Melanomi cutanei cervicofacciali

A. Moya-Plana, E. Routier, C. Mateus, F. Kolb, C. Robert

*I melanomi maligni cervicofacciali devono essere divisi in due gruppi distinti: i melanomi di origine cutanea e i melanomi mucosi. In effetti, queste due entità presentano importanti differenze in termini di storia naturale, epidemiologia, gestione terapeutica e prognosi. Il melanoma cutaneo è la forma predominante. La sua incidenza è in costante aumento da diversi decenni, con, in Francia, dieci nuovi casi ogni 100 000 abitanti per anno (all'origine di 1 600 decessi). Il principale fattore di rischio è l'esposizione solare, mentre le forme familiari rappresentano solo il 10% dei pazienti. Nel 30% dei casi, la localizzazione è cervicofacciale. Le particolarità anatomiche di questa regione influenzano significativamente le modalità di trattamento e la prognosi di questi pazienti, che è più riservata. Benché il trattamento resti prima di tutto chirurgico, sono stati compiuti recentemente notevoli progressi nel trattamento degli stadi avanzati con lo sviluppo di terapie mirate (anti-BRAF in particolare) e dell'immunoterapia (anti-*programmed death 1 *[PD-1]). Un posto importante deve essere lasciato alla prevenzione primaria e all'educazione dei pazienti, soprattutto in termini di protezione solare. Il melanoma mucoso, dal canto suo, è un tumore raro che rappresenta meno del 5% di tutti i melanomi. La sua localizzazione preferenziale è cervicofacciale, in particolare a livello nasosinusale. La prognosi del melanoma mucoso è riservata. Questa patologia è difficile da controllare a livello locale a causa del suo carattere spesso multifocale e dei vincoli anatomici della regione cervicofacciale, che rendono difficile ottenere un'exeresi oncologica soddisfacente. Inoltre, esiste un significativo rischio metastatico all'origine di un'importante mortalità precoce. Il trattamento di riferimento è la chirurgia, classicamente seguita da una radioterapia adiuvante. Nuove tecniche di radioterapia (adroterapia, ecc.) e terapie innovative (terapie mirate, ecc.) sono in corso di valutazione.*

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Melanoma cutaneo; Melanoma mucoso; Immunoterapia; Terapia mirata

Struttura dell'articolo

- **Epidemiologia** 1
  - Incidenza e mortalità 1
  - Fattori di rischio 1
- **Clinica** 2
- **Forme istologiche** 2
  - Criteri istologici 2
  - Verso una nuova classificazione 2
  - Alterazioni genetiche distinte nei diversi sottotipi di melanoma 3
  - Particolarità della localizzazione a testa e collo: il melanoma di Dubreuilh 3
- **Bilancio diagnostico** 3
  - Bilancio clinico 3
  - Bilancio paraclinico ("standard options recommandations", 2005) 3
- **Gestione terapeutica** 4
  - Trattamento chirurgico 5
  - Trattamento sistemico del melanoma di stadio III e IV inoperabile: chemioterapia, terapie mirate, immunoterapia 5
  - Ruolo del trattamento adiuvante 6
  - Ruolo della radioterapia 6
- **Gestione di una metastasi linfonodale di un melanoma senza primitivo** 7
- **Monitoraggio e prognosi** 7
- **Screening e prevenzione** 7
- **Conclusioni** 7

Epidemiologia

Incidenza e mortalità

L'incidenza del melanoma cutaneo è in costante aumento con, a livello mondiale, 160 000 nuovi casi all'anno, all'origine di 48 000 decessi [1]. La regione più colpita da questa patologia è l'Australia, con un'incidenza di 97 casi per 100 000 abitanti. In Europa, benché esistano differenze regionali, si osserva la stessa tendenza, con un'incidenza attorno a dieci nuovi casi all'anno per 100 000 abitanti in Francia (1 500 decessi/anno) [2].

Fattori di rischio

L'esposizione solare (ultravioletti [UV]) è il principale fattore di rischio, poiché gli UV hanno un effetto mutageno diretto sui melanociti cutanei [3, 4]. Sono descritti tre tipi di esposizione: intermittente, durante l'infanzia, e cumulativa (in particolare per il melanoma di Dubreuilh). L'aumento di incidenza attuale

Volume 16 > n°4 > dicembre 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1639-870X(17)87034-3

potrebbe essere spiegato dall'aumento di questa esposizione diretta ai raggi UV, soprattutto nei soggetti con cute chiara, in modo intenso e intermittente (spiagge, cabine UV, ecc.) [5, 6]. Si deve raccomandare una prevenzione efficace mediante l'uso di indumenti coprenti ed evitando l'esposizione al sole tra le 12 e le 16, in particolare nei bambini e negli adolescenti. I pazienti devono, peraltro, essere formati all'autoesame, per poter rilevare rapidamente lesioni sospette (comparsa di nuove lesioni o modificazione di lesioni note).

Anche l'immunodepressione è stata segnalata come fattore di rischio di melanoma [7].

Peraltro, si riscontra una predisposizione ereditaria nel 10% dei pazienti. Dal momento che questi ultimi devono presentare almeno due parenti colpiti, si suppone una debole prevalenza ma una forte penetranza dei geni coinvolti [8]. In caso di sospetto clinico, il bilancio genetico identifica una mutazione nel 40% dei casi [9]. I geni il più delle volte coinvolti sono *MC1R*, *CDK4*, *MITF* e *CDKN2A* (mutato nel 20-40% delle forme familiari) [5].

■ Clinica

Classicamente, il melanoma si presenta sotto forma di una lesione pigmentata asimmetrica, dai contorni irregolari con un colore eterogeneo. Il carattere evolutivo della lesione (dimensioni, forma, colore, ecc.) è importante per l'orientamento diagnostico. È generalmente documentato dall'interrogatorio e dallo studio comparativo di eventuali fotografie scattate in occasione di esami clinici successivi.

Si definiscono così i criteri ABCDE:
- asimmetria dei contorni;
- bordi irregolari;
- colore disomogeneo;
- diametro superiore a 6 mm;
- evolutività.

Occorre notare che il 20-40% dei melanomi si sviluppa a partire da nevi preesistenti, il che significa che il 60-80% si sviluppa ex novo [10]. È, quindi, importante identificare i fototipi a rischio: i soggetti con cute chiara, capelli biondi o rossi, occhi chiari, che non si abbronzano o che si abbronzano poco, con lentiggini, nevi multipli e con precedenti di scottature solari. Lo screening (in particolare dei soggetti a rischio) presenta, quindi, un grande interesse per una gestione precoce di queste lesioni.

Si raccomanda un monitoraggio clinico regolare, soprattutto per i pazienti con un elevato numero di nevi atipici. Questo monitoraggio è idealmente realizzato in dermoscopia e realizzando fotografie total body [11]. L'utilizzo della dermoscopia in routine può permettere una riduzione delle biopsie inutili [12].

In tutti i casi, l'esame clinico dermatologico deve comprendere tutta la superficie corporea (compreso il cuoio capelluto e le mucose accessibili). In caso di sospetto di melanoma, si ricercano anche delle linfoadenopatie sospette mediante la palpazione delle aree linfonodali che drenano il territorio interessato, dei noduli sottocutanei o, anche, un secondo melanoma.

La diagnosi di certezza è istologica. In caso di sospetto clinico, la lesione deve essere asportata chirurgicamente in totalità con margini minimi, per consentire una completa analisi istologica (per Breslow, ulcerazione, indice mitotico, ecc.). La realizzazione di una biopsia parziale può essere discussa in alcuni casi particolari: lesione di grandi dimensioni o di localizzazione complessa, paziente fragile e così via.

■ Forme istologiche

Criteri istologici

La storia naturale dei melanomi cutanei è classicamente descritta in due fasi successive. In un primo tempo, l'estensione è "orizzontale" a chiazza, al di sopra della membrana basale (fase intraepidermica) poi nel derma superficiale (fase microinvasiva). La seconda fase, detta "verticale", corrisponde all'estensione in profondità nel derma (fase invasiva). La fase orizzontale è associata a una componente intraepidermica costituita da melanociti

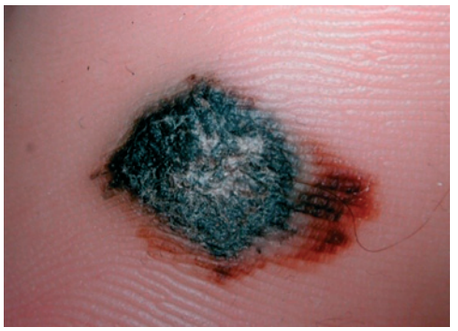

Figura 1. Aspetto clinico caratteristico di un melanoma.

che formano una chiazza (melanomi lentigginosi) o delle teche (ammasso più o meno globulare di melanociti) irregolari lungo la membrana basale, spesso con un'invasione degli strati superficiali dell'epidermide. A questo stadio, gli elementi diagnostici sono i bordi irregolari associati a incisure, un'asimmetria ma anche variazioni di colore. La depigmentazione e la regressione sono segni che possono appartenere al melanoma. La fase verticale è associata a una componente dermica invasiva o ipodermica (fase invasiva ad alto rischio metastatico). La presenza di sanguinamento, l'aspetto ispessito e rilevato, il prurito, l'infiammazione e la durezza orientano verso un melanoma già avanzato.

L'esame istologico permette di affermare la natura melanocitaria del tumore. L'immunoistochimica è indispensabile, soprattutto in caso di tumori acromici. I tre marcatori raccomandati sono la proteina S100, HMB45 e Melan-A [13].

Diverse caratteristiche sono, quindi, studiate: l'architettura, la presenza di atipie citonucleari, di mitosi, di emboli vascolari e di estensione neurotropa e la perdita del gradiente morfologico. Alcuni parametri rivestono un particolare interesse sul piano terapeutico e prognostico. Essi devono essere ricercati sistematicamente sul pezzo di exeresi primaria della lesione sospetta di melanoma:
- l'indice di Breslow: ossia lo spessore massimo del tumore (Fig. 1), misurato in millimetri, compreso tra lo strato granulare dell'epidermide in alto e la cellula melanica maligna più profonda. I melanomi che non invadono il derma non sono misurati e sono detti "in situ". La prognosi è peggiore quando la profondità del tumore aumenta. L'indice di Breslow è un fattore prognostico indipendente e predittivo del rischio di recidiva e di morte [14];
- l'ulcerazione (clinica o istopatologica) ha un valore peggiorativo importante indipendentemente dallo spessore del tumore;
- l'indice mitotico è definito istologicamente dal numero di mitosi per millimetro quadrato. È stato identificato come un fattore prognostico potente e indipendente di sopravvivenza, in particolare per i melanomi di meno di 1 mm di spessore;
- l'indice di Clark (Fig. 2), ossia il livello anatomico di invasione nel derma e nell'ipoderma. Il livello I corrisponde ai melanomi in situ e il livello V all'invasione nell'ipoderma. Il livello di invasione di Clark è stato abbandonato nella stratificazione della categoria T1;
- i fenomeni di regressione sono legati alla scomparsa focale o completa dei melanociti tumorali intraepidermici e/o dermici con presenza di pigmenti e di cellule mononucleate nel derma. Si tratta di un fattore prognostico peggiorativo controverso;
- l'analisi dei margini di exeresi è necessaria per assicurarsi dell'assenza di residuo tumorale.

Verso una nuova classificazione

La classificazione più utilizzata è basata sull'istogenesi del melanoma e sulla modalità di progressione tumorale con una classificazione anatomoclinica che riunisce quattro principali varietà [15, 16]:
- melanoma superficiale estensivo (*superficial spreading melanoma* [SSM]) (60-70% dei casi), con crescita intraepidermica orizzontale poi verticale dermica;

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/8805865

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/8805865

Daneshyari.com