

“Il melanoma del canale anale”

Dr Fabio De Villa

U. O. di Chirurgia generale e Laparoscopica

Casa di cura fabia mater Roma

Casa di cura Guarnieri Roma

Primario **Prof. Raffaele Nudo**

Aiuto Prof. Massimiliano Iannuzzi Mungo

U.O. di Chirurgia oncologica

Prof. Silvio Rea

“Il melanoma del canale anale”

Introduzione

Esistono diversi istotipi di tumori del canale anale. L' epidermoide o spinocellulare rappresenta la varietà più frequente (oltre l'80%)con maggior riscontro nella popolazione femminile sopra il 60° anno di età e gli omosessuali: fattore predisponente pare possa essere l'infezione con HPV. La diagnosi è naturalmente affidata all'esame istologico anche se l'esame obiettivo è quanto mai indicativo.

Altri tipi di neoplasia sono:

- **la malattia di Paget**, rara discheratosi che può rappresentare la manifestazione a distanza di un'altra neoplasia (seno, utero, prostata); si manifesta con prurito intenso, dolore e secrezione sieropuruloidale.
- **la malattia di Bowen**, un epitelioma intradermico causato dal virus oncogeno HPV, a lenta evoluzione invasiva; anch'esso si manifesta con prurito e secrezione.
- **il tumore colloide**, a partenza dalle ghiandole anali può originare da una evoluzione di una fistola anale; con il rischio di ritardare la diagnosi;
- **il carcinoma cloacogenico**, che origina dall'epitelio di transizione, provoca generalmente dolore e sanguinamento;
- **L'adenocarcinoma**, circa il 5%-10% dei casi fino al 18% nelle recenti reviews
- **il melanoma maligno**, che origina dai melanociti dell'epitelio malpighiano del canale anale.

Il melanoma del canale anale è un tumore raro. Rappresenta circa l' 1% dei tumori invasivi in quest'area (Fig. 1), lo 0,1-2% di tutti i melanomi.

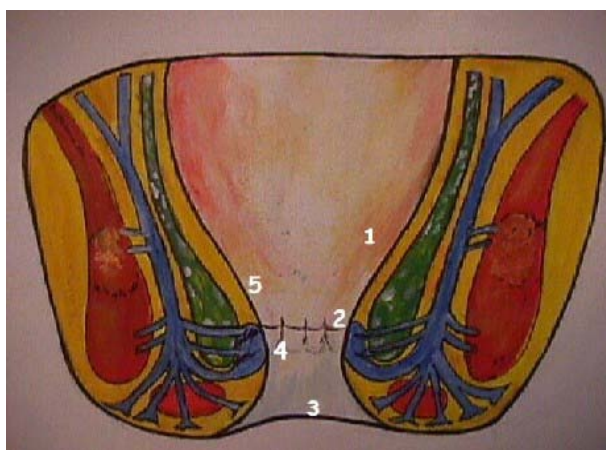


Fig. 1: 1. epitelio ghiandolare: adenocarcinoma; 2. linea pettinata:tumore colloide; 3. epitelio malpighiano cheratinizzato: spinocellulare, basocellulare, m. di Bowen, m. di Paget, **melanoma**. 4. epitelio malpighiano non cheratinizzato: carcinoma epidermoide. 5. epitelio transizionale: carcinoma cloacogenico.

Spesso la diagnosi è occasionale, quale reperto istologico di patologie benigne come le emorroidi e i polipi del canale anale, con conseguente diagnosi quasi sempre tardiva.

La presenza di notevoli depositi di melanina, è l'elemento distintivo della maggior parte dei melanomi pur non mancando i casi di melanoma amelanico. (Fig. 2)

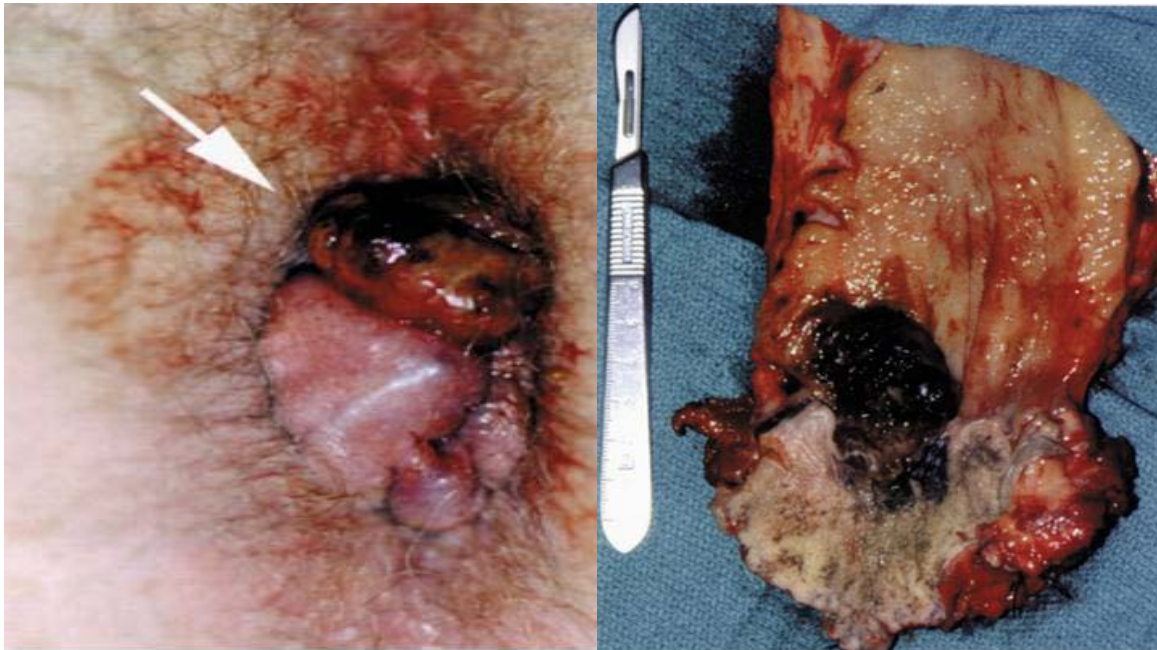


Fig. 2: Il melanoma maligno, che origina dai melanociti dell'epitelio malpighiano del canale anale, presenta una caratteristica colorazione scura. South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association

La particolare aggressività di questo tumore induce a trattamenti chirurgici notevolmente aggressivi (resezione addomino-perineale).

La sopravvivenza media è intorno ai 25-28 mesi con una percentuale globale del 10-18% a 5 anni.

Epidemiologia

Tra tutti i tumori maligni di questa regione, il melanoma, che origina dai melanociti dell'epitelio malpighiano del canale anale, ha un'incidenza compresa tra 0.25% e 1.25%. Rappresenta il terzo sito di insorgenza più frequente di tutti i melanomi, dopo la cute e l'occhio. Solitamente colpisce gli individui tra i 50 e 70 anni, con picco tra i 60 e 70 anni. Non ci sono differenze significative tra i due sessi, mentre sembra esserci una maggiore incidenza negli individui di razza caucasica rispetto

agli individui afro-americani. A differenza dei melanomi della pelle, dove l'esposizione al sole sembra rappresentare uno dei fattori di rischio determinanti per l'insorgenza della malattia, nel caso del melanoma anale non vi sono ancora fattori di rischio identificati. Alcuni studi evidenziano, un aumento dell'incidenza in giovani uomini affetti da HIV, suggerendo così una possibile associazione di questo tumore con questa infezione.

Stadiazione

La stadiazione anatomico patologica é fondamentale per determinare la prognosi e il trattamento. Esistono due criteri di stadiazione comunemente utilizzati.

La **microstadiazione di Clark** che si basa sulla profondità dell'invasione cutanea del melanoma. Secondo Clark sono **5** i diversi livelli di penetrazione del tumore :

Livello I: melanoma in-situ, il tumore rimane al di sopra della lamina basale ;

Livello II: il tumore invade il derma papillare;

Livello III: il tumore giunge fino all'interfaccia tra derma papillare e reticolare, senza invaderlo;

Livello IV: il tumore invade il derma reticolare;

Livello V: il tumore invade il grasso sottocutaneo.

Il **sistema o indice di di Breslow**, misura lo spessore massimo verticale di invasione del tumore, utilizzando un micrometro oculare.

Chiaramente, ad un maggiore spessore del tumore corrisponde una minore possibilità di guarigione (Tab. 1) :

Spessore del tumore (mm)*	Sopravvivenza a 5 anni (%)
<0,76	98-100
0,76-1,5	90-94
1,51-2,25	83-84
2,26-3,0	72-77
> 3,0	46

Tab. 1 rapporto tra spessore del tumore e sopravvivenza a 5 anni

B. C. MORSON AND H. VOLKSTADT in J. clin. Path. (1963), 16, 126, mostrano undici diversi siti di impianto del melanoma nel canale anale rispetto alla linea dentata (Fig. 3): Tutte queste sembrano nascere dal canale anale, quattro sono al di sopra della linea dentata, le rimanenti sono localizzate principalmente a cavallo della stessa.

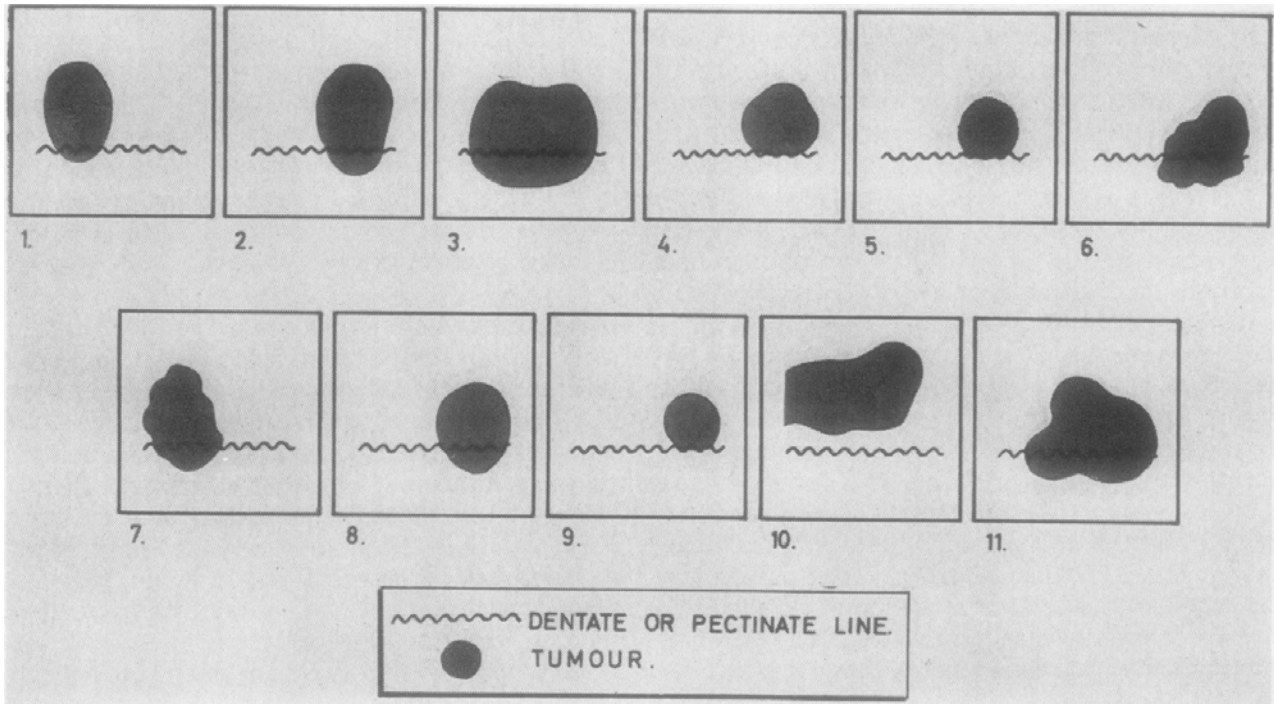


Fig. 3 Siti di impianto del melanoma rispetto alla linea dentata.

Segni e sintomi

Segni e sintomi del melanoma anale sono sempre tardivi e non sempre caratteristici. Il melanoma si può presentare come un nodulo unico, raramente multiplo, di colorito bruno o francamente nero, anche se non sono rare le lesioni acromiche.

La superficie è spesso ulcerata e sanguinante, simulando spesso patologie benigne del canale anale come emorroidi e ragade.

I sintomi più frequenti sono rappresentati da ematochezia, prurito, tenesmo, dolore (Tab. 2).

Raramente si può giungere ad una occlusione intestinale.

Tab. 2: Segni e sintomi associati al tumore del canale anale

Possibili sintomi	Num. di pazienti
Sanguinamento	14
Sofferenza anale, prurito	9
Gonfiore	10
Emorroidi	4
Ulcera	5
Diarrea	1
Tenesmo	1

Br J. Surg. 1986, vol.73, January, 68-69

Diagnostica

Nelle circostanze in cui l'esame obiettivo, mostra un quadro sospetto per neoplasia del canale anale, è la presenza di ulcerazione e di iper pigmentazione che pone il sospetto di melanoma del canale anale.

L' ano/retto scopia deve sempre completare l'esame obiettivo dal momento che consente una valutazione più precisa dei margini interni della neoformazione.

La colonscopia può rappresentare un completamento dell'esame anoscopico dandoci notizie sulla estensione endoluminale (Fig. 4) .

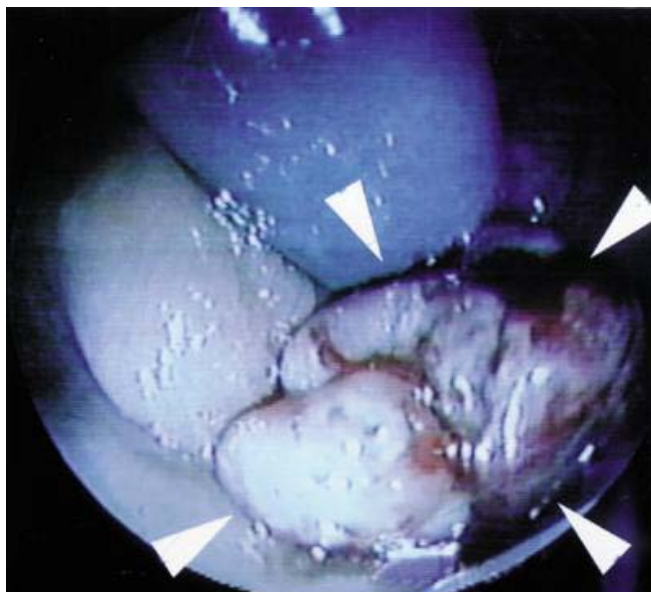


Fig. 4 Retroversione di rettoscopia di nodulo di 4 cm di melanoma del canale anale. South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association

La diagnosi precoce di melanoma del canale anale può essere raggiunta se si inserisse la visita ano-rettale all'interno di un programma di screening per i tumori della cute.

La diagnosi di certezza giunge solo attraverso l'esame istologico, (Fig. 5) sia con ematossilina eosina, sia con immunohistochimica.

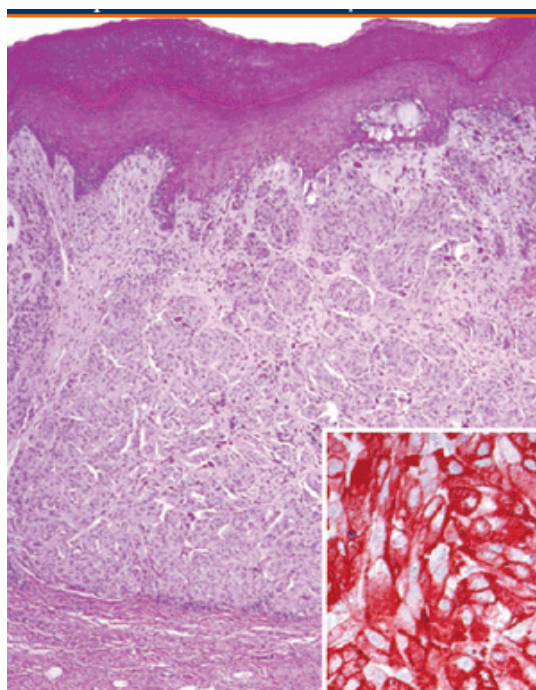


Fig. 5 Hematoxylin and eosin and immunohistochemical staining (inset) of the patient's primary tumor. Hematoxylin and eosin staining of a section of the invasive anal mucosal melanoma (20× original magnification) with inset showing KIT immunoreactivity (200× original magnification) Nat Clin Pract Oncol ();, 2008. © 2008 Nature Publishing Group **Alfonso Quintás-Cardama e coll.**

L'ecografia con sonda rotante trans anale consente una valutazione globale della estensione e profondità della lesione.

La Tc, ma ancora di più la risonanza magnetica, sono indispensabili per una corretta stadiazione clinica, (Fig. 6) dandoci notizie sulla estensione in profondità della lesione, sulle possibili ripetizioni linfonodali inguinali, para iliache e/o aortiche, sulla presenza di metastasi in organi come il fegato, il polmone, le ossa, dal momento che il melanoma diffonde prevalentemente e rapidamente per via ematica.

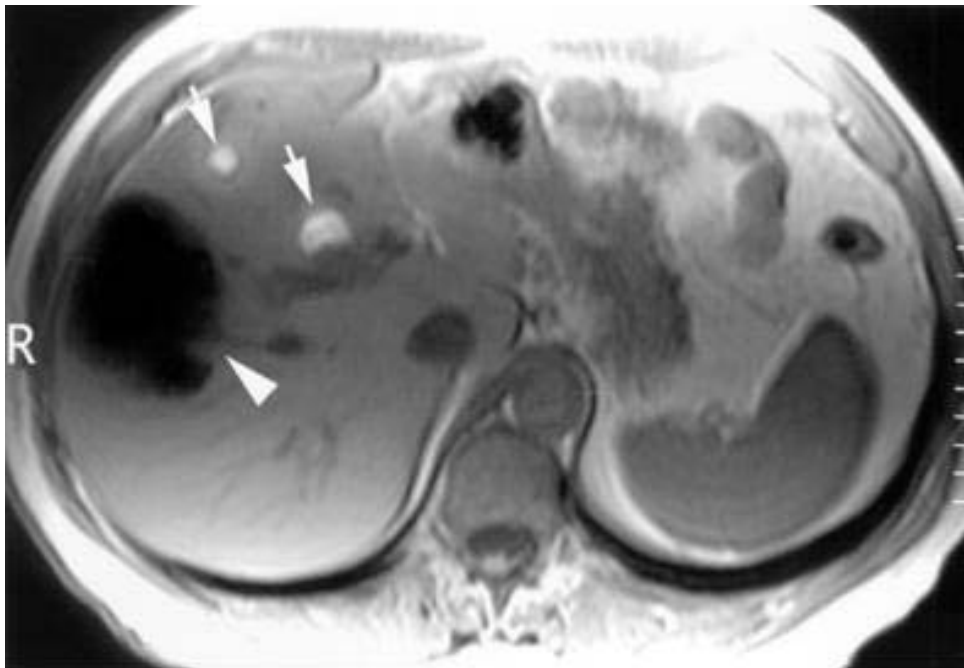


Fig. 6: Immagine di risonanza magnetica T-1 che mostra un largo, omogeneo segnale di bassa intensità delle metastasi (punta di freccia) e segnali ad alta intensità di lesioni multiple (freccette) tipiche del melanoma metastatico.

South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association

In alcuni casi il paziente giunge all'osservazione per la presenza di un linfonodo, spesso inguinale, clinicamente palpabile, che alla diagnosi istologica si presenta come metastasi di melanoma. La diagnosi di melanoma del canale anale sopraggiunge da un attento esame obiettivo.

Immagini



Fig. 7 Esempio di melanoma del canale anale

South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association

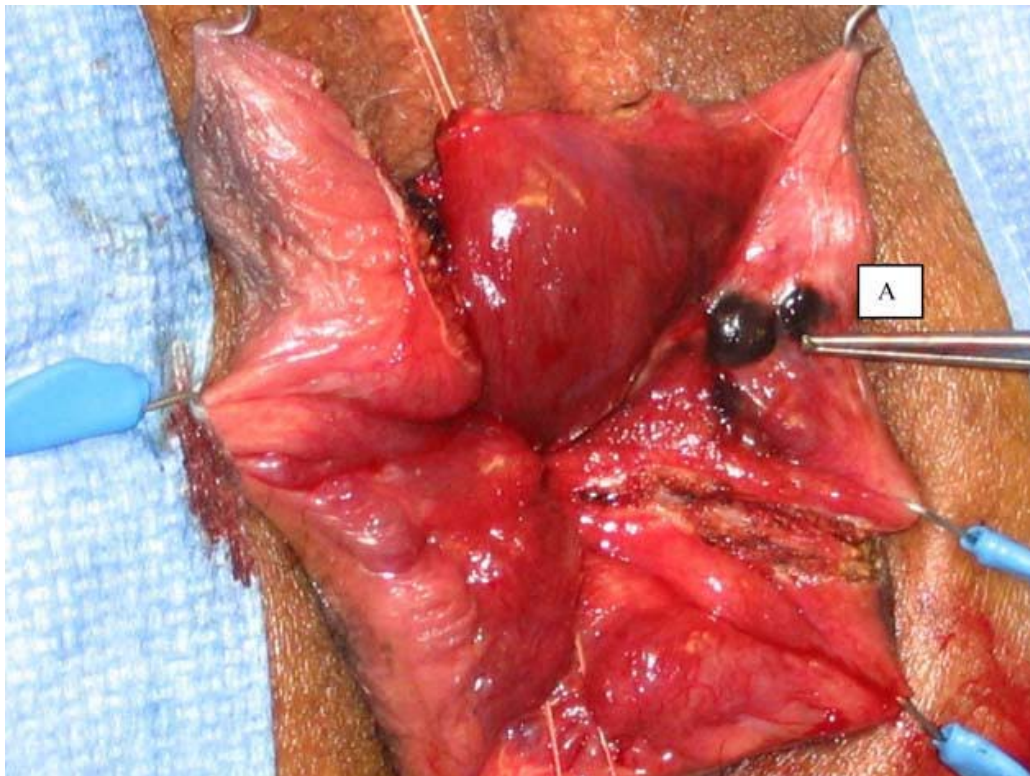


Fig. 8 Melanoma dell'ano: ampia escissione locale. A=melanoma

South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association

Terapia

Il trattamento del melanoma del canale anale è chirurgico.

Una corretta stadiazione modula l'approccio chirurgico. Vanno attentamente valutati dimensioni della neoplasia, infiltrazione delle strutture muscolari, infiltrazione degli organi vicini, grado di interessamento circonfferenziale, linfadenopatie, metastasi a distanza.

Le procedure chirurgiche vanno da ampie e profonde escissioni locali fino ad amputazione addomino-perineale del retto con escissione totale del mesoretto, preceduta o meno da radio o chemioterapia neoadiuvanti. Non esistono evidenze su quale sia il trattamento chirurgico più corretto dal momento che l'esperienza clinica è piuttosto limitata e la maggior parte delle pubblicazioni si basano su piccoli numeri di pz o addirittura su resoconti di singoli casi.

Pur se è vero che l'estensione della malattia valutata, come detto precedentemente, con gli esami endoscopici, Tc, risonanza magnetica, induce ad un approccio chirurgico particolarmente aggressivo, resezione addomino perineale, linfadenectomia estesa, la radicalità oncologica non è assicurata, relegando l'atto chirurgico a semplice palliazione.

Nicholls (in Br J Surg. 1986, Vol.73, January, 68-69) arriva a dire che: *"la sopravvivenza è scarsamente influenzata dal trattamento chirurgico impiegato"*, dal momento che nel piccolo numero di pazienti da lui presentato, la sopravvivenza dopo resezione totale del retto era di undici mesi e dopo escissione locale era di 8,8 mesi (Tab. 3).

Tab. 3 Risultati del trattamento in 21 pazienti

Trattamento	No	Mortalità intraoperatoria	Durata della sopravvivenza
SCE			
Radicale	4	1	40, 8 e 5 mesi
Palliativo	5	2	5, 3 e 2 mesi
Escissione locale			
Radicale	3	0	20, 12 e 5 mesi
Palliativa	3	0	4, 1 e 1 mesi
Laparotomia	3	0	3, 10 e 12 mesi
Resezione di Hartmann	1	0	3 mesi
Nessun trattamento	2	0	20 giorni, 4 mesi

Studi riportati in letteratura (2) mettono in evidenza come sia possibile eseguire anche per il melanoma del canale anale, l'asportazione del linfonodo sentinella come avviene per il tumore della mammella, per una più corretta stadiazione.

La marcatura del linfonodo da asportare avviene mediante l'infiltrazione nella sede peritumorale con radio colloide Tc-99. Il linfonodo captante viene identificato dopo dieci minuti dalla infiltrazione con un'immagine scintigrafica e durante l'intervento chirurgico, con la captazione del radio tracciante mediante una sonda gamma. Il linfonodo radio captante guida il chirurgo nella dissezione linfonodale.

Discussione

Il melanoma del canale anale è una rara malattia che si presenta con aspetto di tipo polipoidale e pigmentato. Appare anche come massa nodulare prolapsata, simulando quadri di patologia emorroidaria, motivo per cui la diagnosi è quasi sempre tardiva. L'accrescimento locale avviene attorno al lume anorettale, progredendo verso la parete pelvica.

Il melanoma è un tumore particolarmente aggressivo in quanto la crescita avviene velocemente in via verticale, invadendo rapidamente gli strati più profondi, fino e oltre i piani muscolari e diffondendo poi per via ematica e linfatica.

La ricca rete vascolare di questa regione facilita la diffusione alle ossa, fegato e polmone. Il drenaggio linfatico conduce rapidamente alle catene linfonodali inguinali, para iliache e para aortiche.

Non è tuttavia escluso che la pronunciata tendenza a metastatizzare, implichi anche una maggiore aggressività della biologia tumorale.

Il melanoma anorettale si pensa abbia origine in oltre il 90% dei casi da melanociti situati tra le cellule dell'epitelio di transizione intorno alla linea dentata, infatti tranne che per la bocca, l'esofago, e l'area anorettale, i melanoblasti non sono identificati nella mucosa gastro-intestinale a meno che non siano metastatici.

La diagnosi nonché la stadiazione del melanoma, si basa sull'esame clinico con l'ausilio di indagini strumentali quali l'ano-rettoscopia, l'ecografia con sonda rotante, la colonscopia, la tc, la rm.

La biopsia tumorale è indispensabile per una diagnosi di certezza.

Tuttavia al momento della diagnosi, il 60-70% dei pazienti presenta già metastasi linfonodali facilmente identificabili.

Visto l'alto grado di aggressività di questa malattia, una diagnosi precoce rappresenta l'elemento chiave per aumentare in modo significativo la sopravvivenza.

Un lavoro del 2001 riportato in *South Med J* 94(9):880-885 **Anal Melanoma: An Aggressive Malignancy Masquerading as Hemorrhoids**, mette a confronto le caratteristiche di quattro pazienti con melanoma del canale anale. Si può notare come solo nel caso di un paziente di giovane età, in assenza di metastasi alla diagnosi, la sopravvivenza è di 37 mesi. I casi in cui la diagnosi è tardiva mostrano metastasi a distanza diffuse a linfonodi e fegato con sopravvivenza notevolmente ridotta (Tab. 4).

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age (years)	26	58	58	59
Race/sex	African/American male	White male	White male	White male
Duration of symptoms (months)	6	6	3	4
Size of mass (cm)	5	5	4	6
Tumor thickness (mm)	8	18	7	5
Metastases (at diagnosis)	None	Liver, lung, nodes	Liver	Lung, nodes
Therapy	Local excision, immunotherapy, radiation therapy	Abdominoperineal resection, chemotherapy	Local excision, chemotherapy, immunotherapy	Chemotherapy, radiation therapy
Metastases (later)	Lung, nodes, bone	Same	Lung, ribs, spleen, brain, nodes	Liver, kidney, adrenal, stomach
Survival (months)	37	10	8	6

References for:

[South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association]

Tab. 4 : caratteristiche dei quattro pazienti

La terapia del melanoma è chirurgica, ma ancora oggi molto discussa la tecnica da adottare. Trattamenti ampiamente demolitivi come la resezione addomino perineale si riducono a semplici palli azioni data la particolare aggressività della malattia.

Conclusioni

In conclusione, il melanoma anorettale rappresenta per i medici allo stesso tempo una sfida diagnostica e terapeutica, data la sua rarità e la modalità di presentazione non specifica. Tutto ciò è per di più associato a delle prognosi sfavorevoli in breve termine, indipendentemente dal tipo di trattamento utilizzato.

E' indubbio che una accurato esame obiettivo della regione anale, magari inserito in un progetto di diagnosi precoce dei tumori del canale anale, rappresenta oggi la possibilità di trattare con risultati più efficaci una patologia dalla prognosi così infausta, dal momento che individuata in una fase precoce la possibilità di risultati favorevoli sembrano aumentare.

Parole chiave

Melanoma maligno

Ano

Retto

Bibliografia

- 1) Ward MWN, Romano G, Nicholls RJ: **The surgical treatment of anorectal malignant melanoma**. Br J Surg 1986; 73:68-69
- 2) Yasemin SANLI, Cuneyt TURK\MEN, Sidika KURUL, Faruk TAS,,Ays,e MUDUN and Sema CANTEZ: **Sentinel lymph node biopsy for the staging of anal melanoma:Report of two cases**. Annals of Nuclear Medicine Vol. 20, No. 9, 629–631, 2006
- 3) Alfonso Quintás-Cardama, MD; Alexander J. Lazar, MD, PhD; Scott E. Woodman, MD, PhD; Kevin Kim, MD; Merrick Ross, MD; Patrick Hwu, MD: **Complete Response of Stage IV Anal Mucosal Melanoma Expressing KIT Val560Asp to the Multikinase Inhibitor Sorafenib CME**. Posted 10/21/2008 Nat Clin Pract Oncol (.); 2008. © 2008 Nature Publishing Group
- 4) M. van't Riet,¹ R. W.M. Giard,² J. H.W. de Wilt,³ and W. Vles¹ Received **Melanoma of the Anus Disguised as Hemorrhoids: Surgical Management Illustrated by a Case Report**. April 7, 2006;
- 5) Christos Tsigris, Emmanouil Pikoulis, John Bramis, Ari Leppäniemi, Demitrios Alexiou, Elias Bastounis **Malignant Melanoma of the Anorectal Area: Report of Two Cases**. Dig Surg 2000;17:194–196
- 6) South Med J 94(9):880-885, 2001. © 2001 Southern Medical Association
- 7) B. C. Mornon and H. Volkstadt in J. clin. Path. (1963), 16, 126
- 8) Southern Medical Association **Anal Melanoma: An Aggressive Malignancy Masquerading as Hemorrhoids** South Med J 94(9):880-885
- 9) Immagini tratte da www.medscape.com

