

LE PATOLOGIE PIGMENTARIE PROLIFERATIVE: PALPEBRE E CONGIUNTIVA



XXXV
Congresso

Le patologie pigmentarie proliferative

Le cheratiti non infettive
La chirurgia mininvasiva

Terrasini
15-16-17 aprile 2010
Hotel Villaggio, Città del Mare



Francesco Valvo, Manuela Pulvirenti

Terrasini, 15-17 Aprile 2010

NON TUTTE LE LESIONI PIGMENTATE SONO MELANOMI

CHERATOSI SEBORROICA

Neoplasia epiteliale benigna, tipica degli anziani, talvolta peduncolate

Colore variabile da marrone-rosso a marrone-scuro



CHERATOSI FOLLICOLARE INVERSA

Lesione papillomatosa solitaria del volto, ben delimitata, cheratosica

Tendenza alla recidiva quando asportate

CHERATOACANTOMA

Nodulo solitario, ombelicato con cratere centrale colmo di cheratina, a rapida crescita; può regredire spontaneamente

Può provocare anomalie meccaniche



NEO MELANOCITICO PALPEBRALE

Nevo intradermico con elevata attività proliferativa nel contesto del derma e sotto ad esso

CONGENITO

1% dei nuovi nati

Lesioni singole o multiple, molto pigmentate

Dimensioni variabili da 1,5 cm a 20 cm di diametro

Superficie irregolare, talvolta ricoperta da peli

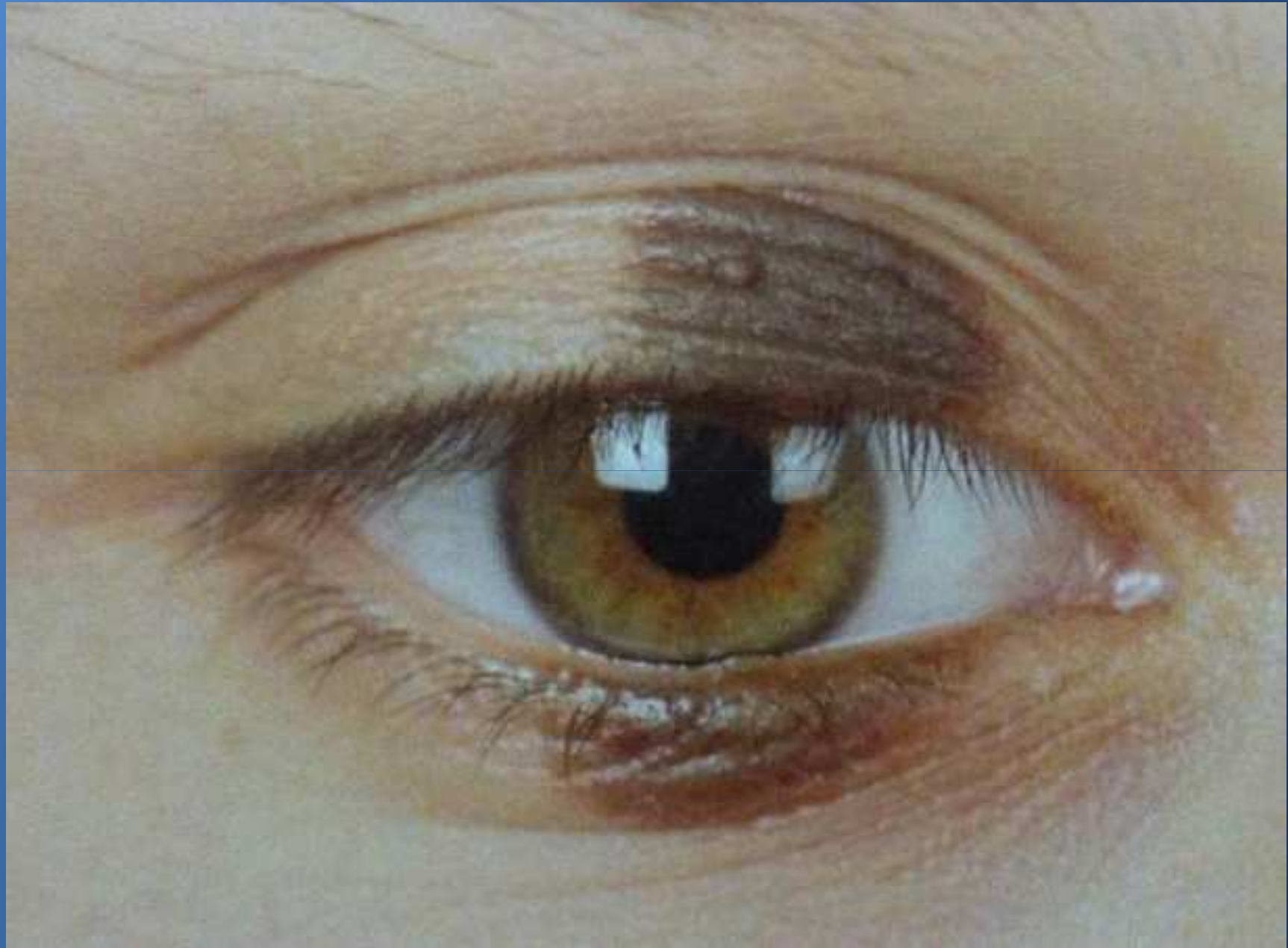
PICCOLI diametro massimo < 1,5 cm

MEDI diametro massimo > 1,5 cm < 19,9 cm

GRANDI diametro massimo > 20 cm

RISCHIO DEGENERAZIONE MALIGNA: 10-15% per i grandi nei

Variante KISSING NEVI: interessamento porzioni corrispondenti della palpebra superiore ed inferiore → migrazione di melanociti nelle palpebre prima della separazione delle palpebre nel periodo embrionale (9°-20° settimana)



NEO MELANOCITICO PALPEBRALE

ACQUISITO

Compare tra i 5 e i 15 anni

Pigmentazione variabile, anche amelanotico

Superficie liscia o verrucosa

Neo giunzionale

Tipici dell'infanzia sono formati da melanociti posti nello strato basale dell'epidermide

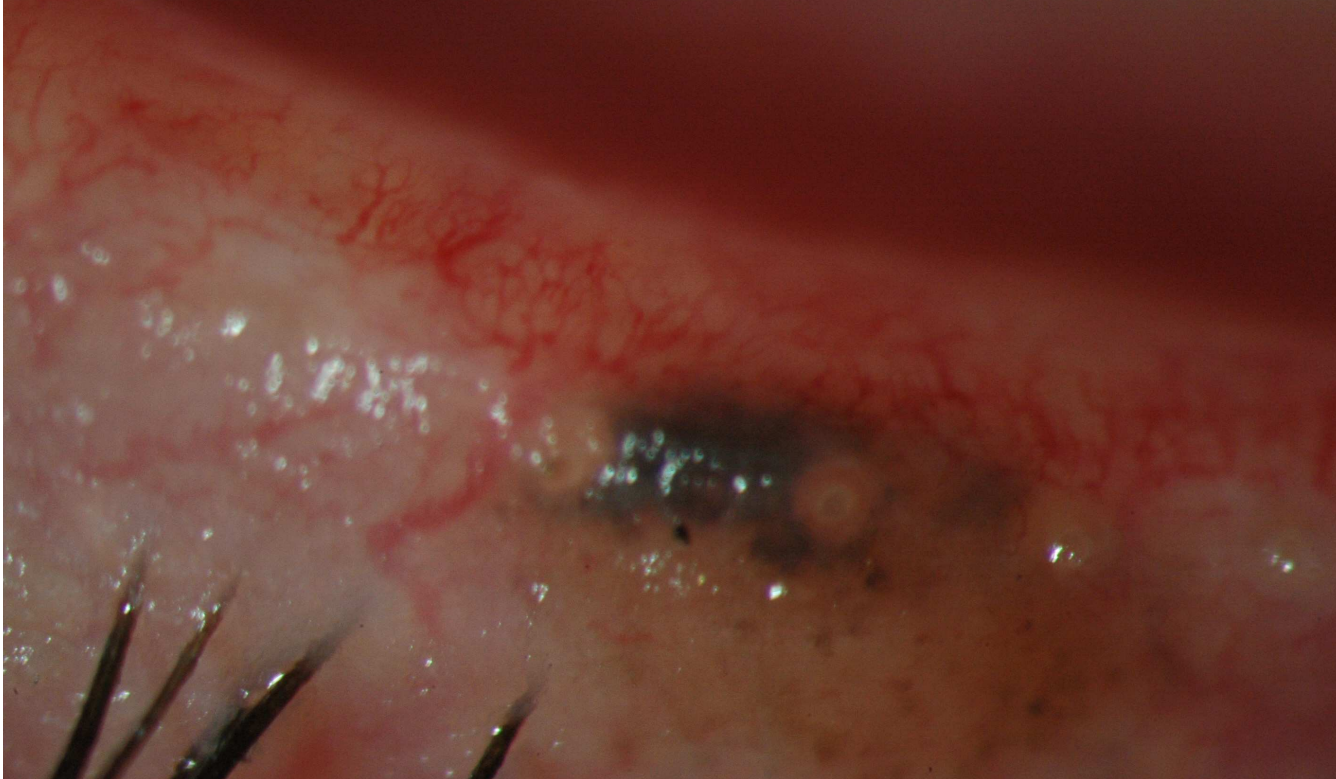
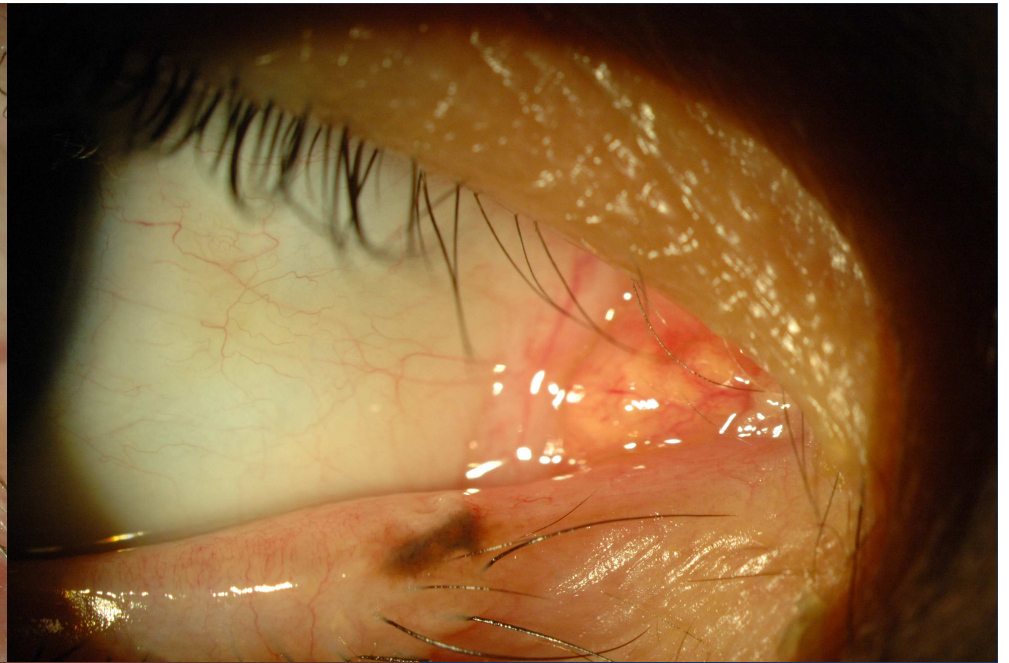
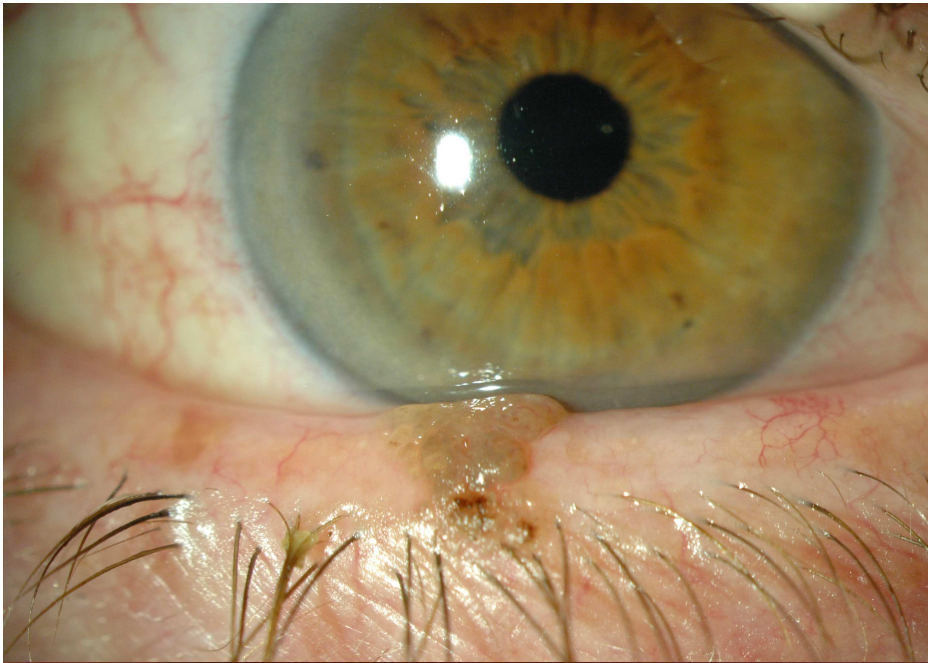
Neo composto

Le cellule nevice migrano verso il derma formando cordoni

Neo intradermico

L'attività giunzionale termina e le cellule nevice sono situate solo nel derma





**Osservazione
periodica**

VARIANTI

NEO DI SPITZ

Costituito da cellule epitelioidi e cellule fusate con vario grado di atipia :
difficile la diagnosi differenziale con il melanoma
Benigne



NEO DI OTA O MELANOCITOSI OCULODERMICA

Congenita, unilaterale

Lesione blu-porpora con chiazza di depigmentazione cutanea lungo il decorso delle branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino

Associata a melanocitosi congiuntivale, sclerale ed uveale ma anche meningea e del palato duro ipsilaterale

Associazione con melanoma della coroide (1/400 casi)

Ophthalmology 1998

Consigliata visita del fundus periodica



MELANOMA MALIGNO PRIMARIO DELLA PALPEBRA

Rappresenta l'1% di tutti i tumori maligni palpebrali

Font RL Ophthalmic Pathology. 1996

Un tumore pigmentato della palpebra può essere più probabilmente un basalioma

Fattori di rischio

Esposizione al sole

Preesistente neo congenito o acquisito

Età superiore a 20 anni (max tra 40 e 50 aa)

Storia familiare positiva

I bianchi sono più colpiti rispetto ai neri (circa 12 volte)

La palpebra inferiore è la più colpita

Ophthalmology 1991

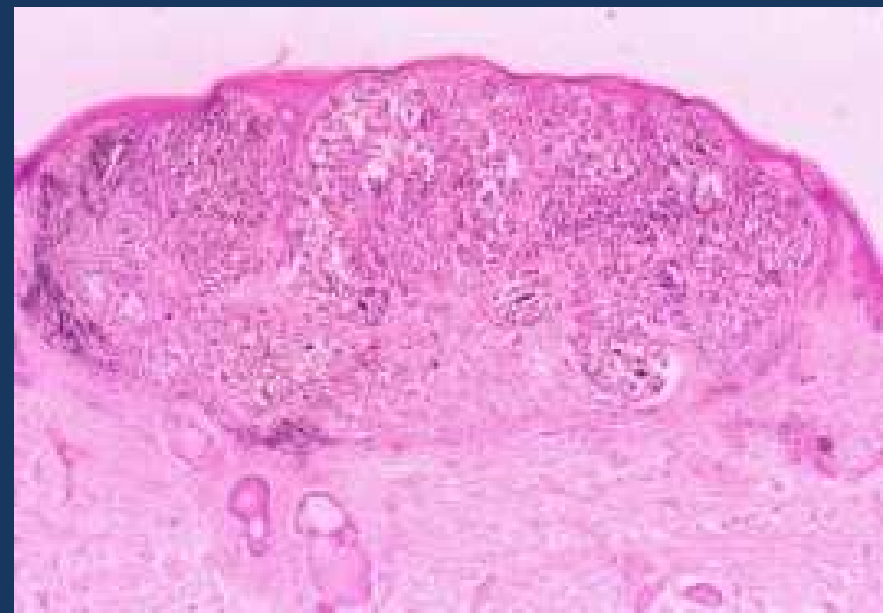
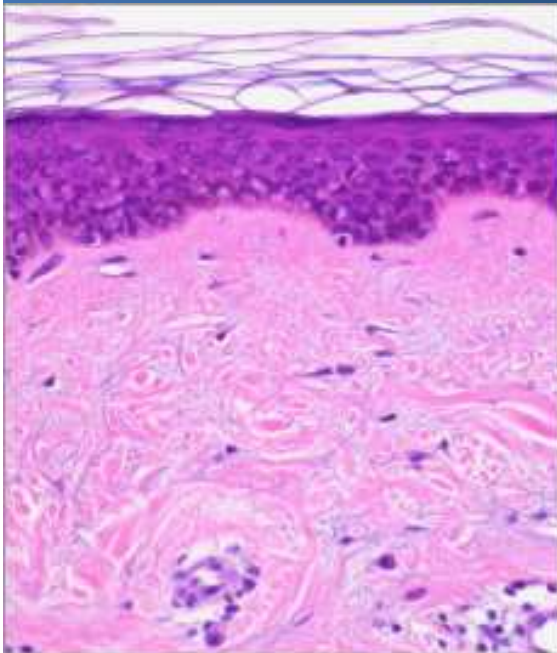
Ophthalmology 2007

Proliferazione di melanociti atipici nell'epidermide e nel derma papillare, singoli o in nidi (**fase di crescita radiale** → no tendenza alle metastasi)

La successiva invasione del derma correla con un comportamento aggressivo della neoplasia

La forma lentigo maligna ha un comportamento unico, poiché è considerata un melanoma "in situ" con comportamento invasivo e capacità di metastatizzare

J Am Acad Dermat 1995



3 tipi di melanoma primario palpebrale

Lentigo maligna melanoma

Macule piane a bordi irregolari e pigmentazione variabile

Lunga fase di sviluppo orizzontale



Melanoma a diffusione superficiale

lesione più piccola della precedente, a bordi irregolari e pigmentazione variabile

Tendenza all'indurimento



Melanoma nodulare

Nodulo pigmentato o amelanotico che aumenta di dimensioni velocemente, con tendenza ad ulcerarsi e a sanguinare



Garner and coll

Br J Ophthalmol 1985

50% dei tumori palpebrali considerati erano melanomi nodulari
(nella casistica no casi di lentigo maligna melanoma)

Grossniklaus and McLean

Ophthalmology 1991

59% melanoma nodulare
22% melanoma a diffusione superficiale
19% lentigo maligna melanoma
(le lesioni in situ non sono state considerate nella casistica)

Vaziri and coll

Ophthalmology 2002

61% lentigo maligna melanoma
22% melanoma a diffusione superficiale
17% melanoma nodulare

Chan and coll

Ophthalmology 2007

65.5% lentigo maligna melanoma
27.6% melanoma a diffusione superficiale
6.9% melanoma nodulare

Le forme in situ sono state sottostimate perché non riconosciute e sottoposte a biopsia

La lentigo maligna melanoma è la forma più frequente di melanoma del viso

Classificazione anatomica dell'invasione del melanoma secondo Clark

- Level 1 lesione confinata all'epidermide (in situ).
- Level 2 lesione penetra le papille del derma.
- Level 3 la lesione riempie le papille del derma.
- Level 4 la lesione si estende al derma reticolare.
- Level 5 la lesione si estende al tessuto sottocutaneo.

I melanomi a livello 4 o 5 hanno prognosi peggiore (livello V sopravvivenza 15%)

Classificazione di Breslow

Tumore con spessore <0.75 mm hanno prognosi ottimale con sopravvivenza a 5 anni del 100%

Tumore con spessore >0.75 mm e < 1.5 mm hanno prognosi peggiore

Tumori con spessore >1.5 mm hanno prognosi peggiore con sopravvivenza a 5 anni del 50%

Classificazione AJCC

0 tumore in situ

I A	(T1aN0M0)	spessore <1mm, senza ulcerazione
I B	(T1bN0M0)	spessore < 1 mm, con ulcerazione
II A	(T2bN0M0)	spessore 1.01- 2 mm, con ulcerazione
	(T3aN0M0)	spessore 2.01-4 mm, senza ulcerazione
II C	(T4bN0M0)	spessore > 4 mm, con ulcerazione
III	qualsiasi T	N 1,2,3 M 0
IV	qualsiasi T	qualsiasi N M 1

SOPRAVVIVENZA

STADIO I	la sopravvivenza a 15 anni è dell'80%
STADIO II	la sopravvivenza a 15 anni è del 50%
STADIO III	la sopravvivenza a 15 anni è del 30%
STADIO IV	la sopravvivenza a 15 anni è inferiore al 10%

I melanomi con coinvolgimento congiuntivale presentano una aggressività maggiore

J Am Acad Dermat 1992

Fattori prognostici

Spessore tumorale (maggiore fattore di rischio per recidiva)

Cancer 1993

Stato dei linfonodi

Head neck 1997

Metastasi

Invasione locale (congiuntiva e orbita)

Linfonodi preauricolari e sottomandibolari, parotidei, cervicali superiori

Cute, polmone, cervello



Le metastasi possono comparire anche dopo molti anni

**FOLLOW-UP
CONTINUO**

WORK-UP SISTEMICO

Radiografia del torace

Prove di funzionalità epatica

TC o RMN encefalo ed orbite

Ecografia dei linfonodi locoregionali

TRATTAMENTO

Escissione chirurgica con margini di sicurezza:

Melanoma in situ	→	margine di sicurezza di 0.5 cm
Melanoma con spessore <2 mm	→	margine di sicurezza di 1 cm
Melanoma con spessore >2 mm	→	margine di sicurezza di 2 cm

American Joint Committee on Cancer

L'utilizzo di margini di sicurezza limitati aumenta il rischio di recidive locali

Lesioni di ampie dimensioni rendono difficile un intervento di rimozione completa e successiva ricostruzione

In caso di lesioni di grandi dimensioni con coinvolgimento dell'orbita è necessaria una exenteratio orbitae

Il ruolo della radioterapia, chemioterapia e immunoterapia è controverso

ATTENTO FOLLOW-UP

Anche quando i margini sono indenni, sono state evidenziate micrometastasi cutanee distanti dalla sede del tumore primario

Biopsia del linfonodo sentinella e mappatura dei linfonodi satellite

Il melanoma della regione perioculare metastatizza ai linfonodi regionali in circa il 29% dei pazienti

Lo stato dei linfonodi è un importante indicatore prognostico per i melanomi con spessore > 1 mm

La biopsia del linfonodo sentinella consente di individuare anche microscopiche metastasi regionali e quindi di selezionare i pazienti a rischio e che beneficiano di una linfadenectomia

Esmaeli B. Current Opinions Ophthalmology. 2002

Phan et al. Cancer Control. 2009

La combinazione delle due tecniche (Iniezioni di tecnezio-99 o di colorante vitale blu all'interno del melanoma o nel sito dell'escissione) consente nel 96%-100% dei pazienti di localizzare il linfonodo sentinella

L'asportazione di linfonodi negativi non migliora la prognosi

I pazienti con linfonodo sentinella positivo possono beneficiare di terapia adiuvante (uso di interferone sistemico e/o radioterapia)

In caso di positività del linfonodo sentinella



Linfoadenectomia regionale



**Se altri linfonodi rimossi
chirurgicamente risultano positivi**



radioterapia



Importanza della diagnosi precoce

Consente la rimozione di lesioni di dimensioni più piccole, con migliori risultati anatomici, funzionali ed estetici di ricostruzione palpebrale

La Lentigo maligna melanoma ha una lunga fase di crescita radiale e pertanto raggiunge grandi dimensioni che rendono difficile la chirurgia

E' stato introdotto l'uso topico di un immunomodulatore (imiquimod 5% crema) per il trattamento della lentigo maligna (posologia: 5 volte a settimana per 12 settimane)

Br J Dermatol. 2003

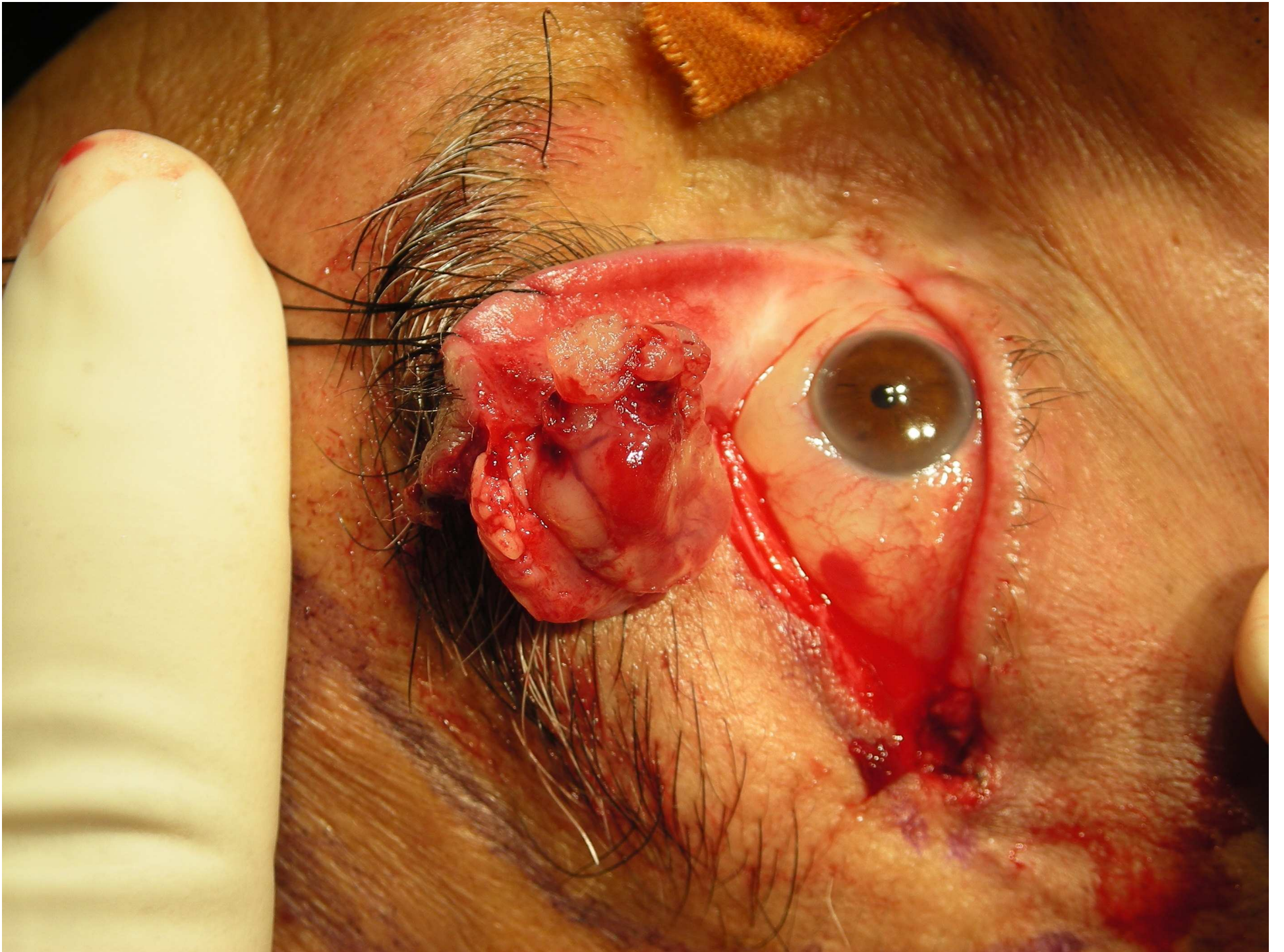
Clin Exp Dermatol. 2004

J Am Acad Dermatol. 2009























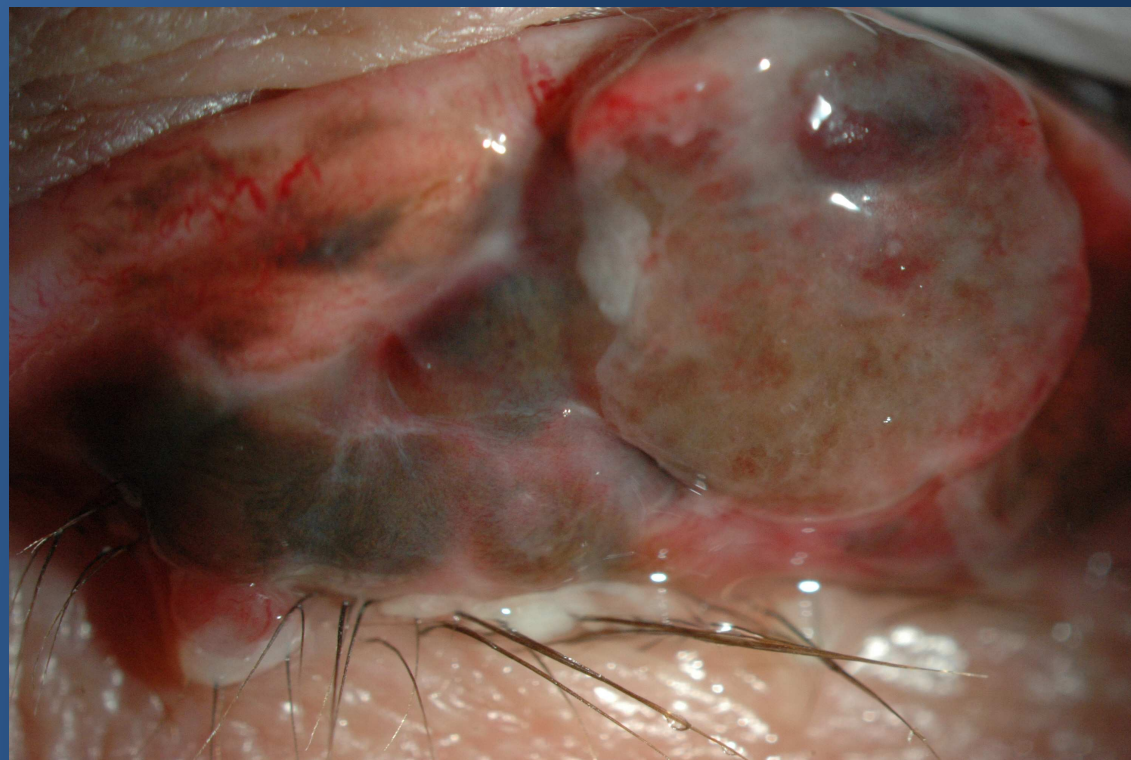




METASTASI PALPEBRALI

Estensione da melanoma congiuntivale o uveale (sopravvivenza inferiore a 1 aa)

Metastasi da melanoma cutaneo



LESIONI MELANOCITICHE CONGIUNTIVALI

Rappresentano circa il 50% di tutte le lesioni congiuntivali

Ophthalmology 2004

Sono localizzate prevalentemente alla congiuntiva bulbare

Neo congiuntivale la più frequente

Melanosi primaria acquisita

Melanosi razziale

Melanoma

NEO CONGIUNTIVALE

Lesioni congenite, si rendono manifeste durante II-III decade di vita

Hanno un variabile grado di pigmentazione da scuro a non pigmentato (20-30% rimangono non pigmentati)

Sedi più frequenti:

congiuntiva bulbare nasale e temporale,

caruncola, plica semilunare

fornice o congiuntiva tarsale (raro)

Rischio di trasformazione in melanoma congiuntivale < 1%

Arch Ophthalmol 2003



NEO CONGIUNTIVALE

E' costituito da una anormale proliferazione di melanociti nello strato basale dell'epitelio congiuntivale

Durante la vita si modifica la sede dei clusters di melanociti

Neo giunzionale

Tipico dell'infanzia; è costituito da nidi di melanociti nello strato basale dell'epitelio congiuntivale

Neo composto

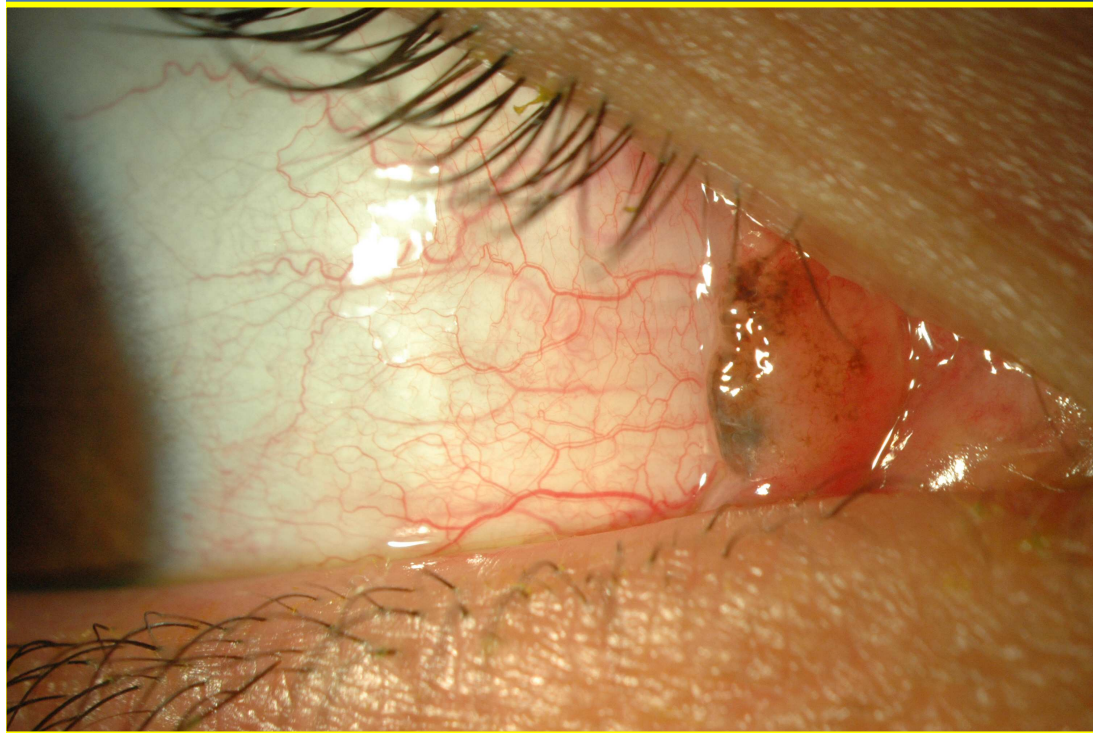
Durante la II-III decade di vita i nidi di cellule cadono nella sostanza propria (doppia componente: giunzionale e subepiteliale)

Neo subepiteliale

Tipico della IV decade di vita; regressione della componente giunzionale e presenza della componente subepiteliale

Altre varianti: Neo di Spitz, neo blu



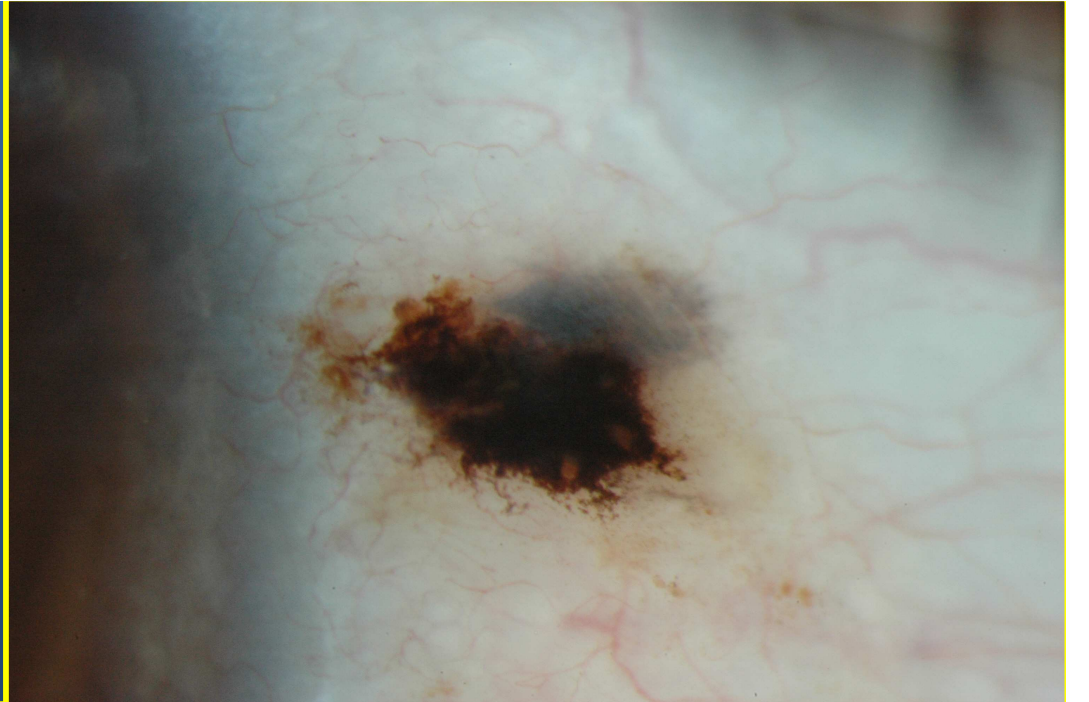




Gli spazi cistici intralesionali sono tipici del neo congiuntivale, ma sono comunemente assenti nel melanoma.

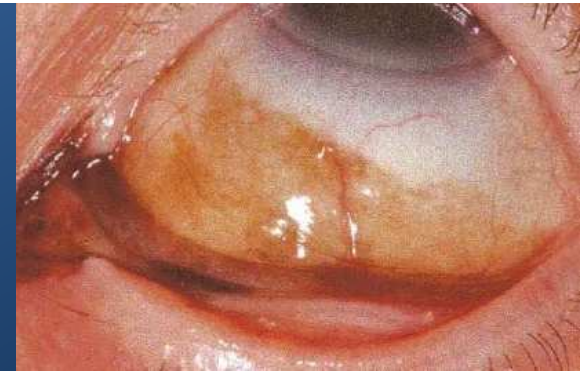
Shields CL, Shields JA. Curr Opin Ophthalmol. 2007





MELANOSI ACQUISITA CONGIUNTIVALE

lesione piatta, pigmentata, quasi sempre monolaterale
colpisce prevalentemente pazienti di media età di



E' determinata dalla proliferazione di melanociti atipici all'interno dell'epitelio congiuntivale

Si può localizzare in ogni porzione della congiuntiva, compreso i fornici e la congiuntiva tarsale

Essa può aumentare di dimensioni o modificare la propria pigmentazione nel tempo

Può estendersi alla cornea (indice di proliferazione)

Mobile rispetto ai piani sottostanti (al contrario del melanoma)

Rischio di trasformazione in melanoma congiuntivale
(nel 50% dei casi di MAP con atipie cellulari all'esame istologico)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Melanosi razziale

Bilaterale; colpisce individui di carnagione scura

Benigno; non tende ad estendersi verso la cornea

Melanosi secondaria

Legata a disturbi metabolici (morbo di Addison)

Legata alla gravidanza

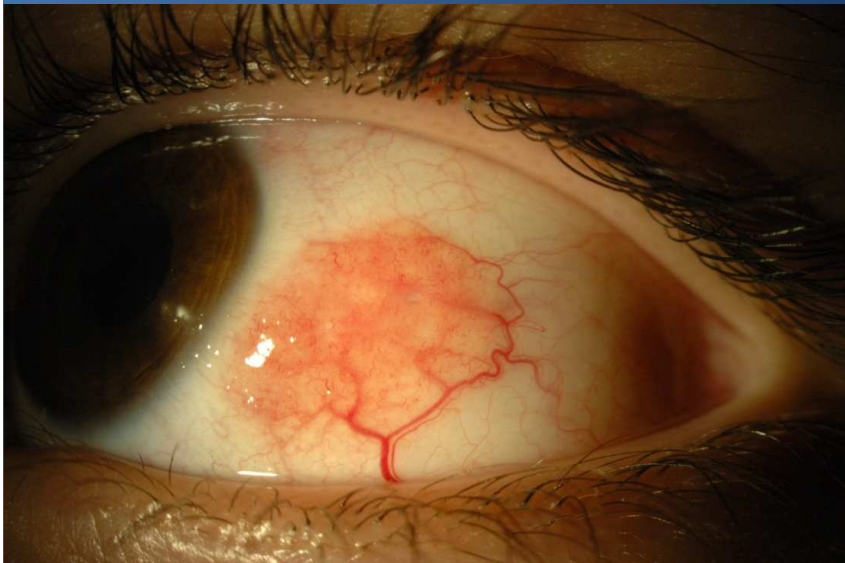
Legata ad effetto tossico di farmaci come l'epinefrina topica, la clorpromazide, l'arsenico

TRATTAMENTO

Nelle lesioni con un aspetto morfologico francamente benigno l'approccio diagnostico si basa sulla valutazione clinica e sulla documentazione fotografica, ripetute e confrontate nel tempo.

Nelle lesioni dubbie di piccole dimensioni è consigliata l'escissione chirurgica in toto e la valutazione istologica

Nelle lesioni di maggiori dimensioni (che si estendono >4 ore di orologio o con diametro basale >15 mm è preferibile eseguire biopsie multiple di aree con diversa morfologia e poi programmare un intervento a seconda del risultato della biopsia



L'escissione chirurgica di nei congiuntivali è più frequentemente decisa dai pazienti per motivi estetici, paura della trasformazione maligna e/o irritazione oculare

Il chirurgo decide di procedere all'escissione per aumento delle dimensioni del neo o per cambiamento di forma

Ophthalmology. 2010



TRATTAMENTO

Lesioni di piccole dimensioni

Biopsia escissionale

Lesioni multifocali

Biopsie multiple in più punti

PRESENZA DI ATIPIE
CELLULARI

ASSENZA DI ATIPIE
CELLULARI

Larga escissione + crioterapia

Osservazione periodica

Lesioni di grandi dimensioni

Escissione completa e
criotrattamento dei bordi (uso di
membrana amniotica)

Controllo ogni 3-6 mesi

B.G. ♀ 72aa OS: nevo melanocitico subepiteliale

Brachiterapia agosto 2007 per melanoma della coroide e 3 i.v. AntiVegf



Dopo 1 anno

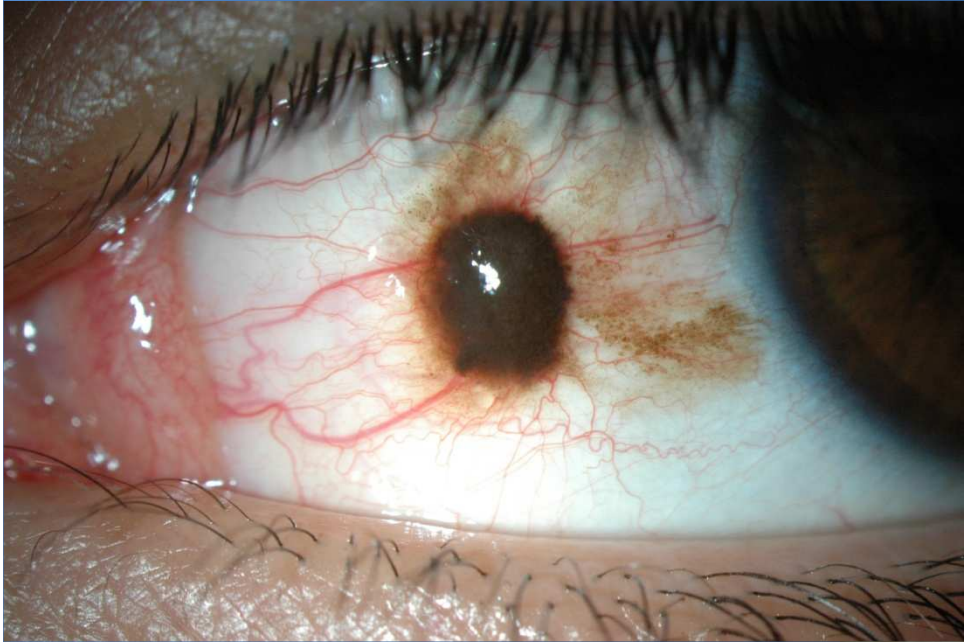


Asportazione neo ottobre 2008



Follow-up 15 mesi

D.F. ♂ 20aa OS: nevo melanocitico composto pigmentato



MELANOMA CONGIUNTIVALE

Massa nodulare, marrone, ben vascolarizzata, con ampi feeder vessels, talvolta amelanotica

è estremamente raro (meno del 2% di tutti i tumori maligni oculari)

incidenza compresa tra 0.024 e 0.052 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, pari a circa 1/40 di quella dei melanomi uveali

Klin Monbl Augenheilkd. 2002

Colpisce con maggior frequenza la razza caucasica

Età colpita: 50-55 anni (poco frequente in età inferiore a 20 anni)

Patogenesi: controversa;

75% dei casi origina da una melanosì acquisita primitiva (PAM)

20% origina da un nevo congiuntivale pre-esistente

5% origina de novo



INDICI DI MALIGNITA'

Incremento di vascolarizzazione
Tendenza alla fissità con i piani sottostanti

ORIGINE DA MAP Ispessimento nodulare in un'area precedentemente piana

ORIGINE DA NEO Aumento di dimensioni e della vascolarizzazione della lesione

ORIGINE EX NOVO Localizzata prevalentemente al limbus

Il paziente affetto da melanoma congiuntivale deve essere sottoposto, prima del trattamento locale, ad indagini diagnostiche per escludere la presenza di metastasi.

Diffusione linfatica linfonodi ipsilaterali cervicali,
sottomandibolari,
preauricolari e addominali,
tessuto sottocutaneo periorbitario

Diffusione ematica fegato
scheletro
parotide
sistema nervoso centrale

Descritta invasione attraverso il canale lacrimale delle cavità nasali e paranasali

Klin Monbl Augenheilkd. 2002

Effettuare visita ORL

ATTENZIONE Attento esame della palpebra con eversione

FATTORI PROGNOSTICI

SEDE I tumori ai fornici, alla plica e alla caruncola hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli limbari

(mortalità doppia rispetto alle altre localizzazioni)

ELEVATA ATIPIA CELLULARE

PRESENZA DI CELLULE MISTE, FUSATE ED EPITELIOIDI

(mortalità tripla rispetto alla sola cellularità fusata)

INVASIONE DEI TESSUTI OCULARI PIU' PROFONDI

PRESENZA DI >5 MITOSI /CAMPO AD ALTO INGRANDIMENTO

MULTIFOCALITA'

(mortalità quintupla rispetto alle forme monofocali)

L'INTERESSAMENTO DELLA PALPEBRA E' LEGATA A PROGNOSI PEGGIORE

SOPRAVVIVENZA

A 5 anni 84.4%

A 10 anni 77.7 %

A 15 anni 75.0 %

Ophthalmologe 2003

Klin Monbl Augenheilkd. 2002

Importanza della valutazione dello stato del linfonodo satellite

La valutazione di micrometastasi ai linfonodi satellite consente di individuare i pazienti a rischio e che possono beneficiare di una linfadenectomia

Savar et al. Ophthalmology. 2009

L'esclusiva resezione è associata ad alto tasso di recidive

Il trattamento chirurgico di asportazione con ampi margini di resezione deve essere associato a

crioterapia Dei margini della lesione

radioterapia Vengono utilizzati isotopi beta emittenti, quali lo Stronzio-90 ed il Rutenio-106, che consentono di somministrare alte dosi a livello della congiuntiva con risparmio del cristallino (meno del 5% della dose totale) o la protonterapia

uso topico di MMC

EVITARE la manipolazione del tumore per prevenire l'insediamento di cellule neoplastiche in nuove aree

Nei melanomi di piccole dimensioni localizzati in sedi favorevoli (congiuntiva bulbare e perilimbare) è sufficiente una ampia resezione chirurgica

Exenteratio orbite nei casi con infiltrazione dell'orbita

La MMC topica 0.04% coll (4 volte al die per 14 gg per 2 cicli con i giorno di sospensione tra 1 ciclo e l'altro) è stata utilizzata da sola nel trattamento del melanoma congiuntivale

Alto tasso di recidive

Arch Ophthalmol 2000

La MMC è stata utilizzata come terapia adiuvante dopo biopsia incisionale di melanomi congiuntivali da PAM

Il protocollo prevede l'uso topico di MMC 0.02% 5 volte al die per 14 gg per 2-3 cicli con i giorno di sospensione tra 1 ciclo e l'altro

Ophthalmologe 2003

L'uso della MMC da sola nel trattamento del melanoma congiuntivale è obsoleto

Solo in caso di tumori di grosse dimensioni ove non è possibile assicurare una rimozione completa si usa come terapia adiuvante

L'uso della MMC per la PAM è controverso

Ophthalmologe 2008

EFFETTI COLLATERALI: cherato congiuntiviti, cheratiti, abrasioni corneali, haze, panno corneale

L'uso di INF- beta (3 milioni di unità) per iniezione sottocongiuntivale per 6 mesi nel trattamento della PAM

EFFETTI COLL: Erosioni corneali, aumento dello spessore corneale, edema palpebrale, congestione congiuntivale, emorragie sottocongiuntivali, disfunzione epatica

*Nippon Ganka Gakkai Zasshi
2006*

L'uso topico di INF- alfa-2b (1 milioni di unità/ml) 4 volte al di per 3 mesi con chiusura dei puntini lacrimali con plugs

Am J Ophthalmol 2008

INF- alfa-2b è utile come agente adiuvante nel trattamento del melanoma congiuntivale in situ e della PAM con atipie

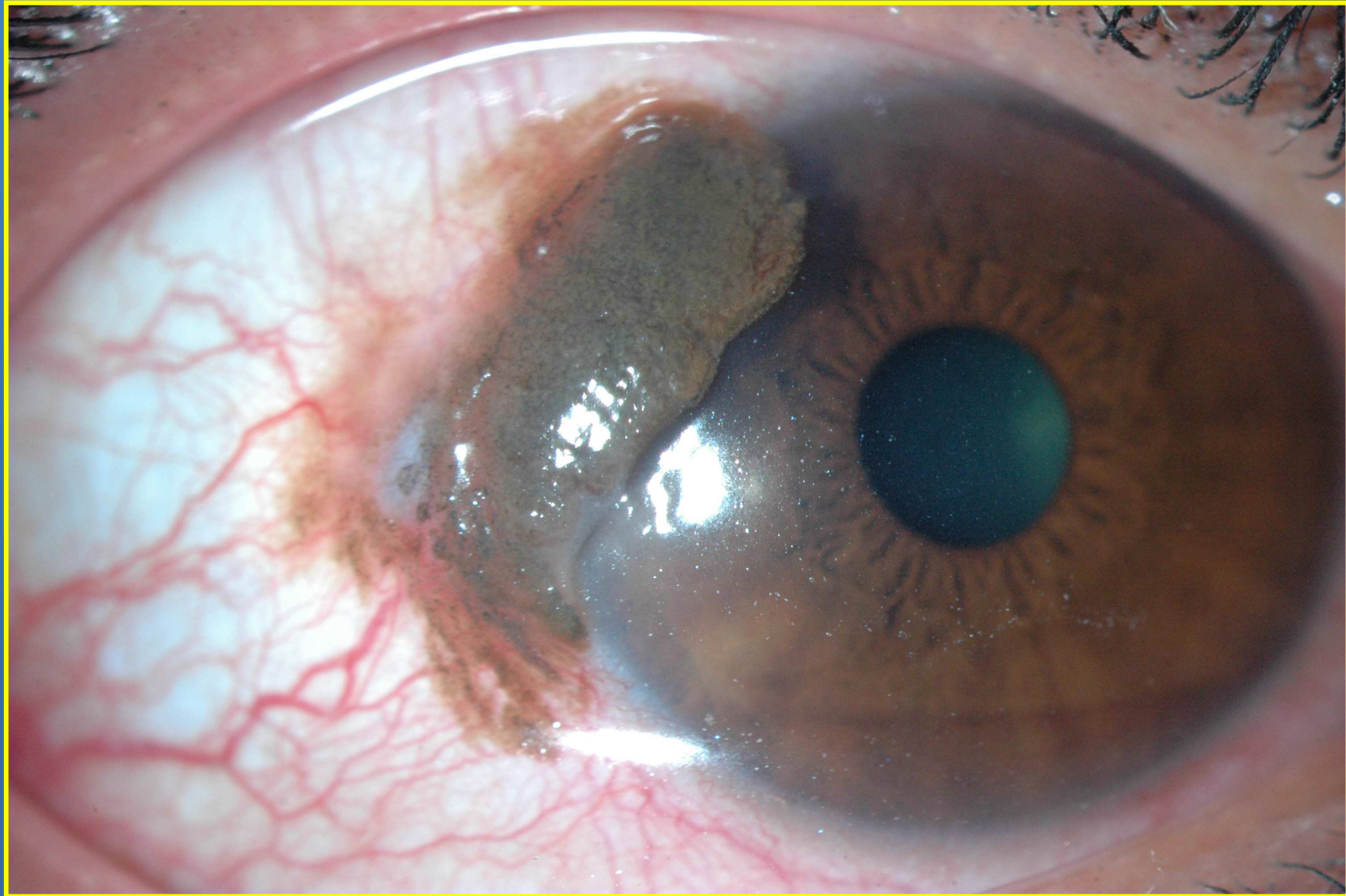
No effetti collaterali

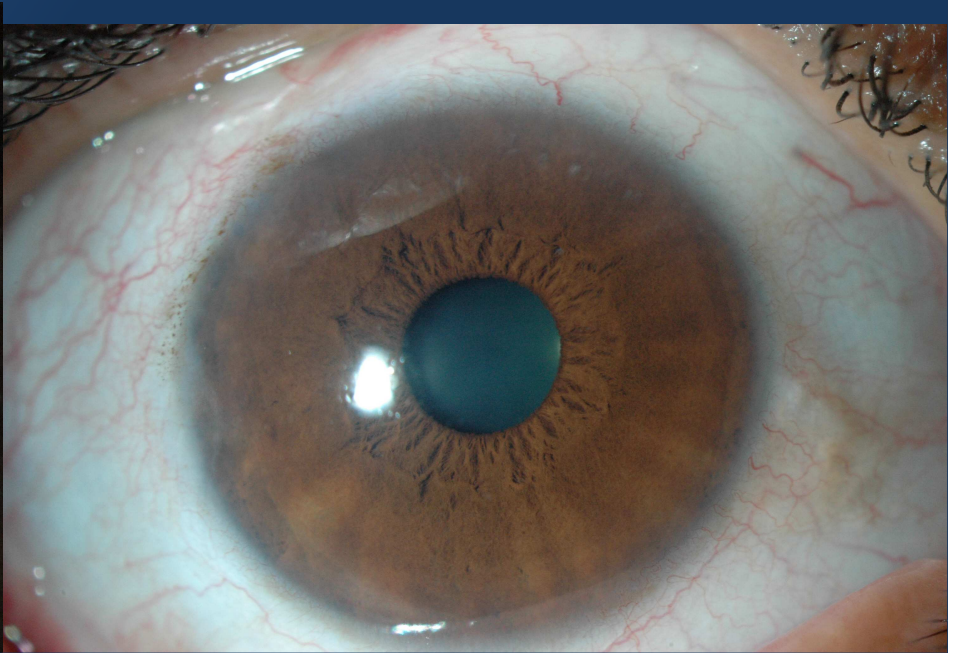
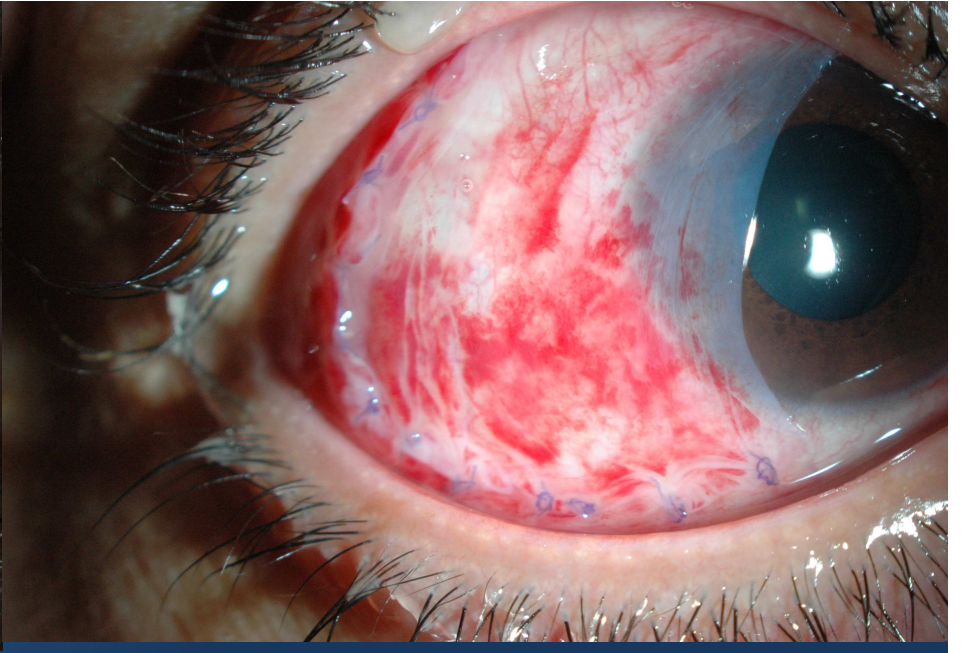
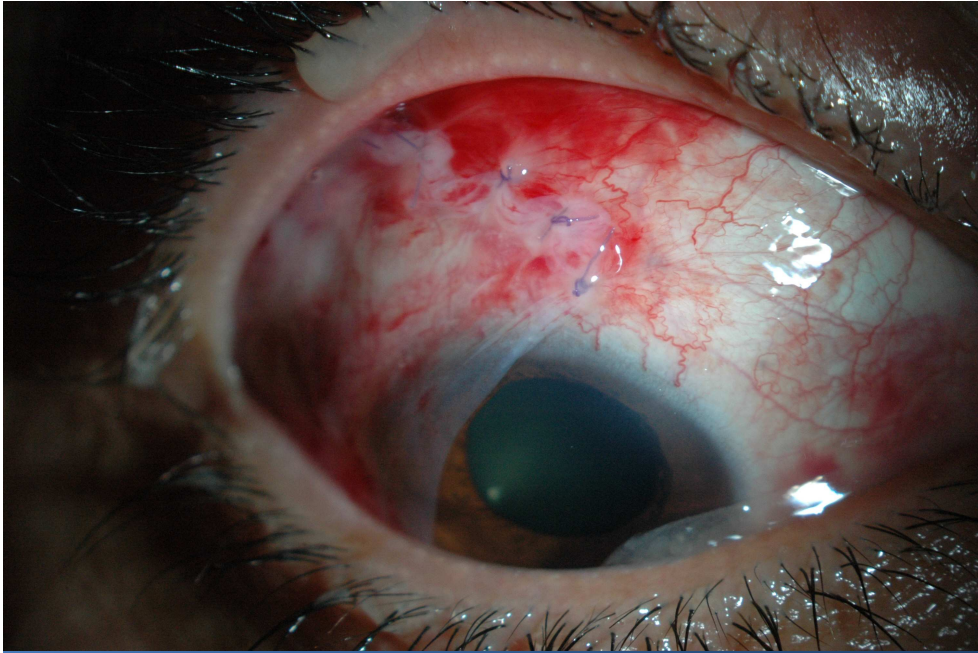
L'uso topico di INF- alfa-2b ricombinante (1 milioni di unità/ml) 5 volte al di per 6 settimane con chiusura dei puntini lacrimali con plugs

L'incompleta regressione ha condotto ad ulteriori cicli di terapia (fino a 4)

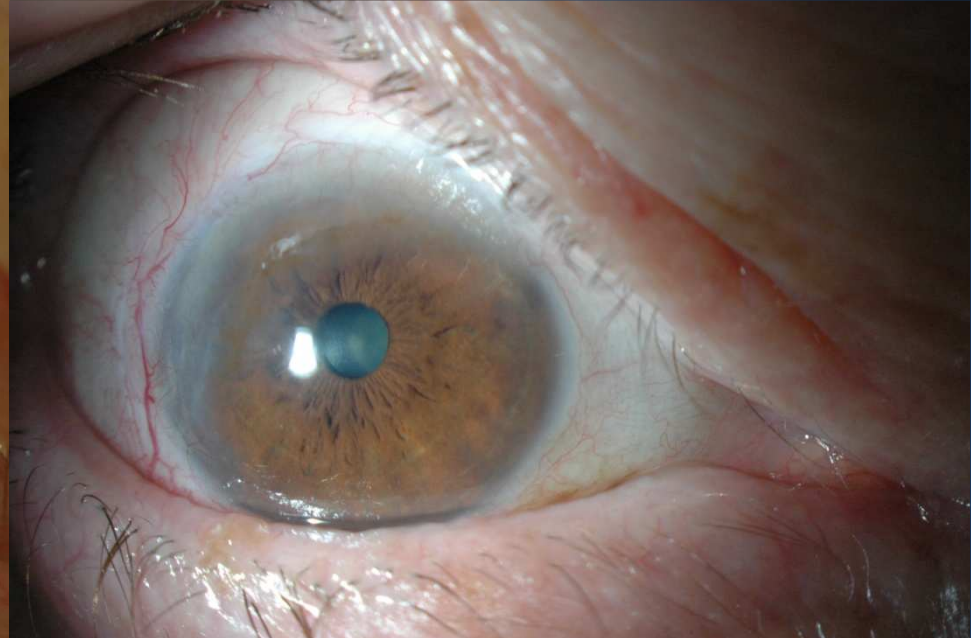
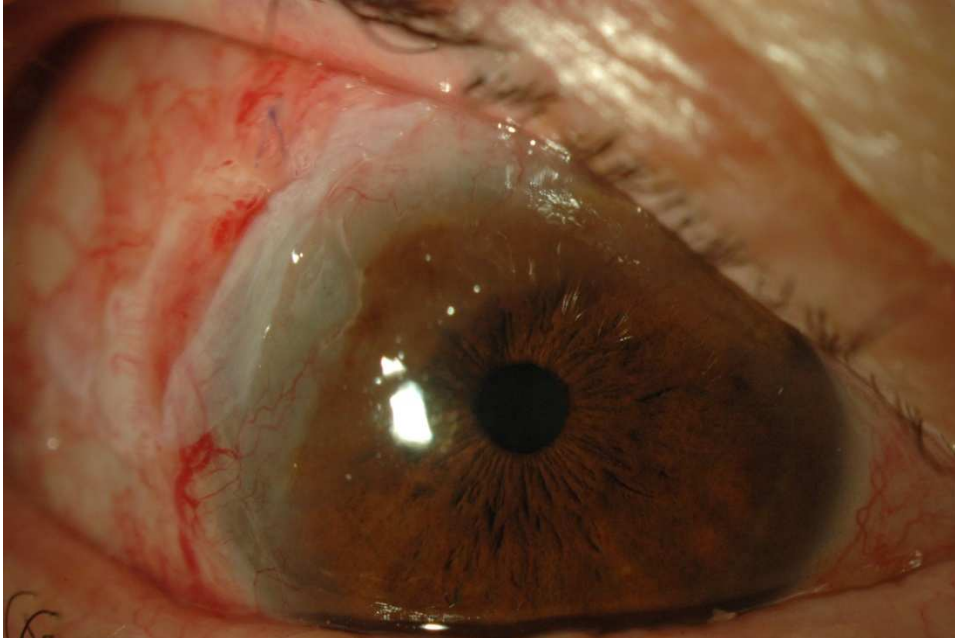
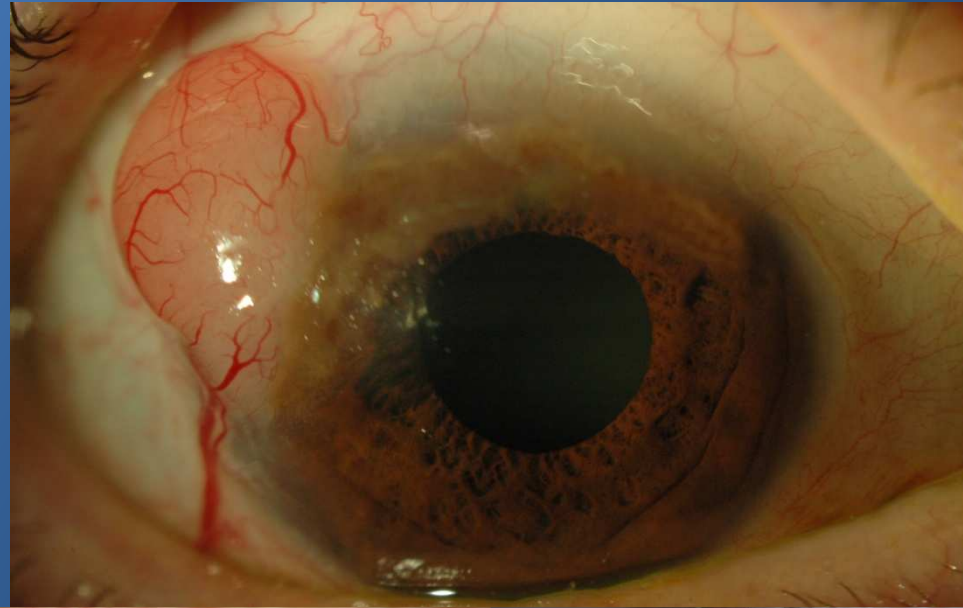
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010

I.M. ♀ 48aa OD: Melanoma invasivo a cell. epiteliodi pigmentate insorto su un nevo preesistente, adroterapia febbraio 2010 per recidiva





B.A. ♂ 72aa OD: melanoma a cellule fusate, apigmentato



GRAZIE