

Melanoma

Tumore maligno dei melanociti, prevalentemente cutaneo. Il melanoma della mucosa orale è *raro*. Presenta una percentuale variabile secondo l'area geografica: in Giappone, il melanoma orale rappresenta circa il 12% di tutti i melanomi, di contro, in Europa e U.S.A. ha una percentuale variabile dallo 0,2% all'8%.

Negli ultimi anni, i melanomi della cute si sono fatti più frequenti, e rappresentano ora circa il 2% di tutti i carcinomi (escludendo i Carcinomi cutanei).

Il melanoma cutaneo è più frequente nei *climi caldi* e nelle *persone di razza bianca*, piuttosto che nei neri e negli asiatici. Per i melanomi orali, invece, non ci sono differenze geografiche, così come manca una netta predilezione razziale. In effetti, neri ed asiatici sembrano proporzionalmente più colpiti, rispetto ai bianchi.

I **fattori di rischio** sono sconosciuti. Tuttavia, si riconosce l'importanza di alcuni aspetti:

- *Anamnesi familiare positiva.*
- *Pelle chiara.*
- *Esposizione prolungata alla luce solare* (soprattutto nel corso dell'infanzia).

Un possibile fattore di rischio potrebbe essere l'*elevato numero di nevi*, dal momento che l'insorgenza su una precedente lesione pigmentata si verifica, in media, nel 30% dei casi. Una pigmentazione cutanea naturale scura, sembra, invece, costituire un **fattore protettivo** per il melanoma cutaneo.

A livello intraorale, si è ritenuto che la presenza di una melanosi potesse precedere allo sviluppo di un melanoma. Questa alterazione, però, non sembra realmente rappresentare la fase precoce della neoplasia. È noto, ora, che sia le lesioni cutanee che quelle mucose possono, per molto tempo, avere uno sviluppo superficiale o radiale prima di una crescita verticale.

Il melanoma può apparire, *ex novo*, con l'aspetto di una **macula melanocitica** di colorito marrone *scuro* o *nero*, che aumenta progressivamente di dimensioni, o può originare da nevi o macule pre-esistenti.

I *melanomi della mucosa orale* sono meno comuni di quelli cutanei ed hanno una **prognosi infausta**, in quanto presentano un lungo periodo asintomatico. I melanomi cutanei si verificano in una popolazione più giovane rispetto a quella colpita dai melanomi orali. Questi si presentano solamente dopo i 50 anni (con un picco tra i 40-60 anni). Non c'è una predilezione di sesso (anche se alcuni autori, tra cui il Cawson, riportano un rapporto M/F pari a 3:1).

I melanomi orali hanno una predilezione per il palato (50%), e mucosa masticatoria superiore (25%), gengiva. Meno frequentemente, sono colpite labbra e mucosa vestibolare.

La diagnosi di presunzione clinica si basa sull'aspetto morfologico, riassunto dalla formula mnemonica ABCDE.

- A. Asimmetria della lesione.
- B. Bordi irregolarmente dentati (margini irregolari).
- C. Colore distribuito in maniera disomogenea (differente cromia delle lesioni).
- D. Dimensioni superiori a quelle di un nevo melanocitico congenito (>6).
- E. Elevazione della lesione ed età superiore ai 15 anni.

Il riconoscimento di due fasi di crescita dei melanomi (cioè una prima fase a crescita orizzontale ed una seconda fase a crescita verticale) ha portato ad una classificazione delle lesioni in diverse entità clinico-patologiche. I melanomi cutanei possono essere divisi in 3 sottotipi. Ognuna di queste entità ha caratteristiche istologiche distintive, aspetti clinici peculiari e diverse storie naturali:

- **Melanomi a crescita orizzontale** (o radiale o *superficial spreading*) rappresenta il 60% circa di tutti i melanomi. Questa variante, si espande orizzontalmente e determina, sulla pelle, una macchia irregolare con diverse sfumature di colore. Istopatologicamente, nidi di cellule neoplastiche sono localizzate a livello giunzionale (*giunzione derma-epidermide*) e si estende in maniera centrifuga. Durante questa fase prolungata di crescita radiale o orizzontale, la lesione può essere descritta microscopicamente come **melanoma in situ**. Se si interviene in questa fase, si possono ottenere risultati eccellenti. L'eventuale presenza di cellule neoplastiche nel derma sottostante è indice di crescita verticale. La neoplasia acquista potenziale metastatico e la prognosi peggiora.
- **Melanoma nodulare** (o verticale, 30% dei melanomi) è un melanoma che ha una crescita *esclusivamente verticale* ed è caratterizzato da **prognosi infausta**. Questa variante, si presenta come una papula o un nodulo pigmentato che può ulcerarsi o crescere rapidamente. Istologicamente, i melanociti sono presenti sia nel derma che nell'epidermide.
- **Lentigo maligna** (10%): relativamente comune sulla cute del viso, è estremamente rara a livello orale e non può essere clinicamente distinta dagli altri tipi di melanoma orale. Interessa *prevalentemente persone di età avanzata in sedi di esposizione al sole*. La fase di crescita radiale di queste lesioni può durare anche fino a 25-30 anni. **Clinicamente, si presenta come una macchia piana, irregolarmente pigmentata e dai margini scarsamente definiti.**

La prognosi è buona a meno che non entri nella fase di crescita verticale. Microscopicamente, si osserva una proliferazione di melanociti dendritici, atipici, lungo lo strato basale dell'epitelio, con una certa tendenza ad invadere gli strati sovrastanti. L'evoluzione in melanoma invasivo è evidenziata da

una proliferazione di melanociti maligni, tipicamente fusiformi, presenti sia nei nidi giunzionali che più profondamente nel corion.

Melanoma orale

Si presenta come una pigmentazione, il cui colore varia dal marrone al nero. Il 15% dei melanomi orali, però, non sono pigmentati e si presentano con un colorito rosso.

Il melanoma orale può presentarsi pianeggiante, ma può anche essere rilevato o nodulare. Inizialmente, è *asintomatico*, mentre le lesioni avanzate possono apparire **esofitiche, ulcerate dolenti e sanguinanti**. Si possono distinguere 5 tipi di melanoma orale:

- *Nodulare pigmentato.*
- *Nodulare non pigmentato.*
- *Maculare pigmentato.*
- *Tipo misto pigmentato.*
- *Tipo misto non pigmentato.*

Per il loro rapido accrescimento, al momento della diagnosi, parte dei melanomi orali presentano un diametro di almeno 1 cm e circa il 50% dei pazienti ha già metastasi (linfonodi regionali, polmoni, fegato, cervello e ossa).

Microscopia

I melanociti maligni infiltrano sia l'epitelio che il connettivo. Le cellule possono presentarsi rotondeggianti, fusiformi o con entrambi gli aspetti.

I melanomi possono osservarsi, in una fase pre-invasiva, con *melanociti atipici* ed aree chiare nel citoplasma, aggregati all'interno dell'epitelio. Tale aspetto potrebbe erroneamente essere interpretato come benigno. In questa fase, l'accrescimento è radiale piuttosto che invasivo; alcuni melanociti, in questa fase, possono essere presenti nel corion superficiale, insieme ad uno scarso infiltrato infiammatorio. Segue, poi, una fase attiva dopo un periodo variabile. **La maggior parte dei melanomi mostra sia cambiamenti in situ che invasione.**

Melanomi maligni, non pigmentati, possono essere facilmente confusi con altri tumori mesenchimali e presentarsi in *forma simil-sarcomatosa*. La diagnosi è fortemente supportata dall'*immuno-istochimica*. I melanomi sono, infatti, positivi a **S-100**, **MMA** (Ag melanoma-associato) e **HMB-45**.

Comunque, per la diagnosi differenziale, è sempre necessaria una biopsia. La biopsia permetterà, infatti, di arrivare ad una diagnosi di certezza.

Trattamento.

Una volta confermata la diagnosi, il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica con margini incisionali posti a 2-5 centimetri dalla lesione. Può seguire radioterapia. Questa non è ancora stata ampiamente indagata come intervento primario e, quindi, può avere solo un ruolo terapeutico di supporto.

Può essere impiegata la chemioterapia, associata, talvolta, a immuno-terapia.

I fallimenti terapeutici sono spesso legati ad escissione chirurgica incompleta. Talvolta, può anche essere necessaria l'escissione in blocco dei linfonodi coinvolti clinicamente.

I melanomi orali sono altamente maligni, ad elevata mortalità. In media, la sopravvivenza è di 2 anni. A 5 anni, il tasso di sopravvivenza, per i pazienti con melanomi cutanei, è del 65%, mentre, per i pazienti con melanomi orali, è solo del 20%.

Prognosi

Dal punto di vista clinico, sono espressione di prognosi infausta: la dimensione e il rapido accrescimento, soprattutto se associato a compromissione del tessuto osseo sottostante o a metastasi. In particolare, la prognosi si basa su considerazioni istologiche. Il principale indice prognostico è il grado di invasione tissutale, ossia lo spessore del tumore misurato in millimetri dallo strato granulare al più profondo melanocita identificabile (**Spessore di Breslow**).

Scala di Breslow

| Spessore | Sopravvivenza (%) |
|-----------------|--------------------------|
| 0.75 | 100 |
| 0.75-1.5 | 90 |
| 1.54-3.5 | 40 |

Quindi, più il tumore è superficiale, migliore è la sua prognosi. La sopravvivenza a 5 anni è inversamente proporzionale allo spessore del tumore.

Questo è un buon indicatore per le lesioni cutanee ed è stato anche proposto per le lesioni orali. Le localizzazioni orali hanno, in genere, uno spessore maggiore: una possibile spiegazione di ciò potrebbe essere che le lesioni orali vengono intercettate in una fase più avanzata rispetto ai melanomi cutanei. Ma questa non è la sola spiegazione possibile. La *prognosi peggiore dei melanomi orali*, infatti, può essere dovuta:

- Diagnosi tardiva.

- Comportamento biologico più aggressivo (in effetti, si ritiene che il melanoma orale sia più biologicamente aggressivo del melanoma cutaneo).
- Difficoltà nel trattare le lesioni orali.
- Inoltre, la forma nodulare è quella più frequente a livello orale.

Altri indicatori di prognosi infausta:

- ✓ Presenza di melanociti maligni nei vasi sanguigni.
- ✓ Metastasi a livello dei linfonodi regionali
- ✓ Mitosi multiple o atipiche (alto indice mitotico).

Non sembra che la morfologia cellulare o la quantità di melanina possono condizionare la prognosi.

Carlo Paderni
Roberta Saccone

Bibliografia:

- **Joseph A. Regezi, James J. Sciubba:** “Patologia orale”:
 - Barker B, Carpenter WM, Daniels TE, ed al: “*Oral mucosal melanomas: The WESTOP Banff workshop proceedings*”. Oral Surg Oral Mes Pathol, 83: 672-679, 1997.
 - Batsakis J, Regezi J, Solomon A, Rice D: “*The pathology of head and neck tumord: mucosal melanomas*”. Head Neck Surg, 4:404-418, 1982.
 - Berthelsen A, Andersen A, Jensen T, Hansen H: “*Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages*”. Cancer, 54: 907-912, 1984.
 - Rapini RP, Goltz LE, Greer RO, et al.: “*Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 177 cases*”. Cancer, 55: 1543-1551, 1985.
 - Tanaka N, Amagasa T, Iwaki H, et al.: “*Oral malignant melanoma in Japan*”. Oral Surg Oral Med Pathol, 78: 81-90, 1994.
- **Roderick A. Cawson, Andrew W. Barrett, John M. Wright, William H. Binnie:** “Patologia orale”:
 - Barrett AW, Bennett JH, Speight PM: “*A clinicopathological and immunohistochemical analysis of primary oral malignant melanoma*”. Oral Oncol, Eur J Cancer, 31B: 100-5, 1995.
 - Chiu NT, Weinstock MA: “*Melanoma of oronasal mucosa. Population-based analysis of occurrence and mortality*”. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 122: 985-8, 1996.
 - Gazit D, Daniels TE: “*oral melanocytic lesions: differences in expression of HMB-45 and S-100 antigens in round and spindle cells of malignant and benign lesions*”. J Oral Pathol Med, 23: 60-4, 1994.
 - Srauss JE, Strauss SI: “*Oral malignant melanoma: a case report and review of literature*”. J Oral Maxillofac Surg, 52: 972-976, 1994.
- **F. Montagna, Giuseppe Ferronato, F. Martinelli:** “*Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*”. A.N.D.I. edizioni Promoass.
- **Giuseppe Ficarra:** “Manuale di patologia e medicina orale”:
 - S.S. Banerjee, M. Harris: “*Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma*”. Histopathology, 36: 387-402, 2000.
 - D.C. Doval e coll: “*Malignant melanoma of the oral cavity: report of 14 cases from a regional cancer centre*”. Eur J Surg Oncol, 22: 245-249, 1996.
 - S. Ferrari, S. Delitala, E. Sesenna: “*Melanoma del palato*”. Minerva Stomatol, 45: 271-275, 1996.
 - P. Garzinodemo, M. Carbone, M. Carrozzo e coll.: “*Melanomi del cavo orale. Revisione della letteratura*”. Minerva Stomatol., 46: 329-335, 1997.
 - A.M. Manganaro e coll.: “*Oral melanoma: case reports and review of the literature*”. Oral Surg, 80: 670-676, 1995.