

Il melanoma cutaneo (MM) rappresenta circa il 3-4 % di tutte le neoplasie maligne. La sua incidenza sta progressivamente aumentando in tutto il mondo, in particolare nella popolazione di razza caucasica, con un incremento annuo di circa il 5-8 %. In particolare, è stato osservato come tra il 1960 e la fine degli anni Ottanta del secolo scorso, l'incidenza del MM sia aumentata ad un ritmo del 37% l'anno.

In Italia, pur mancando registri di malattia, l'incidenza è stata stimata essere compresa tra 8 e 14 per 100.000/anno, con valori più elevati nelle regioni settentrionali. Per quel che concerne la mortalità, i dati stimati dal Reparto Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità evidenziano, stimati per l'anno 2002, 1482 decessi/anno, con un tasso grezzo di mortalità di 3 e 2 per 100.000/anno, rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

Numerosi studi condotti sono concordi nel sostenere che lo spessore del tumore secondo l'indice di Breslow ed il livello di Clark rappresentano il principale fattore di rischio nella diffusione metastatica e nella sopravvivenza. Si calcola che l'incidenza annua di recidiva sia del 5% per i pazienti con MM primitivo con spessore inferiore ad 1,5 mm e più del 30% per quelli con uno spessore superiore ai 4 mm. Il trattamento delle forme metastatiche presenta percentuali di successo molto basse (10-20%) ed è pertanto cruciale la diagnosi precoce (per spessori < 1 mm la sopravvivenza a 5 anni è del 97-98%).

In questi ultimi anni è aumentata la percentuale di diagnosi di melanomi sottili (< 1mm di spessore) ma è purtroppo rimasto costante il numero assoluto di melanomi spessi, con prognosi peggiore. Questo indica che le numerose campagne di informazione e di screening per la diagnosi precoce di questo tumore hanno raggiunto solo parzialmente il loro scopo. Molti fattori sono probabilmente coinvolti nella identificazione precoce di queste lesioni, od al contrario nel prolungamento dei tempi diagnostici. Alcuni sono correlati con l'educazione, il livello di attenzione e l'atteggiamento psicologico del paziente, altri con il tipo e la sede del tumore, ed infine con la competenza e la capacità diagnostiche del medico. Alcuni studi hanno provato a valutare questi fattori con però risultati contrastanti. La corretta identificazione di questi elementi è però cruciale per consentire una corretta educazione della popolazione ed una diagnosi precoce e rapida del MM cutaneo, permettendo una terapia efficace ed una buona prognosi. Inoltre, poiché anche da altri studi eseguiti in letteratura risulta che la maggioranza dei melanomi sono autodiagnosticati dal paziente stesso o dai suoi familiari, risulta cruciale

una educazione corretta della popolazione, individuando i gruppi di soggetti più a rischio.

FATTORI DI RISCHIO ENDOGENI

Fototipo. La correlazione tra rischio di MM ed alcune caratteristiche fenotipiche individuali è nota da tempo. Una analisi globale dei dati ottenuti da 10 studi caso-controllo sull'argomento, per un totale di oltre 3.000 casi di MM e quasi 4.000 controlli sani, offre la più precisa quantificazione dei rischi relativi per le principali caratteristiche di pigmentazione. In confronto ad individui con capelli neri o castano scuro, quelli con capelli castano chiaro, biondi, o rossi presentano RR del 50-100% più elevati. Il rischio più elevato negli individui con occhi azzurri rispetto a quelli con occhi marroni perde significatività, dopo aggiustamento per il colore dei capelli e la presenza di efelidi. Inoltre, una carnagione chiara è associata ad un rischio circa doppio anche dopo aggiustamento per il colore dei capelli e degli occhi. I rischi relativi sovramenzionati non variano sostanzialmente in relazione al tipo istologico del MM (diffusione superficiale, nodulare, o lentigo maligna). La presenza di numerose lentigo solari comporta invece aumenti di circa due volte del rischio di MM superficiale e nodulare e di cinque volte per la lentigo maligna. Tale aumento di rischio sembra largamente indipendente da pigmentazione e numero di nevi (vedi di seguito). L'associazione diretta tra numero di lentigo solari e MM tende ad essere più forte nei soggetti giovani che in quelli anziani.

Lesioni pigmentate melanocitarie. A parte l'età e la razza, il numero di nevi è il più importante fattore di rischio conosciuto per l'insorgenza del MM cutaneo. Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato un rapido aumento del rischio di MM cutaneo con il crescere del numero di nevi. In un recente studio condotto su oltre 700 pazienti con MM e 1.000 individui sani il rischio di MM cutaneo è apparso fortemente legato al numero sia di nevi piccoli (<5 mm) che di nevi superiori a 5 mm, ma non displastici e non a quello di nevi congeniti. La presenza di un nevo clinicamente atipico comporta un rischio relativo di oltre il doppio, mentre 10 o più di essi sembrano conferire un rischio 12 volte più elevato, dopo aggiustamento per caratteristiche fenotipiche e presenza di macchie solari e nevi non displastici.

FATTORI DI RISCHIO ESOGENI

Fotoesposizione. L'esposizione al sole è considerata la principale causa del MM cutaneo. Ne sono prova la distribuzione del MM a livello mondiale, gli andamenti globali e per sede

anatomica nel tempo nonché la recente dimostrazione, in melanomi, di lesioni del DNA specificamente indotte da radiazioni ultraviolette (UV). Tuttavia, la relazione tra sole e MM è assai complessa. Elwood and Jopson hanno condotto un'analisi globale dei risultati ottenuti in 29 studi caso-controllo, per un totale di quasi 7.000 casi di MM. Globalmente è stata evidenziata un'associazione positiva con l'esposizione intermittente al sole (con un aumento del 70% per la categoria massima di esposizione ricreazionale) e un'associazione negativa con l'esposizione al sole di tipo occupazionale. I rischi relativi derivanti da un'anamnesi positiva per ustioni solari sono significativi sia per quelle verificatesi nell'infanzia, che nell'adolescenza o a qualsiasi età. Dunque, la maggioranza dei dati finora raccolti sull'argomento indica che il MM è specificatamente correlato con un'esposizione al sole intermittente, di cui le ustioni solari rappresentano plausibilmente un buon indicatore. Tale associazione presenta notevoli analogie con quella suggerita per il carcinoma basocellulare cutaneo, ma non con quella identificata per il carcinoma spinocellulare, per il quale il fattore più importante è rappresentato dall'esposizione cronica totale al sole. Le modalità con cui l'esposizione intermittente al sole aumenta il rischio di MM non sono, ad oggi, univocamente chiare.

PREVENZIONE PRIMARIA: CAMPAGNE DI EDUCAZIONE SANITARIA

Il rischio di melanoma è particolarmente alto se l'eccessiva esposizione avviene in età giovanile: una corretta prevenzione primaria deve essere impostata fin dalla nascita. In una popolazione come la nostra formata da soggetti con fototipo 3 e 4 secondo Fitzpatrick (tabella I) i messaggi devono essere improntati al buon senso e devono essere indirizzati a sostituire il concetto di esposizione solare fine a se stessa e dell'abbronzatura a tutti i costi con il piacere di stare all'aria aperta e il principio di evitare i danni del sole. Più incisivo e mirato deve essere il messaggio indirizzato ai soggetti predisposti che pur non dovendo generare eccessiva ansia, deve indicare i reali rischi connessi con l'esposizione solare: dalle scottature all'invecchiamento cutaneo ed all'insorgenza di tumori della pelle.

Possono essere consigliate creme solari ad alta protezione che, tuttavia, per poter essere considerate efficaci devono essere applicate più volte nella giornata, essere resistenti all'acqua e alla traspirazione e contenere filtri per raggi UVA e UVB. Le creme con soli filtri UVB, infatti, aumentando la Minima Dose Eritemigena, favoriscono le esposizioni prolungate che potrebbero, mediante la rimanente gamma di radiazioni solari, in particolare gli UVA,

aumentare il rischio di tumori. In particolare, Delle tre regioni spettrali della radiazione UV (A, B, e C), la radiazione UV-A è 100-1.000 volte meno efficace di quella UV-B ad indurre effetti a breve termine (es. eritema). Viceversa, quella UV-A risulta, per la sua maggior penetrazione, più attiva di quella UV-B nell'indurre il fotoinvecchiamento della pelle. Anche la radiazione UV-A (es. lettini e lampade abbronzanti), con o senza fotosensibilizzanti (es. psoraleni), è associata ad un aumento del rischio di melanoma.

Data l'incertezza sulla reale efficacia nel prevenire la fotocarcinogenesi mediante filtri solari è quindi necessario insistere sulla fotoprotezione da attuare con indumenti, cappelli con visiera, camicie, magliette, occhiali ed evitando l'esposizione al sole nelle ore centrali della giornata.

<i>Fototipo</i>	<i>Caratteristiche fenotipiche</i>
I	Capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione molto chiara con efelidi, estremamente sensibile, si scotta sempre al sole e non si abbronzia
II	Capelli biondi, castano-chiari, occhi chiari, carnagione chiara, spesso con efelidi, sensibile, reagisce quasi sempre a forti esposizioni e si abbronzia leggermente
III	E' il tipo più frequente: capelli castani, carnagione bruno-chiara, occhi chiari o scuri, reagisce a volte ai colpi di sole, abbronzatura pronunciata.
IV	Capelli castano-scuro o neri, carnagione da olivastra a scura, occhi scuri, pelle poco sensibile, reagisce raramente ai colpi di sole e si abbronzia sempre.
V	Capelli neri, carnagione bruno-olivastra che non reagisce al sole.
VI	Capelli neri, carnagione nera, tipo razza negra

Tabella I. Classificazione del fototipo cutaneo secondo Fitzpatrick.

Il rischio di melanoma è particolarmente alto se l'eccessiva esposizione avviene in età giovanile ed infantile: una corretta prevenzione primaria dovrebbe essere quindi impostata fin dalla nascita. In una popolazione come quella italiana in cui i fototipi predominanti sono il 3 ed 4, i messaggi devono essere improntati al buon senso e devono essere indirizzati a sostituire il concetto di esposizione solare fine a se stessa e dell'abbronzatura a tutti i costi con il piacere di stare all'aria aperta e il principio di evitare i danni dovuti all'esposizione solare. Non bisogna poi dimenticare che, nell'ultimo decennio, la percentuale di soggetti con fototipo 1 e 2 è aumentata a causa dell'aumento della presenza nel nostro Paese di soggetti provenienti dall'Est Europeo. Una campagna di prevenzione primaria dovrebbe sensibilizzare anche questa parte della popolazione la cui salute è, al di là delle legislature, di fatto a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

Al fine di ridurre il fattore di rischio più importante, cioè le ustioni solari in età infantile, i messaggi devono essere rivolti ai genitori, medici scolastici, insegnanti delle scuole elementari, operatori dell'area sportiva. I migliori risultati si potrebbero ottenere con programmi televisivi eventualmente supportati da "testimonials" che danno messaggi chiari e comprensibili:

l'abbronzatura è il risultato di un danno, nei soggetti a pelle chiara il sole determina fotoinvecchiamento cutaneo aumentando il rischio di tutti i tipi di tumori della pelle, ed in particolare del MM. Per ottenere questo obiettivo, sono anche efficaci articoli su giornali, riviste, conferenze e, potenzialmente, delle nuove tecnologie correlate alla telefonia mobile.

PREVENZIONE SECONDARIA: VISITE SCREENING PER LA POPOLAZIONE

Per ridurre la mortalità da tumore fondamentali sono le attività di prevenzione primaria con il fine di ridurre l'incidenza della neoplasia e le campagne di prevenzione secondaria con lo scopo di ridurre la mortalità. Nel melanoma il controllo dei risultati delle attività di prevenzione primaria è difficile: essi infatti sono documentabili solo a distanza di almeno 10-15 anni e, nel nostro Paese, le campagne di educazione rivolte alla fotoprotezione sono state intraprese solo nell'ultimo decennio.

Il documentato miglioramento della prognosi, la continua riduzione dell'incremento della mortalità da melanoma sono fenomeni da riferire all'attività di prevenzione secondaria. In effetti è stato possibile dimostrare i risultati favorevoli di tali attività valutando le variazioni in percentuale dei casi di melanoma a prognosi sfavorevole misurando lo spessore delle neoplasie, a tutt'oggi il parametro prognostico più accurato. Anche la riduzione della mortalità può essere evidenziata in un lasso di tempo limitato (4-5 anni).

Lo screening di massa rappresenta il migliore presidio di prevenzione secondaria dei tumori. Tuttavia, lo screening di massa del melanoma non è attualmente proponibile per gli alti costi riferibili alla necessità da parte di esperti specialisti in Dermatologia di esaminare l'intero ambito cutaneo di tutti i soggetti al di sopra dei 16-18 anni.

Più proponibile è uno screening selettivo diretto ai soggetti a rischio con: familiarità per melanoma, cute pallida che non si abbronzava e si scotta al sole (Fototipo 1-2 di Fitzpatrick), alto numero di nevi comuni o presenza di più nevi atipici, e in particolare ai portatori di lesioni pigmentate che si modificano o presentano aspetti di asimmetria, bordi dentati, colorito molto scuro o policromia, dimensioni superiori a 6 mm (A, B, C, D, E del melanoma) (Tabella II).

È evidente che lo screening selettivo deve essere preceduto da una opportuna campagna sanitaria indirizzata a sensibilizzare la popolazione sugli aspetti sopra descritti che portino a sospettare le lesioni pigmentarie potenzialmente pericolose.

<i>Lettera</i>	<i>Spiegazione acronimo</i>
A	A simmetria della lesione
B	B ordi irregolari
C	Presenza di più di un colore, in particolare il rosso, il nero, il bianco-blu
D	D imensione del diametro della lesione >6 mm
E	E volutività della lesione/ E tà post-pubere

Tabella II. Regola dell'ABCDE per l'autoesame.
