

Criteri di valutazione ecografica nella diagnostica del melanoma e dell'epitelioma basocellulare

M. DELFINO, T. PEDUTO, M. MANCINI¹, M. SCOTTO DI SANTOLO*

RIASSUNTO: Criteri di valutazione ecografica nella diagnostica del melanoma e dell'epitelioma basocellulare.

M. DELFINO, T. PEDUTO, M. MANCINI, M. SCOTTO DI SANTOLO

Il melanoma e l'epitelioma basocellulare rappresentano due tumori cutanei maligni la cui diagnosi precoce è di fondamentale importanza per una corretta gestione terapeutica.

Con l'ultrasonografia è oggi possibile analizzare il pattern di tali neoformazioni e distinguere il melanoma dalle lesioni benigne; inoltre, è possibile effettuare la determinazione pre-operatoria del loro spessore; identificare i margini di escissione per guidare correttamente l'intervento chirurgico.

Ultrasonografia permette anche, di valutare la vascolarizzazione delle lesioni mediante color-power Doppler.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare le caratteristiche ecografiche di melanoma (27 casi) ed epitelioma basocellulare (7 casi) utilizzando una sonda lineare ad elevata risoluzione (17 MHz) con color-power Doppler, per evidenziare le differenze e valutare le dimensioni e la vascolarizzazione.

Gli Autori riportano la loro esperienza su 34 casi esaminati.

SUMMARY: Ultrasound evaluation criteria of melanoma and basal cell carcinoma.

M. DELFINO, T. PEDUTO, M. MANCINI, M. SCOTTO DI SANTOLO

The early detection and treatment of malignant melanoma and basal cell carcinoma is the main factor for a favorable prognosis and therapeutic management. Nowadays ultrasonography can be useful to analyse the patterns of malignant and benign cutaneous tumors.

High-resolution ultrasound can be used to predict surgical margins and, thus, to avoiding further re-excision.

Vascular pattern visualized at color-power Doppler sonography of melanoma and basal cell carcinoma can be useful for differential diagnosis between benign and malignant pigmented lesions.

In our study ultrasound examination of 27 melanoma and 7 basal cell carcinoma was obtained by means of a 17 MHz B-scanner color-power Doppler.

Sufficient discrimination was produced between malignant melanoma.

We report our experience.

KEY WORDS: Melanoma - Epitelioma basocellulare - Ecografia cutanea.
Melanoma - Basal cell carcinoma - Cutaneous ecography.

Introduzione

La metodica ultrasonografica, introdotta negli anni '50 in molti campi della Medicina, è stata applicata piuttosto recentemente alla Dermatologia (1).

Tra i primi, Alexander e Miller cominciarono a studiare la cute utilizzando sonde ecografiche ad alta fre-

quenza (15 MHz) per generare una scansione unidimensionale della cute (2).

Anche per le applicazioni dermatologiche dell'ecografia è prevedibile un suo sviluppo con apparecchiature dedicate affidate al dermatologo così come avviene già in altri paesi. Gli ecografi attuali consentono di ottenere immagini ad alta risoluzione in tempo reale, ricostruzioni tridimensionali e registrazione di movimenti e analisi della vascolarità delle lesioni.

Le immagini *real-time* possono essere rappresentate secondo la scala dei grigi o secondo una scala colore.

Il ruolo dell'EG in Dermatologia è del tutto peculiare in quanto la diagnosi delle malattie cutanee è spessissimo affidata all'esame clinico e all'osservazione diretta e raramente si giova di supporti diagnostico-strumentali quali la microscopia *in vivo* (2).

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Patologia Sistemica, Sezione di Dermatologia Clinica
Allergologica e Venereologica
* Dipartimento Assistenziale Diagnostica per Immagini e Radioterapia
¹ Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche
© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

“La porzione visualizzata della lesione cutanea può essere la punta di un iceberg, e obbliga i dermatologi ad operare ‘alla cieca’, non potendo vedere facilmente ciò che è presente oltre la superficie. L’ultrasonografia ad alta frequenza fornisce immagini con risoluzione quasi microscopica e permette di ricavare dimensioni, forma ed estensione delle lesioni solide o spesse prima di effettuare una biopsia, o un intervento, ma anche per seguire l’evoluzione nel tempo.” (Siegel 2009, Baltimora University).

La metodica, pertanto, risulta particolarmente utile nel caso di lesioni solide sospette per tumore, per facilitare una corretta diagnosi preoperatoria. Diversi Autori (3,4,5) hanno documentato, su ampie casistiche, un ruolo importante dell’ecografia nella diagnosi differenziale e in quella di certezza di melanomi e di lesioni maligne della cute, nonché nel programma preoperatorio per ottimizzare la pianificazione dell’intervento chirurgico sulla base di informazioni riguardanti la delimitazione dei margini e la profondità delle lesioni e sulle caratteristiche dei tessuti circostanti.

La ricostruzione tridimensionale, ed il color Doppler, disponibili con le più moderne apparecchiature, potrebbero, inoltre, permettere la determinazione del volume del tumore, valutarne la rapidità di crescita, la vascolarizzazione e l’eventuale correlazione con la prognosi.

Particolare attenzione è stata tuttavia posta a due aspetti della valutazione ecografica: lo spessore del tumore e la sua vascolarizzazione.

Lo spessore dei melanomi, ecograficamente valutato, correla fortemente con l’indice di Breslow (coefficiente di correlazione compreso tra 0.83% e 0.97%) (5-8), validando così l’utilizzo dell’ecografia a scopo prognostico (6,9).

La valutazione della vascolarizzazione delle lesioni cutanee, studiata attraverso color e power Doppler, sembra invece utilizzabile per identificare melanomi con un alto potenziale metastatico (4, 7, 8, 10, 11).

Secondo Clement e coll. (12) l’ecografia ad alta frequenza è utile anche per localizzare le lesioni nei vari strati della cute e nella diagnosi di lesioni melanocitarie clinicamente dubbie mediante misurazione del segnale vascolare intralesionale.

L’obiettivo di questo studio è stato valutare le caratteristiche ecografiche distintive delle neoformazioni cutanee a malignità locale (basaliomi) confrontandole con quelle altamente maligne (melanomi), e valutare eventuali correlazioni tra i parametri ecografici e quelli istologici.

Materiali e metodi

Sono stati esaminati 34 pazienti con neoformazioni cutanee (27 melanomi, 7 basaliomi), afferenti alla Cli-

nica Dermatologica ed al Reparto di Chirurgia Plastica dell’Azienda Universitaria Ospedaliera Policlinico di Napoli “Federico II”.

Per ogni paziente con neoformazione da escindere sono stati raccolti dati per formulare un’ipotesi diagnostica sulla base dell’anamnesi, dell’osservazione clinica e dell’esame dermatoscopico, eseguito con stereomicroscopio ad epiluminescenza Leica M 651 40x, secondo i criteri validati dalla specifica letteratura (13,14).

Successivamente le lesioni sono state esaminate ecograficamente con ecografo iU22 Philips con sonda lineare ad elevata risoluzione (17 MHz). L’esame veniva eseguito presso il dipartimento di Radiologia della stessa Azienda Universitaria Ospedaliera Policlinico di Napoli “Federico II”.

L’esame ecografico ha valutato ciascuna neoformazione secondo i criteri morfometrici e semeiologici tipici della metodica:

- distribuzione degli echi interni: morfologia, ecostruttura in considerazione della densità e della struttura, ed analisi dei contorni;
- topografia della neoformazione e misurazione ecografica dello spessore (15) e dell’estensione laterale espressa in mm;
- vascolarizzazione intralesionale con lo studio color e power Doppler associato ad analisi dello spettro ottenuto in Doppler pulsato con indicazione del numero di vasi intralesionali e calcolo dell’indice di resistenza (16).

Le lesioni, una volta escisse chirurgicamente, sono state definitivamente valutate con un esame istologico.

Risultati

Delle 34 lesioni esaminate 27 erano melanomi, 7 erano carcinomi basocellulari.

Abbiamo diviso il gruppo dei 27 melanomi in tre sottogruppi, tenendo conto delle esigenze di approccio chirurgico e di prognosi:

Gruppo A: melanomi sottili (spessore <1mm);

Gruppo B: melanomi medi (spessore compreso tra 1mm e 4mm);

Gruppo C: melanomi spessi (spessore >4mm).

Tutti i melanomi si sono presentati all’osservazione ecografica come formazioni omogeneamente ipoecogene a margini netti, con localizzazione cutanea ben definita (Fig. 1).

Non sono state riscontrate differenze morfologiche fra i tre gruppi. I melanomi da noi osservati mostravano uno spessore valutato ecograficamente compreso tra 0.5 mm a 6.43 mm (mediana 2.0mm) ed uno spessore istologico (indice di Breslow) compreso tra 0.2 mm e 7.6 mm (mediana 2.20) (Tab. 1).

Il segnale vascolare era non rilevabile per i melano-

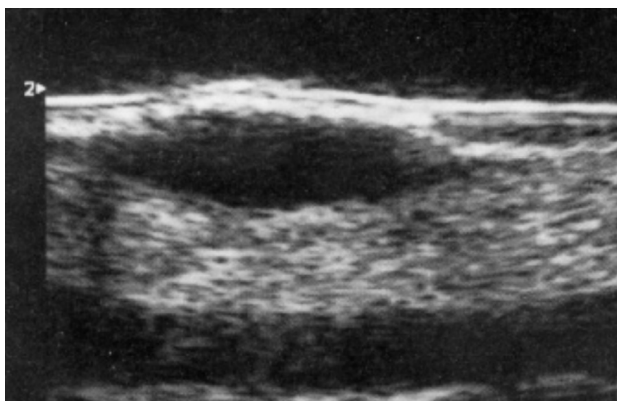


Fig. 1 - Grossolano melanoma. La valutazione ecografica mostra una neofor-mazione omogeneamente ipoecogena a margini netti.

TABELLA 1 - CORRELAZIONE TRA LA VALUTAZIONE ECOGRAFICA E LA VALUTAZIONE ISTOLOGICA DEI MELANOMI.

Casi esaminati	Valutazione ecografia (mm)	Valutazione istologica (mm)
Caso 1	2	2,8
Caso 2	4	3,35
Caso 3	0,5	0,6
Caso 4	0,9	0,9
Caso 5	1,27	0,8
Caso 6	1,98	2,45
Caso 7	6,43	5,8
Caso 8	1,7	1,3
Caso 9	1,90	1,5
Caso 10	1,21	1,15
Caso 11	2,08	2,2
Caso 12	3,8	3
Caso 13	1,56	1,65
Caso 14	5,2	7,6
Caso 15	5,3	4,7
Caso 16	5,17	4,75
Caso 17	5,6	6
Caso 18	5,9	2,3
Caso 19	5,9	3,4
Caso 20	1,52	1,1
Caso 21	0,77	0,5
Caso 22	4,5	5
Caso 23	0,5	0,45
Caso 24	2	2
Caso 25	3,3	3,5
Caso 26	1	1,3
Caso 27	0,9	0,2

mi sottili (gruppo A), sempre presente negli altri. Risultava ordinata e regolare, con possibilità di apprezzare 2 o più vasi all'interno del tumore nei melanomi spessi (gruppo C) e in parte dei melanomi di spessore medio (gruppo B) (Tab. 2).

I carcinomi basocellulari si presentavano tutti all'osservazione ecografica, come formazioni espansive a margini ondulati ed irregolari, ed ecostruttura disomo-

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DISTINTIVE DEI MELANOMI SOTTILI, MEDI E SPESSE.

	Ecogenicità	Spessore	Segnale vascolare
Gruppo A	Ipoecogeno	< 1.0 mm	Non rilevabile
Gruppo B	Ipoecogeno	> 1.0 mm < 4.0 mm	Abbondante e regolare
Gruppo C	Ipoecogeno	> 4.0 mm	Abbondante e regolare

genea ipoecogena o isoecogena al derma. La valutazione ecografica ha consentito anche di misurare lo spessore, la localizzazione del tumore nonché l'infiltrazione dei tessuti circostanti.

Lo spessore dei carcinomi basocellulari valutato ecograficamente andava da 1mm a 6 mm.

Il segnale vascolare dei sette carcinomi basocellulari era sempre presente e intenso.

Con il color e power Doppler era possibile mettere in evidenza il segnale vascolare sia intra che peri-lesionale.

Discussione

I melanomi si sono presentati alla nostra osservazione con un quadro ecografico relativamente caratteristico di formazioni omogeneamente ipoecogene, a margini netti e regolari, con localizzazione cutanea ben definita e con vascolarizzazione non rilevabile nei sottili (Gruppo A Fig. 2) e sempre presente e regolare nei melanomi di spessore medio e spesso (gruppi B e C Fig. 3).

I melanomi sottili (gruppo A), mostravano un quadro ecografico di una formazione ipoecogena. Nel caso specifico (Fig. 2), lo spessore massimo era di 0.5 mm, confermato anche con la valutazione istologica: 0.6mm secondo Breslow con assenza di segnale vascolare.



Fig. 2 - Melanoma sottile. L'ecografia mostra una neofor-mazione ipoecogena, con assenza di segnale vascolare.

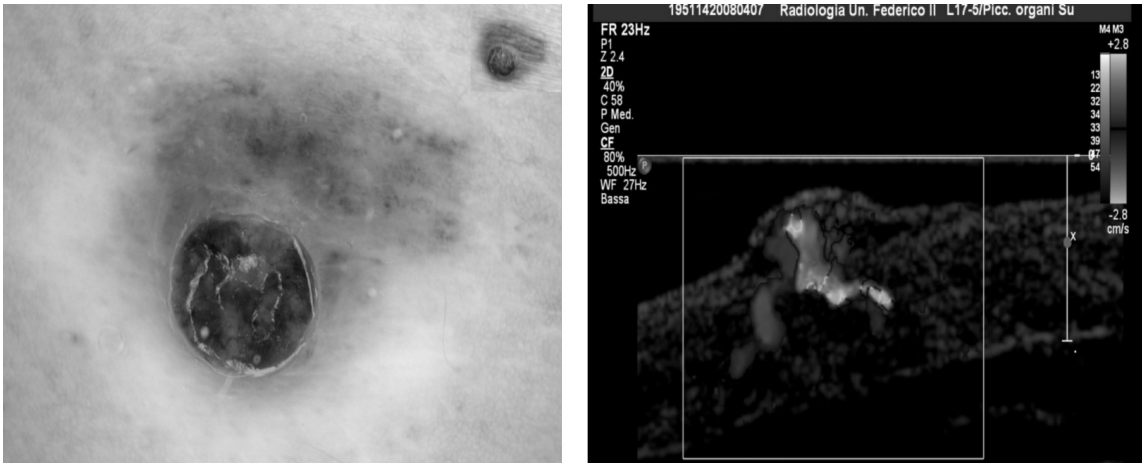


Fig. 3 - Melanoma spesso. L'ecografia mostra una neoformazione ipoeogena intensamente vascolarizzata.

Il quadro ecografico caratteristico di un melanoma medio (gruppo B) mostrava una neoformazione ipoeogena con vascolarizzazione intensa e regolare (Fig. 3). il caso mostrato in Figura presentava uno spessore ecografico di 2.08 mm e una valutazione istologica di 2.2mm.

Un'analisi importante è quella che riguarda lo spessore del tumore. Attualmente l'esame istologico della lesione escissa è il gold standard nella valutazione dello spessore del melanoma, parametro fondamentale per la strategia operatoria.

Infatti, i margini di escissione chirurgica sono strettamente dipendenti dallo spessore del tumore. L'ecografia sui casi da noi esaminati, mostrava una certa concordanza tra la misurazione dei melanomi valutata ecograficamente e l'indice di Breslow (Tab. 1).

Più aleatori e con forti margini di errore sono, invece, i criteri basati sulla valutazione clinica (estensione e palpabilità) e quelli dell'osservazione con stereomicroscopia ad epiluminescenza, anche se una flow-chart diagnostica che integra le due parametrizzazioni è altamente affidabile almeno nella differenziazione tra melanoma spesso e melanoma sottile (13). La misurazione ecografica si è dimostrata, nella nostra casistica, un elemento di valida integrazione alla parametrizzazione clinica e a quella dermatoscopica rendendo, così, la valutazione preoperatoria complessiva di un'affidabilità vicina a quella istologica.

Lo spessore ed il grado di invasione cutanea ed eventualmente sottocutanea come noto, rappresentano anche i principali fattori prognostici, e possono utilmente essere definiti pre-operatoriamente in maniera non invasiva dall'ecografia ad alta risoluzione.

All'ecografia le dimensioni del tumore possono essere determinate abbastanza agevolmente, individuando una sottile stria che consente la differenziazione della lesione dal tessuto cutaneo circostante.

Le esigenze di valutazione preoperatoria e di prognosi richiedono, tuttavia, soltanto la possibilità di assegnare il caso al gruppo di quelli sottili, di quelli medi o di quelli spessi, ed in questo la nostra esperienza è significativa.

La valutazione ecografica dei 6 melanomi sottili (Gruppo A), confrontata con la valutazione istologica post-operatoria mostra, nel 50% dei casi, una variazione (maggiore o minore) inferiore al 20% dello spessore tumorale (caso 3, 4, 23), e per tutti i casi, eccetto uno (caso 5), la sola valutazione ecografica sarebbe stata in grado di guidare correttamente l'intervento chirurgico (Tab. 3).

Nell'analisi dei 15 melanomi con spessore compreso tra 1mm e 4mm, invece, è emerso che più del 50% (8 casi) aveva una variazione percentuale (maggiore o minore) della misurazione ecografica rispetto a quella istologica inferiore al 20%; 4 casi avevano una variazione percentuale tra il 20 e il 30% e solo 3 casi avevano una variazione maggiore del 30%. Di quest'ultimi, in 2 casi la sola valutazione ecografica non orientava verso un corretto intervento chirurgico, sovrastimando in entrambi i casi le reali dimensioni del tumore (Tab. 4).

TABELLA 3 - CONFRONTO TRA SPESSORE MISURATO ECOGRAFICAMENTE E SPESSORE VALUTATO ISTOLOGICAMENTE DEI MELANOMI SOTTILI.

Gruppo A (Melanomi <1mm)	Valutazione ecografica	Valutazione istologica	Variazione % in relazione allo spessore
Caso 3	0,5	0,6	20%
Caso 4	0,9	0,9	0%
Caso 5	1,27	0,8	50%
Caso 21	0,77	0,5	55%
Caso 23	0,5	0,45	10%
Caso 28	0,9	0,2	300%

TABELLA 4 - CONFRONTO TRA SPESSORE MISURATO ECOGRAFICAMENTE E SPESSORE VALUTATO ISTOLOGICAMENTE DEI MELANOMI MEDI.

Gruppo B (Melanomi >1 mm Melanomi < 4 mm)	Valutazione ecografica	Valutazione istologica	Variazione % in relazione allo spessore
Caso 6	1.98	2.45	20%
Caso 8	1.7	1.3	30%
Caso 9	1.90	1.5	30%
Caso 10	1.21	1.15	5%
Caso 11	2.08	2.2	5%
Caso 13	1.56	1.65	5.5%
Caso 24	2	2	0%
Caso 25	3.3	3.5	6%
Caso 26	1	1.3	20%
Caso 18	5.9	2.3	150%
Caso 19	5.9	3.4	70%
Caso 1	2	2.8	29%
Caso 2	4	3.35	18%
Caso 12	3.8	3	25%
Caso 20	1.52	1.1	40%

La definizione dello spessore, in questi casi, può essere ostacolata per sovrastima da due fattori: l'ipercheratosi superficiale, per cui è opportuno che le lesioni vadano sempre osservate dopo un'accurata eliminazione delle croste e delle squame, e una spiccata reazione flogistica periferica, anch'essa da controllare ed eliminata con qualche giorno di trattamento antinfiammatorio topico o sistemico.

In tali situazioni è possibile la misurazione del cosiddetto "massimo spessore tumorale", cioè la distanza tra la superficie cutanea e il punto più superficiale del tessuto peritumorale, dove si rilevano echi strutturali normali.

Infine, dei 6 melanomi spessi con indice di Breslow >4mm, ben l'80% aveva una variazione (maggiore o minore) inferiore al 20% rispetto alla valutazione istologica, e in tutti i casi l'intervento chirurgico era ben guidato dalla sola valutazione ecografica (Tab. 5).

Altro dato importante valutato dall'osservazione dei nostri casi di melanoma è la correlazione esistente tra la vascolarizzazione intralesionale e lo spessore.

Attraverso color e power Doppler, già molti Autori (4,7,8,10,11) hanno studiato la perfusione di alcune lesioni esaminando diverse neoformazioni (noduli benigni e maligni, melanomi, basaliomi nevi di Spitz) concludendo che il valore prognostico dell'angiogenesi valutata con color e power Doppler potrebbe essere utilizzata sia per identificare melanomi con un alto potenziale metastatico, sia per aumentare la specificità della sola ecografia nella valutazione delle lesioni nodulari e nel management delle lesioni pigmentate. Clement e coll. (12) hanno invece posto l'accento sulla utilità dell'ecografia

TABELLA 5 - CONFRONTO TRA SPESSORE MISURATO ECOGRAFICAMENTE E SPESSORE VALUTATO ISTOLOGICAMENTE DEI MELANOMI SPESSE.

Gruppo C (Melanomi > 4 mm)	Valutazione ecografica	Valutazione istologica	Variazione % in relazione allo spessore
Caso 16	5.17	4.75	10%
Caso 17	5.6	6	7%
Caso 22	4.5	5	10%
Caso 7	6.43	5.8	11%
Caso 15	5.3	4.7	13%
Caso 14	5.2	7.6	32%

ad alta frequenza per la localizzazione nei vari strati della cute e nel segnale vascolare intralesionale nella diagnosi e prognosi di lesioni melanocitarie dubbie.

Nella nostra casistica l'entità e la tipologia della vascolarizzazione e il numero di vasi intralesionali valutata mediante color e power Doppler correlano con lo spessore del melanoma.

Infatti nel Gruppo A non era rilevabile ecograficamente alcun segnale vascolare, mentre nei gruppi B e C era quasi sempre presente e regolare un segnale vascolare e a volte risultava essere anche abbondante. Tali asserzioni concordano con quelli di Lassau & Co. nel 2002 e 2006 (7, 17). Tali Autori segnalano che l'87% dei tumori con spessore > 2mm erano vascolarizzati contro il solo 5% dei melanomi con spessore < 2mm.

Inoltre l'80% circa di quelli con almeno 2 vasi intralesionali avevano spessore > 4 mm.

Tutte tali osservazioni sono di grande interesse specialistico in quanto la crescita tumorale e lo sviluppo di metastasi sembrano fortemente legate allo sviluppo di nuovi vasi capillari (18, 19).

I carcinomi basocellulari si presentavano alla nostra osservazione come formazioni espansive a margini netti ed ecostruttura disomogenea iso-ipoecogena con segnale vascolare intenso, sia intra che peri-lesionale.

Nella valutazione ecografica dei carcinomi basocellulari le nostre osservazioni sono confortate dalla letteratura (6,9). Vengono identificati tutti con ecostruttura disomogeneamente ipoecogena, di solito localizzata nell'ambito dell'epidermide che si estende al massimo fino al derma superficiale (papillare) con contorni ben delimitati. Di solito nell'ambito dell'area ipoecogena, corrispondente alla massa tumorale, si osservano strie interne iperecogene generate da tessuto connettivale (Fig. 4).

La valutazione ecografica dello spessore dei carcinomi ha permesso di identificare pre-operatoriamente i carcinomi basocellulari nodulari e superficiali (Figg. 5-6).

Valutando la vascolarizzazione dei nostri casi con color e power Doppler, emerge un dato significativo: il se-



Fig. 4 - Epitelioma basocellulare. La valutazione ecografica mostra una neoformazione disomogeneamente ipoecogena.



Fig. 5 - Basalioma nodulare (14x6mm). La valutazione ecografica mostra una neoformazione intensamente vascolarizzata.

gnale vascolare era sempre presente e i vasi avevano morfologia e distribuzione irregolari (Fig. 5).

La Tabella 6 riassume i dati relativi ai 7 basaliomi da noi analizzati.

In conclusione, il confronto tra la valutazione ecografica dei melanomi e dei carcinomi basocellulari ci permette di affermare che: il pattern morfologico permette chiaramente di distinguere i due tumori: il melanoma si presenta come omogeneamente ipoecogeno con margini netti e definiti, mentre il carcinoma basocellulare si mostra disomogeneamente iso-ipoecogeno a margini ondulati, con strie iperecogene all'interno della massa tumorale.

La valutazione dello spessore è accurata per entrambi i tumori: nel melanoma ci permette di distinguere i melanomi sottili, i melanomi medi e quelli spessi nel 90% dei casi esaminati per programmare un corretto intervento chirurgico, nel carcinoma basocellulare ci permette di evidenziare quelli superficiali da quelli nodulari.

Con la metodica color e power Doppler abbiamo sottolineato un dato importante: il segnale vascolare del melanoma risulta essere più ordinato e regolare rispetto al segnale vascolare del basalioma che è caotico e disordinato. Questa informazione può essere di aiuto per la dia-



Fig. 6 - Basalioma superficiale (4x2mm), localizzazione: derma.

gnosi differenziale tra melanoma e basalioma pigmentato.

Ulteriori studi sperimentali sono attualmente in corso presso le nostre strutture per approfondire le caratteristiche della morfologia vascolare di questi tumori su una casistica maggiore.

TABELLA 6 - CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI CARCINOMI BASOCELLULARI.

Istotipo	Parametri ecografici			
	Ecogenicità	Segnale vascolare	Indice di resistenza	Giunzione Dermo-epidermica
Ca. basocellulare nodulare	Iso-ipoecogenicità disomogenea	Intenso	0.7	
Ca. basocellulare sottile	Ipoecogeno	Intenso	0.6	ispessita
Ca. basocellulare ulcerato dedifferenziato	Ipoecogenicità disomogenea	Intenso	0.7	ispessita

Bibliografia

1. Delfino M, Iannello S, Angelillo M, Cavaglia E. L'ecografia muscolare nella diagnosi e nel follow-up della dermatomiosite. *Ann. It Derm Clin Sper*, 1990.
2. Delfino M, Fabbrocini G, Correr A, Rengo C. La diagnosi ecografica in dermatologia. *Quaderni di Medicina e Chirurgia*, 1991;7(3):1-6.
3. Lassau N, Spatz A, Avril MF, Tardivon A, Margulis A, Mamelle G, Vanel D. Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors. *Radiographic* 1997 Nov-Dec; 17(6):1559-65.
4. Cammarota T, Pinto F, Maglioro A, Sarno A. Current uses of diagnostic high-frequency US in dermatology. *Eur J Radiol* 1998 May; 27 Suppl. 2:S215-23, Links.
5. Hoffman K, Happe M, Schuller S, Stücker M, Wiesner M, Gottober P, Schwarz M, Strahler J, Neubauer H, Jung C, Peterleit S, Welzel J, Brautzsch N, Bohmeyer J, Wohlrab J, Freitag M, Altmeyer P. Ranking of 20 MHz sonography of malignant melanoma and pigmented lesions in routine diagnosis. *Ultraschall Med* 1999 Jun;20(3):104-9.
6. Delfino M, Fiammenghi E, Costa C, Mancini M, Scotto Di Santolo M, Scalvenzi M. Valutazione strumentale dello spessore del melanoma. *Derm Clinica* Aprile 2009;29(2):56-60.
7. Lassau N, Koscielny S, Avril MF, Margulis A, Duvillard P, De Baere T, Roche A, Leclere J. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and color Doppler sonography for preoperative assessment of melanomas. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Jun;178(6):1547-51.
8. Bessoud B, Lassau N, Koscielny S, Longvert C, Avril MF, Duvillard P, Rouffiac V, Leclere J, Roche A. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions". *Ultrasound Med Biol* 2003 Jun;29(6):875-9.
9. Delfino M, Fiammenghi E, Scalvenzi M, Mancini M, Scotto Di Santolo M. Determinazione preoperatoria dello spessore del melanoma mediante ecografia ad alta risoluzione. *Derm Clinica Luglio-Settembre* 2008;27(3):77-81.
10. Stucker M, Horstmann I., Nuchel C, Rochling A, Hoffman K, Altmeyer P. Blood flow compared in benign melanocytic naevi, malignant melanomas and basal cell carcinomas. *Clin Exp Dermatol* 1999 Mar; 24(2): 107-11.
11. Giovagnorio F, Andreoli C, De Cicco ML. Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue. *J Ultrasound Med* 1999 feb; 18(2):89-93.
12. Clément A, Hoeffel C, Fayet P, Benkanoun S, Sahut D'izarn J, Oudjit A, Legmann P, Gorin I, Escande J, Bonnin A. Value of high frequency (20MHz) and Doppler ultrasound in the diagnosis of pigmented cutaneous tumors. *J. Radiology* 2001 May; 82(5):563-71.
13. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Delfino M. Microscopia ad epiluminescenza: un valido ausilio nella valutazione preoperatoria dello spessore del melanoma cutaneo. *Ottobre* 1996.
14. Dummer W, Blaheta HJ, Bastian BC, Schenk T, Brocker EV, Remy W. Preoperative characterization of pigmented skin lesion by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound. *Arch Dermatol* 1995;131:279-85.
15. Pellicani G, Seidenari S. Preoperative melanoma thickness determination by 20 MHz sonography and digital videomicroscopy in combination. *Arch Dermatol* 2003Mar;139-8.
16. Stucker M, Sringer C, Paech V, Hermes N, Hoffman M, Altmeyer P. Increased laser Doppler flow in skin tumors corresponds to elevated vessel density and reactive hyperemia. *Skin Res Technol* 2006 Feb;12(1):1-6
17. Lassau N, Lamuraglia M, Koscielny S, Spatz A, Roche A, Leclere J, Avril MF. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and colour Doppler sonography for preoperative assessment of primary cutaneous melanomas: correlation with recurrence after a 5 years follow-up period. *Cancer Imaging* 2006 Apr 25;6:24-9.
18. Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76–4.0 mm thick) skin melanoma. A quantitative histologic study. *Am J Pathol* 1988;133:419–23.
19. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002 Dec;29(6 Suppl 16): 15-8.

Per richiesta estratti:

M. Delfino
Dipartimento di Patologia Sistemica Sezione di Dermatologia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli