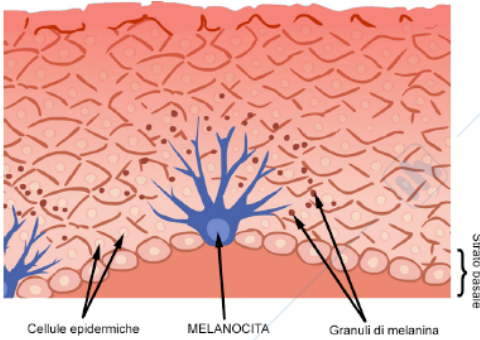
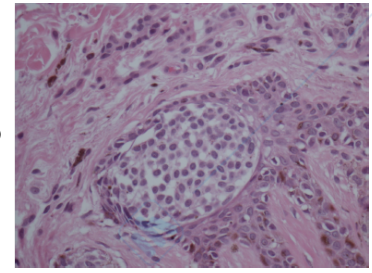


NEVI E MELANOMI

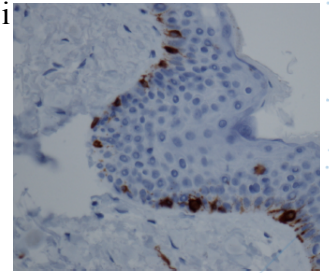
Melanocita



I melanociti provengono dalla cresta neurale e durante le prime settimane dello sviluppo embrionale penetrano nel derma, raggiungono l'epidermide dove si distribuiscono sullo strato basale. Tipicamente troviamo 1 melanocita ogni 5 cellule basali.



Istologia: nucleo intensamente colorato a semiluna con alone chiaro, il citoplasma si presenta tondeggiane; con colorazione immunostochimiche per S-100 si individuano lunghi dendriti che si insinuano tra le cellule epidermiche.



Neoplasie melanocitarie

FORME BENIGNE

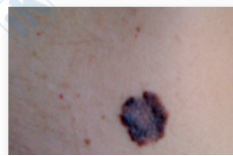
nevi



I nevi rappresentano la forma benigna delle neoplasie melanocitarie, il melanoma rappresenta la controparte maligna. La diagnosi di malignità o benignità è in prima ipotesi clinica e il primo aspetto che gioca un ruolo determinante è l'aspetto macroscopico: in presenza di una lesione piccola, tondeggiante, con bordi ben delimitati e pigmento uniformemente distribuito possiamo propendere verso una diagnosi di benignità; in presenza di una lesione pigmentata, grande, a bordi sfrangiati, con un pigmento non uniformemente distribuito nell'ambito della lesione; viene il sospetto di malignità.

FORME MALIGNI

melanomi



L'esame dermoscopico dà un indirizzo in caso di melanomi che insorgono su lesioni preesistenti o su formazioni nevice che presentano aree di regressione.

Nel caso di una lesione benigna si procede alla seriazione per vedere se ci sono focolai di trasformazione melanomatosa all'interno della lesione. Un parametro importante è l'età del pz. Infatti una lesione che compare de novo in un soggetto giovane ci fa pensare ad un nevo piuttosto che ad un melanoma, mentre una lesione che compare de novo in un soggetto anziano ci fa pensare ad una lesione maligna.

Va detto però che esistono anche melanomi infantili e lesioni nevice che possono comparire anche in un soggetto anziano. Per la diagnosi di benignità/malignità è importante anche la sede della lesione; esistono delle forme nevice che compaiono lungo la linea lattigena o sui genitali che sono quasi tutte benigne a dispetto dell'aspetto allarmante istologicamente.

Una lesione presente sui genitali, in sede acrale, sulle mucose, istologicamente mostra sempre delle atipie citocariologiche. A questo punto se il soggetto è giovane, la lesione si può considerare benigna.

Neo normale	Melanoma	
		Asimmetria
		Bordo
		Colore
		Dimensione

FORME BENIGNE

I nevi nascono, si modificano e muoiono. La prima tappa evolutiva è rappresentata dall'aumento del numero di melanociti nello strato basale dell'epidermide, condizione che prende il nome di lentigo simplex.

Lentigo simplex

È la prima tappa evolutiva delle neoplasie melanocitarie benigne. È una lesione piana intensamente pigmentata piccola.

Istologicamente si caratterizza per:

- aumento del numero dei melanociti lungo la giunzione dermo-epidermica
- i melanociti si affollano a livello delle punte delle creste interpapillari, che appaiono allungate e con le punte arrotondate.
- la pigmentazione è intensa ed uniforme e coinvolge anche i cheratinociti dello strato spinoso e corneo

Tutta la completa regressione avviene dopo i 60 anni di età.

La prima tappa evolutiva è rappresentata dall'aumento del numero dei melanociti lungo lo strato basale dell'epidermide.

Diagnosi differenziale:

▲ lentigo solare o senile

Nella lentigo senile (o cheratosi seborroica) l'iperpigmentazione non si associa ad aumento dei melanociti, ma ad un'aumentata produzione di melanina; le creste sono aumentate e deformate a L.

▲ melanoma in fase iniziale

Istologicamente la lentigo si differenzia dal melanoma perché presenta: minore estensione, netta delimitazione, assenza di atipie, regolare distribuzione dei melanociti, assenza di epidermotropismo. L'epidermotropismo è una risalita dei melanociti al di sopra dello strato basale dell'epidermide.

Nevo giunzionale, seconda tappa evolutiva.

È presente un'aggregazione in teche dei melanociti lungo la giunzione dermo-epidermica.

- ▲ i melanociti perdono i dendriti, acquistano forma rotondeggiante epitelioidi ed assumono capacità gregaria formando delle masserelle grossolanamente tondeggianti (teche).
- ▲ La caratteristica distintiva è l'uniformità di distribuzione delle teche lungo la giunzione dermoepidermica (aspetto di lampadine appese al soffitto).

Nevo composito, terza tappa evolutiva.

In questa fase avviene la colonizzazione dermica da parte della proliferazione melanocitaria neoplastica.

- ▲ le teche scendono nel derma papillare che si espande per raccogliere;
- ▲ sono presenti nel derma anche melanociti in unità singole o in filiere;
- ▲ scendendo nel derma le cellule si riducono di dimensione (maturazione).

A livello intradermico i melanociti man mano che scendono tendono a ridurre le proprie dimensioni, il citoplasma si riduce e il melanocita assume un aspetto linfocitosimile; la maturazione è fondamentale per la diagnosi di benignità.

Nella profondità del derma i melanociti sono organizzati in unità singole, cordoni o filiere.

Nevo intradermico, quarta tappa.

I melanociti sono contenuti in toto nel derma

- presenti le teche anche se in profondità l'organizzazione è prevalentemente in masse solide o lunghe filiere
- la melanina è distribuita in modo simmetrico nella parte alta della lesione
- residuano sempre melanociti, spesso iperplastici ed ipercromici, in unità singole in sede giunzionale
- Nella componente dermica non troveremo mai mitosi o necrosi.
- Il pigmento è distribuito uniformemente nella parte alta della lesione.

Fase finale

La maggior parte dei nevi rimangono nella stessa fase evolutiva per sempre.

Le modificazioni tardive sono dominate dalla progressiva scomparsa delle cellule nevice sostituite da collagene denso o da adipociti.

La completa regressione è quasi costante dopo i 60 anni.

Il nevo è un amartoma, è come se in una lesione nevica coesistessero un nevo melanocitario, annessario e connettivale; infatti in un nevo ritroviamo:

- iperplasia epidermica
- lunghi follicoli piliferi terminali
- unità pilosebacee abnormi
- iperplasia delle fibre elastiche e deformazione delle fibre collagene

La degenerazione in senso maligno è rara ma possibile, solitamente avviene in sede giunzionale, poi invade anche il derma.

La trasformazione maligna a partenza dermica è rara ed è riservata ai nevi congeniti.

I melanomi solitamente insorgono ex-novo.

- **Nevo a cellule balloniformi**
- **Nevo di Sutton**
- **Nevo di Spitz**
- **Nevo di Reed**
- **Nevo congenito**
- **Nevo blu**
- **Nevo combinato**
- **Nevo ricorrente**
- **Nevi di Ito, Ota e macchia mongolica**
- **Nevo displastico di Clark**
- **Neuronevo**

Forme nevice peculiari

Hanno delle caratteristiche architettoniche o citologiche che le rendono particolari e riconoscibili. Hanno sede ed età peculiare.

1. Nevo di sutton

Insorge in genere sulla schiena di soggetti giovani. Clinicamente si presenta come una lesione pigmentata che è centrata da un alone.

E' un nevo composito che va incontro a regressione totale tramite un processo flogistico su base autoimmune.

Istologicamente il tessuto nevico è massivamente occupato da un'intensa flogosi composta prevalentemente da linfociti ma anche da plasmacellule e mastociti.

L'infiltrato infiammatorio ricalca la silhouette del nevo preesistente. Le cellule nevice sono quasi indistinguibili e si riconoscono tra i linfociti solo per una sottile rima di citoplasma eosinofilo. La quota infiammatoria è così intensa da oscurare la giunzione e mascherare i melanociti ancora presenti.

Per la diagnosi è necessario seriare il pezzo o ricorrere alle indagini immunoistochimiche che evidenziano la quota melanocitaria residua.

Diagnosi differenziale:

- ⤴ Melanoma in regressione

Netta delimitazione, piccole dimensioni, aspetto rilevato favoriscono la diagnosi di nevo di Sutton. Le caratteristiche citologiche non ci sono di aiuto perchè, nel nevo di Sutton, i melanociti mancano o presentano atipie marcate (come nel melanoma).

- ⤴ Lichen plano

E' una patologia auto-aggressiva sostenuta da linfociti diretti contro lo strato basale dell'epidermide; si ha la distruzione dello strato basale con oscuramento della giunzione dermoepidermica e un'inflammatione a banda sotto l'epidermide (disposizione lichenoide della flogosi). La diagnosi differenziale si esegue seriando il pezzo ed andando a riconoscere eventuali melanociti residui o con l'immunoistochimica.

2. Nevo di spitz

E' la forma nevica che mima più da vicino il melanoma, tanto che prende anche il nome di melanoma giovanile.

Caratteristiche istologiche:

- ⤴ forma epitelioida o fusata delle cellule nevice
- ⤴ taglia voluminosa delle cellule

Caratteristiche citologiche:

- ⤴ melanociti voluminosi con nucleo grande, atipico, prominenti nucleoli ed invaginazioni citoplasmatiche endonucleari. Mitosi limitate alla parte alta della lesione.
- ⤴ citoplasma intensamente eosinofilo, confine citoplasmatico nettamente delimitato.
- ⤴ spiccata tendenza delle cellule nevice a risalire nell'epidermide ed a colonizzare l'epitelio annessiale; questo epidermotropismo è tipico del melanoma ma anche del nevo di spitz e del nevo displasico (che quindi rappresentano due eccezioni).
- ⤴ fenomeno della maturazione

Caratteristiche architetturali:

- ⤴ la lesione è simmetrica
- ⤴ la silhouette grossolanamente triangolare con apice verso il basso
- ⤴ i margini della lesione, in sede giunzionale, sono nettamente delimitati
- ⤴ organizzazione in teche, spesso voluminose che conservano una uniformità di forma e dimensioni

Le teche possono essere bizzarre, ma si mantengono uniformi in forma e dimensione.

In profondità i melanociti conservano il fenomeno della maturazione e hanno un carattere infiltrativo.

Il nevo di spitz presenta sempre:

- **Modificazioni epidermiche** (ci sono sempre, se non sono presenti si tratta di un melanoma spitzoide)

- ⤴ iperplasia irregolare con acantosi ed ipergranulosi: espansione dello strato spinoso e granuloso.
- ⤴ le creste interpapillari sono sempre riconoscibili e iperplastiche

- **Modificazioni dermiche**

- ⤴ presenza nelle papille dermiche di vasi ectasici e convoluti che sono responsabili del colore rosso della lesione.
- ⤴ corpi di Kamino: formazioni rotondeggianti PAS positive che troviamo all'apice delle papille dermiche a contatto con l'epidermide.

Caratteristiche cliniche:

- ⤴ Compare sul capo e sugli arti di soggetti giovani

DD:

- granuloma piogenico
- emangioma
- melanoma spitzoide (a favore del nevo di spitz abbiamo: assenza di mitosi, di necrosi, la netta delimitazione della lesione, simmetria).

3. Nevo di Reed

È una variante del nevo di Spitz, ossia una *variante pigmentata e a cellule fusate*.

È costituito esclusivamente da cellule di forma fusata organizzate in un'unica lunga fascia disposta come un festone adeso alla giunzione dermoepidermica.

A differenza del nevo di Spitz, il nevo di Reed è intensamente pigmentato con melanina così abbondante da oscurare gli stessi melanociti.

Il pigmento viene anche dismissed nel derma e fagocitato dai macrofagi disposti nel derma ordinatamente sotto la lesione.

Insorge a livello delle estremità inferiori di giovani adulti.

DD: nevo displastico (in entrambe le forme le teche sono fuse tra loro; la maggiore taglia delle teche del nevo di Reed permette la diagnosi).

4. Nevo congenito

E' una lesione presente dalla nascita.

Caratteristiche istologiche:

- ▲ grosse dimensioni: superano in genere i 15 mm (10 cm o può anche ricoprire vaste aree della superficie corporea)
- ▲ architettura: i melanociti si dispongono a fascia, a nastro (disposizione lichenoidale).
- ▲ Profondità elevata: raggiunge spesso l'ipoderma.
- ▲ pattern citologico: i melanociti intradermici hanno un aspetto monotono, in sede giunzionale sono frequenti le atipie.
- ▲ alterazioni degli annessi: colonizzazione delle strutture annessiali (follicoli piliferi).

L'importanza diagnostica del nevo congenito risiede nel fatto che la degenerazione maligna è più alta rispetto ai nevi comuni (dall'1 fino al 10% a seconda delle dimensioni)

Nel nevo congenito ci sono della atipie citocariologiche molto marcate.

La degenerazione della quota melanocitaria è possibile ma è più rara.

5. Nevo blu

Insorge sul dorso delle mani e dei piedi di soggetti adulti, è una lesione blu, nettamente delimitata.

Caratteristiche istologiche:

- ▲ situato profondamente nel derma reticolare, manca una connessione con l'epidermide
- ▲ composto da melanociti allungati forniti di lunghi dendriti (disposti in fasci paralleli alla superficie, m che assumono aspetto vorticoide attorno ad annessi, vasi e nervi)
- ▲ intensamente pigmentato
- ▲ presenti melanofagi colmi di melanina
- ▲ grosse bande di collagene separano i melanociti dai melanofagi (la quota collagene aumenta col tempo mentre si riduce quella melanocitaria)
- si compone di melanociti e macrofagi colmi di pigmento melanocitico
- I melanociti e i melanofagi sono separati da spesse bande di collagene. La quota collagene con il passare del tempo tende a prevalere rispetto alla quota melanocitaria. In una lesione vecchia troviamo una prevalenza della quota collagene rispetto alla quota.
- il nevo blu vecchio si identifica come una raccolta di connettivo con pigmento melanico distribuito in modo irregolare.

6. Nevo combinato

Presenza nella stessa lesione di due quadri istologici differenti (es. nevo blu-nevo comune; nevo di Spitz-nevo comune ecc.).

7. Nevo ricorrente

Proliferazione intraepidermica di cellule melanocitarie di aspetto atipico, che si sviluppa dopo asportazione parziale di un nevo melanocitario comune. È abbastanza raro perchè le lesioni vengono asportate mediante biopsie.

In America invece sono comuni, perchè i nevi si rimuovono mediante shaving. Questo tipo di tecnica lascia in situ dei melanociti a livello dermico e annessiale, questi proliferano e ricolonizzano l'epidermide. A livello diagnostico è molto difficile differenziare da un punto di vista istologico un nevo ricorrente da un melanoma in situ, in quanto le atipie citologiche sono marcate, i melanociti sono disposti in modo irregolare e c'è epidermotropismo.

DD: melanoma maligno. I criteri per la diagnosi di nevo ricorrente sono:

- ▲ storia clinica di una lesione nevica precedentemente asportata
- ▲ presenza, al di sotto della lesione, di tessuto cicatriziale
- ▲ residui intradermici del nevo precedentemente escisso

8. Nevo displastico di Clark

in passato mancando dei criteri validi di diagnosi, si sono usati questi:

- ▲ dimensioni superiori a 8 mm
- ▲ irregolarità ed asimmetria della distribuzione delle teche
- ▲ colore variabile dal rosa, al marrone, al nero.

I criteri istologici sono:

- ▲ fusione longitudinale delle teche
- ▲ allungamento a pettine delle creste interpapillari (iperplasia)
- ▲ iperplasia fibrolamellare del derma papillare con fasci di fibre collagene disposti concentricamente alle teche
- ▲ melanociti giunzionali atipici intervallati da elementi tipici
- ▲ atipie citocariologiche anche marcate
- ▲ presenza di infiltrato infiammatorio che non è mai in continuità con l'epidermide, presenza di vasi e di pigmento melanico sparso.

DD: melanoma. A favore del nevo displastico abbiamo:

- insorge in soggetti giovani
- i melanociti atipici sono sporadici e intervallati
- non evidenza di epidermotropismo (ci può essere ma solo nella parte centrale, non sui bordi)
- rispetto delle creste interpapillari
- quando il nevo è composito, è presente il fenomeno della maturazione.

MELANOMA



È la neoplasia maligna dei melanociti.

Clinicamente l'aspetto della lesione ci orienta verso la diagnosi di malignità: la lesione è grande a bordi sfrangiati e irregolari con un pigmento non uniformemente distribuito.

L'unica classificazione legittima, con risvolto prognostico, è quella che divide i melanomi in: in situ ed invasivi.

MELANOMA IN SITU

Il melanoma inizia con una proliferazione di elementi melanocitari maligni in seno allo strato basale epidermico.

Queste cellule hanno un nucleo ipercromico dal profilo bozzoluto o indentato e volume maggiore rispetto la norma. Inizialmente i melanociti atipici sono distribuiti in modo irregolare lungo lo strato basale, in una fase successiva le cellule neoplastiche colonizzano estesamente l'epidermide risalendo oltre la giunzione dermoepidermica fino allo strato corneo.

Criteri diagnostici:

- ⤴ La lesione è grande (maggiore di 6 mm)
- ⤴ È asimmetrica (che riguarda forma, silhouette, distribuzione del pigmento, distribuzione delle teche, bordi laterali)
- ⤴ È mal delimitato
- ⤴ La distribuzione degli elementi neoplastici è irregolare (caratteristicamente ci sono tratti di epidermide saltati dai melanociti neoplastici)
- ⤴ Le teche quando presenti sono irregolarmente distribuite e diverse per forma e dimensione (carattere maligno)
- ⤴ I melanociti sono atipici ed ipercromici, marcato pleomorfismo, nuclei spigolosi
- ⤴ Epidermotropismo marcato
- ⤴ Le creste interpapillari sono distrutte
- ⤴ Insorge su cute danneggiata dal sole
- ⤴ Spesso presente un infiltrato infiammatorio non uniformemente distribuito al di sotto della lesione (Più DENSO, meno denso, appena presente)
- ⤴ Distribuzione della melanina (molto intenso, aree prive di pigmento)
- ⤴ Bordi laterali (non è nettamente delimitato, non c'è una teca) i melanociti frequentemente si propagano in unità.
- ⤴ La distribuzione dei melanociti a livello giunzionale: talora si affollano talora sono disposti isolatamente. Nel melanoma ci sono aree di epidermide saltate.
- ⤴ Teche melanocitarie confluenti (dimensione e forma)
- ⤴ atipie e polimorfismo (melanociti a nucleo indentato, spigoloso a semiluna; il pleomorfismo è la presenza nella stessa popolazione cellulare di cellule con taglie differenti)
- ⤴ diffusione pagetoide (i melanociti maligni risalgono la giunzione e li ritroviamo nello strato malpighiano) citoplasmata chiaro, melanina.

DD:

- ⤴ lentigo simplex
- ⤴ lentigo senile
- ⤴ nevo giunzionale
- ⤴ nevo di Clark

MELANOMA INVASIVO

Dopo una fase iniziale di crescita intraepiteliale, il melanoma invade il derma. Il melanoma invasivo ha quindi una componente intraepiteliale e una intradermica.

Caratteristiche architettoniche:

- ⤴ estensione orizzontale della lesione (> mm6)
- ⤴ asimmetria della lesione (distribuzione delle teche in sede giunzionale e distribuzione dei melanociti intradermici)
- ⤴ distribuzione irregolare del pigmento melanico
- ⤴ irregolarità delle teche (dismorfiche e confluenti)
- ⤴ scarsa delimitazione della lesione

Caratteristiche citologiche

- ⤴ Assenza del gradiente maturativo
- ⤴ Importanti atipie citocariologiche e necrosi di singoli elementi
- ⤴ Presenza di numerose mitosi nel fronte di avanzamento della lesione (nel nevo non sono presenti, se ci sono si trovano solo nella zona giunzionale alta).

Varianti di melanomi

- *LENTIGO MALIGNA*
- *MELANOMA SPITZOIDE*
- *MELANOMA PSEUDOSARCOMATOSO*
- *MELANOMA DESMOPLASTICO*
- *MELANOMA REGREDITO*
- *MELANOMA NEUROTROPO*
- *MELANOMA A CELLULE BALLONIFORMI*
- *MELANOMA MIXOIDE*
- *MELANOMA NEVOIDE*
- *MELANOMA A CELLULE FUSATE*
- *MELANOMA ACRALE*

1. Lentigo maligna

E' un melanoma in situ che insorge su una cute fortemente danneggiata dal sole. Differenze rispetto a un comune melanoma in situ, sono:

- maggiore estensione (cm)
- minore frequenza di elementi melanomatosi sopra la giunzione dermoepidermica
- minore formazione di teche
- può rimanere come neoplasia intrabasale per decenni nel momento in cui acquista capacità invasiva non ha caratteristiche distintive che la differenziano da un comune melanoma invasivo (tranne in alcune varianti in cui sono presenti cellule fusate).

2. Melanoma neurotropro

Similitudine con una neoplasia del tessuto nervoso, ci sono: melanociti allungati, sottili, con nucleo ondulato e appuntito, immersi in abbondante collagene.

Spiccato neurotropismo: infila precocemente e massivamente i nervi che appaiono voluminosi e circondati da manicotti di cellule neoplastiche.

Insorge in zone foto-esposte con predilezione per le labbra.

3. Melanoma spitzoide

Si distingue dallo Spitz per la presenza di mitosi profonde, mancanza di maturazione e per i fenomeni di esocitosi a distanza dal focolaio neoplastico primitivo. Non è definito ai margini. Insorge in soggetti giovani ed ha una prognosi favorevole metastatizzando solo ai linfonodi locoregionali.

4. Melanoma pseudosarcomatoso

Composto da cellule fusate molto simili a quelle dei sarcomi. La similitudine con i sarcomi è accentuata dalla organizzazione delle cellule in fasci e dall'assenza di pigmento melanico visibile. Non produce collagene.

DD:

- sarcomi
- fibriostiocitoma maligno
- sarcoma di Kaposi
- ca squamoso pseudosarcomatoso

Diagnosi: Rintracciare la connessione della proliferazione neoplastica con l'epidermide e si vanno a ricercare gli aspetti istologici del melanoma ancora riconoscibili in sede intraepidermica.

Essendo questa forma spesso ulcerata conviene attenersi ai dati immunoistochimici.

La + per la **proteina S 100**, la - per citocheratine, alfa 1 antitripsina e fattore VIII deporranno a favore di una diagnosi di melanoma.

5. Melanoma desmoplastico

Insorge di solito da una lentigo maligna rimasta in situ per decenni (la sede preferenziale è il viso). Composto da melanociti fusati quasi indistinguibili dai fibroblasti. Queste cellule hanno perso la capacità di produrre melanina ed hanno capacità collagenopoietica tanto che vengono confusi con una cicatrice (hanno tuttavia mantenuto la positività per S100). La proliferazione neoplastica è profonda (giungendo all'ipoderma). Possibili infiltrazione e crescita endoneurale.

E' la proliferazione endodermica di una lentigo maligna rimasta in situ per decenni.

Riconoscimento di infiltrati infiammatori simil follicolari sia alla periferia che all'interno della lesione. C'è infiltrazione peri ed epinervale.

DD:

- cicatrice
- neoplasia fibroblastica

La diagnosi di neoplasia melanocitaria viene posta con il ricorso alle indagini IIC (+S-100)

Le atipie citocariologiche permetteranno di indicare la natura maligna della forma.

6. Melanoma regredito

E' caratterizzato da epidermide atrofica con danno dello strato basale che appare come tarlato. Solo raramente ed in alcune aree si riconoscono ancora melanociti atipici.

Elemento distintivo fondamentale è una spessa banda di collagene fibrillare sottoepidermico, in cui ci sono melanociti, vasi neoformati, linfociti e pigmento melanico irregolare.

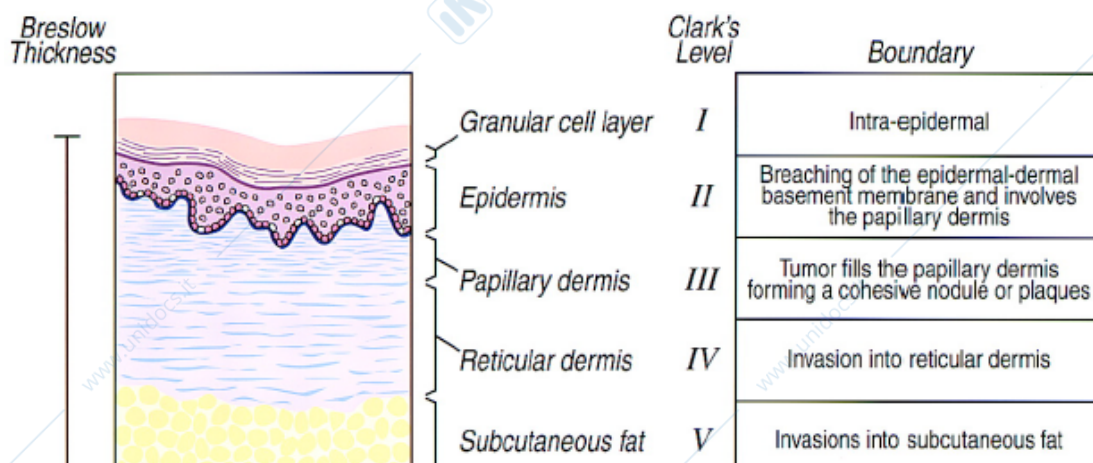
Nel derma superficiale sono presenti grossolani accumuli di melanina irregolarmente distribuiti in ampie aree.

Per la diagnosi è necessario che più del 75% della quota neoplastica sia scomparsa. In caso contrario parliamo di melanoma in regressione.

Diagnosi di Melanoma

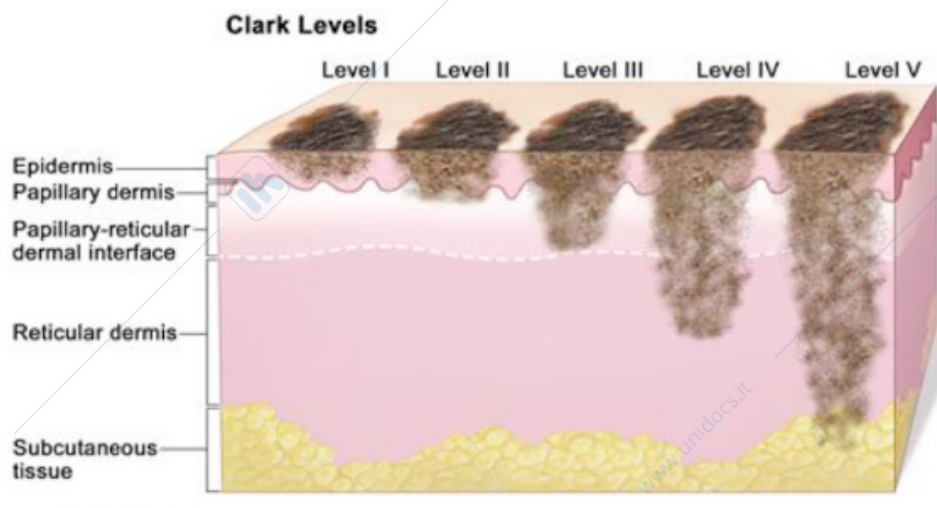
La **diagnosi istopatologica** (refertazione) del melanoma deve comprendere:

- Se intraepiteliale (in situ) o invasivo
- Istotipo
- Spessore di invasione (o indice di Breslow: lo spessore del melanoma viene determinato misurando una sezione istologica del melanoma, dallo strato granuloso della cute (o dalla superficie ulcerata) al punto di massima infiltrazione). E' il criterio più importante.



Lo misuriamo dallo strato granuloso fino alla parte più profonda del melanoma. Dall'ulcera fino alla parete più profonda (se ulcerato).

- Regressione (è un fattore prognostico positivo, perchè l'organismo ha dato una risposta alla proliferazione delle cellule neoplastiche. Va ad alterare lo spessore del melanoma, andiamo inoltre a misurare la banda fibrillare che ci da un'idea dello spessore iniziale del melanoma).
- distanza dal margine di resezione
- presenza di ulcerazione (prognosi sfavorevole)
- invasione vascolare (prognosi sfavorevole)
- invasione perineurale (prognosi sfavorevole)
- infiltrato linfocitario intra e peritumorale (tipo Brisk o non Brisk. Brisk= intenso che segna tutta la linfoide in modo uniforme). In non brisk non ha significato prognostico
- indice mitotico (linfonodo sentinella, si procede ad asportarlo nel caso in cui lo spessore del melanoma raggiunga lo 0.75 di spessore. Nel caso in cui l'indice mitotico è pari a uno e uno spessore <1mm si procede comunque all'asportazione del linfonodo sentinella).
- livello di invasione di Clark (livello 1: melanoma in situ; livello 2: invasione del derma papillare; livello 3: invasione del derma papillare con minimo sconfinamento nel derma reticolare; livello 4: invasione del derma reticolare; livello 5: infiltrazione ipoderma).



7. Melanoma polipoide

L'indice di Breslow è migliore rispetto a quello di Clark, perchè quest'ultimo ha dei limiti.

Un limite è rappresentato dal melanoma polipoide. Questo è un melanoma che si presenta come una lesione esofitica, lo spessore di Breslow è molto alto, ma il livello di Clark molto basso, perchè la proliferazione melanocitaria invade il derma papillare ma non si spinge oltre il derma reticolare.

Riepilogo

DD NEVO/MELANOMA**1. Criteri clinici**

	NEVO	MELANOMA
ETA'	I nevi insorgono in età giovanile, solo raramente nell'adulto	Assente in età neonatale, raro prima dei 20 anni, tipico dell'adulto e dell'anziano
STORIA NATURALE	Caratteristica è la stabilità della forma e delle dimensioni dopo la crescita iniziale	Caratteristica è l'irregolarità e la continuità della crescita
ASPETTO	Tondeggiante, simmetrico, uniformemente pigmentato nei nevi	Profilo frastagliato asimmetrico, irregolarmente pigmentato nei melanomi
SEDE	Dorso delle mani e dei piedi (nevo blu), gambe e addome (nevo di Reed), viso e braccia (nevo di Spitz)	Nei melanomi è ubiquitaria. Sedi preferite le fotoesposte

2. Criteri istologici:

	NEVO	MELANOMA
DIMENSIONI	Piccola raramente supera 8 mm di diametro	Grande, superiore a 8 mm di diametro
SIMMETRIA	Simmetrica	Asimmetrica
DISTRIBUZIONE DEL PIGMENTO:	Pigmento uniformemente distribuito in tutta l'estensione longitudinale	Alternanza di aree fortemente pigmentate ad aree acromiche
TECHE	Distribuzione giunzionale in teche, che sono uguali per forma e dimensione, ugualmente distribuite e non confluenti.	Distribuzione in unità cellulari singole. Le teche sono eterogenee per taglia e forma, sono irregolarmente distribuite e spesso si fondono tra loro in modo irregolare.

3. Criteri citologici:

	NEVO	MELANOMA
DISTRIBUZIONE CELLULE	Popolazione melanocitaria monotona, con nuclei equamente distanziati gli uni dagli altri	Eterogeneità citocariologica con cellule che sembrano sovrapporsi e sovrapporsi
MITOSI	Rare	Frequenti e profonde
APITIE	Assenti (fa eccezione il nevo di Spitz)	Presenti
NECROSI	Assenti	Presenti
MATURAZIONE	Cellule melanocitarie che si rimpiccioliscono scendendo nel derma	Questo fenomeno è assente
ESOCITOSI	Non si verifica (fatta eccezione per il nevo di Spitz)	E' un fenomeno precoce