'emergenza dei peli, solchi superficiali, solchi profondi, creste e pieghe.

Per quanto riguarda la struttura della cute essa è composta da diversi strati: l'**EPIDERMIDE** di origine ectodermica, il **DERMA** e infine l'**IPODERMA** entrambi di origine mesodermica.

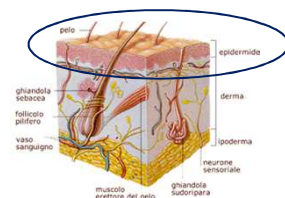


EPIDERMIDE

L'epidermide è la zona più esterna della pelle e **NON CONTIENE VASI SANGUIGNI**. Alla sua base ci sono numerosi strati di cellule che si riproducono continuamente spostandosi verso gli strati più esterni per sostituire quelle che muoiono ed esfoliano.

Nell'epidermide si possono riconoscere più strati, i quali si sono formati nella vita embrionaria. Inizialmente la superficie dell'embrione è ricoperta da un singolo strato di cellule ectodermiche; nel 2 mese da questo epitelio si separa uno strato di cellule piatte superficiali chiamato **periderma**, mentre l'ulteriore proliferazione delle cellule dello strato basale determina la formazione di una **zona intermedia**.

Alla fine del 4 mese possiamo distinguere la sistemazione definitiva degli strati epiteliali costitutivi l'epidermide.



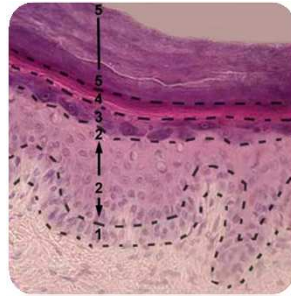
• **STRATO BASALE o germinativo (1)** : responsabile di una continua proliferazione e dotato di cellule cubiche unite tra di loro da giunzioni cellulari chiamate desmosomi ed ancorate alla membrana basale, che connette l'epidermide al derma, da emidesmosomi. Qui sono presenti anche delle cellule chiamate **cheratinociti** i quali contengono tonofilamenti ovvero filamenti intermedi di cheratina.

• **STRATO SPINOSO (2)** : è costituito da circa 5 strati di cellule poligonali che tendono via via ad appiattirsi e sono tra loro connesse da sottili tonofibrille. Questo rappresenta lo strato più cospicuo.

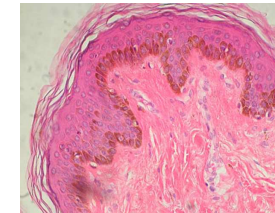
• **STRATO GRANULOSO (3)** : formato da circa 3 o 4 strati di cellule pavimentose contenenti granuli di cheratoialina, primo segno della cheratinizzazione.

• **STRATO LUCIDO (4)** : ha da 1 a 3 strati cellulari contenenti eleidina, queste cellule via via perdono il nucleo per dare origine allo strato più superficiale.

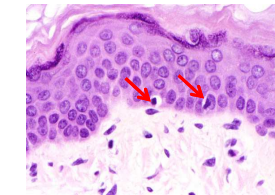
• **STRATO CORNEO (5)** : è lo strato più esterno ed è costituito da parecchi strati di cellule morte, unite in lamine, cheratinizzate.



Durante i primi 3 mesi di sviluppo l'epidermide è colonizzata da cellule che originano dalla cresta neurale. Queste cellule dendritiche, gradualmente formano il **pigmento melanico** che può essere trasferito ad altre cellule dell'epidermide attraverso i processi dendritici. Queste cellule sono più tardi note con il termine di **melanoblasti** i quali sono responsabili, dopo la nascita, della pigmentazione cutanea.



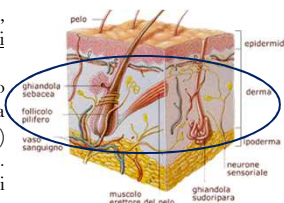
Altre cellule importanti presenti in questo strato sono le **cellule di Langerhans** coinvolte nella difesa immunitaria e le **cellule di Merkel** (sensoriali) situate in dispositivi di ricezione della sensibilità.



DERMA

Il derma si forma dal mesoderma; durante il 3°-4° mese di gravidanza esso si differenzia in tessuto connettivo contenente fibre collagene ed elastiche che fungono da ammortizzatore per i traumi meccanici della pelle. Simultaneamente lo strato superficiale del derma, detto **corion**, forma degli atteggiamenti papillari irregolari, le **papille dermiche**, che si proiettano verso l'alto ovvero nell'epidermide. Queste papille di solito contengono un piccolo capillare ed una terminazione nervosa sensitiva.

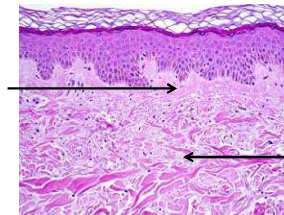
Lo strato più profondo del derma, il **subcorion**, è caratterizzato dalla presenza di grandi quantità di tessuto adiposo. Questo strato di cute è strettamente legato all'epidermide da una membrana basale e ospita molte terminazioni nervose (meccanorecettori) che forniscono la sensibilità tattile e termica. Contiene molti **VASI SANGUIGNI**, vasi linfatici, ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare, ghiandole apocrine e follicoli piliferi.



Si distinguono 2 compartimenti dermici:

• **Derma papillare**: compreso tra l'epidermide e il plesso vascolare superficiale è formato da protuberanze digitiformi, chiamate appunto **papille**, costituite da sottili fibre collagene, fibre elastiche e reticolari, disposte perpendicolarmente alla superficie. Questa conformazione caratteristica dello strato papillare forma delle caratteristiche irregolarità di superficie che sono determinate geneticamente e differiscono da individuo a individuo. In alcune regioni (polpastrello, palmo della mano, pianta del piede) queste irregolarità si strutturano a formare i cosiddetti dermatoglifi che vengono utilizzati per verificare l'identità di un individuo (impronte digitali).

DERMA PAPILLARE



DERMA RETICOLARE

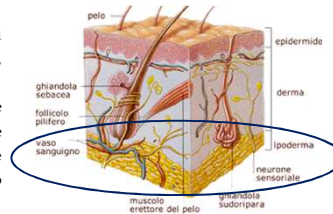
• **Derma reticolare**: Lo strato reticolare è composto da fibre collagene, reticolari ed elastiche, che conferiscono alla pelle l'elasticità, l'estensibilità e la resistenza alle trazioni. Da questo strato originano i bulbi piliferi, le unghie, le ghiandole sebacee e sudoripare. La quantità di sostanza fondamentale e il numero dei fibroblasti e dei vasi sanguigni è inferiore.

IPODERMA

L'ipoderma (o tela sottocutanea) giace sotto il derma ed ha la funzione di connettere il piano cutaneo al sottostante piano muscolare o direttamente osseo.

Nell'ipoderma si individuano tre strati di tessuto connettivo: **lamina superficiale, lamina intermedia e lamina profonda**.

Le tre lamine possono presentare differenti caratteristiche a seconda delle regioni del corpo prese in considerazione e ne consegue che il suo spessore è molto vario, oscillando tra i 0,5 e i 2cm.



La **LAMINA SUPERFICIALE** è costituita da tessuto connettivo lasso ed in questo strato si accumulano le riserve di grassi sotto forma di adipociti. Questo tessuto adiposo, se presente in sensibile quantità, si organizza in aggregati anche di grandi dimensioni che prendono il nome di **pannicolo adiposo**.

La **LAMINA INTERMEDIA**, costituita da tessuto connettivo denso. Sulla maggior parte del corpo dei mammiferi la fascia superficiale si sdoppia in due foglietti che avvolgono un ampio muscolo di forma laminare, detto **muscolo pellicciaio**, che permette all'animale di scuotere la propria pelle come nell'atto di asciugare la pelliccia. Evolvendosi l'uomo ha perso tale muscolo, tuttavia ne restano alcuni segmenti costituiti dal **muscolo platisma**, detto anche **muscolo pellicciaio del collo**, ed i **muscoli mimici**.

La **LAMINA PROFONDA**, composta anch'essa di tessuto connettivo lasso, ha la funzione di separare i movimenti della fascia superficiale e quindi di tutta la pelle da quelli della fascia profonda e dei muscoli che questa riveste.

NEOPLASIE CUTANEE

Di origine da:

CHERATINOCITI

Benigni

- Cisti epidermica
- Verruca volgare
- Cheratosi seborroica
- Fibroma molle (o pendulo)
- Corno cutaneo
- Cheratoacantoma

Precancerosi

- Cheratosi attinica (o solare)
- Malattia di Bowen
- Displasia da malattie infiammatorie croniche (lichen, LES)

Maligni

- Basalioma
- Carcinoma epidermoidale
- Carcinoma verrucoso

MELANOCITI

Benigni

- Nevo

Precancerosi

- Nevo displastico

Maligni

- Melanoma maligno

ANNESI CUTANEI

1 - Follicolo pilifero

Benigni

- Pilomatricoma
- Tricoepitelioma

Maligni

- Trichilemmocarcinoma

2 - Ghiandola sebacea

Benigni

- Adenoma sebaceo
- Epitelioma sebaceo

Maligni

- Adenocarcinoma sebaceo

3 - Ghiandola apocrina

Benigni

- Cistoadenoma apocrino
- Cilindrroma

Maligni

- Adenocarcinoma apocrino

4 - Ghiandola eccrina

Benigni

- Siringoma
- Idrocistoma eccrino

Maligni

- Adenocarcinoma eccrino
- Adenocarcinoma mucinoso
- Malattia di Paget

MESENCHIMALI (dermici)

Benigni

- Dermatofibroma
- Lipomi
- Leiomioma
- Angiomi
- Neurofibromatosi

Maligni

- Dermatofibrosarcoma
- Neurofibrosarcoma
- Sarcoma di Kaposi

NEOPLASIE LINFOCITARIE ➡ Micosi fungoide (linfoma)

NEUROENDOCRINI ➡ Merkeloma

NEOPLASIE METASTATICHE da:

- Ca polmonare
- Ca mammella
- Ca colon o stomaco
- Ca renale
- Melanoma



IL MELANOMA

Il melanoma è una forma di **tumore della pelle**, in particolare è uno dei tipi di tumore epiteliale più grave perché, in stadio avanzato, è in grado di diffondersi in altre parti dell'organismo.

Esso ha origine quando i melanociti, le cellule deputate alla produzione dei pigmenti della pelle, subiscono una mutazione e iniziano a proliferare senza controllo, in modo disordinato. Le cellule del melanoma sono in grado di invadere e distruggere le cellule sane circostanti e formare una massa di tessuto maligno (tumore) sulla superficie della pelle.

Questo tumore può insorgere **in tutti i distretti corporei** in cui sono normalmente presenti i melanociti:

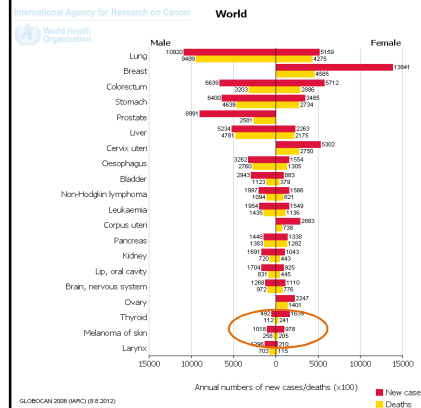
cute soprattutto, mucose, meningi e uvea.

E' un tumore relativamente comune e mentre 20 anni fa portava ad una mortalità del 60% a 5anni dalla diagnosi, oggi grazie al miglioramento delle conoscenze e alla maggiore attenzione dei pazienti per questo problema la mortalità a 5 anni è scesa al 20%circa.



EPIDEMIOLOGIA

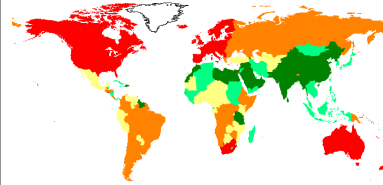
SCENARIO MONDIALE



Nello scenario mondiale il melanoma non rientra tra i tumori più frequenti tanto che si pone appena al 19° posto. Come indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, **ogni anno nel mondo** vengono diagnosticati circa **132.000 nuovi casi** di questo tipo di tumore maligno che presenta un'incidenza per gli uomini di circa 12,5 e per le donne di 13,1 ogni 10⁵. Rappresenta lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli maschi e l' 1,0% nelle femmine.

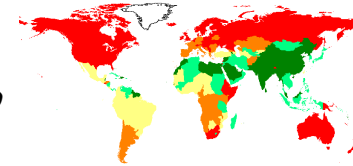
INCIDENZA

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000
Melanoma of skin: both sexes, all ages



Dal raffronto delle due mappe si osserva come incidenza e mortalità siano ugualmente distribuite ovvero nei Paesi in cui ho una maggiore incidenza (Stati Uniti, Canada, Europa, Australia Nuova Zelanda e Sudafrica) sono anche quelli con una maggiore mortalità. Qualche differenza si osserva in Russia e nel sud America.

Estimated age-standardised mortality rate per 100,000
Melanoma of skin: both sexes, all ages



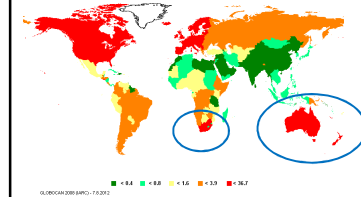
MORTALITA'

DIFFERENZE TRA LE VARIE ETNIE

Razza	Maschi (per 100,000)	Femmine (per 100,000)
Tutte le razze	24.6	15.6
Caucasici	28.5	18.5
Neri	1.1	0.9
Asiatici e isole del pacifico	1.6	1.3
Americani indiani e nativi dell'Alaska	3.9	2.6
Ispanici	4.8	4.9

Incidenza del melanoma nelle varie etnie di 2001 al 2005

Estimated age-standardised incidence rate per 100,000
Melanoma of skin: both sexes, all ages

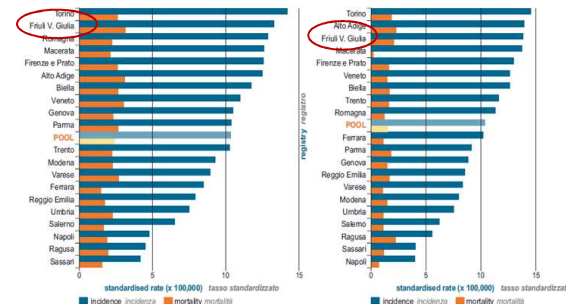


Il melanoma cutaneo è decine di volte più frequente nei soggetti di ceppo europeo (Caucasici) rispetto alle altre etnie. I tassi di incidenza più elevati, a livello mondiale, si riscontrano in aree molto soleggiate, come l'Australia e la Nuova Zelanda. Gran parte della popolazione infatti è rappresentata da Caucasici di origine europea, con pelle particolarmente chiara, emigrati in zone più vicine all'equatore con indici UV significativamente più alti rispetto a quelli delle zone di provenienza.

IN ITALIA...

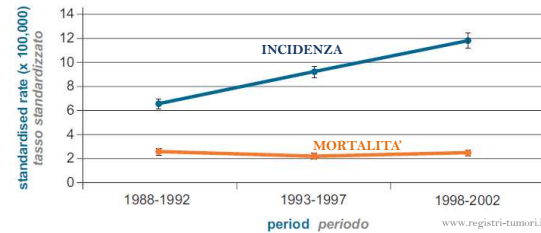
♂ Maschi Males

♀ Femmine Females



- Vi è una notevole **variabilità geografica** nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud. I registri del Meridione infatti hanno tassi di incidenza fino a tre volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.
- L'**incidenza è simile** tra i due sessi mentre la **mortalità è superiore nei maschi**.
- Il Friuli Venezia Giulia è tra le regioni in cui il tumore è più frequente.

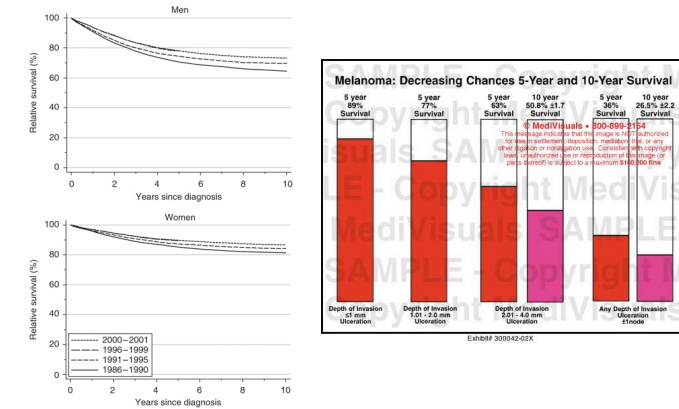
TUMORE IN COSTANTE AUMENTO



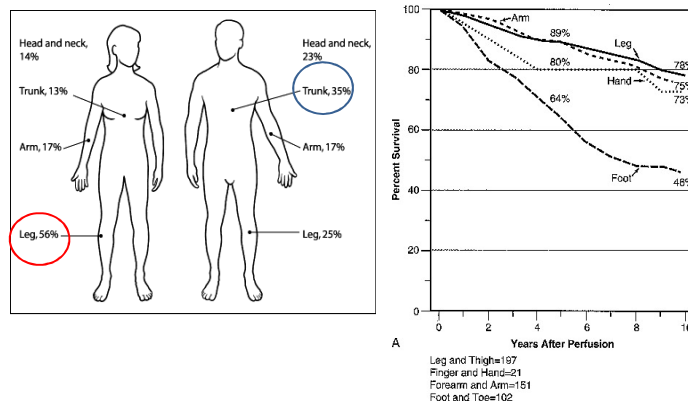
Nonostante non sia tra i tumori più frequenti l'incidenza del melanoma è in costante aumento e superiore a qualsiasi altra forma di tumore. Negli Stati Uniti negli anni 30 il rischio di sviluppare un melanoma era di 1 su 1500 persone, attualmente è di 1 su 75 persone.

E' tuttavia da tenere in giusta considerazione il fatto che una buona parte di questo incremento, è senz'altro dovuta ad un maggiore numero di diagnosi precoci, risultato di una più evoluta coscienza sanitaria della popolazione generale, divenuta più sensibile al problema melanoma e che, sempre più assiduamente, si sottopone a controlli dermatologici periodici ed aderisce alle campagne di prevenzione. A sostegno di quest'ultima analisi del fenomeno, vi sarebbe il dato secondo il quale, sebbene l'incidenza sia andata aumentando la mortalità è rimasta costante.

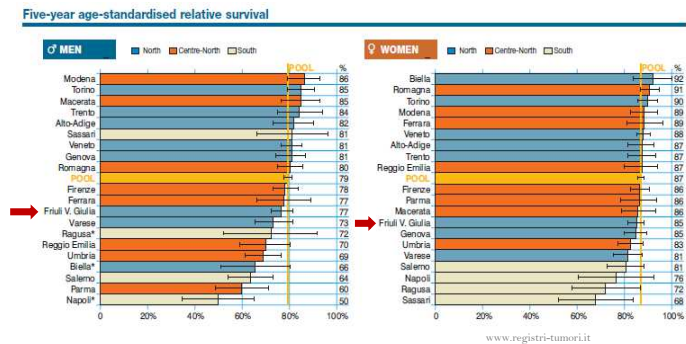
SOPRAVVIVENZA NEL MONDO



SOPRAVVIVENZA E SEDE D'INSORGENZA



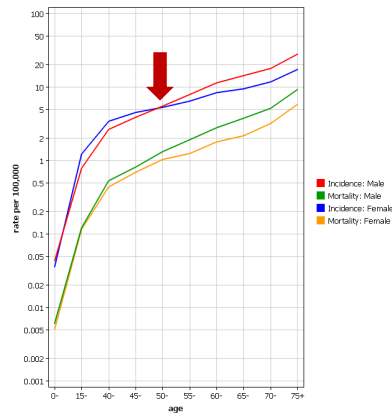
SOPRAVVIVENZA IN ITALIA



Nel seguente grafico si nota una certa differenza tra i due sessi: nelle donne la sopravvivenza è superiore.

TUMORE ETA' CORRELATO

World
Melanoma of skin



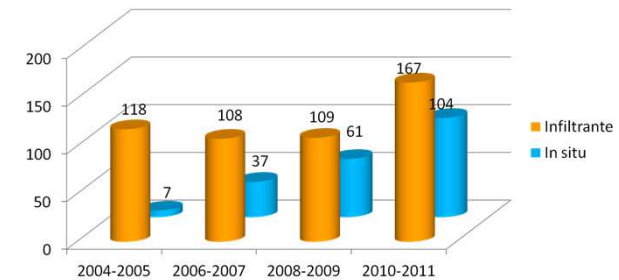
Il melanoma è un tumore che normalmente colpisce il soggetto adulto. Solo lo 0,4% dei melanomi insorge entro la pubertà mentre nel 2% dei casi si manifesta entro i 30 anni.

L'**incidenza** in giovane età è superiore nelle donne rispetto che agli uomini; dall'età di 50 anni si osserva un'**inversione** di tale andamento.

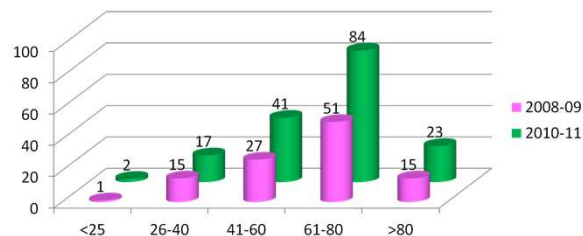
Per quanto riguarda la **mortalità** l'andamento è costante per tutte le fasce d'età infatti essa è **sempre superiore negli uomini** rispetto che nelle donne.

GLOBOCAN 2008 (IARC) - 11.8.2012

DIAGNOSI DI MELANOMA NELLA PROVINCIA DI TRIESTE



MELANOMI INFILTRANTI PER ETA' PROVINCIA DI TRIESTE



Fattori di rischio

I più importanti fattori di rischio del melanoma sono i seguenti:

- ✱ esposizione eccessiva alla luce ultravioletta
- ✱ storia familiare
- ✱ numerosi nevi benigni
- ✱ nevi atipici
- ✱ precedente melanoma
- ✱ fototipo
- ✱ immunosoppressione
- ✱ malattie genetiche

ESPOSIZIONE ECCESSIVA ALLA LUCE UV

Diversi studi sulla correlazione tra intensa esposizione al sole e **scottature durante l'infanzia e l'adolescenza** hanno mostrato un rischio più che doppio di sviluppare il tumore in presenza di scottature in giovane età. Numerosi studi epidemiologici hanno rilevato inoltre, una evidente correlazione fra esposizioni solari acute-intermittenti e rischio di melanoma. Questa correlazione è diametralmente opposta a quella esistente nei confronti dei tumori cutanei non melanoma che si associano maggiormente alle esposizioni croniche e continue.

Uno studio importante dell'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha evidenziato che l'esposizione alle **lampade abbronzanti**, se avviene in età inferiore ai 30 anni, aumenta il rischio di melanoma del 75%.

Ciò ha fatto sì che le **radiazioni UV**, nell'agosto 2009, siano state **inserite nella classe I dei cancerogeni**, quella di massima allerta, come il fumo di sigaretta.



www.iarc.fr (Biological effects of exposure to UV radiation relevant to carcinogenesis)

STORIA FAMILIARE

Una storia familiare di melanoma **aumenta il rischio di sviluppare tale tumore da 3 a 8 volte**. Circa il 10% di tutte le persone affette da melanoma hanno una storia familiare della malattia. L'aumento del rischio potrebbe essere dovuto ad uno stile di vita familiare condivisa di frequente esposizione al sole, la tendenza della famiglia ad avere la pelle chiara, o una combinazione di entrambi i fattori. Può anche essere dovuto a cambiamenti genetici ereditati (mutazioni) in una famiglia. Studi genetici hanno identificato un gene del melanoma familiare, **CDKN2**, sul cromosoma 9p21 che codifica una proteina di soppressione tumorale p16.16. Mutazioni di questo gene sono state documentate nel 30% di pazienti con melanoma familiare.

Abnormalities in the CDKN2 (p16INK4/MTS-1) gene in human melanoma cells: relevance to tumor growth and metastasis. Lian M, Xia S, Guzman M, Huang S, Rao FM.

NUMEROSI NEVI BENIGNI

Studi di epidemiologia hanno dimostrato che persone con numerosi nevi hanno una maggior incidenza di melanomi, infatti risulta che il **numero di casi di melanoma era doppio in individui con più di 50 nevi rispetto a persone con meno di 15**. 1 su 4 melanomi appare insorgere da una preesistente lesione nevica.



NEVI ATIPICI

La presenza di **multipli nevi atipici o displastici** è correlata ad un **elevato rischio di sviluppare un melanoma** (circa 7 volte superiore alla norma). Si ritiene che pazienti con sindrome del nevo displastico, storia familiare di nevi atipici e più membri familiari con melanoma hanno il 100% di possibilità di sviluppare un melanoma nella loro vita.

FOTOTIPO

Le **popolazioni più colpite sono quelle di origine caucasica** (razza bianca), in cui l'incidenza del melanoma è direttamente correlata al fototipo. I soggetti più a rischio sono infatti i "**rutili**", cioè soggetti con incarnato chiaro, capelli rossi o biondi, occhi chiari, facilità alle scottature solari, difficoltà ad abbronzarsi e tendenza alla formazione di lentiggini ed un numero elevato di nevi. Il melanoma è raro nelle persone di colore e gli altri con la pelle scura. Se si manifesta lo si riscontra per lo più sotto le unghie, sul palmo delle mani o piante dei piedi.



- I fototipi di pelle che vanno **dall'I al IV** appartengono alla **razza caucasica**.
- Il fototipo V appartiene alla **razza mongolica o del Medio Oriente Asiatico**.
- Il fototipo VI è tipico **razza negroide** dell'Africa e dell'America.

PRECEDENTE MELANOMA

Una persona con precedente storia di melanoma ha una maggiore probabilità di sviluppare in futuro nuovi melanomi in altre sedi; ciò accade in circa il **5-10% delle persone affette**.



IMMUNOSOPPRESSIONE

La diminuzione delle capacità difensive del nostro sistema immunitario aumentano in maniera significativa la possibilità di sviluppare un tumore maligno. Le cause di immunosoppressione sono svariate: farmacologiche (terapie antirigetto per il trapianto o per malattie autoimmuni), AIDS, cirrosi e molte altre malattie. **Pazienti con linfoma, leucemia o trapianti d'organo sono particolarmente a rischio di sviluppare un melanoma.**

MALATTIE GENETICHE

Persone affette da **xeroderma pigmentoso** hanno un rischio circa 2.000 volte superiore, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare un melanoma prima dei 20 anni. Tali pazienti hanno anche una probabilità 10.000 volte superiore di sviluppare tumori cutanei (carcinomi o basaliomi) rispetto alla popolazione generale. Ciò è dovuto ad un difetto genetico di riparazione del DNA per cui esiste una ampia possibilità che le radiazioni solari inducano una mutazione carcinogenica.



Lo **xeroderma pigmentoso** è una rara affezione ereditaria multisistemica a carattere autosomico recessivo, caratterizzata da fotosensibilità cutanea estrema alla luce ultravioletta.

Altre malattie con aumentata incidenza di melanomi sono il **retinoblastoma ereditario** (circa il 7 % di tali pazienti sviluppa melanomi) e la **Li-Fraumeni syndrome**, **neurofibromatosi**, **mutazioni nel CDKN2A** e nel **CKD4** spiegano alcuni melanomi familiari.

DA LESIONE BENIGNA A MELANOMA

Il MELANOMA

può insorgere

60%

Ex novo su cute clinicamente normale

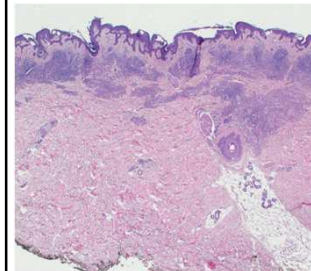
40%

Su nevi preesistenti

NEVI

Un **nevo**, dalla parola latina *naevus*, è una neoformazione benigna della cute che origina dal melanocita, ossia dalla cellula deputata alla produzione della melanina.

La maggior parte di noi presenta un certo numero di nevi sulla superficie cutanea, comparsi per lo più nell'infanzia/adolescenza. Nevi melanocitici possono tuttavia essere riscontrati già alla nascita, **NEVI CONGENITI**, o comparire nell'età adulta, **NEVI ACQUISITI**.



Caratteristiche istologiche NEVO CONGENITO:

- spesso ipercheratosi, acantosi e papillomatosi.
- tendono ad estendersi molto più in profondità dei nevi acquisiti, e talvolta estendersi al grasso sottocutaneo lungo la setti fibrosi.
- infiltrato melanocitario diffuso, con meno tendenza a nidi rispetto i nevi acquisiti
- coinvolgimento perineurale comune, non deve essere considerata una caratteristica di malignità, se sono presenti le caratteristiche tipiche di un nevo congenito.
- Pigmentazione tende ad essere più pronunciata negli aspetti superiori del nevo.
- mitosi occasionali possono essere visti nel derma papillare.

PROCESSO EVOLUTIVO DELLE LESIONI BENIGNE

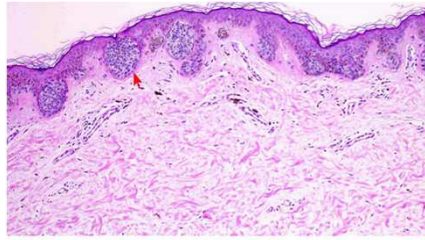
Oggi si può convenire che il melanoma maligno metastatizzante è lo stadio finale di uno spettro evolutivo continuo.

A seguito dell'aumento del numero dei melanociti dello strato basale, senza la formazione di aggregati di cellule, si ha la **LENTIGGINE**.

L'aggregazione in nidi dei melanociti lungo la giunzione dermoepidermica caratterizza il **NEVO GIUNZIONALE**. Istologicamente si tratta di una neoplasia benigna con aumento del numero dei melanociti giunzionali.

Questi formano delle masserelle tondeggianti (dette anche teche) che si distribuiscono regolarmente lungo l'epidermide conferendogli un tipico aspetto di "lampadine appese al soffitto".

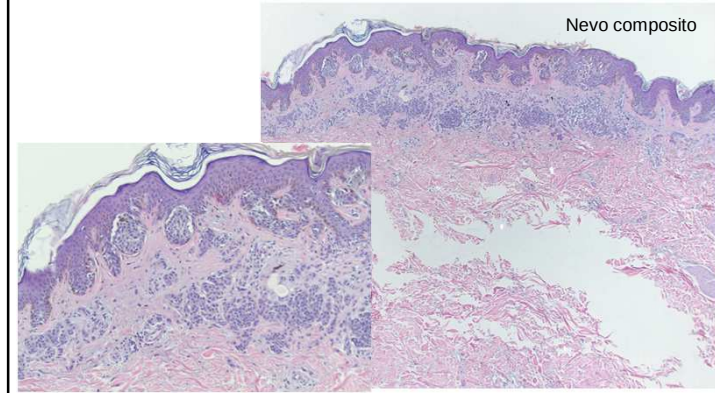
L'elemento diagnostico fondamentale è la regolarità della distribuzione delle cellule e delle teche lungo la giunzione dermoepidermica.



“nests” that are junctional (only in epidermis)

Le teche giunzionali si fanno man mano più grandi e scendono nel derma papillare dove sono sempre presenti melanociti in unità singole o in filiere. Approfondendosi nel derma le cellule nevice si fanno sempre più piccole, di taglia linfocitosimile, per un processo detto di **maturazione**.

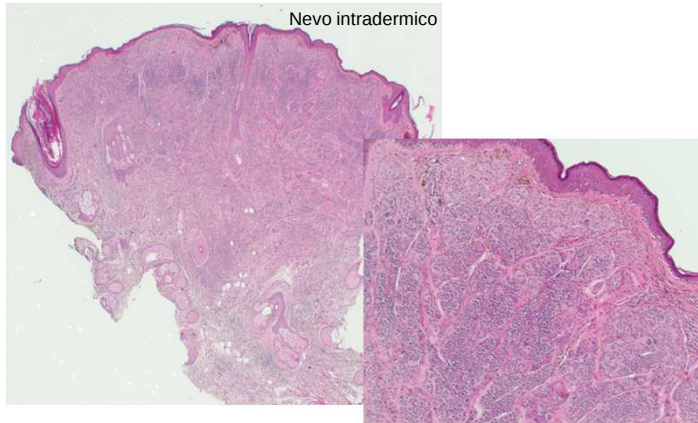
Fintanto che i melanociti sono reperibili sia nell'epidermide che nel derma si parla di **NEVO COMPOSITO**, nel momento in cui tutte le cellule melanocitarie sono contenute in toto nel derma si ha il **NEVO INTRADERMICO**.



Nevo composito

Nel nevo intradermico i melanociti, spesso iperplastici e ipercromici, sono sempre aggregati in teche, ma in profondità l'organizzazione è prevalentemente in masse solide o lunghe filiere. Le mitosi sono scarsissime.

La completa regressione delle cellule nevice, quasi costante dopo i 60 anni, prevede la progressiva scomparsa di queste e la loro sostituzione con collagene denso o con adipociti.



Nevo intradermico

NEVI BENIGNI PARTICOLARI

• Nevo di Spitz



• Nevo di Reed



• Nevo Blu



NEVO DI SPITZ

Il nevo di Spitz è una **lesione melanocitica benigna** composta da **grandi melanociti con ampio citoplasma rotondeggianti e/o fusati** (nevo a cellule epitelioidi e fusate).

A causa del suo atipico aspetto istologico, fino al 1948, questa lesione **veniva confusa col melanoma**. Il merito di averne individuato la diversità va alla patologa americana, **SOPHIE SPITZ**, che si accorse come le **lesioni melanocitarie atipiche dei soggetti giovani**, tra cui bambini, **avevano un decorso benigno**, contrariamente ai melanomi dell'adulto.

Dall'iniziale termine di "melanoma giovanile benigno" oggi si è passati al termine "Nevo di Spitz".

Naturalmente, l'individuazione di una lesione benigna, ma istologicamente atipica e quindi simulatrice del melanoma (maligno), ha reso **più difficile la diagnostica delle lesioni melanocitiche**. Ha mostrato infatti che **classici elementi associati alla malignità, come l'atipia nucleare, potevano in realtà essere presenti in lesioni innocue**. Per di più l'**infiltrazione del derma**, elemento fondamentale per stabilire la malignità delle lesioni epiteliali, **non può essere utilizzato nelle lesioni melanocitiche** perché le cellule nevice comunemente scendono nel derma senza che questo fenomeno denoti un comportamento maligno.

Il NEVO DI SPITZ DUNQUE È UN CLASSICO SIMULATORE DEL MELANOMA, CHE PUÒ INGANNARE ANCHE OSSERVATORI ESPERTI.

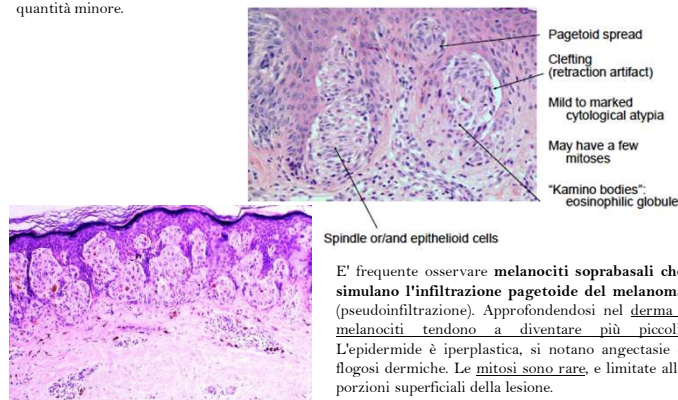
Il **PROBLEMA DIAGNOSTICO** è ulteriormente complicato dal fatto che **anche il melanoma a sua volta può simulare il nevo di Spitz** (melanoma spitzoide).

Il nevo di Spitz si osserva **dalla nascita fino all'età adulta**, insorge frequentemente nell'infanzia fino ai 30 anni e si localizza principalmente al viso. La lesione in un primo tempo cresce piuttosto rapidamente, ma poi la crescita si arresta e diventa stabile. Generalmente è di **dimensioni inferiori ad 1 cm, simmetrica, ben circoscritta, uniformemente pigmentata**.



La **DERMOSCOPIA** mette in evidenza una zona periferica più intensamente pigmentata dove sono presenti pseudopodi regolarmente distribuiti su tutto il margine della lesione.

ISTOLOGICAMENTE è composta da grandi melanociti epitelioidi e fusati, con nuclei grandi, spesso atipici. I melanociti epidermici sono spesso organizzati in nidi ben delimitati da fessure chiare semilunari. Le cellule fusate spesso hanno un orientamento verticale, le cellule singole sono in quantità minore.



E' frequente osservare **melanociti soprabasali che simulano l'infiltrazione pagetoide del melanoma** (pseudoinfiltrazione). Approfondendosi nel **derma i melanociti tendono a diventare più piccoli**. L'epidermide è iperplastica, si notano angectasie e flogosi dermiche. Le **mitosi sono rare**, e limitate alle porzioni superficiali della lesione.

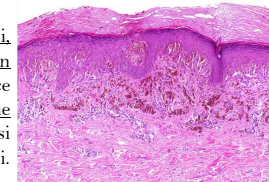
NEVO DI REED



Il **Nevo di Reed** (nevo fusocellulare pigmentato) si presenta clinicamente come una **lesione maculopapulosa di piccole dimensioni, circoscritte e simmetriche, intensamente pigmentate di colorito marrone o nerastro, che compaiono preferibilmente nelle estremità inferiori di giovani adulti**. Esso viene considerato da alcuni autori una particolare **variante del nevo di Spitz** anche se il quadro istologico è nettamente differente.

All'**esame dermoscopico** il nevo di Reed presenta una parte centrale intensamente pigmentata e strie radiali alla periferia che conferiscono alla lesione un **"aspetto a stella che scoppia"**.

Microscopicamente i nevociti sono fusiformi, **iperpigmentati, disposti in nidi giunzionali e in fasci spessi nel derma papillare**. La lesione cresce espandendo il derma papillare e la **delimitazione tra lesione ed epidermide si fa confusa** perciò si possono trovare nidi nevocitari intraepidermici.



NEVO BLU

I nevi blu sono considerati **lesioni congenite**, anche se nella maggioranza dei casi non sono clinicamente visibili alla nascita.

Si presentano come **lesioni papulose**, lievemente rilevate, a superficie liscia e di colorito blu-nerastro.

I nevi blu mostrano comunemente caratteri clinici e dermatoscopici peculiari che permettono quindi di giungere ad una diagnosi certa con un grado elevato di sicurezza. Importante è l'aspetto dermatoscopico per l'**assenza di reticolo pigmentato** e per la **presenza di una pigmentazione blu grigiastra omogenea su tutta la lesione**.



In rari casi però, i nevi blu, soprattutto quando nodulari, possono costituire simulatori sia clinici che dermatoscopici del melanoma. Più importanti dei casi falsamente positivi (diagnosi erronea di melanoma) sono tuttavia i casi di melanoma che non vengono escissi poiché diagnosticati clinicamente come nevi blu (falsi negativi).

Ciascuno dei nevi precedentemente citati può subire un'evoluzione verso la malignità, infatti è importante che il paziente si accorga delle modificazioni cliniche a cui il nevo può andare incontro. Tali modificazioni sono state da tempo codificate dalla ormai ben nota regola dell'**ABCDE**.

ⓐ **ASIMMETRIA** : I melanomi sono di solito asimmetrici, con metà della macchia cutanea più grande dell'altra.

ⓑ **BORDI** : I bordi del melanoma sono irregolari a carta geografica, al contrario di quelli dei nevi.

ⓒ **COLORE** : Spesso il melanoma è policromo ovvero presenta colori diversi come nero, bruno, rosso e rosa.

ⓓ **DIMENSIONE** : Una lesione cutanea sospetta, di diametro superiore ai 6 millimetri deve essere verificata da uno specialista.

ⓔ **EVOLUZIONE-EMORRAGIA** : La lesione cutanea che tende a modificare la propria forma, colore e superficie e sanguinare spontaneamente è da ritenersi sospetta e da verificare.

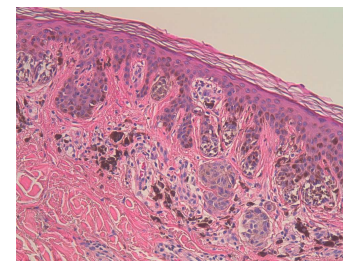
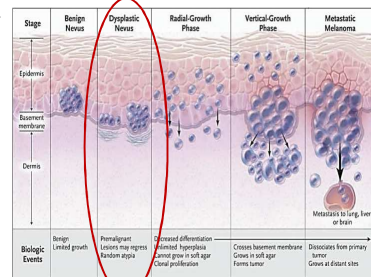


DA NEVO DISPLASTICO...

Istologicamente questa trasformazione displastica è apprezzabile sottoforma di ATIPIA CITOLOGICA MELANOCITARIA, ATIPIA ARCHITETTURALE e REAZIONE MESENCHIMALE.

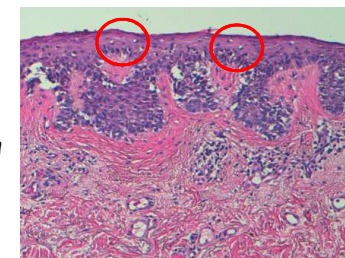
L'**atipia citologica** si osserva per lo più a livello della **giunzione dermoepidermica**; quella **architetturale** si riferisce all'**irregolarità delle creste epidermiche** a volte fuse tra loro e alla distribuzione irregolare dei melanociti iperplastici in unità isolate o in gruppi di diverse dimensioni situati in modo disordinato a diversi livelli epidermici.

Infine la **reazione mesenchimale** rappresenta una **risposta immuno-infiammatoria** nel derma papillare con neoformazione vascolare, infiltrazione linfocitaria e con una caratteristica fibrosi multilamellare o compatta che borda le creste dove si ha atipia architetturale e citologica.



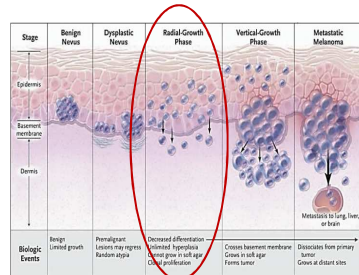
NEVO
DISPLASTICO

MELANOMA
IN SITU



...A MELANOMA IN SITU...

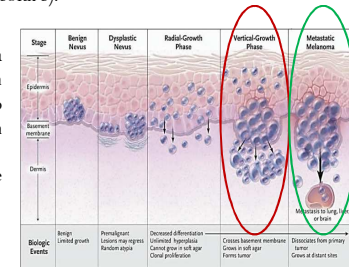
Lo stadio successivo al nevo displastico è il melanoma in situ, il quale si differenzia dal precedente per il fatto che le cellule atipiche colonizzano estesamente l'epidermide risalendo oltre la giunzione dermo-epidermica sino allo strato corneo. Successivamente il melanoma si sviluppa orizzontalmente all'interno dello strato epidermico e degli strati dermici superficiali in una fase detta di **CRESCITA RADIALE**. Questa è la tappa evolutiva del melanoma in cui la reazione immunoinfiammatoria è più intensa, ma le **cellule sono incapaci di metastatizzare**.



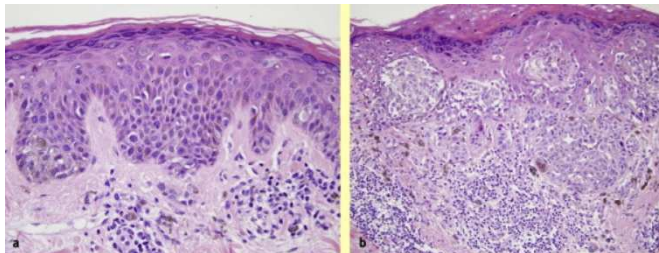
...A MELANOMA INVASIVO

Con il passare del tempo, il modello di crescita assume un **CARATTERE VERTICALE** ed il tumore inizia ad estendersi negli strati dermici più profondi trasformandosi in **MELANOMA INVASIVO**. Le cellule non mostrano più la tendenza alla maturazione (ovvero non divengono sempre più piccole man mano che si approfondano verso il derma reticolare).

Questa fase di crescita si rivela clinicamente con la comparsa di un **nodulo sferoidale** e si associa allo sviluppo di un clone cellulare con **CAPACITÀ METASTATIZZANTE**; usualmente l'angiogenesi si rende manifesta.



Da CRESCITA RADIALE a CRESCITA VERTICALE



ISTOTIPI

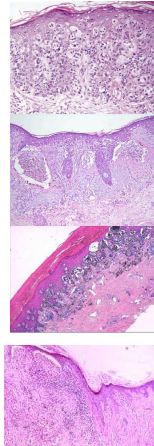
In base alla presenza o all'assenza della **crescita radiale**, possiamo distinguere 4 tipi principali di melanoma.

In **presenza** della fase di crescita radiale:

- **MELANOMA A DIFFUSIONE SUPERFICIALE 67%;**
- **MELANOMA SU LENTIGO MALIGNA 9%;**
- **MELANOMA LENTIGGINOSO ACRALE 4%.**

In **assenza** della fase di crescita radiale:

- **MELANOMA NODULARE 20%.**



MELANOMA A DIFFUSIONE SUPERFICIALE



Il melanoma a diffusione superficiale rappresenta circa i **2/3 di tutti i melanomi**. Di norma non dà sintomi e inizialmente è molto più piccolo del melanoma in situ. Si presenta soprattutto sul **tronco** negli uomini e sulle **gambe** nelle donne di **età compresa tra i 30 e 50 anni**. Può comparire anche nei giovani soprattutto in aree corporee esposte in modo intermittente alla luce solare.

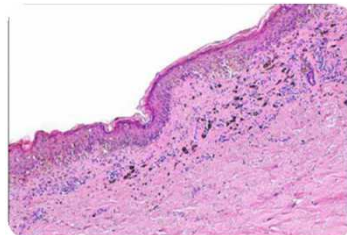
Frequentemente in tale melanoma si documentano mutazioni del gene BRAF sul cromosoma 7q34 e spesso delezioni sul cromosoma 9 includenti il gene CDKN2A.

La lesione alla **dermoscopia** si presenta come una **placca con bordi sollevati e induriti** che inizialmente ha un **pattern a rete nettamente alterato** con possibili strie ramificate periferiche, poi **aree di pigmentazione diffusa irregolare**, pseudopodi, strie radiali e foci di depigmentazione irregolari. Infine una marcata **destrutturazione della rete** e **aree grigio-blu o biancastre con possibile pattern vascolare atipico**.

Talora il tumore assume un aspetto polipoido, esofitico, con eventuale ulcerazione epidermica.

Istologicamente la lesione è **grande e asimmetrica**. La componente invasiva è composta da melanociti atipici rotondi epitelioidi, fusati o nevocitosimili, che invadono il derma e l'ipoderma. Nelle forme invasive iniziali i melanociti atipici invadono il derma papillare in nidi o in formazioni alveolari discrete; in seguito tendono a riempire tutto il derma papillare e più tardivamente infiltrano il derma reticolare. Il tratto di epidermide interessato in genere è esteso.

La **melanina** è contenuta nel tumore in **quantità variabile**, sia nelle zone superficiali che profonde, e può anche mancare (forme acromiche). Alla base del tumore e al di sotto della componente in situ è presente un **denso infiltrato linfoistiocitico a banda**. A volte zonalmente la proliferazione melanocitica scompare, persistendo solo la banda flogistica sottostante con melanofagi, vasi e fibrosi (regressione).



MELANOMA SU LENTIGO MALIGNA

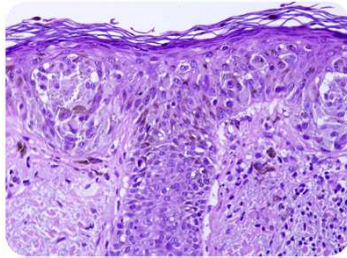


Il melanoma su lentigo maligna comprende circa il **9% dei melanomi** e si sviluppa nel contesto di una lentigo maligna dopo 10-15 anni dalla sua comparsa. E' situata soprattutto sul **capo e sul collo delle persone anziane**, ha una **crescita lenta e una prognosi relativamente favorevole**. Essa rappresenta il prototipo di melanoma associato al **danno cumulativo del DNA conseguente all'esposizione solare cronica**. Non dà sintomi ed è confinata nell'epidermide, ma dopo un periodo variabile, **circa un terzo dei melanomi in situ tende a invadere il derma**.

Questo melanoma alla **dermoscopia** si presenta come una **macchia estesa da 2 a 6 cm**, piatta, bruno-nera, irregolarmente pigmentata (con chiazze più scure o più chiare nel fondo), con una o più noduli rilevati.

Essa a seconda della progressione neoplastica è caratterizzata da **aspetti morfologici differenti**. L'aspetto precoce è costituito dalla comparsa di punti grigio-blu che si aggregano in strutture granulari anulari, poi diventano evidenti strutture romboidali brune con globuli bizzarri e più tardi compaiono aree di pigmentazione omogenea grigiastria che diventeranno aree biancastre simil-cicatriziali.

Istologicamente il nucleo centrale della lesione, asimmetrica, è formato da **melanociti atipici**, perlopiù fusati, raggruppati in nidi o isolati, talvolta multinucleati che infiltrano il derma o talora anche l'ipoderma. Le **cellule mostrano spiccato polimorfismo** e anisodimensionalità e formano fasci irregolarmente intersecati.



Il contenuto di melanina è variabile. Lateralmente l'epidermide, ipotrofica e appiattita, mostra un aumento numerico di melanociti atipici, spesso fusati, singolarmente disposti lungo la giunzione dermo-epidermica e nello strato basale dei follicoli piliferi. E' raro che i melanociti formino piccoli nidi nello strato basale, talora essi si osservano negli strati superiori. Il **derma superficiale mostra elastosi solare, melanofagi, e un denso infiltrato linfocitico a banda.**

MELANOMA LENTIGGINOSO ACRALE



Il melanoma acrale lentiginoso è **meno** comune nei soggetti di razza bianca (2-8%) e la sua **frequenza** nelle **popolazioni africane, afro-americane e asiatiche** è sicuramente **più alta** (30-70%). Ha caratteristiche simili a quelle del melanoma in situ ma si presenta nella **zona palmare, plantare** (soprattutto tallone) e **subungueale** (presente sottoforma di noduli bruno-neri talvolta ulcerati).

La forma subungueale inizialmente si manifesta come una variazione di colore della lamina ungueale o come una banda pigmentata longitudinale, difficilmente distinguibile da quella associata a un nevo melanocitico del letto ungueale.

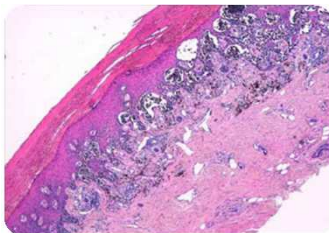


La presenza del **segno di Hutchinson**, pigmentazione subungueale irregolare che parte dalla matrice, è di grande aiuto diagnostico.

Alla **dermoscopia** questa lesione è rappresentata da una **macchia estesa, marrone-nera, irregolarmente pigmentata**, senza più rapporti precisi, paralleli o perpendicolari con i solchi cutanei, con zone grigie per lo spessore dello strato corneo o biancastre per aree di regressione, a **contorno irregolare**.

Istologicamente la lesione, grande e asimmetrica, è costituita da un **pattern lentiginoso di melanociti atipici dendritici o epitelioidi**, che aggregati in nidi o isolati infiltrano il derma e talora anche l'ipoderma.

Le cellule, anche epitelioidi o nevocito-simili, contengono talora melanina in fini granuli. Le **melanina** è perciò contenuta nel tumore **in quantità variabile** sia nelle zone superficiali che profonde; nel caso in cui manchi ho delle **forme acromiche**.



Alla base del tumore si può osservare un **infiltrato linfocitico**, frequente la **desmoplasia, assente l'elastosi solare**. Lateralmente l'epidermide mostra un aumentato numero di melanociti atipici, grandi, rotondi, pagetoidi, fusati o dendritici, perlopiù singolarmente disposti lungo la giunzione dermo-epidermica, ma anche negli strati superiori, compreso il corneo che risulta molto ispessito.

MELANOMA NODULARE



Il melanoma nodulare è il sottotipo di **melanoma più aggressivo** e si presenta solitamente come un **nodulo pigmentato** a rapida crescita che **sanguina** e si **ulcera facilmente**. Questa lesione può insorgere **in tutto il corpo, soprattutto in aree esposte in modo intermittente alla luce solare** (gambe, tronco, capo, collo).

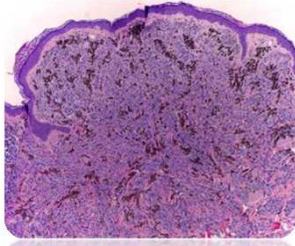
In tutto il mondo il melanoma nodulare è al secondo posto nelle popolazioni di razza bianca e compare in età più avanzata, sui 70 anni, rispetto a quello a diffusione superficiale.

La percentuale di casi familiari varia dal 6 al 14% e delle analisi recenti con CGH hanno dimostrato **notevoli differenze nelle mutazioni genetiche nelle forme insorte in sede esposta al sole rispetto a quelle in altre aree anatomiche**.

Esso **non** è caratterizzato dalla **fase di evoluzione radiale**, ma **si presenta dall'inizio con crescita verticale e spesso con metastasi alla diagnosi** in quanto non da sintomi.

Alla **dermoscopia** si manifesta sotto forma di papule scure o di placche di colore nero, bluastro o roseo, talora è polipoidi e/o ulcerato. Ci sono anche delle **forme amelanotiche**, **difficili da diagnosticare**, nelle quali è possibile riscontrare un pattern vascolare caratterizzato da teleangectasie a forcina distribuite disordinatamente.

Istologicamente non ha un'adiacente componente intraepidermica di melanociti atipici, sebbene ci sia sempre un'invasione epidermica degli stessi sopra la massa dermica. L'**epidermide** può essere **atrofica o ulcerata**. La **componente dermica** risulta costituita da **melanociti epitelioidi rotondi od ovali**, ma può essere variabile come negli altri melanomi e il pattern di proliferazione è più spesso di tipo invasivo. La popolazione cellulare appare monomorfa, ma l'osservazione a maggior ingrandimento rivela pleiomorfismo nucleare, ipercromatismo, nucleoli prominenti e mitosi a tutti i livelli.



Alla base del tumore o tra le cellule neoplastiche si può osservare inoltre un **infiltrato linfocitico**. Lateralmente alla componente invasiva si osserva l'epidermide indenne da proliferazione melanocitica atipica o coinvolta solo per un breve tratto, non superiore a tre creste interpapillari.

MELANOMA AMELANOTICO



Il termine clinico "melanoma amelanotico" è utilizzato per indicare ogni tipo di melanoma che **manchi di pigmentazione**.

Il melanoma amelanotico non è sempre facile diagnosticarlo attraverso la tradizionale **analisi di pattern**.

Il melanoma amelanotico può essere confuso con ulcerazioni diabetiche quanto presente a livello del piede oppure con comuni verruche, rinofima ed eczema. Questa particolare tipologia di lesione ammonta al **2% di tutti i melanomi**.

Gli aspetti predittivi del melanoma includono la presenza di un **velo bianco-bluastro**, depigmentazione tipo ferita, numerosi punti grigio-blu, depigmentazione dai bordi irregolari, e punti o globuli marroni distribuiti irregolarmente.

Al contrario, la presenza di un numero superiore a 3 di cisti tipo milia (piccole cisti benigne contenenti cheratina), è predittiva di una lesione di tipo non melanoma.

La mancata diagnosi di questa neoplasia comporta spesso una ritardata biopsia ed un trattamento inappropriato.

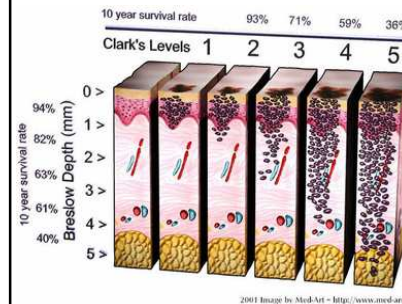
Il **volto e il piede** rappresentano le sedi anatomiche in cui la diagnosi di questo tipo di melanoma viene maggiormente sottostimata.

CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

I due maggiori sistemi classificativi che riguardano il melanoma della pelle sono:

Il sistema secondo **CLARK** definisce cinque livelli di invasione anatomica della cute.

INDICE DI CLARK	
Livello I di Clark	Epidermide
Livello II di Clark	Derma superficiale
Livello III di Clark	Derma profondo
Livello IV di Clark	Derma reticolare
Livello V di Clark	Ipoderma



L'indice secondo **BRESLOW** si basa sull'effettivo spessore del melanoma maligno misurando l'effettiva profondità (in millimetri) dallo strato granuloso della cute fino al punto di massima infiltrazione.

In caso di ulcerazione, la misurazione deve partire dal letto dell'ulcera stessa.

Nel 2009, la **UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro)** ha approvato l'ultimo tentativo di classificare e stadare il melanoma della pelle: la classificazione **TNM**

Tumore primitivo (T)		Metastasi a distanza	
T1	Tumore minore o uguale a 1.0 mm in spessore	A: Senza ulcerazione e livello di Clark II / III B: Con ulcerazione o livello di Clark IV / V	M1a Metastasi a distanza cutanee, sottocutanee o linfonodali LDH = Normale
T2	Tumore 1.01-2.0 mm in spessore	A: Senza ulcerazione B: Con ulcerazione	M1b Metastasi polmonari LDH = Normale
T3	Tumore 2.01-4.00 mm in spessore	A: Senza ulcerazione B: Con ulcerazione	M1c Metastasi viscerali Qualsiasi metastasi a distanza LDH = Elevata
T4	Tumore >4.00 mm in spessore	A: Senza ulcerazione B: Con ulcerazione	
Linfonodi regionali (N)			
N1	1 linfonodo	A: Micrometastasi B: Macrometastasi	
N2	2-3 linfonodi	A: Micrometastasi B: Macrometastasi C: metastasi in-transit/satellite(s) senza linfonodi metastatici	
N3	4 o più linfonodi oppure linfonodi regionali metastatici conglobati o metastasi satellite(i) o in-transit con metastasi nei linfonodi regionali		

METASTASI

Un melanoma lasciato alla sua evoluzione naturale tende a crescere irregolarmente, a ulcerarsi, talvolta a regredire spontaneamente e, soprattutto, a metastatizzare.

La maggior parte delle metastasi si realizza nell'arco di pochi anni dall'intervento di asportazione del tumore primitivo, ma sono possibili anche delle lesioni più tardive che insorgono anche dopo 10 anni.

Le metastasi si realizzano per **via linfatica ed ematica** e possono essere suddivise in:

- **METASTASI SATELLITI E IN TRANSIT;**
- **METASTASI REGIONALI LINFONODALI;**
- **METASTASI A DISTANZA NEGLI ALTRI ORGANI, CUTE COMPRESA.**

METASTASI SATELLITI e IN TRANSIT



Le **metastasi satelliti** sono presenti sulla cute e nel sottocute entro 5 cm di distanza dalla lesione primitiva. Generalmente sono costituite da papule cupoliformi quasi sempre pigmentate, più raramente rosa o del colore della cute normale.

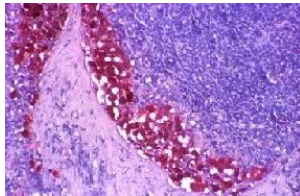
Le **metastasi in transit** sono anch'esse presenti sulla cute e nel sottocute, ma sono localizzate **tra la lesione primitiva e la prima stazione linfonodale di drenaggio**. Si presentano preferibilmente come noduli piuttosto duri, di varia dimensione, a volte visibili altre volte non sono palpabili.

Questi due tipi di metastasi sono **tipiche del melanoma** e possono essere molto numerose, a volte rimangono a lungo confinate nella stessa regione. Le metastasi satelliti e in-transit vengono riscontrate, rispettivamente, nel 2% e nel 3% dei pazienti e **raramente hanno spessore minore di 2 mm**. Ad esse può essere imputata la tendenza dei melanomi più spessi a recidivare localmente. Nella settima edizione del "Cancer Staging Manual" della AJCC, le metastasi satelliti intorno ad un melanoma primitivo e le metastasi in-transit sono state ricondotte ad un'unica entità e raggruppate nello stadio III.

METASTASI LINFONODALI

La comparsa di metastasi linfonodali è **un evento relativamente frequente e correlato allo spessore del tumore**. Circa il **40%** dei pazienti **con Breslow compreso tra 2 e 4 mm**, in particolar modo **quando è presente l'ulcerazione del tumore primitivo**, è a rischio di **sviluppare metastasi ai linfonodi locoregionali**. Solitamente si evidenziano per **l'ingrossamento dei linfonodi** che diventano qualche volta addirittura visibili e che, alla palpazione, risultano di consistenza dura. Le metastasi linfonodali sono, per lo più, intracapsulari; la presenza di una crescita extra-capsulare e, soprattutto, la **diffusione per via linfatica**, sono **fattori associati a una prognosi sfavorevole**. Spesso precedono le metastasi per via ematica.

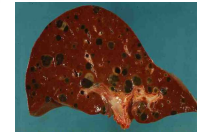
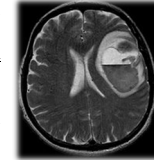
Al **momento della diagnosi**, allorché non c'è evidenza clinica, solo il **15-20%** presenta metastasi occulte.



La **tecnica del linfonodo sentinella** può contribuire a risolvere tale problematica eliminando di fatto una linfettomia d'elezione, che nell'80% circa dei pazienti si rivelerebbe un intervento non utile alla sopravvivenza del paziente, e non privo di complicanze e sequele funzionali.

METASTASI A DISTANZA

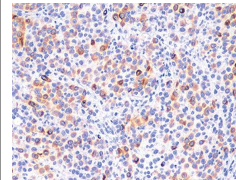
Contrariamente al modello usuale osservato nei tumori epiteliali (metastasi in fegato e polmone), la disseminazione delle metastasi per via ematica ha luogo con relativa frequenza in sede cerebrale, nel tratto intestinale e nelle aree cutanee e sottocutanee extraregionali. La diffusione sistemica del tumore avviene nel **20% dei pazienti** ad un certo punto durante il corso della malattia.



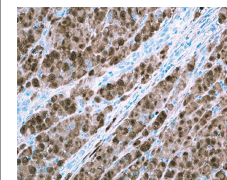
Le metastasi cerebrali ed epatiche costituiscono una frequente causa di morte. Le metastasi con sede primitiva ignota (generalmente nei linfonodi) sono riscontrate nel 2.6-5% dei pazienti con melanoma.

In termini statistici gli organi maggiormente interessati sono: **cute, sottocute e linfonodi** (42-58%); **polmoni** (18-36%); **fegato** (14-36%); **cervello** (12-20%); **ossa** (10-18%).

IMMUNOISTOCHEMICA



Colorazione per HMB-45 in melanoma maligno.



Colorazione per proteina S-100 in melanoma

HMB-45 (Human Melanoma Black): anticorpo monoclonale che **riconosce un antigene intracitoplasmatico** all'interno delle cellule melanomatoze. Reagisce con tumori melanocitici ma non con altri tipi di tumori (specifico e sensibile), fanno eccezione alcuni tumori che mostrano segni di melanogenesi come schwannoma pigmentato e sarcoma a cellule chiare o tumori associati a sclerosi tuberosa complessa come l'angiomiolipoma e la linfangioleiomiomatosi.

PROTEINA S100: appartiene alla famiglia delle "calcium binding proteins" tipo calmodulina, calretinina e troponina C.

Esistono almeno 21 tipi di proteine S100. Il nome S100 deriva dalla solubilità al 100% di queste in solfato d'ammonio a pH neutro.

Forma α/α : cellule muscolari striate

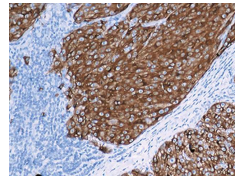
Forma α/β : elementi gliali, **melanociti**, condrociti e cellule degli annessi cutanei

Forma β/β : cellule della guaina mielinica ed istiociti.

Molto usata per la diagnosi di melanomi e Schwannomi

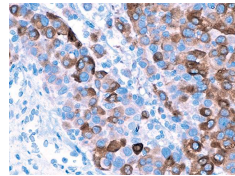
MART-1/ MELAN A: due nomi diversi conati da due gruppi di ricercatori che indipendentemente hanno scoperto il gene che codifica per questo antigene. Si tratta di una **proteina antigenica espressa sulla superficie dei melanociti**.

È specifico per la linea melanocitaria, lo si trova nella pelle normale, nella retina, e melanociti, ma non in altri tessuti normali. È quindi utile come marker di melanomi tenendo presente che si trova normalmente anche nei nevi benigni.



Colorazione per Mart1/Melan-a in melanoma

TIROSINASI: antigene presente nella membrana di melanosomi, è un **enzima chiave nella biosintesi di pigmenti di melanina**. Si tratta di un antigene di differenziazione melanocitaria e si esprime in melanociti normali e melanomi maligni.

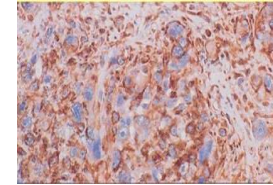


Colorazione per tirosinasi in melanoma

VIMENTINA: Filamento intermedio del citoscheletro con p.m. di 57 kDa, presente in tutte le cellule di origine mesenchimale, costituendone il marker di linea.

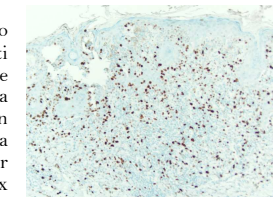
È reperibile anche in elementi linfocitari, nei neuroni ed in alcuni particolari tipi di cellule epiteliali normali.

L'anticorpo relativo marca tutte le neoplasie di derivazione mesenchimale.



Colorazione per vimentina in melanoma

Ki67/MIB 1: Antigene nucleare associato alla proliferazione cellulare. Reperibile in tutti gli elementi cellulari che si trovano in una fase del ciclo diversa da G0. Utile nella determinazione dell'indice proliferativo in tessuti normali e neoplastici. La conta si effettua individuando il numero di cellule positive per campo microscopico ad alto ingrandimento 10x (si valutano 10 campi).



Colorazione per Ki67 in melanoma

FATTORI PROGNOSTICI

Malgrado l'aumento di incidenza del melanoma la prognosi è nettamente migliorata negli ultimi 20 anni e ciò è dovuto ad una diagnosi precoce, infatti sempre più vengono asportati melanomi superficiali. Tra i fattori prognostici più importanti deve essere considerato:

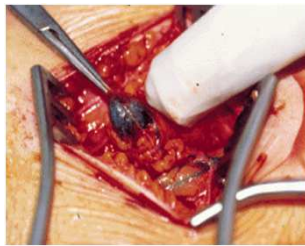
- ✳ **SPESSORE DEL MELANOMA:** l'indice di Breslow sembra più accurato rispetto a quello di Clark. Pazienti con melanomi di 1 mm di spessore hanno il 20 % di mortalità a 10 anni, mentre pazienti con tumori di spessore > di 4 mm hanno il 50 % di mortalità a 10 anni.
- ✳ **ULCERAZIONE:** la tendenza a metastatizzare di queste lesioni è elevata. La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi stadio I-II diminuisce dall' 80% al 55 % in presenza di ulcerazione e nello stadio III dal 53% al 12 %.
- ✳ **MITOSI:** è il numero di mitosi per millimetro quadrato; **maggiore è il numero di mitosi e peggiore è la prognosi**. Vari studi hanno dimostrato che a parità di spessore la prognosi è peggiore se le mitosi sono maggiori. Pazienti con più di 6 mitosi sembra che abbiano una mortalità relativa a 5 anni maggiore di 11.4 volte. Normalmente si distingue bassa attività mitotica= 1 mitosi/mm², moderata attività mitotica= 1-6 mitosi/mm²; alta attività mitotica = > di 6 mitosi/mm².

- ✱ **INFILTRAZIONE LINFOCITARIA:** alcuni studi hanno dimostrato che **maggiore è la risposta linfocitaria migliore è la prognosi.**
- ✱ **LINFONODO SENTINELLA:** la sopravvivenza a 10 anni crolla dal 50% in caso di 1 linfonodo sentinella positivo al 20 % se i linfonodi positivi sono 4. **Quindi il numero di linfonodi sentinella positivi è considerato un segno prognostico significativo.**
- ✱ **SESSO:** vari studi hanno dimostrato una **prognosi migliore nel sesso femminile.**
- ✱ **ETÀ:** negli **anziani** il melanoma ha una **prognosi peggiore** poiché spesso hanno melanomi spessi ed ulcerati. In uno studio su 17000 pazienti si è notato una riduzione della sopravvivenza a 5 e 10 anni per ogni 10 anni di incremento di età.
- ✱ **LOCALIZZAZIONE:** i melanomi degli **arti** hanno una **prognosi migliore** rispetto ai melanomi del tronco e del capo e collo. I **melanomi subungueali** hanno una prognosi peggiore rispetto agli arti. **Orecchio e collo** sono sedi collegate ad una **peggior prognosi.**

- ✱ **MUTAZIONE DEL GENE BRAF:** Il gene BRAF codifica per un enzima, la serina/treonina chinasi regolata da RAS, che media la crescita cellulare e la trasformazione maligna. La mutazione più comune è **V600E** che consiste in una sostituzione nucleotidica in posizione 1796 che comporta la presenza di un glutammato al posto della valina al residuo 600 della proteina. Il trascritto di RNA derivante si comporta da oncogene all'interno della cellula.
Nei pazienti con melanoma metastatico positivo alla mutazione del gene BRAF V600, il trattamento con **VEMURAFENIB** ha dimostrato di aumentare notevolmente la sopravvivenza globale e di ritardare la progressione della malattia rispetto a dacarbazina, attuale trattamento standard. Nei pazienti con melanoma BRAF V600E-positivo, l'utilizzo sperimentale del farmaco ha portato a una riduzione del 63% del rischio di decesso e a un prolungamento del 74% della sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento standard. Inoltre la molecola è risultata generalmente ben tollerata e i dati di sicurezza sono risultati in linea con quelli emersi negli studi precedenti sull'anti-BRAF.



BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA



Consiste nella ricerca del primo linfonodo drenante la regione cutanea interessata dal melanoma, che è quello che più precocemente diviene metastatico. La biopsia del linfonodo sentinella è resa possibile dalla **linfoscintigrafia preoperatoria**, un esame di medicina nucleare che utilizza un radioisotopo marcato con Tecnezio che viene iniettato attorno alla cicatrice della biopsia e trasportato attraverso i vasi linfatici ai linfonodi locali: una sonda gamma-counter intraoperatoria consente di localizzare i linfonodi in cui si è localizzato il radioisotopo.

Ci si avvale inoltre dell'iniezione attorno alla lesione di un colorante vitale che rende il linfonodo visibile ad occhio nudo dopo l'incisione cutanea. **Qualora il linfonodo sentinella risulti positivo all'esame istologico si pone l'indicazione alla asportazione di tutte le catene linfatiche della regione interessata dalla neoplasia.**

La terapia chirurgica delle metastasi a distanza va eseguita solo quando queste siano facilmente accessibili (cute e sottocute, apparato gastrointestinale), ma solo con lo scopo di allungare la vita del paziente e di alleviargli i sintomi (scopo palliativo).

Infine, per definire l'estensione anatomica della malattia, si dovranno eseguire una **radiografia del torace ed un'ecografia epatica** (per valutare eventuali metastasi). Ulteriori e più complessi esami, come la **TAC addominale e pelvica e cerebrale**, andranno eseguiti solo in presenza di un preciso dubbio clinico.



IMMUNOTERAPIA: è basata sul principio che il sistema immunitario dell'ospite è in grado di generare una risposta immunitaria contro le cellule tumorali. Viene utilizzata nel melanoma ad alto rischio metastatico o recidivante.

L'**interferone alfa 2-b** è approvato dall' FDA per la terapia del melanoma in stadio III con miglioramento dei tassi di sopravvivenza (un mese ad alte dosi per via endovenosa e quindi per via sottocutanea negli undici mesi successivi).

L'uso di **interleuchina 2** (approvato del FDA per il trattamento del melanoma stadio IV) può attivare naturalmente cellule immuni anti-melanoma (2 cicli ad alte dosi per via endovenosa) Altro farmaco utilizzato sono gli anticorpi **anti CTLA-4 (Ipilimumab)** che hanno dato il 17 % di risposte positive in pazienti con melanoma metastatico.



Ipilimumab: anticorpo monoclonale che ha il suo target in una molecola presente sui linfociti T detta CTLA-4 che blocca la risposta immunitaria dell'organismo nei confronti del melanoma.

RADIOTERAPIA: viene solitamente utilizzata nelle fasi avanzate della malattia al fine di alleviare il dolore o altri sintomi. Talvolta viene utilizzata per ridurre la massa tumorale o nel caso di metastasi ossee o cerebrali. Esistono vari schemi terapeutici che sono stabiliti da un radiologo od oncologo esperto in tale trattamento.

PREVENZIONE

Come abbiamo già detto l'insorgenza di un melanoma è favorita dall'eccessiva esposizione a raggi ultravioletti, per cui la miglior prevenzione è quella di **RIDURRE TALE ESPOSIZIONE**. E' importante non esporsi durante il periodo caldo nelle ore centrali della giornata (dalle 12 alle 16), inoltre si consiglia di esporsi le prime volte al sole cautamente utilizzando creme ad alto fattore di protezione (da 20 a 50+ in base al fototipo), queste dovrebbero essere sempre utilizzate dai lavoratori esposti cronicamente al sole (muratori, pescatori..)



Il paziente ogni 4 mesi dovrebbe controllare la pelle facendo un'**AUTOVALUTAZIONE** dei propri nevi, qualora la persona rilevasse un nevo di forma o colore irregolare si deve recare dal medico curante o meglio dal dermatologo

E' estremamente importante che i pazienti eseguano una visita dermatologica con **ESAME DERMATOSCOPICO**, poiché tale esame consente anche di analizzare con maggior dettaglio i nevi e di registrare le immagini dei nevi atipici in modo che sia possibile eseguire il follow up delle lesioni confrontando le immagini a distanza di tempo.



CASI CLINICI

1° CASO

MELANOMA IN SITU

Paziente di sesso maschile di 69 anni, in data 26-07-2012 esegue un intervento di asportazione di una neoformazione melanocitaria piana del pilastro ascellare anteriore.

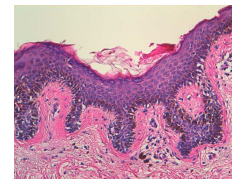
DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Losanga cutanea di cm 3.8x1.2x0.6 centrata da lesione piana pigmentata di cm 1.4x0.9.

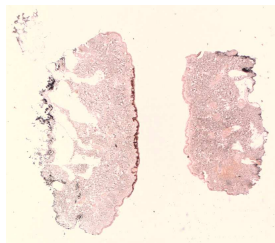


DESCRIZIONE MICROSCOPICA

Lesione melanocitaria atipica pigmentata che appare interpretabile come un melanoma intraepiteliale; coesistono infiltrato flogistico e pigmento melanofagico di tipo regressivo, sospetti per iniziali fenomeni di microinvasione di circa 0.45 mm.

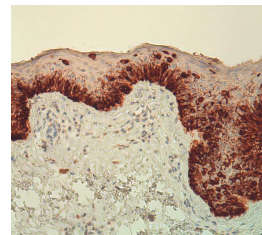


IHC: Melan-A

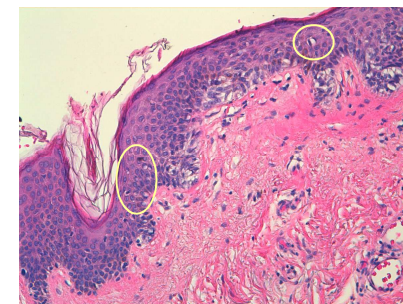


Consistente diffusione pagetoide lungo tutto l'arco lesionale e si notano radi elementi Melan-A positivi nell'infiltrato flogistico-melanofagico.

Colorazione per melan-A



Il melanoma in situ **non è sempre semplice da diagnosticare** poiché tale lesione può essere confusa con nevo di Clark "atipico", nevo di Spitz, nevo melanocitario persistente e nevo melanocitario combinato.



Un importante fattore che permette di stabilire se si tratti di melanoma o di un nevo displastico è costituito dalla **RISALITA DEI MELANOCITI** dalla giunzione dermo-epidermica verso la superficie.

2° CASO

MELANOMA INVASIVO

La paziente in data 8-3-2012, prima di sottoporsi all'amputazione dell'alluce, esegue delle **radiografie al torace e al piede sinistro per verificare l'eventuale presenza di metastasi**;

Nel torace non si riscontrano alterazioni pleuro-parenchimali in atto e il mediastino rientra nei limiti mentre il piede sinistro è risultato scarsamente valutabile a causa della presenza di una fasciatura, pertanto i clinici hanno ritenuto opportuno effettuare anche una **risonanza magnetica** eseguita il 12-3-2012.

Essa conferma la presenza di una **lesione polilobata, a cavolfiore** a livello della superficie dorsale della falange del I raggio che probabilmente coinvolge anche le strutture tendinee e in alcuni tratti la corticale ossea sul versante dorsale della falange distale.

Inoltre viene evidenziata sul versante plantare un'ulteriore lesione ovalare di minori dimensioni ma con le medesime caratteristiche della precedente.



Paziente di sesso femminile di 46 anni, si presenta in Pronto Soccorso il 24-11-2011 per **lesione sovrainfetta all'alluce del piede sinistro**.

In data 23-1-2012 la paziente si reca presso la Clinica Dermatologica a causa di una **neoformazione esofitica sanguinante** che aveva oramai occupato l'intero letto ungueale.

Qui le vengono asportate:

1. Parte della componente esofitica centrale.
2. Rimanente unghia, asportata per sintomatologia dolorosa della paziente.

I frammenti vengono inviati al laboratorio di Anatomia Patologica con indicazione di sospetto melanoma.

La descrizione microscopica delinea la presenza di una **lesione pigmentata epitelioidica atipica** con figure mitotiche (anche atipiche, fino a 6 x HPF) e necrosi. Il quadro istologico appare compatibile con un **FRAMMENTO DI MELANOMA PIGMENTATO** successivamente confermato dalla **positività** dei marker immunoistochimici **Melan.A, HMB-45 e S-100**.

Il 29-2-2012 la paziente si reca nuovamente in Pronto Soccorso a causa di un ulteriore sanguinamento della lesione

Il 16-3-2012 subisce un intervento di **DISARTICOLAZIONE DEL MELANOMA ALL'ALLUCE SINISTRO E LA BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA INGUINALE**.





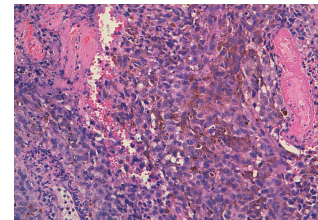
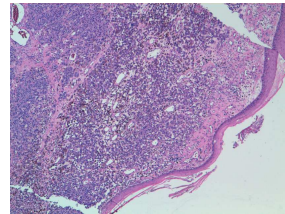
DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Neoformazione ulcero-crostosa, rilevata, che sostituisce interamente il letto ungueale e misura cm 2.4x 2.7.

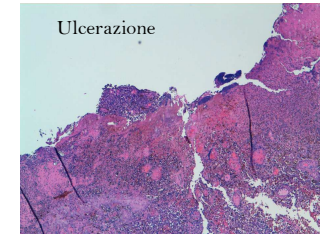
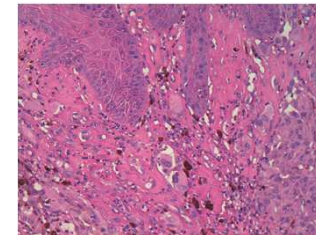
In sezione di taglio l'area neoplastiforme appare giungere sino al periostio senza invasione apparente del tessuto osseo.

DESCRIZIONE MICROSCOPICA

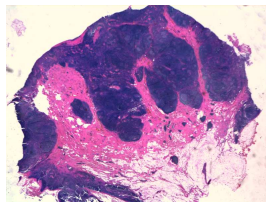
Melanoma ulcerato, a cellule epitelioidi, talora sintetizzante melanina, esteso nel derma a tutto spessore, con **infiltrazione della corticale ossea ed invasione** (seppur iniziale) **del midollo osseo** (confermate dalla positività IHC per la colorazione S-100). Elevato indice mitotico: 10mitosi/mm². Discreta reazione infiammatoria sia intra che peritumorale. Documentabili diffusi aspetti di invasione neurale. Non documentabile invasione vascolare.



Dettaglio melanociti secernenti melanina

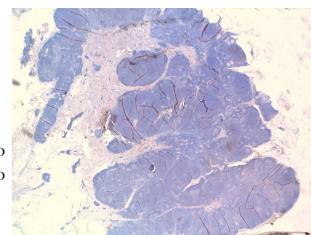


Ulcerazione



LINFONODO SENTINELLA

Libero da neoplasia

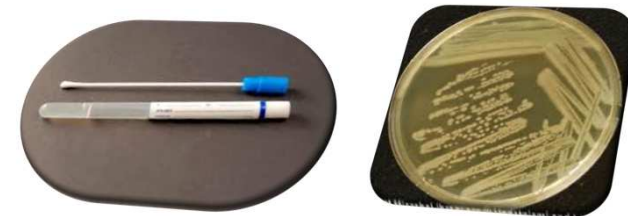


Colorazione per melan-A con esito negativo

STADIAZIONE

pT4b N0 (sn) secondo TNM (7° edizione 2009, sec Balch).
Stadio V di Clark
Indice di Breslow: 8.89mm

In data 26-3-2012 sulla ferita chirurgica viene effettuato un **TAMPONE** in quanto presentava arrossamento e secerneva siero.
La coltura è risultata positiva per *Pseudomonas Aeruginosa* e la paziente è stata trattata con antibiotico il quale l'ha portata a guarigione.



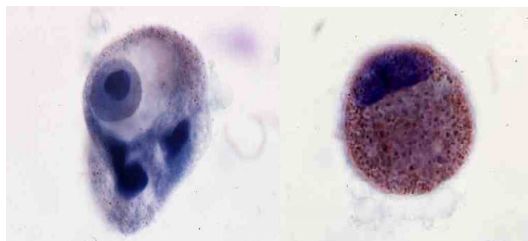
Dal 14-5-2012 al 18-5-2012 la paziente è stata ricoverata per sottoporsi alla **TERAPIA ADIUVANTE** con Interferon α ad alte dosi.

3° CASO

MELANOMA METASTATICO

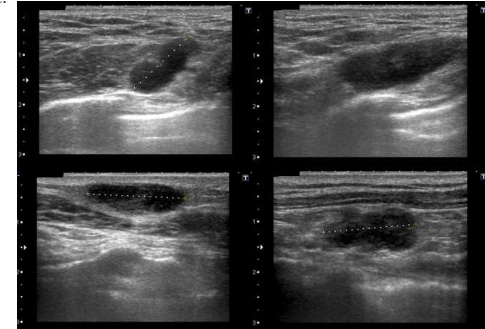
Il 23-8-2011 si sottopone a tale esame in cui si osservano **numerosissime cellule neoplastiche** dismetriche, con anisonucleosi moderata-severa, irregolare distribuzione cromatinica, nucleoli spesso evidenti e presenza di pigmento simil-melanico a livello citoplasmatico. Tali elementi sono prevalentemente isolati o disposti in piccoli aggregati.

IL QUADRO CITOLOGICO È SUGGERITIVO PER LA PRESENZA DI UN MELANOMA MALIGNO.



Paziente di sesso maschile di 75 anni, in data 19-08-2011, esegue **ecografia** della cute e del tessuto sottocutaneo per **sospetto linfonodo sottoascellare sinistro aumentato di volume**.

L'esame conferma la presenza di un linfonodo sottoascellare di dimensioni aumentate e inoltre il paziente fa rilevare una tumefazione a livello sottoclaveare sinistro pertanto viene **programmato un agoaspirato** ecoguidato per determinare la natura della lesione.

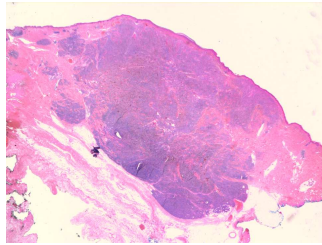


Il 14-9-2011 il paziente viene sottoposto **TC** dell'addome completo per sospetta metastasi ad altri organi.

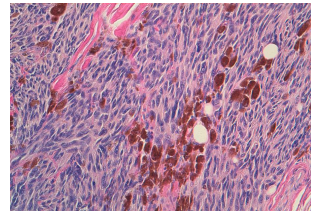
Si evidenziano **numerosissime lesioni solide** localizzate in corrispondenza del **peritoneo, del grasso mesenteriale, fegato, milza, pancreas, reni e surreni** nonché lungo il decorso dei **grossi vasi addominali**, in adiacenza al **cuore**, in corrispondenza dell' **angolo costo-vertebrale di sinistra**, nel contesto del **corpo vertebrale L1** e del **tessuto adiposo sottocutaneo addominale**.



Viene individuata una lesione sottocutanea in corrispondenza dell' ipocondrio destro che viene asportata in data 16-9-2011.



Neoplasia maligna pigmentata in sede dermo-ipodermica



Dettaglio melanina

■ **Radioterapia** sull'encefalo 24 Gy/4 fr bisettimanali dal 6-10-2011 al 17-10-2011.

Alla dimissione vengono programmate alcune prestazioni come gli esami ematici di routine, la visita oncologica e la scintigrafia ossea.

Il paziente giunge in Pronto Soccorso, su richiesta del Medico curante, per **astenia ingravescente e calo ponderale**. L'uomo viene pertanto **RICOVERATO DAL 28-9-2011 AL 17-10-2011**.

Durante il ricovero si sottopone a diversi esami:

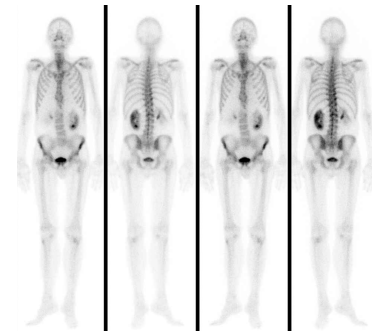
■ **Gli esami ematochimici** evidenziano una certa anemia, un globale innalzamento delle proteine sieriche nonché la positività per marker tumorali come CA-125 e ferritina.

■ **La TC del capo** mostra la presenza di diverse lesioni secondarie disseminate.



In data 2-11-2011 il paziente effettua la **scintigrafia total body**.

ESITO: moderata iperfissazione del tracciante osteotropo a livello del soma di L1 di dubbio significato in relazione alla lesione documentata alla TC. Moderato iperaccumulo del radiofarmaco a livello delle articolazioni scapolo-omerali, delle ginocchia e disomogenea distribuzione del tracciante in corrispondenza del rachide cervicale e medio-dorsale da attribuire ad osteoartropatia su base degenerativa. Si segnala marcata ritenzione di radiourina a livello del rene sx.



...da tale esame non si hanno più notizie del paziente che in data 25/11/2011 risulta deceduto.