

REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - Seduta del 29 dicembre 2007 - Deliberazione N. 2323 - Area Generale di Coordinamento N. 20 - Assistenza Sanitaria – **Approvazione del progetto "Valutazione di nuove metodologie per diagnosticare precocemente e differenziare i tumori della cornea e della congiuntiva"**.

CONSIDERATO

- che la cornea è sede di molteplici lesioni tumorali benigne e/o maligne;
- che spesso l'oculista si trova davanti a serie problematiche in ordine alla diagnosi differenziale, e che ciò può ritardare la migliore opzione terapeutica disponibile;

ATTESO

- che ad oggi l'esame obiettivo per l'approccio semeiologico è basato sull'utilizzo della lampada a fessura con documentazione fotografica e con l'angiografia;
- che sono oggi in uso nuovi strumenti diagnostici per lo studio delle patologie neoplastiche del segmento anteriore dell'occhio, quali la microscopia confocale "in vivo" e l'ecografia ad alta frequenza;
- che la microscopia confocale "in vivo" consente lo studio "no-contact" in vivo della struttura microscopica della cornea; in tutti i suoi strati e permette, con una fonte di luce laser di analizzare la struttura istologica delle neoplasie della congiuntiva e la loro natura istologica con un approccio del tutto non invasivo per il paziente; che tale importante metodica – ad oggi – risulta utilizzata per altre patologie corneali, ma non per lo studio delle neoplasie;
- che anche la metodica ecografica ad alta frequenza è - ad oggi - utilizzata per lo studio del segmento anteriore dell'occhio, fino al corpo ciliare, ma non per valutarne l'eventuale presenza di neoplasie;

VALUTATO

- che l'uso sinergico e congiunto di tali metodiche potrebbe permettere una diagnosi precoce di neoplasie della cornea e della congiuntiva, facilitandone la diagnosi differenziale e quindi un più appropriato trattamento terapeutico;
- che è inestimabile il raggiungimento in termini di salute di tale obiettivo, in quanto molte delle neoplasie che si sviluppano in quest'ambito anatomico sono maligne e con alto "spreading" metastatico;

VISTA

- la richiesta avanzata dal Direttore generale della ASL NA 1 di finanziare il progetto denominato: **"VALUTAZIONE DI NUOVE METODOLOGIE PER DIAGNOSTICARE PRECOCEMENTE E DIFFERENZIARE I TUMORI DELLA CORNEA E DELLA CONGIUNTIVA"** presentato dal Prof. D. Rosa professore di Malattie dell'Apparato visivo del Policlinico della Seconda Università di Napoli, attivo, a mezzo specifica convenzione, presso l'Ospedale degli Incurabili della ASLNA1;

VERIFICATO

- che il progetto proposto dalla ASL NA 1 si svolgerà presso il predetto Presidio Ospedaliero "Santa Maria del Popolo degli Incurabili";
- che la corte di pazienti cui verrà rivolto il presente progetto è sufficientemente ampia, arruolando oltre 70 pazienti;
- che esso progetto ha una evidente ricaduta assistenziale non solo nel senso di una diagnosi precoce ma anche terapeutica in quanto è prevista la asportazione curativa di tali lesioni e la loro analisi istologica, chiudendo così l'iter completo dell'approccio medico alla problematica;

ATTESO

- che il progetto proposto dal suddetto ente risulta pienamente rispondente alle esigenze assistenziali dei pazienti affetti da patologie tumorali dell'orbita;

CONSIDERATO

- Che la Commissione per la verifica dei progetti per il miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria istituita con delibera n 1482/2007, nella riunione del 12.12.2007, ha valutato positivamente i contenuti del progetto e gli obiettivi in esso fissati;
- che ha giudicata congrua la spesa correlata allo svolgimento del progetto che può trovare copertura sul cap 7092 UPB 4.15.38 esercizio finanziario 2007;
- che ha ritenuto il progetto aderente alla programmazione regionale e specificatamente agli indirizzi del Piano Sanitario Regionale, del Piano Oncologico Regionale e del Piano di Prevenzione Regionale, che, tutti, indirizzano le azioni della Sanità regionale nello specifico campo della diagnosi e cura dei tumori;

Propone ed a voto unanime la Giunta

DELIBERA

Per tutto quanto in premessa esposto e che si intende integralmente riportato

- di approvare il Progetto denominato "**VALUTAZIONE DI NUOVE METODOLOGIE PER DIAGNOSTICARE PRECOCEMENTE E DIFFERENZIARE I TUMORI DELLA CORNEA E DELLA CONGIUNTIVA**" presentato dalla ASL NA/1, responsabile Prof. D. Rosa professore di Malattie dell'Apparato visivo del Policlinico della Seconda Università di Napoli, attivo, a mezzo specifica convenzione, presso l'Ospedale degli Incurabili della ASLNA1;
- di approvare il finanziamento del suddetto progetto imputando la spesa di € 500.000 sul capitolo di bilancio 7092 esercizio finanziario 2007 UPB 4.15.38 ;
- di dare mandato al Dirigente del Settore affinché provveda all'impegno e successiva liquidazione nella misura del 50% all'atto della comunicazione di inizio attività ed il restante 50% al momento della rendicontazione e relazione finale;
- di stabilire che l'eventuale instaurazione di nuovi rapporti di lavoro finalizzati alle attività del progetto dovrà avvenire nel rispetto di quanto stabilito dalla DGRC n, 514/07 e dalla disciplina vigente in materia;
- di trasmettere il presente atto al settore Assistenza Sanitaria dell'Area 20 "Assistenza Sanitaria" per i successivi adempimenti ;
- di trasmettere al BURC per la successiva pubblicazione.

Il Segretario
D'Elia

Il Presidente
Bassolino

TITOLO DEL PROGETTO:

VALUTAZIONE DI NUOVE METODOLOGIE PER DIAGNOSTICARE PRECOCEMENTE E DIFFERENZIARE I TUMORI DELLA CORNEA E DELLA CONGIUNTIVA

RESPONSABILE

Prof. Nicola Rosa

COMPOSIZIONE UNITA' PARTECIPANTI AL PROGETTO

Cognome	Nome	qualifica	sett.sci.
Rosa	Nicola	Prof. II fascia	MED 30
Lanza	Michele	Ricercatore	MED 30

Durata del Progetto: 24 mesi (minimo)

PROGRAMMA DEL PROGETTO

Base di partenza scientifica

La congiuntiva e la cornea possono essere sede di tumori sia benigni che maligni. Questi tumori pongono, frequentemente, seri problemi di diagnosi clinica, istopatologica, e di scelta terapeutica. Se si tiene conto della stretta relazione topografica tra la cornea e la congiuntiva e la comune derivazione del loro epitelio dal neuro ectoderma, è chiaro come ci sia una stretta associazione tra i tumori di queste due strutture. Nonostante la stretta associazione, le due strutture presentano importanti differenze anatomiche. La cornea è costituita da un epitelio squamoso non cheratinizzato che poggia su uno strato avascolare di collagene, mentre la congiuntiva presenta un epitelio squamoso cuboidale poggiato su un connettivo composto da una sostanza propria con abbondanti vasi sanguigni, linfatici e terminazioni nervose⁽¹⁾. Il limbus corneale è una zona di transizione dalla quale originano le cellule staminali, e rappresenta un sito elettivo di sviluppo tumorale⁽²⁾. Nonostante la struttura lamellare della cornea e l'addensamento dello strato esterno nella membrana di Bowman abbiano la funzione di proteggerla dall'invasione in profondità di molti tumori che originano dalla congiuntiva, possono aversi casi di infiltrazione corneale profonda di tumori⁽³⁾. Al contrario i tumori corneali primitivi sono rari e la maggior parte deriva dalla diffusione di tumori limbari.

I tumori che possono interessare questa regione possono essere di natura benigna (coristomi, cisti, papillomi, nevi) o maligna (carcinoma mucoepidermoidale, a cellule sebacee, a cellule fusate, melanomi). Vanno inoltre ricordati i tumori linfoidi, quelli mesenchimali.

Coristoma: Neoformazione simil tumorale che contiene elementi epiteliali e simil dermici eterotopici, normalmente assenti nella sede ove sono riscontrati. Sono generalmente classificati in:

1. dermoidi: quelli della congiuntiva sono tumori solidi, ben circoscritti che insorgono generalmente inferotemporalmente al limbus; è stato tuttavia riscontrato un coinvolgimento isolato della cornea. La maggior parte delle lesioni sono asintomatiche. Istopatologicamente, essi hanno sede a livello del terzo superficiale esterno della sclera e constano di tessuto collagene denso ed elementi dermici quali unità pilosebacee, ghiandole sudoripare ed adipociti⁽¹⁾.
2. dermolipomi: lesioni simili ai dermoidi, sono di colorito più giallognolo e sono generalmente localizzati in prossimità dell'inserzione del retto laterale. Istopatologicamente le lesioni sono simili ai dermoidi eccetto che per la quantità sproorzionata di grasso e per l'assenza di unità pilosebacee⁽¹⁾.
3. coristomi complessi: sono caratterizzati da un'ampia varietà di combinazioni e di configurazioni di tessuti ectopici; quando gli elementi acinosi sono prevalenti, essi possono assumere un aspetto più carnoso e vascolarizzato, con noduli rilevati e traslucidi⁽⁴⁾.
4. coristomi ossei peribulbari: si presentano sotto forma di noduli solitari, simili ai dermoidi congiuntivali. La cornea è tipicamente risparmiata, le lesioni sono di solito localizzate 5-10 mm dietro il limbus. Le lesioni sono generalmente composte da osso maturo, compatto, circondato da elementi coristomatosi accessori⁽⁴⁾.

Cisti congiuntivali: Esse possono essere congenite o acquisite, queste ultime sono generalmente causate dall'impianto di tessuto congiuntivale dopo intervento chirurgico o trauma. Istologicamente sono delimitate da epitelio non cheratinizzato contenente cellule calciformi disposte in modo disseminato⁽⁵⁾.

Papillomi: proiezioni digitiformi composte da una trama fibrovascolare rivestita da epitelio squamoso acantotico. Queste lesioni tendono a crescere in maniera esofitica.

1. papilloma squamoso: può originarsi in qualsiasi sede della congiuntiva, la presenza di lesioni multiple o bilaterali in giovani soggetti è stata associata ad infezione da virus del

papilloma umano. La maggior parte delle lesioni ha un atteggiamento benigno e scarsa tendenza ad andare incontro a degenerazione maligna; tuttavia possono verificarsi modificazioni in senso displastico. Istologicamente l'epitelio risulta acantotico non cheratinizzato⁽⁶⁾.

2. papilloma congiuntivale invertito: anche conosciuto come carcinoma mucoepidermoidale benigno della congiuntiva. Mostra tipicamente un pattern di crescita endofitico. Istologicamente si rileva l'infiltrazione di lobuli di cellule epiteliali benigne nel tessuto connettivo sottostante⁽⁷⁾.

Neoplasie congiuntivali intraepiteliali: solitamente unilaterale, associato ad esposizione a radiazioni ultraviolette o a contatto con il papilloma virus umano. Si manifesta con un ispessimento translucido o gelatinoso della congiuntiva con variabile grado di cheratinizzazione. Nel 95% dei casi le lesioni insorgono al limbus nella zona interpalebrale. La NCI è una neoplasia intraepiteliale, con la dizione carcinoma in situ si indica un coinvolgimento dell'epitelio a tutto spessore. Istologicamente si osserva una disorganizzazione epiteliale con anomalie della maturazione. Nonostante la bassa virulenza la NCI è piuttosto difficile da curare⁽⁸⁻⁹⁾.

Carcinoma invasivo a cellule squamose: si riconosce a livello congiuntivale meno frequentemente della NCI. Clinicamente il suo esordio è simile a quello della NCI, caratterizzato, cioè, da lesioni che insorgono più frequentemente al limbus e che possono avere un aspetto gelatinoso, leucoplastico o papilliforme. A differenza della NCI il carcinoma invasivo a cellule squamose può interessare una porzione più ampia dell'area limbare ed essere di dimensioni lievemente maggiori. Le lesioni sono caratterizzate dalla sostituzione del normale epitelio con cellule pleomorfe. La maggior parte delle lesioni non sono aggressive⁽¹⁰⁾.

Carcinoma mucoepidermoidale: rara variante del carcinoma a cellule squamose. Si tratta di forme localmente più aggressive. Può insorgere in qualsiasi tratto della congiuntiva e può invadere precocemente i tessuti sottostanti durante il suo decorso. Istologicamente è caratterizzato principalmente dalla presenza di cellule epiteliali e di elementi mucosecarnenti⁽¹¹⁾.

Carcinoma a cellule fusate: neoplasia epiteliale aggressiva che può insorgere a livello della congiuntiva epibulbare, del limbus o della cornea. Tende ad essere localmente molto invasivo e può causare una significativa morbilità oculare⁽¹²⁾.

Carcinoma a cellule sebacee: neoplasia che deriva nella maggior parte dei casi dalle ghiandole di Meibomio, ma può anche originare da altre strutture palpebrali associate alle ghiandole sebacee. Clinicamente, la presenza di una congiuntivite atipica che non si risolve con la terapia convenzionale induce a porre la diagnosi, che istologicamente si basa sulla presenza di elementi sebacei entro la massa tumorale⁽¹³⁾.

Melanosi epiteliale benigna: osservata principalmente in soggetti con pigmentazione scura. È caratterizzata da una pigmentazione congiuntivale fine, marrone chiara, perilimbare ed interpalebrale, che generalmente degrada verso i fornici.

Nevi benigni melanocitari: lesioni pigmentate più comuni della congiuntiva. Frequentemente ritrovate sulla congiuntiva bulbare, piega semilunare, la caruncola e il bordo palpebrale⁽¹⁴⁾.

Melanosi primitiva acquisita: appare come una zona di congiuntiva pigmentata unilaterale, piatta, di colore variegato bruno-dorato. La caratteristica della MPA è rappresentata dalla sua potenziale malignità e dalla difficoltà di prevedere con accuratezza quali pazienti sono a rischio di sviluppo di melanoma⁽¹⁵⁾.

Melanoma maligno: può originare de novo o da una MPA. I melanomi che insorgono senza che vi sia la presenza di un preesistente nevo congiuntivale tendono a localizzarsi al limbus; il melanoma che insorge su un nevo preesistente è di solito preannunciato dalla crescita della lesione o dall'incremento della vascolarizzazione⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Sarcoma di Kaposi: la localizzazione oculare si verifica in ca il 20% dei pazienti affetti da AIDS. L'esordio clinico patognomonico è rappresentato da una lesione ben vascolarizzata di colorito rosso bluastro che può avere un aspetto diffuso o nodulare⁽¹⁸⁾.

Oncocitoma: rare neoplasie che originano frequentemente dalla caruncola e si ritiene derivino da cellule epiteliali duttali degenerate. Altre sedi di interessamento oculare sono la ghiandola lacrimale, i dotti lacrimali, le ghiandole lacrimali accessorie della congiuntiva e delle ghiandole olocrine della palpebra superiore⁽¹⁹⁾.

C'è da dire che questi tumori hanno la capacità di simulare lesioni più benigne e di indurre nell'oftalmologo un falso senso di sicurezza, infatti questi tumori, possono essere spesso scambiati per delle lesioni simil tumorali di tipo congenito, infiammatorio o degenerativo, per cui diventa fondamentale poter trovare una metodica non invasiva che sia in grado di differenziarli. Fra questi ultimi vanno ricordati lo pterigio, la pinguecola, la discheratosi intraepiteliale ereditaria, l'iperplasia psuedoepiteliomatosa, il cheratoacantoma e il granuloma piogenico.

Pinguecola: lesione giallastra rilevata localizzata sulla congiuntiva bulbare a livello della fessura palpebrale⁽²⁰⁾.

Pterigio: qualcuno ritiene che possa derivare dalla pinguecola. Istologicamente mostra ialinizzazione del tessuto connettivo sottoepiteliale della sostanza propria, accumulo di tessuto granuloso eosinofilo, diffuso o lobulato con associato un aumentato numero di fibroblasti, concrezioni all'interno delle aree ialinizzate⁽²⁰⁻²¹⁾.

Iperplasia pseudoepiteliomatosa: proliferazione reattiva benigna dell'epitelio congiuntivale. Tale lesione si sviluppa rapidamente nell'arco di settimane o mesi e generalmente è il risultato dell'irritazione provocata da una flogosi stromale preesistente ad opera di lesioni come una pinguecola e uno pterigio. Si presenta come una massa biancastra rilevata, con superficie di rivestimento ipercheratosica e talvolta contenente un'area centrale ombelicata simile a quella che si osserva nel cheratoacantoma. L'epitelio congiuntivale è diffusamente acantotico e può divenire paracheratosico o ipercheratosico⁽²²⁾.

Cheratoacantoma: lesione a rapida crescita a livello palpebrale ma può anche insorgere sulla congiuntiva. La rapidità di crescita sulla congiuntiva è un importante indizio diagnostico, il carcinoma a cellule squamose in genere si sviluppa più lentamente. Istologicamente contiene una trama centrale di detriti cheratinici circondata da cellule epiteliali acantociche lievemente displastiche⁽²³⁾.

Granuloma piogenico: tessuto di granulazione esuberante, risposta flogistica-vascolare di un tessuto che ha precedentemente ricevuto un insulto di natura infiammatoria o traumatica⁽²⁴⁾.

Attualmente l'esame obiettivo comprende una valutazione alla lampada a fessura con eventuale documentazione fotografica, e l'angiografia del segmento anteriore per localizzare l'estensione del tumore.

Negli ultimi anni si sono sviluppate nuove metodiche per lo studio del segmento anteriore quali la microscopia confocale "in vivo" e l'ecografia ad alta frequenza.

La microscopia confocale (Confoscan 3, © Nidek Technologies, Vigonza, Italy) ci permette di studiare in vivo, con metodo no-contact, la struttura microscopica della cornea. Con una lente ad immersione 40x si riescono ad ottenere dei campi di immagine di 450x340 µm; l'apparecchio permette di registrare una sequenza di immagini a partire dalla camera anteriore fino all'epitelio corneale grazie ad impercettibili movimenti della testa ottica. La distanza tra ogni strato fotografato dipende dall'ampiezza dei movimenti in Z-scan e dal numero di scansioni effettuate nell'unità di tempo. Con il Confoscan 3 ogni esame viene completato in 2 min e permette di registrare 350 immagini digitali che vengono direttamente immagazzinate nel computer dell'apparecchio.

Generalmente tutti gli strati corneali sono ben visibili alla microscopia confocale fatta eccezione per la membrana di Bowmann e la Descemet che in cornee normali risultano trasparenti mentre diventano ben visibili se interessate da processi patologici⁽²⁵⁾.

Fino ad oggi è stata utilizzata per studiare le distrofie corneali⁽²⁶⁾, ed il limbus, ma non per lo studio dei tumori.

Al fine di valutare le neoformazioni presenti anche sulla congiuntiva, inoltre, è oggi possibile utilizzare un microscopio confocale con fonte di luce laser (Heidelberg Retinal Tomograph 3 con modulo Rostock) che ci permette di analizzare in vivo la struttura istologica delle suddette neoformazioni senza utilizzare pratiche invasive per il paziente.

L'ecografia ad alta frequenza è stata utilizzata per studiare il segmento anteriore, fino al corpo ciliare, ma non sono presenti studi su riviste internazionali che mostrino la sua utilità o meno nell'evidenziare l'invasione del segmento anteriore da parte di queste neoformazioni.

Scopo del presente studio è quello di valutare l'utilità di queste apparecchiature nella diagnosi differenziale "in vivo" di patologie di natura neoplastica, permettendo una diagnosi più precoce, e quindi un migliore approccio terapeutico.

Riferimenti bibliografici

- 1) Spencer WH, Zimmermann LE: conjunctiva . In Spencer WH (Ed): Ophthalmic pathology: an atlas and textbook. Philadelphia WB Saunders 1985
- 2) Albert DM, Jakobiec FA: Principi e pratica di Oftalmologia Ed Italiana, Roma, Verduci editore, 1995.
- 3) Iaccarino GF, Forte R, Tranfa F, Cennamo G, Rosa N: Intracorneal invasion of the ciliar body by melanoma. *Journal Fr Ophthalmology*, 444 29: 2-3 , 2006
- 4) Pokorny KS, Hyman BM, Jakobiec FA, et al. Epibulbar choristomas containing lacrimal tissue. Clinical distinction from dermoids and histologic evidence of an origin from the palpebral lobe. *Ophthalmology* 1987;94:1249
- 5) Bloomfield SE, Jakobiec FA, Iwamoto T. Traumatic intrastromal corneal cyst. *Ophthalmology* 1980;87:951
- 6) Lass JH, Grove AS, Papale JJ et al. Detection of human papillomavirus DNA sequences in conjunctival papilloma. *Am J Ophthalmol* 1983;96:670
- 7) Jakobiec FA, Harrison W, Aronian D. Inverted mucoepidermoid papillomas of the epibulbar conjunctiva. *Ophthalmology* 1987;94:283
- 8) Pizzarello LD, Jakobiec FA. Bowen's disease of the conjunctiva: a misnomer. In Jakobiec FA (ed): *Ocular and Adnexal Tumors*. New York, Aesculapius, 1978
- 9) Waring GOI, Roth AM, Ekins MB. Clinical and pathological description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1984;97:547
- 10) Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;93:176
- 11) Hershorn BJ, Jakobiec FA, Hornblass A et al. Mucoepidermoid carcinoma of palpebral mucocutaneous junction. A clinical, light microscopic and electron microscopic study of a unusual tubular variant. *Ophthalmology* 1983;90:1437
- 12) Cohen B, Green W, Nicolas T et al. Spindle cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1809
- 13) Cordon GP, Browstein S, Codere F. Sebaceous carcinoma of the eyelid masquerading as a superior limbic keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1525
- 14) Margo C, Grossniklaus H. Melanocytic tumor of the conjunctiva. In Margo C (ed): *Ocular Histopathology*, Philadelphia, WB Saunders, 1991
- 15) Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesion of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989;96:147

- 16) Folberg R, McLean IW. Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: Terminology, classification, and biologic behaviour. *Hum Pathol* 1986;17:652
- 17) Folberg R, McLean IW, Zimmerman L. Conjunctival melanosis and melanoma. *Ophthalmology* 1984;91:673
- 18) Bredrick JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Conjunctival Kaposi's sarcoma in patients with myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1607
- 19) Hamperl H. Benign and malignant oncocyctomas. *Cancer* 1962;15:303
- 20) Cameron ME. Pterygium throughout the world. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1965
- 21) Karai I, Horiguchi S. Pterygium in welder. *Br J Ophthalmol* 1984;8:347
- 22) Jakobiec FA. Corneal tumors. In Kaufman H, Barron B, Mc Donald M, et al (eds). *The Cornea*. New York, Churchill Livingstone, 1988
- 23) Roth AM. Solitari keratoacanthoma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978;85:647
- 24) Patten JT, Hydiuk RA. Granuloma pyogenicum of the conjunctiva. *Ann Ophthalmol* 1975;17:1588
- 25) Mastropasqua L, Nubile M. Basic Principle of Confocal Microscopy of the Cornea. In *Confocal Microscopy of the Cornea*. SLACK Incorporated 2002
- 26) Erdem U, Muftuoglu O, Hurmeric V. In vivo confocal microscopy findings in a patient with posterior amorphous corneal dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 Jan-Feb;35(1):99-102
- 27) Kobayashi A, Sugiyama K. In vivo laser confocal microscopy findings for Bowman's layer dystrophies (Thiel-Behnke and Reis-Bucklers corneal dystrophies). *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):69-75.
- 28) Woodward M, Randleman JB, Larson PM. In vivo confocal microscopy of polymorphic amyloid degeneration and posterior crocodile shagreen. *Cornea*. 2007 Jan;26(1):98-101.
- 29) Banning CS, Larson PM, Randleman JB. Outcome of LASIK in fleck corneal dystrophy. *Cornea*. 2006 Dec;25(10):1262-4.
- 30) Traversi C, Martone G, Malandrini A, Tosi GM, Caporossi A. In vivo confocal microscopy in recurrent granular dystrophy in corneal graft after penetrating keratoplasty. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Nov;34(8):808-10.
- 31) Ye YF, Yao YF, Zhou P, Pan F. In vivo confocal microscopy of pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Aug;34(6):614-6.
- 32) Patel DV, Phua YS, McGhee CN. Clinical and microstructural analysis of patients with hyper-reflective corneal endothelial nuclei imaged by in vivo confocal microscopy. *Exp Eye Res*. 2006 Apr;82(4):682-7. Epub 2005 Dec 15.
- 33) Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CN. Imaging the microstructural abnormalities of meesmann corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2005 Aug;24(6):669-73
- 34) Cheng LL, Young AL, Wong AK, Law RW, Lam DS. Confocal microscopy of posterior polymorphous endothelial dystrophy. *Cornea*. 2005 Jul;24(5):599-602.
- 35) Patel DV, Grupcheva CN, McGhee CN. In vivo confocal microscopy of posterior polymorphous dystrophy. *Cornea*. 2005 Jul;24(5):550-4.
- 36) Bredrup C, Knappskog PM, Majewski J, Rodahl E, Boman H. Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Feb;46(2):420-6
- 37) Kobayashi A, Sugiyama K, Huang AJ. In vivo confocal microscopy in patients with central cloudy dystrophy of Francois. *Arch Ophthalmol*. 2004 Nov;122(11):1676-9.
- 38) Kobayashi A, Sakurai M, Shirao Y, Sugiyama K, Ohta T, Amaya-Ohkura Y. In vivo confocal microscopy and genotyping of a family with Thiel-Behnke (honeycomb) corneal dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 2003 Oct;121(10):1498-9.
- 39) Holopainen JM, Moilanen JA, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of Fleck dystrophy and pre-Descemet's membrane corneal dystrophy. *Cornea*. 2003 Mar;22(2):160-3

- 40) Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol.* 2003 Feb;87(2):225-36.
- 41) Ku JY, Grupcheva CN, McGhee CN. Microstructural analysis of Salzmann's nodular degeneration by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2002 Oct;30(5):367-8.
- 42) Ciancaglini M, Carpineto P, Doronzo E, Nubile M, Zuppari E, Mastropasqua L. Morphological evaluation of Schnyder's central crystalline dystrophy by confocal microscopy before and after phototherapeutic keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Nov;27(11):1892-5.
- 43) Grupcheva CN, Chew GS, Edwards M, Craig JP, McGhee CN. Imaging posterior polymorphous corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001 Aug;29(4):256-9.
- 44) Rosenberg ME, Tervo TM, Gallar J, Acosta MC, Muller LJ, Moilanen JA, Tarkkanen AH, Vesaluoma MH. Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Mar;42(3):634-41.
- 45) Rosenberg ME, Tervo TM, Petroll WM, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmology.* 2000 Mar;107(3):565-73
- 46) Frueh BE, Bohnke M. In vivo confocal microscopy of fleck dystrophy. *Cornea.* 1999 Nov;18(6):658-60.
- 47) Werner LP, Werner L, Dighiero P, Legeais JM, Renard G. Confocal microscopy in Bowman and stromal corneal dystrophies. *Ophthalmology.* 1999 Sep;106(9):1697-704.
- 48) Vesaluoma MH, Linna TU, Sankila EM, Weiss JS, Tervo TM. In vivo confocal microscopy of a family with Schnyder crystalline corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 1999 May;106(5):944-51.

Descrizione del programma e dei compiti dei partecipanti

Obiettivo del progetto sarà quello di individuare dei quadri di microscopia confocale e di biomicroscopia ultrasonica che possano permettere di effettuare “in vivo” una diagnosi differenziale più precoce dei diversi tumori congiuntivali per indirizzarli alle terapie più adeguate.

Questo obiettivo sarà raggiunto attraverso delle fasi di sviluppo che saranno:

- 1) Selezione ed individuazione dei pazienti che presentano neoformazioni congiuntivali (minimo 70)
- 2) Esame con microscopio confocale
- 3) Ecografia utilizzando sonde ad alta frequenza
- 4) Asportazione chirurgica delle neoformazioni
- 5) Esame istologico
- 6) Paragone tra risultato dell'esame istologico e esami effettuati preoperatoriamente alla ricerca di patterns caratteristici

La durata minima del progetto sarà di 24 mesi, periodo minimo per verificare la esattezza della diagnosi proposta con le tecniche ipotizzate.

Si prevede di esaminare un minimo di 70 neoformazioni, sia con la microscopia confocale che con l'ecografia ad alta frequenza allo scopo di effettuare una valutazione statistica adeguata.

La diagnosi precoce di questo tipo di neoformazioni è estremamente importante in quanto alcuni di essi, in particolare i vari tipi di melanomi e carcinomi, sono contraddistinti da una capacità di generare metastasi molto precoce.

Attualmente la diagnosi di certezza si può eseguire solo esaminando il campione del tessuto prelevato dalla lesione, ma questa è una procedura invasiva e che comporta una spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Riuscire ad identificare tecniche diagnostiche non invasive che siano affidabili come l'esame anatomico-patologico o che ne riducano sensibilmente il ricorso, e che siano in grado di porre diagnosi più precocemente comporterebbe un notevole vantaggio per il paziente, in quanto non esposto ai rischi e possibili complicanze che possono contraddistinguere un prelievo bioptico, ma anche per la spesa del Servizio Sanitario Nazionale, in quanto il ricorso a prelievi bioptici sarebbe ridotto e si ridurrebbero anche i ritrattamenti necessari soprattutto in caso di diagnosi tardiva delle neoplasie.

Si precisa, inoltre, che tale progetto sarà eseguito dal personale elencato, già operativo presso la suddetta struttura.

Descrizione delle attrezzature già disponibili ed utilizzabili per il progetto proposto:

- 1) Microscopio confocale a luce alogena
- 2) Microscopio confocale a luce laser

Descrizione delle attrezzature necessarie al progetto:

1) Ecografo con sonde ad alta frequenza	35000 euro
2) Ecografo con sonda A scan standardizzata	35000 euro
3) Microscopio operatorio con accessori per registrazione interventi	100000 euro
4) Ferri chirurgici dedicati	10000 euro
5) Fluorangiografo digitale	25000 euro
6) Fluorangiografo per cavie	5000 euro
7) Argon laser	10000 euro
8) Lampada a fessura fotografica digitale	30000 euro
9) Strumentario per valutazione visus	20000 euro
10) Tomografo a scansione laser per segmento anteriore	70000 euro
11) Tomografo a scansione laser tridimensionale	100000 euro
12) Apparecchiatura per analisi segmento anteriore che utilizza principio della birifrangenza	25000
13) Apparecchiatura per eseguire crio-distruzione dei tessuti	5000 euro
14) Endolaser argon	5000 euro
Costi previsti per diffusione e pubblicazione risultati	25000 euro
Costo previsto per materiale di consumo	10000 euro
Costo complessivo del programma:	500.000 euro

Con osservanza

Prof. Nicola Rosa

Assistenza Sanitaria Area Generale di Coordinamento 20

*Commissione per la valutazione dei progetti
Delibera n° 1482 /07 - Decreto Assessorile n°392/07*

Progetto:

Valutazione di nuove metodologie per diagnosticare precocemente e differenziare i tumori della cornea e della congiuntiva

N° Protocollo 1007633 del 27.11.2007

Ente proponente: ASL NA/1.

Responsabile scientifico: Prof Nicola Rosa

Criteri di valutazione

1. Coerenza con gli obiettivi strategici nazionali e regionali. Si No
.....
2. Coerenza tra obiettivi, contenuti e strutturazione dell' intervento. Si No
.....
3. Integrazione interna tra i vari operatori partecipanti al progetto (interdisciplinarietà/intersectorialità) . Si No
.....
4. Integrazione esterna con tutti gli operatori afferenti al progetto di strutture diverse da quelle dell'Ente proponente, ove previsto. Si No
.....
5. Consistenza del personale assegnato al progetto ed adeguata corrispondenza tra le risorse umane, le attività previste ed i risultati attesi. Si No
.....
6. Definizione degli indicatori e procedure per la verifica del raggiungimento degli obiettivi (di processo, di risultato e di gradimento). Si No
.....
7. Dimostrazione dei caratteri di appropriatezza, efficacia ed efficienza del progetto. Si No
.....

8. Congruità della durata del progetto rispetto agli obiettivi del progetto stesso. Si No

.....

9. Dichiarazione delle risorse impiegate dalla struttura proponente il progetto per l'attuazione dello stesso. Si No

.....

Valutazione sulla qualità del progetto

1. Livello di dettaglio. Ottimo Buono Suff. Insuff.

.....

2. Progettazione partecipata per il coinvolgimento di più strutture – interne o esterne all'Ente proponente. Alta Media Bassa Nulla

.....

3. Monitoraggio del progetto attraverso la definizione di strumenti e modalità di osservazione. Chiaro Suff. Insuff.

.....

4. Fattibilità Alta Media Bassa

.....

5. Coinvolgimento diretto di più operatori. Buono Discreto Suff.

.....

6. Benefici potenziali per l'intera collettività. Alta Media Bassa

.....

7. Riproducibilità del progetto sull'intero territorio regionale. Alta Media Bassa

.....

8. Analisi dei costi.

Buono **Suff.** **Insuff.**

.....
Napoli 12.12.2007

La commissione:

Gambacorta –Ricchio- Savarese
Zamparelli – De Florio – Amato
Franco