



Horizon Scanning report No. 10

**Spettroscopia Raman
per la diagnosi precoce
dei tumori della pelle**

Luglio 2012

Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Migliore A, Bonelli L, Giani E, Romano V. Spettroscopia Raman per la diagnosi precoce dei tumori della pelle. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Luglio 2012.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Sezione Iss – Innovazione, sperimentazione e sviluppo
Via Puglie, 23 - 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono, pertanto, non definitive e di carattere provvisorio.

Autori

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Antonio Migliore (Agenas)

Luigina Bonelli (Istituto Tumori Genova)

Elisa Giani (ARESS Piemonte)

Valeria Romano (ARESS Piemonte)

Ricerche bibliografiche effettuate da:

Valeria Romano (ARESS Piemonte)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Mauro Picardo (*Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma*); Thomas Braun (*Verisante Technology, Inc.*); Marina Cerbo (*Agenas, Roma*); Tom Jefferson (*Agenas, Roma*); Simona Paone (*Agenas, Roma*).

Nome della tecnologia/procedura: **Spettroscopia Raman per la diagnosi precoce dei tumori della pelle**

Popolazione target

La Spettroscopia Raman (SR) è proposta per la valutazione di lesioni cutanee che pongano il sospetto clinico di melanoma, carcinoma a cellule squamose e/o carcinoma a cellule basali. La SR dovrebbe essere usata quando un medico decide di ottenere ulteriori dati per escludere una delle condizioni di cui sopra, prima di prendere una decisione definitiva sulla biopsia [Verisante press release, Nov.2011].

Descrizione della procedura e della tecnologia

La diagnosi clinica di tumore della pelle si basa sull'esame visivo (la dermoscopia), seguito da biopsia delle lesioni sospette. Viene comunemente utilizzato un videodermatoscopio (un sistema dotato di una sonda che trasmette immagini della lesione su un monitor a colori) per ingrandire le immagini ed effettuare un esame più accurato. Anche i software per l'analisi dell'immagine contribuiscono alla definizione delle caratteristiche della lesione e di conseguenza alla diagnosi. Poiché la precisione della tecnica dipende dal clinico ed è altamente variabile a seconda del livello di formazione ed esperienza [Lui H, 2012], sono stati sviluppati nuove metodiche di indagine. La SR è un metodo ottico non-invasivo attualmente allo studio per la diagnosi dei tumori [Zeng H, 2008]. Dato che lo spettro Raman è correlato con le vibrazioni delle biomolecole dei vari tessuti, le posizioni e le grandezze relative dei picchi spettrali corrispondono alle energie vibrazionali associati a legami chimici specifici. La SR si è dimostrata in grado di rilevare cambiamenti molecolari e/o biochimici associati con stati patologici [Short M, 2006]. In particolare, le transizioni del tessuto, da normale a tumorale, sono associate a differenze nella struttura chimica, che si riflettono negli spettri Raman [Gniadecka M, 2004]. Recentemente è stato sviluppato un sistema ottico non-invasivo basato su SR. Tale tecnologia è stata ideata per affiancare i medici nella valutazione delle lesioni cutanee sospette, per differenziare casi di cancro da condizioni benigne [Verisante press release, Nov.2011].

Importanza clinica e peso della malattia

I tumori della pelle rappresentano la neoplasia più frequente nelle popolazioni bianche in molti paesi del mondo. I tre sottotipi più comuni di tumore della pelle sono: il carcinoma a cellule basali (CCB), il carcinoma a cellule squamose (CCS) e il melanoma cutaneo (MC). Poco si sa circa l'incidenza dei tumori cutanei non melanoma (TCNM): alcuni studi hanno mostrato trend di incidenza crescente [Lomas A, 2012]; tuttavia, a causa della incompleta registrazione dei casi (spesso non esiste una cartella clinica di riferimento) nella maggior parte dei paesi, le principali reti di registri tumori non riportano dati di incidenza e mortalità relativi ai TCNM [Globocan]. L'esposizione cronica alla radiazione solare UV è riconosciuta come un fattore chiave di rischio ambientale per tutti i tumori della pelle [Whiteman DC, 2001; Schwartz RA, 2008; Chang YM, 2009; Parkin DM, 2011; Bauer A, 2011]. Un fattore determinante del rischio di tumore della pelle è la pigmentazione cutanea e la capacità di abbronzarsi in risposta all'esposizione UV [Han J, 2006; Nan H, 2009]. L'interazione di fattori ambientali e genetici svolge un ruolo chiave nello sviluppo del MC. In

Italia, nel periodo 2003-2005, i tumori cutanei hanno rappresentato circa il 15% di tutti i tumori diagnosticati in entrambi i sessi [AIRTUM]. I TCNM hanno una buona prognosi poiché di solito sono solo localmente aggressivi ma rappresentano un onere economico considerevole per il servizio sanitario a causa della loro frequenza e degli alti tassi di recidive multiple [Marcil I, 2000]. Il MC è potenzialmente la forma più pericolosa di tumore della pelle ed è responsabile di circa il 90% della mortalità per tumore della cute. L'incidenza di MC è in rapido aumento in tutto il mondo e oltre il 50% di tutte i MC viene diagnosticato prima dei 60 anni [SEER; Globocan; AIRTUM]. In Italia, negli ultimi due decenni l'incidenza annuale di MC è raddoppiata da 6 a 12 casi/100.000 abitanti (più di 6.000 nuovi casi/anno) con un significativo gradiente nord-sud (da 15/100.000 a 4/100.000 abitanti). La mortalità è stabile intorno a 2/100.000 abitanti (1.500 morti all'anno). In alcune popolazioni la prognosi può essere diversa e leggermente più favorevole per le donne [AIRTUM; Joesse A, 2011; Joesse A, 2012] e per le persone con uno status socio-economico più elevato [Zell JA, 2008]. A dispetto dei recenti sviluppi delle terapie sistemiche per il MC avanzato [Eggermont AMM, 2011], l'individuazione precoce e la rimozione chirurgica delle lesioni è ancora praticamente l'unico approccio curativo disponibile. Tuttavia, l'aumentata incidenza osservata a livello mondiale, soprattutto relativa a stadi molto precoci di MC (stadio AJCC IA), associata solo a lievi modifiche nei tassi di mortalità, suggerisce la presenza di sovradiagnosi [Welch GH, 2010; Nørgaard C, 2011]. Un'accurata identificazione delle lesioni cutanee è essenziale per assicurare che i tumori siano identificati precocemente e trattati adeguatamente. È altresì importante che un numero corretto di lesioni siano sottoposte a biopsia per diminuire i costi e la morbilità associata con la rimozione non necessaria di lesioni benigne [Tromme I, 2012]. Dato che i TCNM possono essere visivamente molto simili a lesioni preneoplasiche o benigne (ad esempio, la malattia di Bowen, la psoriasi, l'eczema discoide o la tinea corporis possono simulare un CCB superficiale) o francamente maligne (CCB pigmentato può simulare un melanoma nodulare e viceversa) la diagnosi differenziale è un momento cruciale. Pattern vascolari dermoscopici associati a TCNM permettono di migliorare la diagnosi differenziale delle lesioni non pigmentate. La diagnosi precoce di MC è una sfida fondamentale a causa del basso valore predittivo dell'esame cutaneo; in pazienti con sintomi specifici, l'esame *total body* presenta un basso tasso di falsi positivi [Argenziano G, 2012]. L'utilizzo della dermoscopia in campagne di screening per la diagnosi precoce del melanoma sta coinvolgendo sempre di più la dermatopatologia di routine su lesioni melanocitarie atipiche sempre più piccole. Nel tentativo di stabilire *in vivo* se una lesione è un maligna o meno sono stati sviluppati vari strumenti basati sull'acquisizione e l'elaborazione delle immagini di lesioni cutanee pigmentate. Anche se incoraggianti, le performance di queste tecnologie, non possono attualmente sostituire le procedure diagnostiche consolidate.

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Abbiamo identificato un solo sistema per la diagnosi precoce del tumore della pelle basato sulla SR: Verisante Aura™ (prodotto da Verisante Technology Inc.). Nel 2011 il sistema ha ricevuto la marcatura CE, l'approvazione da parte di Health Canada e l'approvazione regolatoria in Australia. Il produttore ha dichiarato che il processo per ottenere l'approvazione FDA è stato avviato nello stesso anno. Il sistema Verisante Aura™ comprende un diodo laser, una fibra ottica connessa ad un bundle di trasmissione, una sonda Raman, uno spettrografo, un rivelatore a CCD, e un computer. Un fascio laser viene trasmesso alla sonda Raman attraverso la fibra ottica e irradia un'area cutanea del diametro di 3,5 mm. Il segnale "grezzo" in uscita, composto della diffusione Raman e dall'autofluorescenza del tessuto, viene raccolto dalla sonda e, attraverso il bundle di trasmissione, raggiunge lo spettrografo per l'analisi spettrale. Un software integrato contiene tutte le procedure per la calibrazione e l'elaborazione dei dati in tempo reale. Per effettuare una misurazione, la sonda Raman viene posta in delicato contatto con il sito bersaglio. Una singola misura spettrale per una lesione cutanea richiede 1 secondo e viene acquisita in doppio, misurando cioè la lesione stessa e successivamente la cute circostante nella stessa regione anatomica [Lui H, 2012]. Il produttore ha

dichiarato che gli unici due sistemi (2 unità beta per i test sul campo del software/algorithm) sono attualmente in uso presso la BC Cancer Agency e il Vancouver General Hospital Skin Care Centre. La produzione dei primi sistemi commerciali è prevista entro la fine del 2012.

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
Verisante Aura™ [Verisante Technology Inc.]	Verisante Technology Inc.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contesto di utilizzo

Il sistema Verisante Aura™ può essere utilizzato sia in un contesto di medicina generale che in un ambulatorio specialistico.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input type="checkbox"/> Ospedale	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto Soccorso	<input type="checkbox"/> Altro: Day-surgery	

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Al momento (Luglio 2012) la Verisante Technology Inc. non ha distributori per il mercato italiano. Nessun sistema è attualmente operativo in Italia.

<input checked="" type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
<input type="checkbox"/> In commercio da > 12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

Poiché la SR è un mezzo per assistere la valutazione delle lesioni cutanee sospette, il suo utilizzo può essere considerato come pratica aggiuntiva al percorso diagnostico attuale (la diagnosi primaria di tumore della pelle è fatta dal dermatologo/medico di medicina generale attraverso esame visivo; la diagnosi definitiva richiede l'escissione della lesione sospetta, la biopsia e l'esame istologico) [Lui H, 2012]. Il sistema Verisante Aura™ è complementare ad altre tecniche di valutazione non-invasive. Negli ultimi dieci anni sono stati sviluppati e testati diversi sistemi basati sulla dermoscopia. Tutti avevano lo scopo di differenziare il melanoma cutaneo da lesioni neoplasiche non pigmentate [Lui H, 2012]. Questi sistemi vanno considerati come "concorrenti" della tecnologia in esame e non come comparatori.

Efficacia e sicurezza

Abbiamo effettuato ricerche su EuroScan e CRD (DARE & HTA) database (10 maggio 2012) relative a documenti, pubblicati in italiano o in inglese, sulla Spettroscopia Raman (SR) e sulla diagnosi non-invasiva di tumore della pelle. La ricerca non ha fornito risultati.

Abbiamo effettuato ricerche sui principali database, Medline (21 giugno 2012), EMBASE (28 giugno 2012) e Cochrane Library (11 maggio 2012), relative a studi, pubblicati in italiano o in inglese, sull'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di Verisante Aura™ per la valutazione di lesioni clinicamente sospette di melanoma, carcinoma a cellule squamose e/o carcinoma a cellule basali, in tutti i tipi di pazienti (esseri umani). I risultati della ricerca (n = 97) sono stati analizzati leggendo titolo e abstract. Un solo studio è stato considerato idoneo per l'analisi full text [Lui H, 2012].

Lo studio di Lui et al. 2010 [Lui H, 2012] è stato effettuato in Canada, presso il Vancouver General Hospital Skin Care Centre, utilizzando un sistema sviluppato in-house (un prototipo di Verisante Aura™). Tra il 2003 e il 2011, sono stati acquisiti gli spettri Raman da 1.022 distinte lesioni cutanee, benigne e maligne, da 848 pazienti. Tra questi sono stati selezionati i seguenti: (a) tumori maligni e premaligni che richiedono un trattamento: melanoma, CCS, CCB, cheratosi attinica; (b) condizioni benigne che possono simulare visivamente il tumore della pelle: cheratosi seborroica, nevi atipici, nevi melanocitici (giunzionale, composto, e intradermico), e nevi blu. Il data set finale comprendeva dunque 518 lesioni da 453 soggetti (224 maschi, 229 femmine), di età compresa tra 18 a 94 anni (mediana 61 anni).

La performance diagnostica del sistema, definita come "capacità di discriminazione", è stata valutata nei seguenti tre gruppi dicotomici in base alla rilevanza clinica: i) lesioni cancerose e precancerose (melanoma, CCB, CCS, e cheratosi attinica) rispetto a patologie benigne (nevi atipici, nevi blu, nevi composti, nevi intradermici, nevi giunzionali, e cheratosi seborroica); ii) melanoma (tutte le forme) rispetto a lesioni benigne cutanee pigmentate (nevi atipici, nevi blu, nevi composti, nevi intradermici, nevi giunzionali, e cheratosi seborroica); iii) melanoma (tutte le forme) rispetto a cheratosi seborroiche. Sono stati calcolati i seguenti parametri: ROC AUC; valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), benigno/maligno della biopsia (numero di biopsie negative che vengono condotti per ogni biopsia vera-positiva che conferma il tumore della pelle) a livelli di sensibilità del 90%, 95%, e 99%, rispettivamente.

Risultati gruppo i) - Condizioni cancerose e precancerose (n = 232) rispetto a lesioni cutanee benigne (ad esempio non tumorali; n = 286): il ROC AUC era 0,879 (95% CI, 0,829-0,929, p <0,001). Con una sensibilità del 90%, la specificità globale era maggiore del 64%, con un VPP del 67% e VPN del 89%. Il rapporto di benigno/maligno stimato era 0,5:1.

Risultati gruppo ii) - Melanoma (n = 44) rispetto a lesioni cutanee pigmentate (n = 286): il ROC AUC era 0,823 (95% CI, 0,731-0,915, p <0,001). Il rapporto benigno/maligno variava da 5.6:1 a 2.3:1 per sensibilità corrispondenti al 99% al 90% e specificità dal 15% al 68%, rispettivamente.

Risultati gruppo iii) - Melanoma (n = 44) rispetto a cheratosi seborroica (n = 114): il ROC AUC era 0,898 (95% CI, 0,797-0,999, p <0,001). Il rapporto benigno/maligno variava da 2,2:1 a 0,9:1, per sensibilità che vanno dal 99% al 90% e specificità del 25% al 68%.

Gli autori sostengono l'utilizzo della SR per orientare la diagnosi del tumore della pelle a diversi livelli di interesse clinico con valori di AUC ROC superiori a 0,82. Il rapporto benigno/maligno osservato era nettamente inferiore a quello osservato in precedenza in contesti puramente clinici [Cohen MH, 1991; Westerhoff K, 2000] o con l'uso di dispositivi complementari [Westerhoff K, 2000]. La SR potrebbe essere considerata come un "secondo parere" quando sulla base della valutazione clinica è suggerita la biopsia cutanea. Abbiamo effettuato ricerche nel database clinicaltrials.gov (14 Maggio 2012): non sono stati identificati trial clinici pertinenti. Il produttore ha dichiarato che ad oggi (Luglio 2012) non è attivo nessun registro per la raccolta di dati.

Benefici potenziali per i pazienti

La tecnologia assiste la diagnosi di tumore della pelle a diversi livelli di interesse clinico (cioè differenzia tra lesione maligna/premaligna e lesione benigna; tra melanomi e lesioni pigmentate benigne; tra melanomi e cheratosi seborroiche). L'uso di questa tecnologia potrebbe ridurre il numero di biopsie non necessarie [Lui H, 2012].

<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbilità	<input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Diagnosi precoce	<input type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia

Il sistema Verisante Aura™ necessita di tip monouso (uno per ogni paziente) e luce filtrata da utilizzare durante le procedure di scansione. Il tutto è fornito dal produttore. Il seguente listino prezzi è stato fornito dal produttore (Verisante Technology, Inc.); tutti i prezzi sono IVA esclusa:

- Verisante Aura™ (dispositivo più luce filtrata): € 60.000
- tip monouso: € 10

Poiché la tecnologia è additiva al percorso diagnostico per il tumore della pelle, la sua introduzione sarà in prima istanza collegata a nuovi costi (i.e. acquisizione della tecnologia stessa). Tuttavia, il suo utilizzo contribuisce potenzialmente alla riduzione del numero di biopsie effettuate e questo si potrebbe tradurre in un risparmio considerevole. Al momento (Luglio 2012) non sono state effettuate valutazioni economiche sull'utilizzo del sistema Verisante Aura™.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input checked="" type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

Il sistema Verisante Aura™ non ha nessun impatto strutturale. Deve essere utilizzato in una stanza priva di finestre o sorgenti luminose (che possono interferire con il segnale che viene acquisito).

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Impatto organizzativo

Secondo quanto dichiarato dal produttore, qualsiasi professionista medico può utilizzare il sistema Verisante Aura™; esso richiede un singolo operatore. Un medico non specialista, con meno esperienza nella diagnosi di tumori della pelle, può utilizzare il dispositivo per un esame di screening e segnalare le lesioni sospette all'attenzione di un dermatologo; un dermatologo, che ha una vasta esperienza nella diagnosi di tumori della pelle, può utilizzare il dispositivo per decidere su quali lesioni deve essere eseguita una biopsia. Il produttore si impegna a fornire il training necessario ai distributori locali; gli utenti finali (vale a dire i professionisti medici) riceveranno la formazione da questi ultimi, senza alcun costo ulteriore. Al momento (Luglio 2012) non sono disponibili studi che riportano la curva di apprendimento nell'utilizzo del sistema Verisante Aura™.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Osservazioni conclusive

Anche se il dispositivo Verisante Aura™ è marchiato CE, non è ancora disponibile in commercio per l'uso clinico (sperimentazione delle unità beta è in corso in Canada; la produzione della versione commerciale è prevista nel secondo semestre del 2012). I vantaggi di questa nuova tecnologia (ad esempio, la velocità dell'analisi, le migliori prestazioni diagnostiche rispetto ad altre tecnologie) sembrano essere concreti, tuttavia è da specificare che sono stati dimostrati utilizzando un prototipo, in un'unica coorte di pazienti, all'interno di uno studio non comparativo, pubblicato dall'inventore del sistema, effettuato in un unico centro (le spese di pubblicazione sono state sostenute dal produttore). Ulteriori evidenze sono necessarie prima di dare qualsiasi indicazione sull'impiego della versione commerciale del sistema. In particolare, dovranno essere generati dati comparativi nel quadro di studi indipendenti, multicentrici, multi-operatore, mirati a confrontare il percorso diagnostico standard (senza la nuova tecnologia) con un percorso diagnostico standard che integra anche l'utilizzo della nuova tecnologia. Nessuna considerazione sui costi può essere fatta. Uno dei vantaggi più importanti sembrerebbe la riduzione del numero di biopsie effettuate ma tale analisi ha bisogno di risultati più generalizzabili provenienti da ulteriori studi clinici.

Prospettive future

Insieme con la *diffuse reflectance spectroscopy* e la spettroscopia a fluorescenza, la SR ha il potenziale per diventare un importante strumento ottico nel campo dell'oncologia clinica. Notevoli progressi sono stati fatti nelle capacità delle varie tecniche di discriminare tra tessuti normali e tumorali e il campo è in rapida evoluzione. Il trasferimento di questa tecnologia nella pratica clinica è atteso nel prossimo decennio e sono

state recentemente avviate analisi prospettiche di sistemi di spettroscopia e studi clinici *in vivo* sull'uomo [Evers DJ, 2012].

Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate tra il 10 Maggio 2012 e il 28 Giugno 2012, utilizzando le seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** *Raman spectroscopy, non-invasive skin cancer diagnosis, multimodality skin cancer diagnosis, Verisante, Aura, imaging, diagnosis.*
- **la patologia di riferimento:** *melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, suspect lesions, pre-cancer, Raman spectra, Raman spectroscopy.*

Bibliografia

- Verisante press release, Nov.2011: <http://www.verisante.com/news/68/ce-mark-for-verisante-aura-opens-doors-to-massive-european-market/>
- Lui H, Zhao J, McLean D, Zeng H. Real-time Raman Spectroscopy for In Vivo Skin Cancer Diagnosis. *Cancer Res.* 2012 May 15;72(10):2491-500.
- Zeng H, Zhao J, Short M, McLean DI, Lam S, McWilliams A, et al. Raman spectroscopy for in vivo tissue analysis and diagnosis, from instrument development to clinical applications. *J Innov Opt Health Sci* 2008;1:95–106.
- Short M, Lui H, McLean DI, Zeng H, Alajlan A, Chen XK. Changes in nuclei and peritumoral collagen within nodular basal cell carcinomas via confocal micro-Raman spectroscopy. *J Biomed Opt* 2006;11: 034004.
- Gniadecka M, Philipsen PA, Sigurdsson S, Wessel S, Nielsen OF, Christensen DH, et al. Melanoma diagnosis by Raman spectroscopy and neural networks: structure alterations in proteins and lipids in intact cancer tissue. *J Invest Dermatol* 2004;122:443–9.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):1069-80.
- Globocan - Cancer Incidence, mortality and Prevalence Worldwide in 2008. <http://Globocan.iarc.fr>
- CI5 - Cancer Incidence in five continents. <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/ci5plus.htm>
- Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001; 12: 69-82.
- Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:606-15.
- Chang YM, Newton-Bishop JA, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W et al , A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer* 124: 420-428; 2009.
- Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl2:S66-9.
- Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011;165:612-25.
- Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol.* 2006; 35: 1514-21.
- Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer.* 2009; 125: 909-17.
- AIRTUM 2009: New incidence and mortality data 2003-2005 (Associazione Italiana Registri Tumori). <http://www.registri-tumori.it/cms/it>
- Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1524.
- SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results): <http://seer.cancer.gov>

Joesse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Hölzel D, Coebergh JW, Engel J; Munich Melanoma Group. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 719-26.

Joesse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior Outcome of Women With Stage I/II Cutaneous Melanoma: Pooled Analysis of Four European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trials. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 30.

Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens FL Jr, Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *J Clin Oncol.* 2008; 26:6 6-75.

Eggermont AMM, Robert C. New drugs in melanoma: It's a whole new world. *Eur J Cancer,* 2011; 47: 2150–2157.

Welch GH, Black WC. Overdiagnosis in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605–613.

Nørgaard C, Glud M and Gniadecki R. Are All Melanomas Dangerous? *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 499–503.

Tromme I, Sacré L, Hammouch F, Legrand C, Marot L, Vereecken P, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol.* 2012 May 7.

Argenziano G, Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Bakos RM, Bergman W, Blum A, et al Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 212-9.

Cohen MH, Cohen BJ, Shotkin JD, Morrison PT. Surgical prophylaxis of malignant melanoma. *Ann Surg.* 1991; 213:308–14.

Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000;143:1016–20.

Evers DJ, Hendriks BHW, Lucassen GW, Ruers TJM. Optical spectroscopy: current advances and future applications in cancer diagnostics and therapy. *Future Oncology,* March 2012, Vol. 8, No. 3, Pages 307-320.

Glossario

AJCC: American Joint Commission on Cancer.

AUC: Area under the curve.

CCB: Carcinoma a cellule basali.

CCD: Charge-coupled device.

CI: Confidence interval.

MC: Melanoma cutaneo.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination.

FDA: Food and Drug Administration.

NMSC: Tumori cutanei non melanoma

RDM: Repertorio generale dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute
(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).

ROC: Receiver operating characteristic.

CCS: Carcinoma a cellule squamose.

VPN: Valore predittivo negativo.

VPP: Valore predittivo positivo.