

Sopravvivenza a lungo termine dopo asportazione di melanoma palpebrale: case report

N. SCUDERI, M.G. ONESTI, A. MARTANO, S. DI RONZA, S. CALVIERI

RIASSUNTO: Sopravvivenza a lungo termine dopo asportazione di melanoma palpebrale: case report.

N. SCUDERI, M.G. ONESTI, A. MARTANO, S. DI RONZA, S. CALVIERI

I melanomi cutanei della palpebra sono lesioni molto rare. Essi rappresentano l'1% di tutte le lesioni maligne della palpebra e meno del 7% dei melanomi di testa e collo. I sottotipi lentiginosi sono le più frequenti lesioni melanocitiche della palpebra e possono essere simili alle lesioni melanocitiche congiuntivali. Rispetto ai melanomi di altre aree corporee, i melanomi della palpebra hanno un'importanza particolare. La cute palpebrale è molto sottile, le giunzioni mucocutanee a livello dei margini palpebrali possono influenzare la prognosi, il drenaggio linfatico è molto variabile ed esiste una seria difficoltà inerente l'ampia escissione dei margini evitando di sacrificare importanti strutture.

Nonostante la rarità di tale condizione e le difficoltà incontrate nella sua diagnosi e nel suo trattamento, i nostri autori riportano il caso di un melanoma maligno della palpebra che conferma l'aggressività locale, il potenziale metastatico di questo tipo di tumore ma anche la possibilità di una sopravvivenza a lungo termine.

SUMMARY: Long-term survival after excision of eyelid melanoma: case report.

N. SCUDERI, M.G. ONESTI, A. MARTANO, S. DI RONZA, S. CALVIERI

Cutaneous eyelid melanomas are very rare lesions. They represent 1% of malignant lesion of the eyelid. Eyelid melanomas also make up less than 7% of the head and neck melanomas. The lentiginous subtypes are the most frequent melanocytic lesions of the eyelid and can be likened to conjunctival melanocytic lesions like primary acquired melanosis (PAM), PAM with atypia and conjunctival melanoma. Compared to melanomas elsewhere on the body, eyelid melanomas have special consideration. Eyelid skin is very thin, the mucocutaneous junction at the lid margin can affect prognosis, the lymphatic drainage pattern is very variable and there is an inherent difficulty to excise wide margins without sacrificing important structures.

Owing to the rarity of this condition and the difficulties encountered in its diagnosis and treatment, we report the case of a malignant melanoma of the eyelid that confirms the local aggressiveness, the metastatic potential of this type of tumour but also the possibility of a long-term survival.

KEY WORDS: Melanoma maligno - Melanoma della palpebra - Sopravvivenza a lungotermine.
Malignant melanoma - Eyelid melanoma - Long-term survival.

Introduzione

Il melanoma cutaneo maligno è un tumore aggressivo che può comparire ovunque sulla superficie corporea ma è di più frequente riscontro nelle aree foto-esposte.

Il melanoma cutaneo della palpebra è una lesione rara che rappresenta l'1% dei tumori maligni della palpebra, meno dell'1% di tutti i melanomi maligni cutanei e meno

del 7% dei melanomi di testa e collo (1-7). Può presentarsi come estensione di un melanoma della congiuntiva attraverso le giunzioni muco cutanee, come localizzazione metastatica da una lesione tumorale cutanea distante o come lesione primaria. Tra di esse, il melanoma cutaneo palpebrale primario è la tipologia a prognosi migliore. In letteratura sono riportati circa 360 casi di melanomi palpebrali (2, 5-11). Sebbene siano stati descritti casi di melanomi palpebrali in pazienti afro-americani, tale tumore si presenta quasi esclusivamente nei Caucasi (1, 12).

L'incidenza del melanoma palpebrale, sebbene ancora relativamente elevata, è diminuita del 2,2-2,8% dal 1961 al 1989, probabilmente per l'uso più frequente di occhiali da sole o lenti (7).

L'incidenza del melanoma palpebrale è praticamente sovrapponibile nei due sessi, con una lieve predominanza nel sesso femminile (2, 3, 5, 13). La palpebra inferiore è solitamente più colpita di quella superiore, seguita dal canto laterale e dal canto mediale; più della metà delle lesioni è localizzata a livello del margine palpebrale (2, 3, 5, 13).

A livello della palpebra possono localizzarsi tre diversi tipi di melanoma: lentigo maligna (LMM), melanoma superficiale (SSM) e melanoma nodulare (NM) (1, 14).

Nonostante il melanoma palpebrale sia una lesione potenzialmente devastante in termini di sfigurazione, morbidità e mortalità, dalla fine degli anni '70 si è registrato un notevole incremento della sopravvivenza in entrambi i sessi ed in ogni regione dell'Europa. Globalmente, in Europa la sopravvivenza a 1 anno è aumentata del 6% tra gli uomini e del 4% tra le donne; la sopravvivenza a 5 anni è aumentata, rispettivamente, del 4% e dell'8% (15, 16).

A tal proposito, gli autori riportano il caso di un'anziana paziente affetta da melanoma nodulare palpebrale, diagnosticato circa 11 anni fa, adeguatamente trattato sia chirurgicamente che farmacologicamente, a tutt'oggi in apparente stato di buona salute.

Case report

Nel mese di agosto del 1998 giungeva presso il nostro dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva una paziente di 72 anni con una neof ormazione palpebrale sinistra, a margini irregolari, asimmetrica, di colore variegato con diametro massimo di 6 mm. Tale lesione veniva asportata chirurgicamente. L'esame istologico poneva diagnosi di melanoma nodulare ulcerato a cellule epitelioidi, apigmentato IV livello di Clark e spessore di 1,3 cm secondo Breslow, i cui margini giungevano in contiguità con l'escissione chirurgica. Per tale motivo si de-

cideva di sottoporre la paziente ad allargamento dei margini di escissione. Nel mese di settembre del 1998, a distanza di solo un mese dal precedente intervento, al momento del successivo ricovero, la paziente presentava una lesione nodulare in corrispondenza del margine laterale della precedente escissione (Fig 1a, b). La paziente veniva sottoposta ad asportazione sub totale della palpebra inferiore, che veniva ricostruita con lembo condromucoso prelevato dall'ala del naso, ricoperto con innesto dermoepidermico a tutto spessore prelevato dalla regione retroauricolare omolaterale, a linfadenectomia sottomandibolare sinistra, a parotidectomia sopraneurale e a linfadenectomia laterocervicale funzionale (Fig. 2a, b). L'esame istologico della neof ormazione palpebrale confermava la diagnosi di melanoma nodulare ulcerato a cellule epitelioidi, apigmentato, con aree di necrosi ed emorragie intralesionali (Fig. 3). Un linfonodo sottomandibolare sinistro, un linfonodo retroauricolare e due linfonodi giugulari profondi risultavano sede di ripetizione metastatica da melanoma. La ghiandola parotide risultava esente da infiltrazione neoplastica. Veniva eseguito esame TC Total Body che non evidenziava sospetti di altre ripetizioni metastatiche. La paziente è stata pertanto sottoposta a 12 cicli di terapia chemioterapia con dacarbazina (DTIC), nel periodo compreso tra aprile 1999 e giugno 2000. Nei controlli di follow-up, che proseguono a tutt'oggi, non sono state evidenziate ripetizioni metastatiche locali o a distanza e la paziente risulta in apparente stato di buona salute (Fig. 4 a, b).

Discussione

La cute del volto contiene all'incirca 2.000 melanociti/mm quadrato ed in numero inferiore nella palpebra (17). Il melanoma maligno è una proliferazione di melanociti atipici derivati o dall'epidermide o dalla componente epidermica di nevi melanocitici (18). I raggi ul-



Fig. 1 a, b - Aspetto preoperatorio.

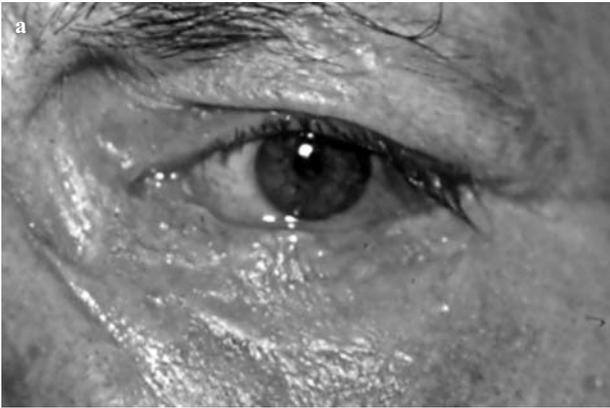


Fig. 2 a, b - Aspetto post-operatorio.

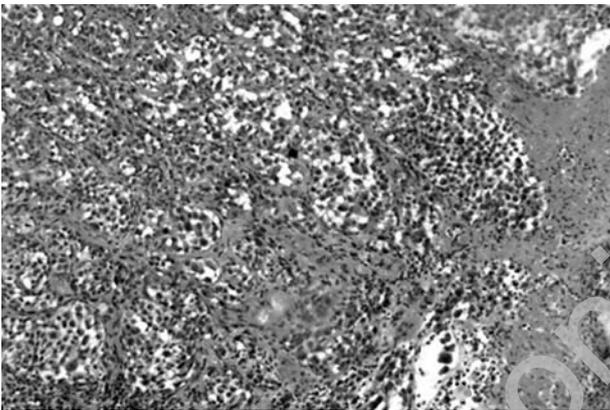


Fig. 3 - Aspetto istologico della lesione (ematossilina eosina, ingrandimento originale 40x).

travioletti, soprattutto gli UVB, hanno un ruolo centrale nella patogenesi dei melanomi palpebrali (2, 13, 19, 20). Altri fattori di rischio sono un'anamnesi familiare positiva per melanoma maligno, una storia di gravi ustioni solari ad esempio in età infantile, fototipo cutaneo chia-

ro (I e II), capelli rossi, vecchiaia, radioterapia pregressa, storia di retinoblastoma e terapia con levodopa a lungo termine (3, 5, 9, 11). La lesione predisponente più importante è la lentigo maligna (LM): dalla letteratura si evince che il 2-5% delle lesioni tipo LM può trasformarsi in melanoma maligno in due anni o in 40 anni (4, 12, 16). Il MM può anche originare da un nevo congenito o da un componente giunzionale di un nevo melanocitico. Le cellule maligne possono originare da un nevo displastico o raramente da un nevo blu o da un nevo di Ota. La lesione predisponente è un nevo nell'8,3-35% dei SSM e NM (8, 9, 12, 14, 17).

Il melanoma palpebrale è una patologia unilaterale che può essere multicentrica. Melanomi precoci palpebrali si differenziano da lesioni benigne attraverso la semplice valutazione clinica in quanto i melanomi si presentano spesso con margini irregolari, asimmetrici, colore variegato. Un colore traslucido nero-grigio ed aree depigmentate interne o circostanti la lesione sono fortemente suggestivi di melanoma (21-23).

Uno dei più importanti indicatori prognostici di MM è lo spessore del tumore come descritto da Breslow, se-

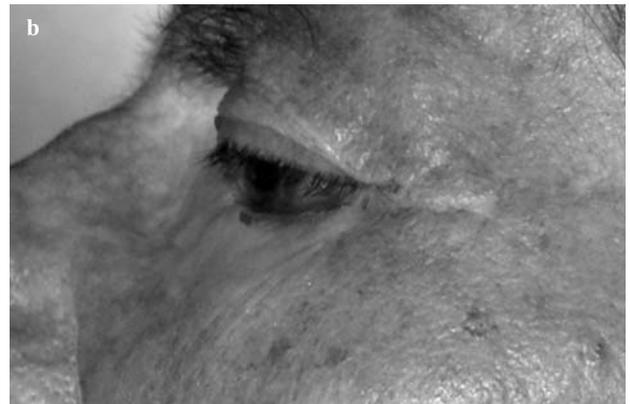
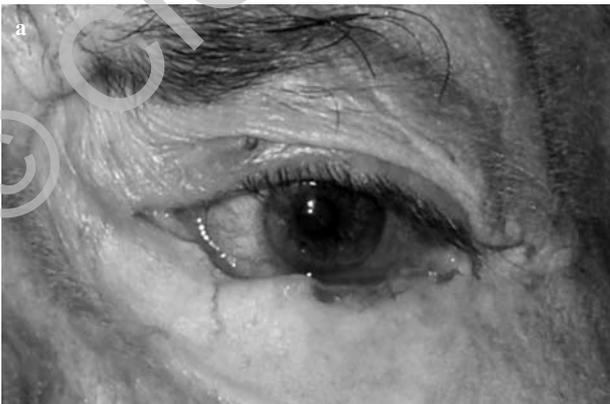


Fig. 4 a, b - Aspetto alla visita di controllo dopo 11 anni dall'intervento.

condo il quale possiamo classificare i melanomi in due gruppi:

- MM sottili, con spessore ≤ 1 mm;
- MM spessi, con spessore > 4 mm (24, 25).

In uno studio di Esmali et al. è stato evidenziato che le recidive locali sono rare (5,3%) se lo spessore del melanoma palpebrale è ≤ 1 mm e salgono al 50% se lo spessore è ≥ 2 mm (4). Breslow dimostrò che i MM con spessore $\leq 0,76$ mm mostravano una sopravvivenza a 5 anni pari al 100% (24). Il livello di invasione tumorale è rappresentato dai 5 livelli di Clark che corrispondono agli strati dell'epidermide fino al grasso sottocutaneo. Tale classificazione però non è molto usata in quanto la percentuale di sopravvivenza è meglio correlata con lo spessore del tumore. Il livello di invasione tumorale potrebbe essere importante solo nel melanoma palpebrale perché il derma della palpebra è molto sottile. I melanomi coinvolgenti i margini palpebrali presentano prognosi peggiore e maggior incidenza di recidiva rispetto ai melanomi palpebrali puramente cutanei (18, 25).

Al fine di ottenere una prognosi migliore del melanoma, il primo intervento dovrebbe essere indirizzato alla prevenzione. Una visita dermatologica annuale è fondamentale per le persone a rischio. È bene evitare scottature solari e prolungate esposizioni solari (22, 26).

La diagnosi differenziale va fatta con le lentigo solari, lesioni benigne di dimensioni generalmente inferiori, con un minor numero di pigmenti bruni, più numerose sulla superficie dorsale delle mani e sul volto; la lentigo semplice, altra lesione benigna, di piccole dimensioni, uniformemente pigmentata, non correlata all'esposizione solare e priva di potenziale maligno (3, 27).

Quando un melanoma vero è *in situ* o invasivo il trattamento chirurgico di scelta è l'escissione chirurgica completa, da preferire ai metodi distruttivi come crioterapia, radioterapia, laser rosso ed elettrodissecazione perché permette il controllo sia dei margini laterali che profondi, precise misurazioni dello spessore ed una più bassa incidenza di recidiva (3, 28).

Lo stato linfonodale, determinato dalla dissezione del linfonodo sentinella, è uno dei più importanti predittori di ricorrenza e sopravvivenza. Alcuni studi testimoniano che la dissezione elettiva linfonodale o la dissezione del linfonodo sentinella apportano vantaggi in termini di sopravvivenza se associati all'escissione del melanoma. La presenza di metastasi nel linfonodo sentinella aumenta con lo spessore e l'ulcerazione del melanoma. La dissezione del linfonodo sentinella è raccomandata per melanomi con spessore > 1 mm o per melanomi con spessore < 1 mm con ulcerazioni o per un livello IV o V di Clark (29, 30). Il melanoma perioculare metastatizza ai linfonodi regionali in più del 29% dei pazienti. Contrariamente alle altre aree corporee, la palpebra possiede una piccola superficie che drena in un numero imprecisato di linfonodi (29, 30). Nel nostro caso infatti la pa-

ziente mostrava un linfonodo sottomandibolare, un linfonodo retroauricolare e due linfonodi giugulari profondi sede di ripetizione metastatica da melanoma nodulare. Infatti il melanoma maligno diventa nodulare quando alcune cellule iniziano una più aggressiva crescita verticale invadendo il derma. È proprio in questa fase che la diffusione metastatica ai linfonodi regionali risulta possibile. La dissezione del linfonodo sentinella ha una percentuale di falsi negativi del 4% che aumenta al 10% basandosi sulla ricorrenza a 3 anni (31). Una dissezione linfonodale può anche dare una falsa sicurezza quando nei linfatici sono presenti metastasi in transito. Inoltre nel 9% dei casi un linfonodo sentinella può non essere identificato nei linfonodi cervicali (32). Quindi i numerosi studi sono insufficienti a provare se la dissezione linfonodale aumenti la sopravvivenza o riduca le metastasi (29-32). Maggiori informazioni sul potenziale ruolo della dissezione del linfonodo sentinella saranno possibili dopo una precisa predizione del quantitativo dei linfonodi drenanti della regione periorbitale (32).

Nei melanomi metastatici, in associazione al trattamento chirurgico, la chemioterapia con DTIC (dacarbazina) o l'iniezione intravenosa di un regolatore dei linfociti T (IL-2), hanno mostrato una risposta duratura. Recentemente risposte positive si stanno ottenendo anche dalle combinazioni di agenti chemioterapici (CHT) ed immunoterapici (biochemioterapia) (22).

Conclusioni

Sebbene raro, il melanoma palpebrale interessa una regione del volto particolarmente importante in termini di espressività nei rapporti relazionali e per la complessità anatomica della regione orbitaria. Per tale motivo il trattamento di qualunque lesione in questa regione deve essere particolarmente accurato e di massima precisione al fine di preservare la funzionalità dell'intera struttura.

Sebbene sia un tumore altamente aggressivo, gravato da un'elevata mortalità, la sopravvivenza negli ultimi anni è in netto aumento.

Probabilmente la radicalità oncologica da un lato, i nuovi protocolli di trattamento chemio-radioterapico dall'altro potrebbero contribuire al miglioramento della prognosi.

La nostra paziente è stata sottoposta ad un trattamento chirurgico radicale con annessa linfadenectomia negli anni in cui si iniziava a studiare il potenziale vantaggio in termini di stadiazione dell'asportazione del linfonodo sentinella. In associazione all'intervento chirurgico eseguiamo complessivamente 12 cicli di chemioterapia con dacarbazina. Il nostro caso è una testimonianza di come in caso di tumore particolarmente aggressivo sia possibile allungare la prognosi con una buona qualità di vita, conservando l'estetica e la funzionalità della regione anatomica interessata.

Bibliografia

1. Shields JA, Shields CL. Atlas of Eyelid & Conjunctival Tumors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999
2. Tahery DP, Goldberg R, Moy RL. Malignant melanoma of the eyelid. *J Am Acad Dermatol*, 27: 17-21, 1992.
3. Vaziri M, Buffam FV, Matrinka M et al. Clinicopathologic features and behavior of cutaneous eyelid melanoma. *Ophthalmology*, 109:901-8, 2002.
4. Esmaeli B, Youssef A, Naderi A et al. Margins of excision for cutaneous melanoma of the eyelid skin. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 19:96-101, 2003.
5. Garner A, Koornneef L, Levene A, Collin JRO. Malignant melanoma of the eyelid skin: histopathology and behaviour. *Br J Ophthalmol*, 69:180-6, 1985.
6. Rodriguez-Sains RS. Melanoma of the eyelid. *Plast Reconstr Surg*, 103:2080-1, 1999.
7. Stang A, Stabenow R, Eisenger B, Jackel KH. Site- and gender-specific time trend analyses of the incidence of skin melanomas in the former German Democratic Republic (GDR) including 19351 cases. *Eur J Cancer* 39:1610-8, 2003.
8. Amato M, Esmaeli B, Ahmadi MA et al. Feasibility of preoperative lymphoscintigraphy for identification of sentinel lymph nodes in patients with conjunctival and periocular skin malignancies. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 19: 102-6. 2003.
9. Malhotra R, Chen C, Huilgol SC, et al. Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology*, 110:2011-8, 2003.
10. Nijhawan N, Ross MI, Diba R et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 20:291-5, 2004.
11. Glat P, Longaker MT, Jelks EB, et al. Periorbital melanocytic lesions: Excision and reconstruction in 40 patients. *Plast Reconstr Surg*, 102:19-27, 1998.
12. Ajaiyeoba AI. Malignant melanoma of the eyelid in the black-case report. *West African J Med*, 12:177-9, 1993.
13. Grossniklaus HE, McLean IW. Cutaneous melanoma of the eyelid. Clinicopathologic features. *Ophthalmology*, 98: 1867-73, 1991.
14. Clark WH, Elder DE, Guerry DIV et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumour progression. *J Natl Cancer Inst*, 81 :1893-1904, 1989.
15. Berrino F. Survival of cancer patients in Finland, 1955-1994. *Acta Oncol.*, 38(3):275-7, 1999;
16. Sant M, Berrino F, Coebergh JW. Cancer survival in Britain. Reliable data on stage distribution are essential. *BMJ.*, Dec 11;319(7224):1572-3, 1999.
17. Fitzpatrick TB, Szabo G. The melanocyte: cytology and cytochemistry. *J Invest Dermatol.*, 32: 197-209, 1959.
18. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm Me. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*, 705-26, 1969.
19. Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol*, 14:835-49, 1988.
20. Malhotra R, Chen C, Huilgol SC et al. Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology*, 110:2011-8, 2003.
21. Stannard CE, Sealy GRH, Hering ER. malignant melanoma of the eyelid and palpebral conjunctiva treated with iodine-125 brachytherapy. *Ophthalmology*, 107:951-8, 2000;
22. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 351:998-1012, 2004.
23. Everall JD, Dowd PM. Diagnosis, prognosis and treatment of melanoma. *The Lancet* 2:286-9, 1977.
24. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172:902-8, 1970;
25. McKee, PH. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. 2nd Edition. London: Times Mirror International Publishers Limited, 1997.
26. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 97:195-9, 2005;
27. Hill DC, Gramp AA. Surgical treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Australasian J Dermatol* 40:25-30, 1999.
28. Harris MN, Shapiro RL, Roses DF. Malignant melanoma. Primary surgical management (excision and node dissection) based on pathology and staging. *Cancer* 75:715-25, 1995.
29. Glat P, Longaker MT, Jelks EB, et al. Periorbital melanocytic lesions: Excision and reconstruction in 40 patients. *Plast Reconstr Surg*, 102:19-27, 1998.
30. Nijhawan N, Ross MI, Diba R et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 20:291-5, 2004.
31. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J et al. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. *Arch Surg* 134: 381-7, 1999.
32. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 17:976-83, 1999.
33. Punt CJA. The use of interferon-alfa in the treatment of cutaneous melanoma: a review. *Melanoma Res* 8:95-104, 1998.

Per richiesta estratti:

M. G. Onesti
Via A. Valenzani 12
00187 Roma Italy
Tel.: 39065581815
E-mail: mariagiuseppina.onesti@uniroma1.it

M.G. Balzanelli

MANUALE DI MEDICINA DI EMERGENZA E PRONTO SOCCORSO

II edizione aggiornata
con le Linee Guida
ILCOR 2005-2006
per la Rianimazione
Cardiopulmonare

Volume di 1.536 pagine
f.to cm. 13,5x21
e 80,00



per acquisti on line www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali