



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: GIUSEPPE SPRIANO

I TUMORI CUTANEI MALIGNI DI INTERESSE ORL

a cura di

L. R. D'OTTAVI

XXXIII Convegno Nazionale di Aggiornamento
ACIREALE (CT) • 22 - 23 OTTOBRE 2009

PRESENTAZIONE

Cari colleghi,

la presentazione di una relazione Ufficiale AOOI rappresenta sempre un momento di grande soddisfazione non solo per chi è chiamato a farla e per l'Autore stesso, ma per tutta la comunità scientifica.

In questo caso si aggiunge la piacevole circostanza che Luigi Raimondo D'Ottavi, cui mi lega una profonda amicizia oltre che stima, già da qualche anno mi parlava del suo desiderio di colmare una lacuna clinica relativa alla mancanza di recenti pubblicazioni che affrontassero in modo organico e completo il problema dei "Tumori cutanei maligni non melanotici di interesse ori". Più volte l'ho sollecitato a presentare tale proposta scientifica all'AOOI, ritenendo estremamente importante l'argomento e veritiere le sue perplessità. Infatti si tratta di un argomento di chiara attinenza dello specialista ORL, dove però spesso sono coinvolti, a vario titolo, molti altri specialisti (dermatologo, chirurgo plastico, dermato-chirurgo, oncologo medico, radioterapista, etc). Tale situazione spesso genera conflittualità e poca chiarezza sulla individuazione di un affidabile e condiviso percorso diagnostico-terapeutico.

è stato, pertanto, merito di Luigi D'Ottavi, una volta vista accolta dall'AOOI la sua proposta, quello di aver predisposto e proposto agli specialisti ORL un testo ben articolato e completo dove trovano spazio sia le problematiche diagnostiche e di stadiazione ma anche quelle terapeutiche sino ai campi di interesse più avanzati, come la chemio-prevenzione.

La metodologia di esposizione scelta da D'Ottavi per un argomento così complesso è risultata, esaminato il testo, estremamente valida, potendo offrire finalmente allo specialista ORL un aggiornato stato dell'arte su una patologia estremamente diffusa, che deve vedere nell'otorinolaringoiatria l'attore principale.

Buona lettura!

Angelo Camaioni

PREFAZIONE

I carcinomi della cute sono un gruppo eterogeneo e frequente di neoplasie ad eziologia multifattoriale. Possono interessare qualunque porzione della superficie cutanea, ma si manifestano con una maggiore percentuale nell'estremità cefalica. In questa relazione, da cui sono stati esclusi i melanomi, i sarcomi ed i linfomi, risulta evidente che pur essendo sempre necessario un approccio multidisciplinare, lo specialista otorinolaringoiatra ha un ruolo preminente e qualificato.

Gli istotipi baso e squamocellulari sono spesso considerati delle neoplasie epiteliali di minore rilevanza oncologica per il basso rischio di metastasi e di mortalità. Non sempre è noto l'impegno demolitivo e ricostruttivo richiesto al chirurgo ORL di fronte ai tumori che interessano le aree critiche del volto. In queste sedi una diagnosi precoce e un trattamento adeguato mediante una escissione radicale è l'obiettivo principale. L'approccio chirurgico può risultare complesso non solo per le condizioni cliniche del paziente ma anche in relazione alle caratteristiche e alla sede d'insorgenza della neoplasia. Quando questa interessa la regione nasale, palpebrale, auricolare può richiedere tecniche particolarmente difficili come quelle microchirurgiche. I pazienti giungono frequentemente alla nostra osservazione dopo trattamenti ripetuti, insufficienti o per diagnosi non tempestive. A forme estese di basalioma conseguono trattamenti mutilanti e ripetute recidive. Nelle forme aggressive di carcinoma squamocellulare, può essere impossibile effettuare un trattamento efficace, data la loro propensione alla recidiva, alle metastasi regionali, all'invasione perineurale, all'invasione diretta della ghiandola parotide e delle strutture ossee. La conoscenza approfondita delle loro caratteristiche biologiche e delle tecniche chirurgiche contribuisce a conciliare la necessità di una adeguata exeresi con il rispetto della funzione e dell'estetica che deve comunque restare flessibile rispetto al principio della radicalità.

Mi auguro che questa Relazione al XXXIII° Congresso Nazionale AOOI organizzato da Ferdinando Raso nella magica terra di Sicilia, risponda al compito che mi è stato affidato e possa essere un riferimento valido per il giovane specialista e un motivo di riflessione e di approfondimento per tutti noi.

Luigi D'Ottavi

AUTORI

G. ANNESSI

Servizio di Dermatologia e dermatopatologia
Istituto Dermopatico dell'Immacolata – IRCCS – Roma

V. AZZARÀ

U.O.C. ORL Azienda ASL Latina – P.O. Nord S. M. Goretti

D. BALDINI

U.O.C. Anatomia Patologica – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

P. BEVILACQUA

U.O.C. ORL – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F. BOZZA

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

S. BUCHER

U.O.C. di Chirurgia Plastica Ricostruttiva – I.F.O.- I.S.G. – Roma

A. CAGGIATI

Divisione di Chirurgia Plastica IDI – IRCCS – Roma

A. CAMAIONI

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Az. Osp. San Giovanni-Addolorata – Roma

A. CASELLI

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Az. Osp. San Giovanni-Addolorata – Roma

G. CAVANI GLIA

U.O.C. ORL – Ospedale Umberto I – Frosinone

A. CIABATTONI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

V. CICCONE

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

R. CIPRI

U.O.C. ORL – Az. Osp. G. Garibaldi – Catania

A. COLOSIMO

Dipartimento di Scienze Biomediche Comparate – Università degli Studi di Teramo

A. COSENZA

U.O.C. ORL A.C.O San Filippo Neri – Roma

G. CRISTALLI

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

V. DAMIANI

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Az. Osp. San Giovanni-Addolorata – Roma

M.R. D’ANDREA

U.O.C. Oncologia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

D. TIRINDELLI DANESI

Sezione di Tossicologia e Scienze Biomediche – ENEA CR Casaccia – Roma

L. DE CAMPORA

U.O.C. ORL – Osp. Fatebenefratelli – San Giovanni Calabita – Roma

M. DE CINTI

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

V. DEL DEO

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

A. DI MARZO

U.O.C. Radioterapia. Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri – Roma

L. R. D’OTTAVI

U.O.C. ORL – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F. FABRETTI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F. GALATI

U.O.C. ORL – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

G. GASPARINI

U.O.C. Oncologia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F.A. GOVONI

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

A. LORETI

U.O.D. Chirurgia Plastica AO San Giovanni Addolorata – Roma

V. MANCIOCCO

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

M.T. MANCUSO

Sezione di Tossicologia e Scienze Biomediche - ENEA CR Casaccia – Roma

V.A. MARCELLI

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale A.C.O. San Filippo Neri – Roma

P. MARCHESI

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

E. MIGLIANO

U.O.C. di Chirurgia Plastica Ricostruttiva – I.F.O.- I.S.G. – Roma

M.A. MIRRI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

A. NISII

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F. PADUANO

U.O.C. ORL A.C.O. San Filippo Neri – Roma

T. PALLONI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

L. PALMA

ORL Clinica San Feliciano – Roma

D. PANTOLI

U.O.C. Radiologia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

R. PELLINI

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

M.N. PERICOLI

U.O.C. Anatomia e Istologia Patologica – Azienda ASL Latina
P.O. Nord S.M.Goretti

B. PICHI

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

R. PISTILLI

U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale A.C.O. San Filippo Neri – Roma

C. POTENZA

Divisione di Chirurgia Plastica IDI – IRCCS Roma

M. RADICI

U.O.C. Otorinolaringoiatria
Ospedale Fatebenefratelli “S. Giovanni Calabita” – Roma

S. RAHIMI

Servizio di Istopatologia Ospedale S. Carlo – IDI Roma

F. RASO

U.O.C. ORL Az. Osp. G. Garibaldi – Catania

P. RUSCITO

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

A. SINISCALCHI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

G. SPAZIANI

U.O.C. ORL Azienda ASL Latina – P.O. Nord S. M. Goretti

G. SPRIANO

S.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” – Roma

G. TARTAGLIONE

Divisione di Medicina Nucleare Ospedale Cristo Re – Roma

F. TAURO

U.O.C. ORL A.C.O. San Filippo Neri – Roma

M. TILLI

U.O.C. ORL A.C.O. San Filippo Neri – Roma

F. VIDIRI

U.O.C. Radioterapia – A.C.O. San Filippo Neri – Roma

M.G. VIGILI

U.O.C. ORL Ospedale San Carlo – IDI – Roma

C. VITI

U.O.C. Otorinolaringoiatria – Az. Osp. San Giovanni-Addolorata – Roma



INQUADRAMENTO GENERALE DEGLI NMSC

L.R. D'OTTAVI

I tumori della cute rappresentano in media il 10-15% di tutti i tumori maligni. Questo gruppo eterogeneo ma comune di neoplasie primitive è costituito per il 90-95% circa dagli epitelomi, per il 5% dai melanomi e nell'1% circa dei casi dai tumori cutanei più rari. Gli epitelomi, che originano dai cheratinociti dell'epidermide, sono rappresentati rispettivamente nel 75% e nel 15% dai due istotipi basocellulare e squamo cellulare, con un rapporto tra maschi e femmine di 2-3/1 ^{11,13,32,34,69}.

Acquisire familiarità con le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei tumori cutanei non melanocitici (NMSC) è fondamentale per una diagnosi precoce e una corretta terapia a cui consegua un risultato efficace, con una minore morbilità, una migliore qualità di vita e una riduzione dei costi di gestione. Queste neoplasie che apparentemente sembrano avere minore rilevanza oncologica, sono caratterizzate da notevoli differenze epidemiologiche, demografiche e clinico-prognostiche. In alcune aree geografiche il loro tasso d'incidenza supera a volte il 50% quello degli altri tumori, in rapporto inequivocabile con la latitudine, la razza e l'età. Il progressivo aumento negli ultimi 20 anni delle neoplasie cutanee sia di origine epiteliale che melanocitaria, soprattutto negli individui di razza bianca, con pelle, capelli e occhi chiari è correlato all'allungamento della vita media della popolazione, alla maggiore esposizione alla luce naturale ed artificiale associate alle modificazioni dell'ambiente.

La diversa incidenza tra i gruppi etnici è attribuita al contenuto di melanina. I bianchi di stirpe celtica (irlandese, scozzese e gallese) presentano la più alta incidenza tumorale, al contrario dei popoli di pelle nera, dove queste neoplasie si manifestano prevalentemente su cicatrici, ustioni o traumi; in questi casi vengono spesso diagnosticate in uno stadio più avanzato, con una conseguente maggiore mortalità. Il rischio di effetti dannosi agli occhi e al sistema immunitario prodotti dalla radiazione UV è indipendente dal tipo di pelle ^{1,11,18,22,27}.

Australia	Svizzera	Europa occidentale	Asia
Stati Uniti	Inghilterra	Europa centrale	
Canada	Irlanda	Europa mediterranea	
elevati	elevati	intermedi	bassi

Tab. 1: Tumori cutanei NMSC Aree geografiche

In Australia il carcinoma squamo cellulare (SCC-321/100.000/'95) e il carcinoma basocellulare (BCC-788/100.000/'95) presentano la più alta incidenza al mondo. In alcune aree la loro frequenza ha raggiunto 2074/casi/100.000 abitanti con una spesa pari a 232.2 milioni di dollari per anno¹⁸.

In Italia nel periodo 1998-2002 gli NMSC (75% BCC e 15-20% SCC), sono risultati rispettivamente al 1° posto nel sesso maschile e al 2° posto nel sesso femminile, dopo il tumore della mammella, con una percentuale del 15,2% e del 14,8% sul totale dei tumori, come risulta dall'Associazione Italiana Registro dei Tumori (Tab. 2 e 3).

INCIDENZA

UOMINI E DONNE	
2003-2005	
1°	Epiteliomi della cute (15,5%)
2°	Colon Retto (11,9%)
3°	Mammella (11,5%)
4°	Prostata (10,1%)
5°	Polmone (9,4%)

Tab. 2: AIRTUM, incidenza 2003-2005. Cinque tumori più frequenti e percentuale rispetto al totale dei tumori diagnosticati

INCIDENZA

	UOMINI			DONNE		
	0-44	45-64	65+	0-44	45-64	65+
1°	Cute* (14,2%)	Prostata (15,6%)	Prostata (20,3%)	Mammella (32,7%)	Mammella (35,5%)	Mammella (18,8%)
2°	Testicolo (12,9%)	Cute* (14,7%)	Cute* (16,0%)	Tiroide (12,6%)	Cute* (12,0%)	Cute* (16,6%)
3°	Non Hodgkin (8,2%)	Polmone (12,8%)	Polmone (14,4%)	Cute* (12,0%)	Colon-retto (9,6%)	Colon-retto (14,2%)
4°	Melanoma (7,7%)	Colon-retto (12,5%)	Colon-retto (12,1%)	Melanoma (7,2%)	Corpo utero (5,9%)	Polmone (5,6%)
5°	Leucemie (6,1%)	VADS (6,2%)	Vescica (6,5%)	Cervice (4,3%)	Tiroide (4,6%)	Stomaco (5,3%)

Tab. 3: AIRTUM incidenza 2003-2005. Primi 5 anni in termini di frequenza e percentuale rispetto al totale dei tumori diagnosticati per sesso e classe d'età (0-44, 45-64, 65+ anni).

* Non melanoma

Il rapporto sull'incidenza e sulla mortalità di tutti i tumori maligni (per un totale di 20 tipi di cancro) presentato nel 2005 dall' Istituto Nazionale di Statistica, l'Istituto superiore di Sanità e l'Istituto dei Tumori di Milano, mostra un andamento complessivo decrescente che non riguarda però i carcinomi cutanei. Questi presentano un trend opposto, con una frequenza 18-20 volte maggiore rispetto al melanoma (più raro con una incidenza di 7-10/nuovi casi/anno/100.000).

La frequenza reale degli NMSC non è conosciuta e di conseguenza viene sottostimata. Alcuni registri dei tumori non raccolgono gli NMSC, specialmente i carcinomi basocellulari, con conseguente sottoregistrazione. L'incompletezza nella raccolta di dati, dovuta alla rilevante quota di patologia che viene trattata ambulatorialmente, sfugge ad un percorso clinico standard (ricovero-intervento-diagnosi). In Italia solo 15 milioni di cittadini (pari al 26% della popolazione totale) vivono in aree coperte dall'attività dei Registri tumori accreditati dall'AIRTUM. La popolazione coperta da un Registro non è omogenea e varia da dimensioni regionali come in Umbria o nel Veneto, a dimensioni provinciali o corrispondenti a una singola città come Torino.

COPERTURA AIRT:	NORD=36,8%	CENTRO=25,5%	SUD E ISOLE=16,5%
----------------------------	-------------------	---------------------	------------------------------

Nell'area AIRT sono stati diagnosticati in media ogni anno 119,4 casi di tumore non melanocitico della cute ogni 100.000 uomini e 90,7 ogni 100.000 donne. Il rischio di avere una diagnosi di tumore cutaneo NMSC nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 6,47‰ fra i maschi (pari a un caso ogni 16 uomini) e di 4,08‰ fra le femmine (1 caso ogni 24 donne). La probabilità di sviluppare nel corso della vita un BCC varia dall'11% al 28% e dall'1,5% all'11% per lo SCC²². Queste neoplasie pur essendo le più frequenti in termini assoluti presentano un basso rischio di mortalità, nel 2002 sono stati registrati 323 decessi fra i maschi e 270 fra le femmine. Gli NMSC si manifestano prevalentemente nelle zone foto esposte, con una frequenza dell'80% nell'estremità cefalica. La complessa anatomia del volto e del cuoio capelluto rispetto ad altre sedi, rende spesso l'intervento chirurgico difficoltoso. In queste regioni la conoscenza della anatomia topografica e della fisiologia è di vitale importanza per la pianificazione di un atto chirurgico che eviti difetti estetici o funzionali gravi. Nel caso di una invasione profonda soprattutto nelle sedi in cui il tessuto sottocutaneo è sottile, si può verificare un precoce coinvolgimento del piano osseo o cartilagineo, con maggiore morbilità dei trattamenti. A volte, per il raggiungimento di una resezione completa, è necessario il sacrificio parziale o totale di strutture come labbra, palpebre, dotto lacrimale. Particolare cura deve essere posta nelle escissioni delle aree dove i nervi possono essere a rischio: i rami del nervo facciale nelle regioni temporali, periorbitali laterali o zigomatica, il nervo accessorio nel triangolo posteriore del collo. Nell'area cervico facciale, ad una diagnosi tardiva di forme estese di BCC conseguono

trattamenti mutilanti e ripetute recidive, mentre nei casi di SCC aggressivi, quando questi diffondono con metastasi a distanza può essere impossibile effettuare un trattamento efficace. Nella regione facciale rispetto ad altre sedi, in particolare nelle aree nasali, labiali, palpebrali e auricolari sono stati osservati i tassi più elevati di recidiva, indipendentemente dal tipo di trattamento. L'accuratezza diagnostica di specialisti esperti, in un campione di popolazione generale, varia dal 59% al 65% per il BCC e del 39%, per il carcinoma a cellule squamose¹⁸. Queste osservazioni indicano che, nonostante la frequenza degli NMSC e nonostante un alto livello di esperienza clinica, la diagnosi può essere difficile e che il trattamento di queste neoplasie richiede una valida formazione e competenza specialistica.

Fattori di Rischio

La cronica esposizione alle radiazioni solari è il più alto fattore di rischio per i tumori cheratinocitici^{1,2,7,9,10}. L'esposizione ultravioletta è il fattore che induce instabilità genomica più frequente, spesso attraverso stress ossidativi^{18,22,57}. Questi tumori in genere compaiono dopo anni di esposizione, associati a iperpigmentazione e cheratosi. La loro distribuzione anatomica riflette i siti di massima esposizione. Le quantità di frazioni di radiazioni UV naturali, che possono essere assorbite dagli organismi viventi, dipendono dalla costituzione genotipica e fenotipica, dalla latitudine, dall'altitudine, dallo spessore dello strato di nuvole, dalla durata e dall'intensità dell'esposizione, dagli inquinanti presenti nell'aria. I soggetti più vulnerabili sono i bambini e le persone con la pelle chiara, i capelli rossi e gli occhi azzurri. Una piccolissima parte di questi tumori (<1%) è imputabile ad altri fattori causali come gli idrocarburi aromatici e il dimetil benzantracene (inquinanti atmosferici), la mostarda azotata e la nitrosurea (farmaci antineoplastici), gli psoraleni, l'arsenico, le radiazioni ionizzanti, la soppressione immunitaria, il tabacco, l'HPV. I papillomavirus umani (HPV)^{3,4,5,6} sono dei piccoli virus a DNA che infettano i cheratinociti e inducono molteplici disordini proliferativi a livello mucosale e cutaneo. L'infezione provocata dagli α -HPV (genotipi a tropismo mucosale, ad alto rischio di trasformazione) rappresenta la causa primaria dell'insorgenza del cancro alla cervice uterina. Per quanto riguarda gli HPV a tropismo cutaneo e appartenenti al genere beta, è stato ipotizzato un loro coinvolgimento nello sviluppo di tumori cutanei non associati al melanoma (NMSC). Pur non essendo ancora completamente noti i meccanismi patogenetici che li correlano con questo tipo di neoplasia essi sono associati all'Epidermodisplasia Verruciforme (EV), rara dermatosi autosomica recessiva caratterizzata da un'abnorme suscettibilità all'infezione da HPV. L'esposizione all'arsenico che può essere professionale o medicinale, si può verificare nella raffinazione di minerali, nel lavoro del vetro soffiato, nella lotta contro i parassiti in agricoltura, nel trattamento della sifilide, dell'asma e della psoriasi (soluzione di Fowler)^{70,71,72}. Gli studi di epidemiologia analitica hanno ampiamente dimostrato che il basalioma non presenta una forte associazione con la latitudine ma un importante fattore di rischio è l'esposizio-

ne al sole intermittente e concentrata in età infantile ^{1,18}. Il fattore di rischio più importante per il carcinoma squamocellulare è la dose cumulativa di radiazioni attiniche, che aumenta in maniera esponenziale con il prolungarsi dell'esposizione e la diminuzione della latitudine ^{1,7,18}. (Tab. 4, 5).

Fattori di rischio-Ospite	
Età	> 40-50 aa
Sesso	Maschile
Fenotipo	Fitzpatric (1988)
Mal. Genetiche	F. Fam., Gorlin, Albinismo, X. P.
Precancerosi	Cheratosi attinica
Fatt. Immunologici	N.K., T. Helper, P53
Ustioni e cicatrici	Ulcera di Marjolin

Tab. 4: Fattori di rischio-ospite

Fattori di rischio-Ambiente	
Localizzazione geografica	Latitudine
Raggi UV	UVB, UVA, UVC
Radiazioni ionizzanti	Dose totale
Sostanze chimiche	Arsenico, nitrosourea, mostarda azotata, idrocarburi aromatici, dimetilbenzantracene
Virus	HPV

Tab. 5: Fattori di rischio-ambiente

RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

Le radiazioni ultraviolette (UV) sono onde elettromagnetiche con lunghezza d'onda compresa fra 190-400 nm. L'effetto degli UV sull'uomo, legato al loro potere di penetrazione nei materiali biologici (alcuni decimi di mm), è estremamente ridotto, ma varia enormemente in base alla gamma delle frequenze; per tale motivo le radiazioni UV vengono ulteriormente suddivise in UV-A (UV lunghi 400-315 nm), UV-B (UV medi 315-280 nm) e UV-C (UV corti 280-190 nm) ^{1,7}. **La frazione A**, attraversa il vetro, provoca una immediata leggera pigmentazione, la cosiddetta **pigmentazione diretta** (IPD-Immediate Pigment Darkening o fenomeno di Meirowski). Ha una modesta azione foto protettiva e una scarsa durata, è espressione di una reazione ossidativa sulle melanine ancora allo stato non colorato, presenti negli strati epidermici superficiali. È noto come l'esposizione alle lampade UVA provoca una effimera abbronzatura che necessita di continui trattamenti per essere mantenuta. I raggi UVA non sono innocui: essi penetrano più in profondità nella cute rispetto agli UVB, giungendo al derma dove scaricano

la loro energia agendo come co-cancerogeni, producono danni irreversibili a strutture importanti e delicate come il collagene e l'elastina (**dermatoliosi** o **fotoinvecchiamento**, equivalente al **photoaging**). Le espressioni cliniche del photoaging sono: l'elastosi solare, la cutis romboidalis nuchae (tipica della parte posteriore del collo che si presenta fortemente rugosa nelle persone che lavorano all'aperto come i contadini ed i marinai), le teleangectasie del viso, le lentigo senili, le cheratosi attiniche, l'ipomelanosì guttata degli arti (in particolare la superficie anteriore delle gambe), le pigmentazioni diffuse a chiazze sul dorso delle mani e delle braccia. **La frazione B**, bloccata dal vetro, determina la sintesi della vitamina A. Rappresenta l'1% della radiazione solare che raggiunge la terra. Viene assorbita dall'epidermide per il 90% (soprattutto a livello dello strato corneo, 80%) mentre il restante 10% raggiunge il derma. È responsabile dell'**eritema solare** (fotostissione di I grado o scottatura) che inizia dopo circa 6-8 ore dall'irradiazione raggiungendo il massimo nelle 12-24 ore successive per attenuarsi nel giro di qualche giorno. Ad essa si deve anche la cosiddetta **pigmentazione indiretta** dovuta all'attivazione di una reazione biochimica a catena, melanogenesi, a livello dei melanociti). Compare dopo circa 48-72 ore dalla fotoesposizione e raggiunge il massimo dopo 2-3 settimane. Dura a lungo (settimane o mesi) e produce la "vera" abbronzatura. Nelle esposizioni prolungate può indurre fotocarcinogenesi perché induce un danno fotochimico al DNA e ai suoi meccanismi di riparazione, con effetto immunosoppressivo. **La frazione C** risulta dannosa per la sua azione mutagena ed è un potente cancerogeno filtrato dallo strato di ozono dell'atmosfera terrestre^{1,2,79,10}. Le frazioni comprese tra i 300 ed i 190 nm (quindi le più pericolose) vengono assorbite al 97-99% dalle molecole di ossigeno e soprattutto di ozono (O₃) presenti nell'atmosfera. Le radiazioni elettromagnetiche emesse dal sole in seguito alla sua attività termonucleare, vengono modificate durante il tragitto attraverso l'atmosfera terrestre e variano con l'angolo dello Zenit. Un terzo dell'energia totale viene assorbita dall'ozono, che filtra in particolare gli UV-C. L'ozono ha la proprietà di bloccare varie radiazioni (nocive per gli esseri viventi) con una banda di assorbimento molto forte tra 200 e 310 nm (banda di Halery) e una più debole tra 310 e 350 nm (banda di Huggins). In particolare sono bloccati gli UVC, raggi ultravioletti corti (190-290 nm) a grande energia e le radiazioni a cortissima lunghezza d'onda (raggi X, raggi gamma e raggi cosmici), le quali, se non schermate, renderebbero impossibile qualsiasi forma di vita animale a causa della loro capacità di penetrare profondamente i tessuti. Poiché la trasmissione degli UV varia in modo esponenziale alla concentrazione di ozono, piccole modificazioni di questo gas possono produrne pericolosi aumenti sulla superficie terrestre. Secondo Urbach una diminuzione del 3% della concentrazione di ozono per inquinamento atmosferico potrebbe indurre un aumento della incidenza di NMSC pari a 16,5 casi per 100.000 persone^{2,3}. Secondo il National Research Council USA ad una deplezione del 5% di questo gas, corrisponde un aumento d'incidenza variabile dal 28 al 49% annuo. La riduzione dello strato

di ozono sembra dipendere dalla concentrazione di clorofluorocarburi. L'International Agency for Research on Cancer (IARC 1992) ha classificato i cancerogeni in 5 gruppi. Le radiazioni solari sono state inserite nel Gruppo 1 (sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo); le radiazioni UV (frazioni A, B e C) invece sono state classificate nel Gruppo 2A, (probabilmente cancerogene nell'uomo). L'esposizione a radiazioni UV è stata associata al rischio di carcinomi cutanei e melanomi della cute e degli occhi; in questo caso l'effetto lesivo, soprattutto della frazione B, sarebbe legato ai danni a carico di DNA e RNA e ad interferenze nei meccanismi di difesa immunitaria. Uno studio multicentrico^{8,10} ha dimostrato il ruolo determinante degli UV sullo sviluppo dello SCC delle labbra³⁵ in particolare quello inferiore. Gli UV infatti si comportano in questa sede come carcinogeni completi attraverso tutte le tappe della carcinogenesi rappresentate dall'induzione attraverso la formazione di fotoprodotto che attivano gli oncogeni o deprimono i geni soppressori tumorali, dalla promozione attraverso la depressione immunitaria con conseguente proliferazione e disseminazione del clone neoplastico, dalla progressione neoplastica attraverso esposizioni multiple intermittenti e/o continue.

MECCANISMI BIOMOLECOLARI E CITOISTRUTTURALI DI FOTOPROTEZIONE

La cute si difende dagli effetti dannosi indotti dagli UV modificando la propria struttura mediante meccanismi biomolecolari e citostutturali di foto protezione^{9,10,16} Tab. 6, 7.

MECCANISMI BIOMOLECOLARI DI FOTOPROTEZIONE
Aumento della protezione della melanina
Glutazione ridotto nei fibroblasti (inibizione dei radicali liberi)
Sintesi di una proteina, 32 KD, nei fibroblasti (antagonista nella foto ossidazione)
Aumento di acido urocanico nel sudore
Potere riflettente del sudore

Tab. 6: da M. Scalvenzi e M. Delfino "UV e tumori cutanei non melanoma".

MECCANISMI CITOISTRUTTURALI DI FOTOPROTEZIONE
Ipercheratosi ed acantosi
Iperplasia epidermica (aumento delle mitosi e della sintesi macromolecolare a 24 h)
Ispessimento dello strato corneo

Tab. 7: da M. Scalvenzi e M. Delfino "UV e tumori cutanei non melanoma"

“L’unità melaninica epidermica”, ha un ruolo fondamentale nell’ambito fotoprotezione: questa unità funzionale e strutturale è costituita da due tipi di cellule: il melanocita che è una cellula di forma ramificata specializzata nel sintetizzare la melanina e da un grappolo circostante di cheratinociti, che ricevono il pigmento (36 per ogni melanocita). I melanociti sono situati a livello dello strato germinativo dell’epidermide nel rapporto 1/4 - 1/10. Il prodotto ultimo della melanogenesi è la melanina. Se ne distinguono due tipi: la *eumelanina* (di colore bruno-nero, alto peso molecolare, struttura polimerica, insolubile nei comuni solventi) e la *feomelanina* (giallo-rossa, solubile nelle basi diluite, rinvenibile nelle urine). La *eumelanina* è presente nella razza caucasica e negroide ovvero in soggetti di pelle e capelli scuri. La *feomelanina* è tipica della razza celtica, soggetti con la pelle chiara, numerose efelidi, capelli ramati o color carota. Questa diversità si traduce in una diversa capacità protettiva delle due melanine nei riguardi delle radiazioni UV. Infatti la feomelanina, è rapidamente digerita nel primo strato al di sopra dello strato basale, rendendo poco significativa la sua capacità protettiva. L’eumelanina, trasferita ai cheratinociti in pacchetti si degrada più lentamente, mentre nella razza nera appare intatta anche nella parte superficiale della cute, a formare uno strato continuo che assorbe gli UV, mentre non si ritrova nello strato corneo delle popolazioni di origine caucasica.

La pelle inoltre, sollecitata dall’irradiazione ultravioletta accresce il suo spessore mediante un processo di moltiplicazione degli strati di cheratinociti. Il terzo elemento fotoprotettivo è rappresentato dall’acido urocanico (UCA), presente nella cute e nel sudore. Metabolita dell’istidina, esso aumenta con l’irradiazione solare, sotto l’azione degli UVB, nella forma cis, per ritornare nuovamente nella forma trans in assenza di luce. In questa sua azione di filtro dissipa l’energia in calore. I peli ed i capelli rappresentano un ulteriore elemento di fotoprotezione.

L’insieme dell’ipercheratosi, acantosi ed iperpigmentazione fanno sì che la pelle aumenti i propri poteri di protezione di circa 40 volte ¹¹. Poiché l’ipercheratosi dura circa 7 gg i soggetti dediti al “week end solare” si trovano ogni volta sprovvisti di questa protezione.

Nonostante questi complessi meccanismi, una parte delle radiazioni solari riesce a superare queste barriere e ad agire direttamente sulle strutture cellulari, integrando o attivando sostanze dotate di attività fotodinamiche. Gli effetti dannosi delle **radiazioni solari, quando l’esposizione è cronica e prolungata, sono cumulativi e non completamente riparabili**, si sommano sull’epidermide e sul derma sin dall’infanzia. Tipiche localizzazioni sono le regioni esposte del viso, del dorso del collo, della superficie volare delle mani, della superficie calva degli uomini o della zona del décolleté nelle donne.

L’esposizione prolungata alle radiazioni ultraviolette (in particolare per gli individui con fototipo 1 e 2 secondo la classificazione di Fitzpatrick (Tab. 8) è il fattore di rischio maggiormente accreditato.

Fenotipi cutanei				
Tipo	Scottature	Abbronzatura	Colore capelli	Colore occhi
I	Sempre	Mai	Rosso o biondo	Chiaro
II	Sempre	Leggermente	Biondo o castano chiaro	Chiaro
III	A volte	Sempre	Biondo o castano	Qualsiasi
IV, V	Raramente	Sempre	Castano o nero	Marrone o nero

Tab. 8: Classificazione di Fitzpatrick

PRECANCEROSI CUTANEE

Le precancerose sono delle patologie benigne che posseggono una potenzialità evolutiva verso la trasformazione neoplastica maligna. Per i carcinomi cutanei della testa e del collo è stato proposto un modello di progressione neoplastica multifasica attraverso cui la lesione può evolvere secondo ben definiti stadi clinici ed istopatologici^{18,22,48}. Qualunque sia la causa, gli agenti cancerogeni determinano una cascata di lesioni multiple con sequenze successive, determinando una efficace deriva cellulare maligna. Gli NMSC sono spesso preceduti da lesioni precancerose. In alcuni casi è possibile cogliere tutte le tappe della progressione neoplastica: dalla cheilite attinica al carcinoma invasivo con una corrispondente progressione delle alterazioni istologiche. Come i reperti cellulari e tissutali dell'infiammazione cronica, le atipie nucleari delle condizioni precancerose come nella leucoplachia, il disordine citoarchitetturale della malattia di Bowen, l'invasione neoplastica del derma nel carcinoma invasivo. In molti casi gli studi hanno rilevato particolari alterazioni cromosomiche nelle regioni dove sono localizzati specifici oncogeni e oncosoppressori. Le mutazioni indotte dagli UV nel gene p53¹⁵ possono essere trovate nella maggior parte degli SCC, e in un alta percentuale di tumori cheratinocitici connessi. Alcuni studi dimostrano alterazioni cromosomiche nel 25-30% degli SCC e dei BCC^{8,9,11,12}. I raggi UV sono infatti in grado di provocare modificazioni strutturali specifiche del DNA. L'assorbimento dei fotoni da parte del DNA può determinare la formazione di dimeri di ciclobutano-pirimidina o di legami pirimidin-pirimidone. Queste mutazioni alterano la capacità di accoppiamento delle basi coinvolte e, bloccando i meccanismi di trascrizione e replicazione, possono indurre effetti carcinogenetici. Le precancerose cutanee possono essere classificate in genetiche e acquisite:

Genetiche

- Albinismo
- Xeroderma pigmentoso
- Epidermodisplasia verruciforme di Levandowsky-Lutz
- Sindrome del Nevo Basocellulare (Gorlin S.)

Acquisite

- Cheratosi Attinica o Solare
- Cheratosi Arsenicale e da Catrame
- Le radiodermiti
- Le cicatrici da ustioni, cheiliti croniche
- Le ulcere croniche e varicose
- Lichen sclero- atrofico
- Lupus vulgaris, lupus eritematoso cutaneo
- Immunodepressione

Cheratosi solare(Ks)

La cheratosi attinica è un sensibile indicatore di intensa esposizione alla luce solare ^{1,2,47}. Queste lesioni in genere numerose o confluenti si trovano di solito sui siti esposti cronicamente al sole come la testa e il collo, il dorso delle mani e degli avambracci ⁵⁷. Da un punto di vista clinico, risulta spesso impossibile distinguere una Ks da un carcinoma squamoso invasivo iniziale. La Ks è considerata una lesione precancerosa con percentuali evolutive che vanno dallo 0,1 al 10% ⁷⁶. Il rischio di progressione verso il BCC e l'SCC è secondo alcuni AA rispettivamente del 5% e del 20%^{19,22,52,57}. Quando si incontra un SCC, la possibilità che si sia verificata una associazione con cheratosi solare è molto elevata, infatti il 97% dei carcinomi squamosi invasivi si associa istologicamente ad una Ks⁵². I carcinomi squamosi insorti su cheratosi attinica hanno prognosi migliore rispetto a quelli di origine diversa, con percentuale di metastasi dello 0,3-5%^{19,22,27,33,57}. Le varianti istologiche più frequenti sono: la forma atrofica in cui lo strato spinoso si presenta assottigliato, e quella ipertrofica con strato spinoso espanso e ipercheratosi; questa è la più utile caratteristica distintiva di questa malattia. La cheratosi solare si presenta come una macula eritematosa senza un indurimento sottostante, a volte sintomatica, con ipercheratosi sovrapposta, fino a produrre un corno cheratotico. Una varietà di sintomi sensoriali come prurito e bruciore pungente possono essere avvertiti con l'esposizione al sole o con la sudorazione. Nella cheratosi solare pigmentata la diagnosi differenziale deve essere effettuata con le lentiggini solari e la lentigo maligna. Le Ks generalmente sono più piccole e meno definite alla periferia che la malattia di Bowen e la cheratosi seborroica. L'ispessimento e l'indurimento laterale alla palpazione rappresentano i segni della trasformazione verso un SCC.

Malattia di Bowen

La malattia di Bowen ha una predilezione per gli arti inferiori, in particolare nel sesso femminile, ma può verificarsi in qualsiasi regione della cute anche non fotoesposta.

Si presenta come una placca eritematosa ipercheratotica nettamente definita di forma ovale o rotonda, generalmente asintomatica, l'evoluzione clinica è di solito lenta. La forma ipertrofica può mostrare solo iperpla-

sia epidermica, senza la produzione di cheratina e si presenta come una placca sollevata, umida e succosa successivamente la lesione tende ad estendersi divenendo nummulare o policiclica e lievemente rilevata. La diagnosi differenziale si pone con la psoriasi perchè le apparenze cliniche possono essere molto simili. Il BCC superficiale può essere distinto da malattia di Bowen per la mancanza di ipercheratosi, la superficie lucida e il colore rosa brillante. La malattia di Bowen ipertrofica può mimare lo SCC e la biopsia è spesso necessaria. Il tasso di trasformazione a SCC invasivo non è stato accertato, ma sembra essere basso, in questo caso la possibilità di metastasi anche per via ematica è del 10% (Peterka et al, 1961).

TUMORI EPITELIALI MALIGNI

Classificazione (Tab. 9/10)

Carcinomi	Ca basocellulare Ca squamocellulare Ca metastatico Ca di Merkel Ca annessiali
Melanomi	
Sarcomi	
Linfomi	

Tab. 9

EPITELIOMI INTRADERMICI
Morbo di Bowen
Eritroplasia Queyrat
Morbo di Paget
EPITELIOMI AD INVASIVITÀ DERMICA
Epitelioma basocellulare
Epitelioma squamocellulare

Tab. 10

Nell'iter diagnostico degli NMSC l'anamnesi, l'obiettività clinica, l'esame istologico e l'imaging sono fondamentali^{14,18,22,45,48,49,50,51,52}. Il rischio di sviluppare questo tipo di tumore è maggiore nei pazienti che nell'anamnesi riferiscono una pregressa diagnosi di NMSC, l'età avanzata, la difficoltà ad abbronzarsi, l'elevata esposizione solare nel corso della vita, situazioni di immunosoppressione e una storia familiare positiva per neoplasie della cute. I pazienti con storia clinica di tumore maligno della pelle hanno un

rischio di ricorrenza a 5 anni da 12 a 15 volte superiore^{15,57}. Il primo passo per la valutazione di una lesione sospetta per NMSC è l'esame clinico: "total body skin examination" (TSE). Tab.11

Regola dell'ABCDE per la valutazione obiettiva delle lesioni cutanee	
A	Asimmetria
B	Bordi irregolari, indentati, a carta geografica, a limiti netti con la cute circostante
C	Colore
D	Diametro
E	Evoluzione, modificazioni di dimensioni, forma, colore, superficie

Tab.11

I parametri clinici utili sono lo spessore palpabile, la diffusa infiltrazione, l'indurimento dei margini, la scarsa demarcazione dei bordi, la tensione e l'infiammazione; tutti validi segni del carattere aggressivo del tumore. Negli ultimi anni sono state sviluppate tecniche obiettive diagnostiche avanzate come l'epiluminescenza, la tomografia a coerenza ottica, la fluorescenza bispettrale, le immagini multiphoton, la microscopia confocale (RCM)^{41,42,43,44,45,46,47}.

All'epiluminescenza i vasi tumorali appaiono nettamente diversi da quelli presenti nella cute normale e costantemente si nota una chiara modificazione dell'architettura vasale rispetto alle aree confinanti. I pattern vascolari di maggior importanza per i tumori cutanei vengono descritti da configurazioni facilmente riconoscibili: vasi con aspetto *arborizzato*, a *ghirlanda*, a *virgola*, a *forcina* e *puntiformi*⁴⁰. I vasi con aspetto arborizzato presentano molte ramificazioni, hanno un andamento tortuoso, sono localizzati sulla superficie del tumore. Si osservano in modo quasi esclusivo nei basaliomi. I vasi puntiformi si riscontrano nei melanomi maligni ma anche in numerosi patologie epiteliali, quali le cheratosi attiniche e il M.di Bowen. I vasi a forcina si riscontrano nei melanomi di un certo spessore, nei carcinomi spinocellulari, nei cheratoacantomi, nelle cheratosi seborroiche. Vasi simili si ritrovano pure a livello di ampie cicatrici e delle strie distensae. In questi casi però provengono dai bordi della cute normale. Una caratteristica utile per un'ulteriore differenziazione è la presenza della cosiddetta "area di cheratinizzazione". Nei tumori dei cheratinociti i vasi puntiformi e soprattutto quelli a forcina sono circondati da una zona biancastra, che, istologicamente, è costituita da cheratinociti vitali, e che spesso si modifica in cheratina di colore giallo. I vasi dei melanomi maligni non presentano questa caratteristica. La triade "vasi puntiformi ovvero a forcina + area bianca + cheratina gialla" rappresenta un elemento diagnostico molto utile che, nel caso di tumori scarsamente pigmentati, consente la differenziazione tra melanomi melanotici e tumori cheratinizzanti⁴⁰. Il principio della microscopia confocale (RCM) è paragonabile a quella degli ultrasuoni,

ma il sistema utilizza in questo caso la riflettività ottica. La risoluzione del RCM dipende dalla lunghezza d'onda della sorgente luminosa e dall'apertura numerica della lente obiettivo. Il microscopio confocale si avvale di un diodo laser da 830-nm e un obiettivo 30 × con una apertura numerica di 0.9. La massima potenza del laser del sistema è di 40 mW, con una risoluzione assiale di 3-5 μm e una risoluzione laterale di circa 1 μm. Alla RCM le immagini sono paragonabili ad una sezione istologica. La profondità di penetrazione raggiunge i 300 μm, che corrisponde al livello superiore del derma reticolare. A differenza delle sezioni verticali istologiche, le immagini ottenute con la RCM sono orizzontali (*en face*). Inoltre le immagini RCM sono immagini in scala di grigi. Il contrasto fornito dalla RCM si basa su diversi indici di rifrazione dei cromofori cutanei. Melanina, emoglobina e microstrutture cellulari forniscono il contrasto necessario per la descrizione morfologica dei vari strati di pelle. Alla RCM la cute normale mostra cheratinociti disposti in modo regolare e caratteristico a nido d'ape. Le cellule sono di dimensioni variabili da 10 a 30 μm nello strato corneo, da 20 a 25 μm in quello granuloso e uno strato di cellule più piccole delle dimensioni di 15-25 μm nello strato spinoso. Anche le altre strutture morfologiche della pelle, come le papille cutanee, gli annessi (follicoli piliferi, ghiandole sebacee ecc.), il collagene e i vasi sanguigni, possono essere visualizzate dalla RCM e correlate alle sezioni istologiche^{14,46,47,48}. L'identificazione di una lesione sospetta all'esame obiettivo deve essere sempre sottoposta a biopsia. In questi pazienti, l'analisi istologica conferma la diagnosi nel 40% dei casi per il melanoma, tra il 43% e il 57% dei casi per i basaliomi e tra il 14% e il 75% dei casi per i carcinomi squamo cellulari^{13,41}.

La valutazione istologica di un campione ottenuto dalla biopsia effettuata con diverse tecniche è considerato l'attuale gold standard nella diagnosi di NMSC^{18,57} e la conferma isto- o citopatologica ne costituisce il principale elemento di validazione. Il referto istologico di queste neoplasie può riservare sorprese. I BCC hanno di solito una differenziazione riconoscibile, ma devono essere distinti dai carcinomi sebacei o eccrini. La distinzione tra BCC morfeico e il tricoepitelioma desmoplastico così come il carcinoma sclerosante duttale può essere difficile quando i campioni di biopsia sono piccoli. Alcuni SCC possono avere un aspetto basaloide (Carcinoma basosquamoso e SCC con cheratinociti basaloidei). La forma nodulare di BCC generalmente presenta un colore rosa brillante rispetto al rosso scuro tipico dell'SCC. Il carcinoma di Merkel o il melanoma a piccole cellule possono essere scambiati per BCC e hanno un prognosi peggiore. La diagnosi tra SCC precoci e la cheratosi solare ipertrofica può essere complessa, così come tra il BCC nodulare e il melanoma nodulare melanotico che può mostrare alcune aree di pigmentazione marrone chiaro. Perlinatura, telangiectasia ed isole di pigmento sono utili indizi di BCC. L'esame istologico e l'escissione rappresentano l'unico modo per determinare la diagnosi^{18,22}. Il ruolo delle tecniche di Imaging come la TC, l'RMN e l'ecografia ad alta frequenza (EG) hanno consolidato negli ultimi 15 anni importanti applicazioni nella diagnostica, nella stadiazione loco regiona-

le e nel follow up di patologie cutanee focali e diffuse. Il ruolo dell'EG nello studio dei NMSC è del tutto peculiare ed è legato alla disponibilità di sonde ad elevata frequenza (20 MHz ed oltre) dotate di color-power Doppler, alla ricostruzione tridimensionale delle immagini, alla diffusione di apparecchiature dotate del cosiddetto "microscopio acustico" ed infine all'impiego dei mezzi di contrasto ecografici. L'aspetto ecografico delle lesioni neoplastiche è generalmente di formazioni nodulari a struttura ipoecogena. La diagnosi differenziale tra forme benigne e maligne è fondata sulla valutazione dei margini (netti e regolari nelle prime, irregolari e sfumati nelle seconde), sull'omogeneità dell'ecostruttura, sull'eventuale presenza di aree necrotiche e sul pattern vascolare al color-power Doppler. Qualsiasi sospetto clinico di metastasi linfonodali necessita di indagine CT + ecografia. La diagnosi dovrebbe essere confermata con ago-aspirato (FNAC), eventualmente eco guidato. La biopsia dei linfonodi sospetti non è sempre consigliata: potenzialmente aumenta il rischio di una diffusione linfatica, compromette ulteriormente la gestione, riduce l'efficacia della linfadenectomia successiva e di solito richiede una anestesia generale. Attualmente l'uso sempre più diffuso di metodiche complementari immunoistochimiche e l'analisi molecolare e la criopreservazione ad integrazione dell'esame istomorfologico di routine contribuiscono, in modo rilevante, alla determinazione del tipo di lesione. È stata dimostrata una forte correlazione con l'aumento degli indicatori cinetici di progressione neoplastica, in particolare PCNA, AgNOR, p53, un maggior grado di dedifferenziazione della neoplasia e un maggior indice di malignità^{8,10,12,15,16}.

Indicatori cinetici di progressione neoplastica	PCNA	Ag NOR	P 53	Cyclin D1
Ben differenziato	+	++	++	+/-
Moderatamente differenziato	+/++	+++	++++	++
Indifferenziato	++++	++++	+++++	+++

Tab. 12: da M. Scalvenzi e M. Delfino "UV e tumori cutanei non melanoma".

IL CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC)

Il BCC viene definito dalla World Organization Commite come un "tumore localmente invasivo, a lenta crescita, che raramente dà metastasi e che origina dall'epidermide o dalle cellule con caratteristiche simili a quelle dello strato basale, poste perifericamente ai bulbi piliferi". Il rischio principale è quello della recidiva dopo una rimozione incompleta. I BCC sono dei tumori composti da lobuli di cellule basali caratterizzati da alcuni nuclei ipercromatici e scarso citoplasma. Due sono gli aspetti istologici fonda-

mentali, il tipo *compatto*, costituito da ammassi cellulari densi dai bordi netti, il tipo *reticolare*, formato da fini cordoni cellulari che a tratti si anastomizzano. Questi elementi rappresentano cellule pluripotenti derivate o strettamente correlate ai cheratinociti basali immaturi e alle cellule staminali epidermiche o follicolari. Prediligono il sesso maschile, la loro incidenza non sembra collegata alla dose cumulativa ricevuta, ma ad esposizioni solari intermittenti e, in particolar modo, a quelle che provocano scottature nell'infanzia e nell'adolescenza.

L'anomalia genetica più frequente nel BCC è la perdita di eterozigosi nella regione del cromosoma 9 che contiene il gene *patched*^{10,11,12,15,17}. Altri fattori favorevoli sono i raggi X, la PUVA terapia (anche se in misura nettamente inferiore ai carcinomi spinocellulari), l'immunodepressione, il contatto con prodotti arsenicali, una storia familiare di tumori cutanei e malattie ereditarie come lo xeroderma pigmentoso o l'albinismo, nelle quali i raggi UV svolgono un ruolo principale^{1,2,22}. La precocità dei BCC rispetto agli SCC e la loro sede d'insorgenza, fa ritenere che queste neoplasie richiedono una minore soglia di radiazione solare totale prima della trasformazione maligna¹⁸. Nel distretto cervico facciale il 60% dei casi interessa la zona mediana del volto, in particolare il naso (25-30%) e le palpebre, oltre che la regione labiale, la regione frontale, del cuoio capelluto, le orecchie e le guance^{18,22}. A volte si presenta con diversi sottotipi istologici sul collo, sulla schiena, sulle spalle o sulla parte esterna delle braccia nelle donne. Nel 20% dei casi si manifesta nelle zone non fotoesposte. È raro nella razza con pelle nera per l'alta concentrazione di melanina e per il maggior spessore della cheratina. In questa razza lo SCC è più frequente e rappresenta il 65% di tutti gli epitelomi. I pazienti con BCC di grandi dimensioni (>2 centimetri), con lesioni multiple, con margini mal definiti, con caratteri infiltranti, ulcerati o morfeici, hanno prognosi sfavorevole. Quando sono interessate le aree centrali del viso e le regioni peri-fonetiche il rischio di recidiva locale è elevato. La diagnosi tardiva può tradursi in forme molto estese di tumore con trattamenti mutilanti ad alta morbilità. Sono stati descritti numerosi tipi istologici di BCC, ma la maggior parte di questi non hanno caratteri distintivi, a volte possono avere una presentazione clinica insolita o sovrapponibile.

I principali modelli di BCC sono il multifocale superficiale, la forma nodulare, il nodulare ulcerativo, il morfeico, il basi squamoso o metatipico¹⁸. A qualsiasi modello di crescita si possono sovrapporre l'ulcerazione o aree di pigmentazione. Le forme nodulari (e nodulo cistiche) insieme alle superficiali costituiscono la maggior parte di questi tumori. I BCC morfeici (sclerosanti, fibrosi), gli infiltrativi e i microlobulari hanno margini clinici meno definiti e sono associati ad un aumento dei tassi di ricorrenza. Il tipo superficiale colpisce più frequentemente il tronco rispetto a qualsiasi altra sede, mentre la maggior parte delle forme nodulari si presenta sulla testa e sul collo^{18,22,57}. Questo dato e la giovane età dei pazienti con BCC superficiale rispetto ai pazienti con BCC nodulare indicano che i superficiali hanno una soglia più bassa per gli UV rispetto al sottotipo nodulare.

BCC Superficiale

Il BCC superficiale è più comune nei giovani e si presenta come una lesione maculare eritematosa ben definita, lucida, generalmente sul tronco o sugli arti. Il grado di eritema può fluttuare notevolmente, stirando o strofinando la lesione si evidenzia la superficie lucida, un bordo periferico perlaceo e le isole di perlinatura distribuite nella lesione.

Un sintomo comune ma non costante è il prurito. Sebbene queste lesioni siano facilmente sensibili ai piccoli traumi, l'ulcerazione o il sanguinamento sono rari. Si differenzia dalla Ks e dalla M. di Bowen per la sua lucentezza e per la mancanza di ipercheratosi. L'aspetto può suggerire una dermatosi infiammatoria, che per il carattere transitorio non progredisce nel tempo.

BCC Nodulare e Nodulare ulcerativo

Il BCC nodulare (<50%) si manifesta più spesso sulla testa e sul collo, di solito in soggetti più anziani di quelli con BCC superficiale. Questi risultati suggeriscono lo stretto legame alla cronica esposizione cumulativa solare rispetto alla forma superficiale. Si presenta tipicamente come papula o nodule teleangiectasico, brillante e traslucido (perlato). Con l'aumento delle dimensioni diventa più evidente la perlinatura e la dilatazione dei capillari che decorrono su tutta la superficie della lesione. Questi vasi sono spesso disposti a raggiera. La frequente ulcerazione può portare ad una ombelizzazione centrale, con bordo sollevato ed ispessito. Isole di pigmentazione diventano clinicamente visibili, simulando il melanoma. Come nella forma superficiale, in una minoranza di casi possono essere presenti sintomi sensoriali, ma a differenza di questa, la lesione nodulare può ripetutamente ulcerarsi e sanguinare. La diagnosi differenziale si pone con il SCC ed il melanoma amelanotico nodulare da cui si distingue per la perlinatura e le ramificazioni teleangiectasiche orizzontali¹⁸.

BCC Morfeico

Il BCC Morfeico o sclerosante ha una distribuzione simile alla forma nodulare, si sviluppa lentamente e tende a essere invasivo in profondità. Può rimanere inosservato per molti anni, ampliarsi e approfondirsi lentamente, prima che venga istituita la terapia. Come il nome suggerisce, queste lesioni hanno un modello di crescita sclerosante con fibrosi periferica ed appaiono come una pallida cicatrice. I BCC morfeici hanno una crescita aggressiva che determina una significativa distruzione tissutale. La palpazione rivela di solito un indurimento che può estendersi in larghezza ed in profondità. I BCC morfeici sono spesso asintomatici e si sviluppano più lentamente della forma nodulare di cui possono avere caratteristiche simili. La biopsia è necessaria per stabilire la diagnosi differenziale con le cicatrici e le pregresse ustioni, da cui origina raramente.

BCC basi squamoso o metatipico

Il BCC basi squamoso è la forma meno comune, ha caratteristiche più

aggressive rispetto agli altri tipi istologici, sembra essere una lesione intermedia tra i due istotipi principali. Da alcuni è considerato un BCC che cheratinizza, con potenziale di metastasi limitato.

Il successo del trattamento dei BCC non è definito. Infatti l'indice di sopravvivenza non è una misura adeguata poiché queste neoplasie possono avere una lunga storia di reiterazione da 10 a oltre 20 anni. Il migliore "end point" disponibile è la percentuale cronologica del controllo locale. Gli unici strumenti validi sono il controllo a cinque e dieci anni e le percentuali di recidiva^{18,31}.

I fattori che incidono sul trattamento e l'evoluzione dei BCC sono:

1. Sede
2. Dimensioni e profondità di invasione (stadio)
3. Sottotipi morfologici e istologici
4. Modalità del trattamento
5. Escissione incompleta
6. Ricorrenza
7. Diffusione perineurale
8. Metastasi

1. Sede

I BCC dell'estremità cefalica, in particolare la regione centrale del viso e quella peri-auricolare, hanno un più alto tasso di recidiva locale. Non è certo se ciò è dovuto a caratteristiche specifiche di quest'area come la mancanza di una barriera all'invasione nelle aree di fusione embriologica o dalla difficoltà di una completa escissione^{7,17}.

2. Stadio

Le percentuali di controllo della malattia diminuiscono con l'aumento delle dimensioni. Le dimensioni del tumore sono associate ad un aumentato rischio di recidiva locale. L'effetto della dimensione del tumore sulla reiterazione è confuso spesso con la posizione della lesione.

Stima delle percentuali di controllo dopo trattamento di BCC primari (Tab. 13):

T	Dimensioni	% a 5 aa
T1	≤ 2 cm	95
T2	> 2 cm a ≤ 5 cm	88
T3	> 5 cm	50
T4	Tumore invasione profonda oltre i tessuti cutanei	

Tab. 13: Da NHMRC "Clinical practice guidelines Non-Melanoma skin cancer" October 2002

3. Tipo di tumore

I BCC che mostrano sclerosi, ulcerazione, infiltrazione e le forme morfeiche, si associano ad estensioni occulte con un più alto tasso di margini positivi e di recidiva locale. Le forme nodulare e superficiale, di solito clinicamente e istologicamente ben circoscritte, sono meno aggressive e mostrano una percentuale più bassa di ricorrenza. I BCC morfeici ed infiltrativi, più difficili da definire sia micro che macroscopicamente, sono associati ad un più alto tasso di recidiva. Il basi-squamoso o metatipico rappresenta il 5% di tutti i BCC ed ha un'alta probabilità di recidiva¹⁸.

4. Modalità di trattamento

L'escissione chirurgica rimane il trattamento di scelta. L'escissione completa offre le percentuali più alte e più affidabili di controllo della malattia ed una prognosi migliore. Con la radioterapia, il curettage, l'elettrodissezione e la crioterapia, le percentuali sono più basse. Nel carcinoma basocellulare primario per trattamenti non chirurgici sono riportate percentuali di persistenza o recidiva: dallo 0% al 21% per la crioterapia; dal 3% al 42% per il curettage e l'elettrodissezione; dal 2% al 30% per l'interferone alfa intralesionale; dallo 0% al 35% per la terapia fotodinamica; dal 7% al 16% per la radioterapia; dal 2% al 10% per l'escissione chirurgica; dal 7% al 21% per l'uso topico del 5 – fluorouracile; dallo 0% al 31% per uso topico dell'imiquimod. La recidiva, utilizzando la tecnica di escissione sec. Mohs, è dall'1,0% al 3,3% e dal 3,4 % al 7,3% rispettivamente per il trattamento del carcinoma basocellulare primario e ricorrente^{18,19,21}.

5. Escissione incompleta dei BCC

Le opzioni possibili sono tre: re-escissione, radioterapia, osservazione. L'escissione incompleta è accompagnata da un tasso di recidiva dal 30% al 67%^{17,18}. Il rischio di recidiva è più alto quando sono coinvolti i margini profondi delle lesioni. In una serie di pazienti con insufficiente escissione dei margini profondi il tasso di recidive locali era di circa due volte (33% contro 17%) rispetto ai pazienti con insufficienza dei margini laterali¹⁹. La re-escissione o la radioterapia riduce il tasso di recidiva dopo l'escissione incompleta. Richmond et al. hanno riportato un tasso di controllo locale del 92% a 10 anni per i pazienti che hanno subito l'escissione immediata, contro il 40% per pazienti non sottoposti a reintervento. Risultati simili sono stati segnalati da Liu et al. che hanno trattato i pazienti con malattia persistente mediante radioterapia adiuvante. Nel gruppo non trattato il 6% dei pazienti hanno sviluppato una ricorrenza. Le ricorrenze sono più difficili da debellare e la gestione successiva può comportare significative morbidità. In ogni caso è prudente raccomandare anche ai pazienti con malattia minima residua di sottoporsi ad una completa re-escissione. I tassi di recidiva più elevati sono stati osservati sul naso, sulle palpebre e sulle orecchie per tutte le modalità di trattamento. Studi limitati sul ruolo della RT suggeriscono che probabilmente fornisce gli stessi tassi di controllo

della re-escissione chirurgica, ma è più costosa e scomoda e dovrebbe essere evitata nei pazienti più giovani. La maggior parte degli Autori concorda sul fatto che la radioterapia adiuvante per malattia persistente, è giustificata nei pazienti che non sono idonei o rifiutano ulteriori interventi chirurgici oppure quando la morbilità di re-escissione non è giustificata. La chirurgia di Mohs ²⁶ o le procedure chirurgiche standard con controllo intraoperatorio delle sezioni dei margini al congelatore, sono utilizzate con successo nella gestione della persistenza.

6. BCC Ricorrenti

La diagnosi di malattia ricorrente, può essere difficile a causa dei cambiamenti della ferita, e perché la recidiva può essere inizialmente profonda.

I BCC ricorrenti si presentano più frequentemente dopo l'asportazione di lesioni situate nella zona centrale del viso o nella regione peri-auricolare, nei tumori estesi (> 2 centimetri), nei sottotipi aggressivi (infiltrativi, ulcerati e morfeici) e nelle forme persistenti. Studi cumulativi ^{32,34} dimostrano, che almeno i due terzi delle recidive, si verificano entro i primi 3 anni dal trattamento iniziale e l'82% entro 5 anni. Queste ricorrenze aumentano ovviamente con lo stadio, anche perché in questi casi è più difficile raggiungere la radicalità ³³.

La percentuale di controllo del tumore dopo il primo trattamento diminuisce dall'1 al 10%. La percentuale aumenta dal 15 al 30% dopo il trattamento di ricorrenze precedentemente operate.

I BCC ricorrenti sono associati ad un più elevato rischio di recidive locali, superiori al 50%, quando sono trattati con tecniche come la radioterapia, la crioterapia, il curettage o elettro-dissezione ^{18,48}. L'estensione subclinica, l'aggressività del tumore, l'irregolare invasione su tessuto cicatriziale e i focolai di malattia multipli, sono stati proposti come motivo di questa superiore ricorrenza.

Dopo trattamenti non chirurgici è difficile la valutazione dei cambiamenti nella pelle, quali l'atrofia, l'ipo-pigmentazione e le cicatrici. Per questo motivo, la maggior parte degli AA raccomanda, nelle recidive, di resecare il tumore con la cicatrice. La tecnica di Mohs, metodica ad alta sensibilità e specificità, è quella che fornisce maggiori garanzie nell'escissione completa dei BCC, ma i costi ed i tempi necessari limitano la procedura a situazioni in cui vi sia un rischio effettivo di persistenza o di ricorrenza^{20,26}. Tab. 14

Dimensioni	Ricorrenza locale (5 aa)	
	Tutti i siti (n. casi)	Testa (n. casi)
0-5 mm	2,9% (138)	3,2% (128)
6-9 mm	6,9% (138)	8,0% (130)
10-15 mm	6,7% (145)	9,0% (127)
> 5 mm		1,9% (128)

Tab. 14: Da NHMRC "Clinical practice guidelines Non-Melanoma skin cancer" October 2002

7. Invasione perineurale

L'invasione perineurale che è occasionale nei BCC è più frequentemente associata con gli SCC. Si manifesta nei sottotipi istologici più aggressivi a localizzazione testa-collo. Nei BCC presenti da molti anni e di dimensioni maggiori la diffusione può avvenire per contiguità attraverso i linfatici periarteriosi e gli spazi perineurali. I tumori del canto interno, anche di piccole dimensioni, possono infiltrare la caruncola, la congiuntiva, i canali lacrimali ed estendersi al III° mediale della palpebra, fino a raggiungere il periostio^{25,27,31}. Il trattamento di prima scelta è rappresentato dall'escissione chirurgica. Il controllo regionale può essere realizzato con la linfadenectomia. Tuttavia esistono delle limitazioni a tale approccio rappresentate principalmente dalla presenza di lesioni multiple. La radioterapia postoperatoria può essere indicata per i pazienti con elevato rischio di ricorrenza, lesioni estese, coinvolgimento di linfonodi multipli, estensione extracapsulare, margini chirurgici insufficienti. In questi casi la radioterapia è una ragionevole alternativa.

8. Metastasi da BCC

Il BCC presenta una malignità quasi esclusivamente locale, con diffusione metastatica eccezionale valutata da Weedon e Wall intorno dallo 0,0003% allo 0,01%. Questi rarissimi casi (70% sec. Kord) interessano solo i linfonodi regionali, anche se è riferita una diffusione metastatica agli organi interni²². Per suffragare la diagnosi di metastasi da BCC, bisogna attenersi rigidamente alla valutazione dei seguenti elementi (Lattes e Kessler):

1. Diagnosi di certezza di BCC della cute nella sede primitiva
2. Assenza di continuità tra metastasi e tumore primitivo
3. Identità istologica tra metastasi e tumore primitivo
4. Assenza nel tumore di aspetti istologici di SCC

(da Mazzeo F., Forestieri P., Trattato di chirurgia oncologica; 37.6 PICCIN, 2003)

Metastasi a distanza

Le metastasi a distanza si manifestano di solito ai polmoni e alle ossa e sono un evento estremamente raro e straordinario^{27,33,36}. Gli scarsi studi indicano che i regimi a base di cisplatino sembrano essere più efficaci. Sono state riportate risposte efficaci fino all'83% con una durata media di 24 mesi. La radioterapia può essere utile nella palliazione delle metastasi a distanza.

IL CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE (SCC)

Il carcinoma a cellule squamose origina nello spessore dell'epidermide presentandosi clinicamente come una papula cheratosica o un nodulo eritematoso, in molti casi preceduto da una cheratosi solare. Lo SCC si allarga progressivamente, si può ulcerare e sanguinare.

Gli SCC sono un gruppo di tumori caratterizzati da proliferazione lobulare dei cheratinociti, invasione intradermica e produzione di cheratina. Sono generalmente classificati in ben differenziati, scarsamente differenziati (difficili da diagnosticare senza i marcatori delle cheratine) e tra questi due estremi quelli moderatamente differenziati. L'incidenza di SCC aumenta con l'aumentare dell'età e in rapporto alla latitudine^{1,2,10,11,18}. Le regioni più colpite si trovano sul volto: la regione delle labbra (in particolare la giunzione cutaneo mucosa del labbro inferiore), le orecchie, il naso, le guance, le palpebre e il dorso delle mani⁵³. Gli SCC derivati dalla cute hanno un potenziale neoplastico di gran lunga inferiore a quelli originati dalle mucose²³. Lo sviluppo dello SCC è progressivo e, in assenza di trattamento, cresce rapidamente, si diffonde attraverso le metastasi a distanza ai linfonodi tributari e per via ematica, dal 2% al 10% dei casi (Ackerman, Del Gato, Schrek)²². In letteratura la percentuale di diffusione linfatica riportata è estremamente variabile. Lesioni derivanti da KS hanno un rischio di metastasi dello 0,3%-5% circa. Nelle nuove lesioni dell'8%, in quelle derivanti dalle zone di infiammazione cronica o cicatrici tra il 10% e 30%. Quando il tumore invade più profondamente, con lesioni penetranti ai livelli di Clark IV e V il tasso regionale metastatico è del 20%^{16,18,22,24,27,28,33}. Il rischio di diffusione linfatica aumenta in relazione al grado di differenziazione, alle dimensioni, allo spessore ed alle presenza di alcune situazioni cliniche come l'immunosoppressione. La recidiva tumorale è più comune in presenza di lesioni infiltrative e desmoplastiche con formazione di denso tessuto connettivo all'interno dello stroma. Gli SCC del cuoio capelluto, delle orecchie e del vermiglio hanno una maggiore recidiva locale e presentano metastasi linfonodali con un tasso superiore al 10- 20 % rispetto agli SCC di altre sedi^{18,20,32}. Nelle forme localmente aggressive è frequente l'invasione perineurale; in questo caso sembrano particolarmente a rischio, la regione medio-facciale, con la I° e II° branca del V° n.c., le labbra con interessamento del nervo alveolare inferiore, la regione preauricolare con il VII° n.c. L'invasione perineurale può portare al coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La prevalenza della diffusione perineurale da SCC cutaneo è stimata generalmente intorno al 2,5%, fino al 5% sec. Epstein²². Il rischio di recidiva aumenta quando l'invasione perineurale è vicina ai margini di escissione aumentando anche il rischio di tumore residuo. La mortalità in presenza di metastasi è elevata, 9% a 5 anni sec. Furlan e il tasso di sopravvivenza è valutato del 25% a 5 anni e dell'8 % a 15 anni²².

L'aggressività e il rischio di metastasi può essere ricavato dai seguenti fattori prognostici²⁴:

1. Anatomia del sito primario
 2. Grado istologico
 3. Dimensioni
 4. Stadiazione
 5. La diffusione per via linfatica o nervosa, le metastasi a distanza
-

6. Ricorrenza e / o persistenza di SCC
7. SCC derivanti da fattori diversi da quelli ordinari di esposizione al sole.
8. Fattori di immunosoppressione del paziente e altri co-fattori connessi con la pelle.

1. Sede Anatomica

Le sedi anatomiche associate ad un più alto rischio di recidiva locale comprendono il cuoio capelluto, la regione peri-oculare, le orecchie, le labbra e il naso. Le percentuali di recidiva a 5 aa sono state del 18,7% per l'orecchio, il 10,5% del labbro, del 7,9% in altri siti. Le percentuali di metastasi sono state del 13,7%, dell'11% e del 5,2% rispettivamente ^{18,32,36,37}.

2. Caratteristiche istologiche

I carcinomi a cellule squamose sono classificati istologicamente in base al loro grado di differenziazione.

Per il grado istologico, si applica ancora oggi, il grading di Broders (1940), che suddivide i carcinomi squamosi, in quattro gradi, a seconda della percentuale di differenziazione cellulare (Tab. 15).

Grading istologico SCC cutaneo		
Broders	UTMCK	Microscopic Appearance
Grado 1	Ben differenziato	Abbondante cheratina, scarsa anaplasia nucleare <25% di cellule indifferenziate
Grado 2	Moderatamente differenziato	50% cheratinizzante, anaplasia nucleare presente <50% di cellule indifferenziate
Grado 3	Da moderatamente a scarsamente differenziato	Meno del 25% cheratinizzante, anaplasia nucleare diffusa <75% di cellule indifferenziate
Grado 4	Scarsamente differenziato	Non cheratinizzante, anaplasia nucleare massiva >75% di cellule indifferenziate, include il carcinoma a cellule fusate ed indifferenziato

Tab. 15: Grading istologico del SCC cutaneo.

Googe, Paul B., DermPath Update. Volume 1, Number 4 – Dec 31 1995.

Facendo riferimento a questa classificazione, Rowe suddivide questi tumori in due classi: 1) ben differenziati (Broders 1 e 2), con il 13% di recidiva ed il 9,2 % di metastasi; 2) scarsamente differenziati (Broders 3-4), con il 28% di recidiva ed il 32% di metastasi.

Il grado di differenziazione può essere variabile nei diversi settori dello stesso tumore. Nel grado 1 sono presenti più del 75% di cellule differenziate, nel grado 2 > del 50%, nel grado 3 > del 25% nel grado 4 < del 25%⁵⁷. (Tab. 15)

All'aumento del grading corrisponde generalmente un'evoluzione più aggressiva. Il comportamento biologico è influenzato inoltre dalla profondità di penetrazione del tumore, dal modello architettonico di invasione, e se presente, dall'infiltrazione perineurale. Quest'ultima peggiora notevolmente la prognosi, con il 47,21% di recidiva ed il 47,31 % di metastasi ²¹.

Dai dati riportati in letteratura risulta che:

- a) I pazienti con tumori scarsamente differenziati hanno due volte il rischio di recidiva locale rispetto a quelli ben differenziati ¹⁸. Il tasso di recidive locali passa dal 7% per i tumori ben differenziati al 28% per lesioni di alto grado. Inoltre i tumori scarsamente differenziati hanno maggiori probabilità di metastasi nei linfonodi regionali e nelle altre sedi.
- b) La profondità di invasione è un predittore di recidiva locale e di metastasi. Le lesioni di spessore superiore a 4/5 millimetri o che si estendono al derma reticolare sono associate ad un maggiore tasso di ricorrenza locale ²⁵.
- c) Numerose varianti istologiche di SCC come il carcinoma "spindle cell", l'acantolitico e l'adenosquamoso sono state segnalate per essere più aggressive con un rischio maggiore di recidive e metastasi ¹⁸.

3. Le dimensioni del tumore

Autori come Rowe ⁷⁷, suddividono le lesioni in minori di 2 cm., con incidenza di recidiva del 7% e del 9% di metastasi e maggiori di 2 cm., con il 15% di recidiva ed il 30% di metastasi. Altri autori, invece, come Breuninger ³⁴ suddividono le neoplasie in T1 (< 2cm.), con incidenza di metastasi dell'1,4% ed in T2 (2-5 cm), con incidenza di metastasi del 9.2%. Riguardo lo spessore, sempre Breuninger et al., suddividono le lesioni in minori di 2 mm, con lo 0% di metastasi; tra 2-6 mm con il 4,5% di metastasi e maggiori di 6 mm con il 15% di metastasi. Rowe identifica il "minimal risk", se le lesioni sono minori di 4mm, con il 7% di metastasi ed il 5,5 % di recidiva e di "high risk", se maggiori ai 4 mm, con il 45% di metastasi ed il 17% di recidiva.

Il diametro dell'SCC è correlato con il rischio di recidiva. La maggior parte degli SCC con diametro inferiore a 2 centimetri, può essere escissa con una elevata probabilità di raggiungere la completa radicalità ed un controllo della malattia a lungo termine con un margine di almeno 4-6 millimetri^{19,32}. Tumori con diametro inferiore a 2 centimetri hanno un tasso di ricorrenza 5 anni del 7,4% rispetto al 15,2% dei tumori con diametro superiore a 2 centimetri ¹⁸.

4. Stadio di T

L'applicazione del sistema comune di stadiazione TNM per i Tumori NMSC^{39,57} è discutibile e la maggior parte di essi viene classificata come T1N0M0. Nel distretto cervico facciale non sono considerate alcune variabili fondamentali, come la sede, lo spessore del tumore, l'invasione pe-

rineurale, l'immunosoppressione, la diffusione linfatica dipendente dalla localizzazione del tumore primitivo, il numero di linfonodi coinvolti, la bilateralità e la mobilità. Sarebbe opportuna una classificazione che tenesse conto delle caratteristiche distintive dell'area cervico facciale rispetto alle altre sedi corporee e delle peculiarità specifiche delle sottosedì di questo distretto. Nel TNM attualmente viene presa in considerazione solamente la dimensione orizzontale (T1 <20 mm, T2 > 20 mm e <50 mm, e T3 > 50 mm). La stadiazione T4 identifica una invasione clinica avanzata con invasione sottocutanea e prognosi peggiore (Tab. 15). Le dimensioni di un SCC primario sono tridimensionali quindi oltre al diametro clinico massimo che è una misura sicura, è importante anche la profondità di invasione tumorale. L'unica eccezione è la malattia di Bowen che può crescere su una vasta area, essere perfino esofitica, senza approfondirsi. Nel sistema di stadiazione da T1 a T3 non sono considerati livelli intermedi di invasione in profondità^{25,34,38,39,77}.

Nel melanoma cutaneo si distinguono comunemente due fasi di crescita sequenziali, la fase radiale e la fase verticale. Tali fasi, caratteristiche del melanoma, non vengono riconosciute e descritte negli altri tumori cutanei che presentano simili analogie. Nel SCC, istologicamente, le cellule atipiche inizialmente coinvolgono gli strati inferiori dell'epidermide, poi tutto lo spessore dell'epitelio (carcinoma a cellule squamose in situ). In questa fase la lesione segue uno sviluppo radiale, che si mantiene anche quando inizia l'invasione del derma superficiale, con la presenza di singole cellule atipiche o di piccoli aggregati neoplastici nel derma papillare. Quando si forma il nodulo, la direzione della crescita si fa verticale e in tale fase cambia la prognosi dei pazienti, e come nel melanoma appare strettamente legata allo spessore della neoplasia. Confrontando tali aspetti con le modalità di crescita del BCC osserviamo che la lesione mostra cellule neoplastiche basaloidi, in aggregati solidi, connessi allo strato basale, che si estendono orizzontalmente per un certo tratto dell'epidermide. La neoplasia mostra una chiara crescita orizzontale e radiale, che può mantenere indefinitamente nel tempo. A volte però isole neoplastiche, assumono una crescita verticale, scendono nel derma reticolare formando un nodulo, (variante nodulare del tumore). Quindi anche il carcinoma basocellulare, può mostrare dunque due fasi di crescita, di cui la prima appare orizzontale, parallela all'epidermide e la seconda verticale, perpendicolare ad essa. In definitiva, appare che la patologia neoplastica cutanea non melanomatosa può ricalcare le due le fasi di crescita che non sono di esclusivo appannaggio del melanoma.

Queste si osservano in diversi carcinomi di varia origine e differenziazione, che rappresentano la stragrande maggioranza dei carcinomi cutanei. Anche nel porocarcinoma, il più frequente dei carcinomi delle ghiandole sudoripare, spesso misconosciuti e rari, si possono osservare le due fasi di crescita che è molto simile a quella osservata nel melanoma a diffusione superficiale e configura una vera e propria fase radiale (porocarcino-

ma orizzontale). Nei casi nodulari o polipoidi si trovano aggregati tumorali di cellule maligne, spesso con escavazioni cistiche, create da estensivi fenomeni di necrosi, che configurano una autentica fase verticale (poro-carcinomi nodulari). Da questa breve analisi appare che modalità di sviluppo simili sono osservabili in neoplasie differenti. Emerge, in particolare, che le due fasi di crescita identificate da Clark alla fine degli anni '60 e ampiamente utilizzate tutt'oggi nel melanoma cutaneo possono essere riconosciute in altri tumori, cutanei ed extracutanei, anche se fattori intrinseci e diversità anatomiche delle sedi di insorgenza possono determinare espressioni morfologiche differenti. Uno studio australiano su 266 pazienti con metastasi cutanee da SCC della testa e del collo, ha suggerito che la dimensione orizzontale del tumore non è strettamente associata con lo sviluppo di metastasi linfonodali. In questo studio, la dimensione media del tumore è stata di soli 15 millimetri e lo stadio T1 rappresentava il 70% delle lesioni ²⁵.

Brantsch e Colleghi (2008) sostengono che lo spessore del tumore e la desmoplasia, sono significativamente associati con lo sviluppo delle metastasi linfonodali da SCC cutaneo. Presentano i risultati di un ampio studio prospettico su 615 pazienti con diagnosi di SCC cutaneo e trattati con escissione tridimensionale di 2-10 millimetri dai margini^{19,20,21,25,26}. Solo pochi pazienti (31 di 615 [5%]) erano immunocompromessi. Con un adeguato follow-up mediano di 43 mesi, i ricercatori riportano che 26 pazienti sui 615 (4%) hanno sviluppato metastasi linfonodali; la maggior parte delle quali (19 di 26 [73%]) si è verificata entro i primi 12 mesi. Recidive locali si sono verificate in 20 dei 615 pazienti (3%) e, sei di questi 20 pazienti (30%) ha avuto anche concomitanti metastasi linfonodali ²⁵. Quest'ultimo punto evidenzia l'associazione tra recidiva locale e l'alta incidenza di metastasi linfonodali ²⁷. Tuttavia, gran parte di questa prova è stata basata su di una piccola serie retrospettiva di pazienti, poiché un grande studio prospettico di coorte non è disponibile. Brantsch e colleghi riportano che uno spessore del tumore superiore ai 6 millimetri è il solo fattore altamente significativo per lo sviluppo di metastasi ($p < 0-0001$). Lo studio è basato su un modello di regressione di Cox in un campione di 415 pazienti. Un totale di 14 dei 90 pazienti (16%) con spessore del tumore superiore a 6 mm hanno sviluppato metastasi linfonodali; nessun paziente con un tumore di spessore inferiore o uguale a 2 millimetri, ha sviluppato metastasi linfonodali. La crescita orizzontale (dimensioni di T) ed il grading del tumore non sono presi in considerazione in questo studio. I ricercatori hanno anche osservato una correlazione tra lo spessore e le dimensioni del tumore ($p < 0-0001$). In relazione alla possibilità di recidiva locale, sia una maggiore spessore in profondità del tumore superiore ai 6-0 mm ($p = 0-0010$), sia una crescita desmoplastica ($p < 0-0001$), sono predittori per la recidiva locale. La crescita desmoplastica è stata vista solo in 51 dei 615 (8%) pazienti ed è risultato che l' invasione perineurale e/o l'invasione perivascolare sono sempre stati associati con la desmoplasia. Brantsch e colleghi hanno pertanto proposto

una modifica del sistema di stadiazione TNM sulla base dei loro risultati (T1 < 2 mm di spessore, T2 > 2 < 6 mm di spessore, e T3 > 6 mm di spessore). La presenza di immunosoppressione e la desmoplasia sarà indicata con l'aggiunta di "d" o "i". Nonostante i loro risultati, gli autori riconoscono la necessità di maggiori studi per confermare i dati riportati. Lo spessore del tumore, e non la dimensione orizzontale, unica misura utilizzata nel sistema di stadiazione AJCC-TNM, dovrebbe essere considerato come una delle variabili più importanti per la definizione di un paziente con SCC cutaneo ad alto rischio insieme alla sede, l'immunosoppressione, la crescita desmoplastica, e la recidiva di T^{25,37}. Tab. 16, 17, 18.

Sopravvivenza a 5 aa dal trattamento primario di SCC		
T1	< 2 cm	95-99 %
T2	> 2 cm < 5 cm	85-60 %
T3	> 5 cm	60-75 %
T4	Invasione tessuti profondi	< 40 %

Tab. 16: Da NHMRC "Clinical practice guidelines Non-Melanoma skin cancer" October 2002

PROFONDITÀ DI INFILTRAZIONE

PROFONDITÀ DI INFILTRAZIONE	
Livello di Clark	
Livello I	Tumore confinato all'epidermide
Livello II	Tumore che infiltra il derma papillare (parte superiore)
Livello III	Tumore che infiltra tutto il derma papillare
Livello IV	Tumore che infiltra il derma reticolare
Livello V	Tumore che infiltra il grasso sottocutaneo

Tab. 17

SPESSORE DI BRESLOW

Spessore misurato su sezione istologica dallo strato granuloso dell'epidermide al punto di massima infiltrazione (con oculare macrometrico).

<p>< 1 mm buona prognosi > 1 mm possibilità concreta di metastasi</p>

Tab. 18

5. La diffusione per via linfatica o nervosa, le metastasi a distanza^{18,24,27}:

Il tempo per lo sviluppo regionale della malattia è breve, di solito entro 12-24 mesi dopo il trattamento della lesione primitiva. L'incidenza di metastasi linfonodali da SCC che si verificano in pelle esposta a radiazioni solari è molto bassa (< al 5%) Tab 19. Nei SCC cutanei il più comune sito di meta-

Criteria di Rowe per SCC ad alto rischio di metastatizzazione (1992)

1. Età
2. Diametro della lesione
3. Localizzazione anatomica
4. Recidive di SCC
5. Profondità del tumore – livelli di Clark
6. Profondità del tumore – livelli di Breslow
7. Differenziazione istologica
8. Desmoplasia stromale
9. Invasione linfatica o perineurale

Tab. 19

stasi è rappresentato dai linfonodi regionali che sono coinvolti anche negli SCC delle vie aeree digestive superiori. Un esame approfondito della parte superiore del tratto aero-digestivo è necessario per non avere alcun dubbio per quanto riguarda il sito primario di T. La presenza di metastasi linfonodali conferisce una sopravvivenza a 5 anni del 40%^{18,33,36}. Tab.20

Il trattamento della malattia metastatica a linfonodi è principalmente chirurgico. L'entità della linfadenectomia è determinata dal sito della lesione primitiva dal coinvolgimento linfonodale e dall'estensione della malattia^{23,36}. Generalmente il nervo accessorio e il MSCM possono essere conservati, con inferiore morbilità della procedura. Il rischio di recidiva dopo linfadenectomia è stato dimostrato essere collegato a due importanti fattori istopatologici: numero di linfonodi metastatici e la presenza di diffusione extracapsulare. L'incidenza di metastasi linfonodali è notevolmente più elevata in alcune situazioni:

1. SCC presenti nei siti di giunzione cutaneo mucosa del labbro, ano e vulva^{23,35}.
2. Immuno-soppressione
3. Precedente radioterapia
4. SCC derivanti da aree cutanee cronicamente infiammate.
5. Lesioni primitive situate alla testa e al collo, in particolare sulle labbra e orecchie³³.

L'invasione perineurale è di gran lunga più comune (5%) negli SCC rispetto ai BCC e in quelli dell'estremità cefalica rispetto ad altre sedi^{18,22}. Formicolio, dolore, parestesia, ridotta sensibilità o riduzione della funzione motoria suggeriscono l'invasione perineurale. La presenza di invasione perineurale è segnalata come un elevato rischio di recidiva locale fino al

N. linfonodi coinvolti	Sopravvivenza a 5 aa
1	49%
2	30%
3	13%
ECE	
Assente	47%
Presente	23%

Tab. 20: Da NHMRC "Clinical practice guidelines Non-Melanoma skin cancer" October 2002

50% e di diffusione a distanza nel 35%¹⁶. Tale dato impone una ampia escissione chirurgica attraverso un controllo intraoperatorio dei margini al congelatore o con la tecnica di Mohs^{19,20,21}.

Quando il tumore primitivo è situato sul viso o sul suo perimetro può coinvolgere il trigemino o il n. facciale. L'invasione perineurale può essere incidentale o sintomatica, con significato clinico e prognosi diversa. L'invasione perineurale asintomatica è rilevata incidentalmente all'esame istopatologico. Nessun ulteriore intervento è indicato se la lesione è stata completamente escissa e può essere raccomandato un trattamento RT. Nel secondo caso, l'invasione perineurale è sintomatica e si presenta come un nodulo palpabile lungo il decorso di un nervo con dolore nevralgico, parestesie, progressiva anestesia (V°), o paresi dei muscoli del viso (VII°). Questi sintomi si verificano dopo un apparente exeresi radicale della neoplasia o in lesioni avanzate. La presenza di invasione perineurale, sembra conferire una prognosi peggiore e sui dati attuali richiede l'adozione di un approccio più aggressivo^{22,25,32,33,34,36}. La risonanza magnetica è la modalità di imaging di scelta nella diagnosi e nella valutazione della diffusione perineurale. La radioterapia post-operatoria è una parte importante della gestione della malattia con alte dosi di RT che coprano l'intero decorso del nervo fino alla sua origine. La riduzione dei sintomi si verifica in oltre il 50% dei casi ma con una durata variabile¹⁸.

6. SCC ricorrente e persistente

Queste due espressioni cliniche di SCC sono considerate sotto una unica categoria perchè la loro patogenesi, la prognosi e il trattamento sono simili. Lo SCC ricorrente, si manifesta sul sito primario dopo un trattamento chirurgico o dopo radioterapia. In caso di SCC ricorrenti o persistenti, la prognosi è inequivocabilmente peggiore e richiede un trattamento più aggressivo. Il tasso di recidiva sembra essere più alto per l'orecchio (45%) rispetto labbro (32%) o di altri siti (25%)^{18,22,33}. I pazienti con SCC ricorrenti o persistenti hanno un aumentato rischio di metastasi a distanza. L'escissione del precedente sito di trattamento dovrebbe essere effettuata in continuità con il tumore ricorrente.

7. SCC Cutaneo estraneo a raggi UV

Un certo numero di fattori pre-esistenti sembrano influenzare l'aggressività dell' SCC cutaneo, la probabilità di recidiva locale e di metastasi. Gli SCC derivanti da una cicatrice, osteomielite cronica, cicatrici da ustione (ulcera di "Marjolin"), da cute danneggiata da radioterapia, sono un gruppo di tumori con prognosi sfavorevole. Gli SCC derivanti da tessuti irradiati in precedenza dimostrano una significativa incidenza di metastasi (10/30%) e di ricorrenza locale. Gli SCC derivanti da cicatrici per precedenti ustioni, (ulcera di Marjolin) mostrano un'alta frequenza di metastasi regionali (35%), con una sopravvivenza < a 5 anni. Gli SCC derivanti da cicatrici per osteomielite, stasi e ulcere croniche, sono caratterizzati da tassi simili di recidiva locale e regionale e scarsa sopravvivenza. Il periodo di latenza per osservare la presenza di SCC sulle cicatrici è di circa 10/30 anni¹⁸.

8. Fattori di Immunosoppressione

I pazienti che sono cronicamente immunocompromessi da malattie (leucemia cronica, linfomi e mielodisplasie) o da farmaci per terapia immunosoppressiva a lungo termine (trapianti), hanno una maggiore incidenza di SCC cutaneo. Queste lesioni tendono a comportarsi in modo più aggressivo, con un alto tasso di reiterazione locale e metastasi. In uno studio australiano di pazienti con trapianto renale, è stato rilevato un aumento del 5% l'anno di SCC, con una incidenza del 44% dopo nove anni, con una percentuale complessiva metastatica del 13%¹⁸.

Il numero e il rischio di lesioni più aggressive aumenta con la durata della immunosoppressione. La prognosi degli SCC in pazienti con immunodepressione cronica è peggiore. Fattori generali e specifici di co-morbilità della pelle, hanno minore possibilità di guarigione.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'obiettivo principale è l'escissione radicale dopo una diagnosi precoce. La radicalità dell'exeresi deve sempre essere l'obiettivo primario, prioritario rispetto al piano tecnico della ricostruzione che deve restare flessibile. In realtà molti tumori giungono alla nostra osservazione in fase avanzata con conseguente impegno demolitivo e ricostruttivo. Anche in una fase avanzata l'intervento in una elevata percentuale, può assicurare una completa remissione. È evidente come i re-interventi su tumori recidivi a chirurgia o radioterapia comportano una maggiore difficoltà tecnica.

Il trattamento può riguardare tre categorie:

1. Il trattamento del tumore primitivo.
 2. Il trattamento del tumore residuo da trattamento primario insufficiente.
 3. Trattamento del tumore ricorrente che si manifesta dopo il trattamento primario senza evidenza clinica o istopatologica di residuo tumorale.
-

Vantaggi della chirurgia

1. Un eccellente percentuale di guarigione globale.
2. La valutazione istologica dei margini per la sicurezza di una rimozione completa del tumore.
3. Generalmente un risultato estetico e funzionale accettabile, una rapida guarigione.

Gli svantaggi riguardano le potenziali complicanze:

1. Ematoma, infezione, deiscenza ferita.
2. Danni neurovascolari e di altre strutture.
3. Deformità estetiche, variazione della pigmentazione, cicatrici ipertrofiche.

Nel distretto testa-collo, il metodo di ricostruzione più usato è un lembo locale di rotazione, avanzamento o trasposizione. Per il tronco e le estremità: lembi di trasposizione e rotazione e, più frequentemente, un innesto. In particolari casi sono necessari lembi plurimi o lembi microvascolari. L'espansione tissutale ha spazio occasionale in ricostruzioni complesse differite dopo copertura temporanea con innesti.

CARCINOMA BASOCELLULARE

L'escissione chirurgica prevede tassi di guarigione a 5 anni eccellenti stimata tra il 90 e il 98%. La maggior parte dei carcinomi basocellulari di tipo nodulare o superficiale, di piccole dimensioni, non localizzati nelle regioni centrali del viso hanno una prognosi favorevole e possono essere adeguatamente escissi ambulatorialmente in anestesia locale. Nel distretto cervico facciale hanno prognosi sfavorevole i pazienti con lesioni di dimensioni maggiori di 2 centimetri, presenza di lesioni multiple, margini della neoplasia mal definiti, tumori con caratteri infiltranti, ulcerati o morfeici, interessamento delle aree centrali del viso e delle regioni peri-fonetiche dove il tasso di recidiva locale è elevato¹⁸.

La completezza della escissione chirurgica, valutata istologicamente, è il fattore più critico nel determinare la percentuale di recidiva locale e l'adeguatezza del trattamento^{20,21,26}. Le percentuali di recidiva sono legate ad un certo numero di fattori, come l'esperienza del chirurgo, le caratteristiche istologiche, le dimensioni e la sede.

Nel riesaminare studi pubblicati che hanno tentato di definire quando i margini di 2, 3, 4 mm di escissione fossero adeguati, i risultati ottenuti hanno dimostrato una positività istologica rispettivamente nel 24%, 16%, 13% dei casi^{18,19,21}. Un'attenta valutazione istologica dei BCC escissi dimostra una irregolare ed imprevedibile estensione del tumore al di là dei margini macroscopici. Questo probabilmente spiega perché, in più di 1/3 dei casi l'escissione coinvolge i margini. La frequenza istologica di coinvolgimento

dei margini decresce dal 25% al 5% se i margini si allargano da 2 a 4mm. Per le lesioni non aggressive e che non si trovino nelle aree centrali del viso, un margine di 3 a 4 mm può essere sufficiente per una rimozione completa^{18,19,22}. La profondità di escissione di solito non è un problema perché la maggior parte dei BCC sono sottili e la profondità di escissione comprende il tessuto sottocutaneo. Ma nelle forme ricorrenti, in siti come l'orecchio o naso dove la pelle è strettamente aderente alla cartilagine o alle ossa, la profondità di escissione è di fondamentale importanza.

CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE

La maggiore aggressività degli SCC impone una chirurgia più radicale, diffusione ai linfonodi regionali e per le metastasi a distanza. L'escissione incompleta è associata ad un alto tasso di recidiva locale successiva e metastasi prevalentemente ai linfonodi regionali. Circa un terzo dei pazienti che sviluppa metastasi regionali morirà di SCC. L'escissione del T primario è quindi obbligatoria e nel caso in cui sarà completa darà luogo a un'elevata percentuale di guarigione (> 90%). Il margine di escissione chirurgica varia mediamente da 4 a 15mm. Le lesioni favorevoli sono adeguatamente escisse con un margine di almeno 4 millimetri, nei T differenziati con meno di 2 centimetri di diametro, la percentuale riportata è del 95% dei casi^{22,24,37}.

Per ottenere il controllo locale di tumori di dimensioni superiori a 2 centimetri sono necessari margini fino a 10/15 millimetri^{18,22,32}. Per lesioni maggiori di 5 cm sono necessari margini ancora più ampi. La profondità di escissione dovrebbe interessare il grasso sottocutaneo. Per le lesioni più grandi e quelle in cui si prevede un più alto tasso di recidiva locale è indicata la valutazione intraoperatoria dei margini al congelatore o con la tecnica di Mohs'^{20,26}. Il trattamento delle metastasi linfonodali è principalmente chirurgico. Le metastasi a distanza sono rare, si manifestano di solito entro 2 anni e raramente precedono lo sviluppo di metastasi regionali. I siti più comuni di diffusione sono il polmone e il fegato, ma anche le ossa e il cervello possono essere coinvolti. Le metastasi sono più frequenti nei T ricorrenti o persistenti. Una volta che sono presenti metastasi per via ematica, il paziente non è più operabile^{23,27,33,34,36}.

Bibliografia

1. Ultraviolet radiation. An authoritative scientific review of environmental and health effects of UV, with reference to global ozone layer depletion. Geneva, World Health Organisation, 1994 (Environmental Health Criteria Monograph, No. 160).
 2. Douglas E. BRASH*t, Jeffrey A. Rudolph*.e aLA role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma(UV light/tumor suppressor genes) Proc. Nati. Acad. Sci. USA Vol. 88, pp. 10124-10128, November 1991 Genetics.
 3. Sanchez-Lanier M, Triplett C, Campion M. P o s s i b l e role for human papillomavirus 16 in squamous cell carcinoma of the finger. J Med Virol 44: 3 6 9–3 7 8,1994.6).
 4. Ashinoff R, Liu J, Jacobson M et al. Detection of human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the nail bed and finger determined by polymerase chain reaction. Arch Dermatol 127: 1 8 1 3–1 8 1 8,1991.
 5. Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ et al. Human papilloma virus type 16 DNA in periungueal squamous cell carcinoma. JAMA12: 2261, 1989.
 6. Borgogna C.,Gariglio M. Allestimento di un modello sperimentale per lo studio in vitro dei Papillomavirus cutanei relazione finale I anno 2007 Università degli Studi del Piemonte Orientale Vercelli.
 7. Robert H. Stroud, M.D.Anna M. Pou, M.D. Cutaneous Malignancy UTMB, Dept. of Otolaryngology University of Texas–9 February 2000.
 8. Staibano S.,Mignogna A.D.,Lo Muzio I.,Di Alberto L.,Di Natale A et al.overexpression of cyclinD, lbc12 and bax proteins, PCNA, and DNA plaid in SCC of the oral cavity, Human Pathol 1998;29:1189-1194.
 9. DELFINO M, FABBROCINI G, SAMMARCO E, La fotocarcinogenesi. Atti del Congresso Nazionale di Dermatologia ed Oncologia Chirurgica, Punta Ala 1993.
 10. AYALA F, Fotocarcinogenesi e fotoimmunologia in: P.SANTOIANI, Fotodermatologia, ed. Pengiero Scientifico 1993 vol.I STAIBANO S, DE ROSA I, DELFINO M, FABBROCINI G, DE ROSA G, Regioni organizzatrici nucleolari (AgNOR), antigene di proliferazione cellulare (PCNA), overespressione di proteina p53 ed espressione di c-myc nel processo di cancerogenesi del labbro. Atti del Congresso, Esposizione solare e fotoprotezione e tumori cutanei, Napoli 1996.
 11. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001;63:8–18).
 12. Kramata P., Yao-Ping L., You-Rong L., Rayvita N. et al Patches of Mutant p53-Immuno-reactive Epidermal Cells Induced by Chronic UVB Irradiation Harbor the Same p53 Mutations as Squamous Cell Carcinomas in the Skin of Hairless SKH-1 Mice Cancer Res 2005; 65: (9). May 1, 2005.
 13. Stroud R.H., Pou A.M., Cutaneous Malignancy UTMB, Dept. of Otolaryngology University of Texas–9 February 2000.
 14. Ulrich M, Astner S., Stockfleth E. e Joachim Röwert-HuberJ., La diagnosi non invasiva di non-melanoma, tumore della pelle: Norme per la diagnostica NMSC Rev Dermatol. 2008; 3 (5):557-567. © 2008.
 15. Staibano S, De Rosa I, Delfino M, Fabbrocini G, De Rosa G, Regioni organizzatrici nucleolari (AgNOR), antigene di proliferazione cellulare (PCNA), overespressione di proteina p53 ed espressione di c-myc nel processo di cancerogenesi del labbro. Atti del Congresso, Esposizione solare e fotoprotezione e tumori cutanei, Napoli 1996.
 16. Fanelli G.P.,Valentini C.,Flecca D.,Giovagnorio F., Le metastasi cutanee: aspetti clinici ed ecografici Giornale Italiano di Ecografia 2004;7(3):257-25.
-

17. Donofrio P., Caputi R., Del Sorbo A., Donofrio P, Papa A., Scalvenzi M., Il Carcinoma Basocellulare edizioni Dermo Napoli.
 18. NHRMC Clinical Practice Guidelines. Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia. Prepared by the Australian Cancer Network Management of Non-Melanoma Skin Cancer Working Party. Endorsed 24 October 2002.
 19. Kimyai-Asadi, A., Alam M., Golgeberg L. et al. Efficacy of narrow margin excision of well demarcated primary facial basal cell carcinomas J Am Acad Dermatol September 2005; 464-68.
 20. Cohen P., Schulze K., Nelson B., Cutaneous Carcinoma With Mixed Histology: A Potential Etiology for Skin Cancer Recurrence and an Indication for Mohs Microscopically Controlled Brasanac D., Boric I., abstract J Cutan Pathol. Giugno 2003; 30: 641-646.
 21. Silverman et al Cutaneous Carcinoma with Mixed Histology Surgical Excision J Dermatol Surg Oncol 1992; 18:471-476.
 22. Mazzeo F., Forestieri P., Trattato di chirurgia oncologica; 37.6 PICCIN, 2003.
 23. Furlan S. Orsi O.: Il problema del trattamento chirurgico delle metastasi linfonodali dei carcinomi del labbro e della ente. Riv. Ital. Chir. Plast., 14: 525-529, 1982.
 24. Veness J., Time tho rethig TNM staging in cutaneous SCC The Lancet oncology Vol.9 Aug.2008,702-3.
 25. Brantsch Kd., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factor determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study. Lancet Oncol 2008,9:713-20.
 26. Baliley B. J., Kennedy L. Mohs micrographic surgery Dep. Otolaryngology UTMB Grand Rounds 1996.
 27. Resnik K.S., Di Leonardo M. Metastatic Tumors to the skin J. Am. Acad. Dermatol. 1999,22-19.
 28. Saeed S., Keehn Ca., Morgan MP. Metastatic Tumors to the skin J. Cutan. Pathol. 2004 Jul;31(6):419-30)100.
 29. Brasanac D., Boric I., abstract J Cutan Pathol. Giugno 2003; 30: 641-646.
 30. Liang H. Wu H. e al. abstract Am. J. Surg. Phatol. febbraio 2007;31(2):304-310.
 31. Mathers C, Penn R, Sanson-Fisher R, Carter R, Campbell E. Health system costs of cancer in Australia 1993-94. 1998; Canberra: Australian Institute.
 32. Batra S, Kelley L, Predictors of extensive subclinical spread in non melanoma skin cancer treated with Mosh micrographic surgery. Arch. Dermatol/ Vol.138, Aug.2002.
 33. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip: implications for treatment modality selection. Am Acad Dermatol 1992; 26:976-90.
 34. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. Am J C/in Pathol 1990; 94:624-27.
 35. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. Cancer 1997; 79: 915-19.
 36. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. Head Neck 2007; 29:621-31.
 37. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Australias J Dermatol 2006; 47:28-33.
-

38. Greene FL, Page ID, Fleming ID, et al, eds. AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumours, 6th edn. New York, USA: Springer, 2002.
 39. Yoav PT. Problems in the current TNM staging of nonmelanoma skin cancer of the head and neck. *Head Neck* 2007; 29:525-27.
 40. Kreuzsch, J., Koch, F. "Auflichtmikroskopische Charakterisierung von Gefäßmustern in Hauttumoren." *Hautarzt* 47: 264-272 (1996).
 41. Astner S, S Dietterle, Otberg N, Röwert Huber-HJ, Stockfleth E, Lademann J. applicabilità clinica di fluorescenza in vivo microscopia confocale non invasiva per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico del cancro della pelle nonmelanoma. *J. Biomed. Opz.* 13 (1), 014003 (2008).
 42. Rajadhyaksha M, Anderson RR, Webb RH. Video-tasso microscopio confocale laser a scansione per l'imaging in vivo, i tessuti di origine umana. *Appl. Opz.* 38, 1-12 (1999).
 43. Rajadhyaksha M, S González, Zavislan JM, et al. In vivo microscopia confocale laser a scansione di pelle umana II, i progressi della strumentazione e del confronto con l'istologia. *J. Invest. Dermatol.* 13, 293-303 (1999).
 44. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb, RH, Anderson RR. In vivo microscopia confocale scansione laser della pelle umana: melanina prevede forte contrasto. *J. Invest. Dermatol.* 104 (6), 946-952 (1995).
 45. Huzaira M, Rius F, Rajadhyaksha M, Anderson RR, González S. Topographic variazioni nella cute normale, visto dal vivo in riflettanza microscopia confocale. *J. Invest. Dermatol.* 116 (6), 846-852 (2001).
 46. Chung VQ, PJ Dwyer, Nehal KS et al. Utilizzo di ex vivo microscopia confocale laser a scansione Mohs durante un intervento chirurgico per nonmelanoma tumori della pelle. *Dermatol. Surg.* 30 (12 Pt 1), 1470-1478 (2004).
 47. Horn M, Gerger A, Koller S et al. L'uso di scansione laser confocale microscopia in microchirurgia per invasive carcinoma a cellule squamose. *Fr. J. Dermatol.* 156 (1), 81-84 (2007).
 48. J Davis DA, JP Donahue, bost JE et al. Diagnostici La concordanza di cheratosi attinica e carcinoma a cellule squamose. *Cutan. Pathol.* 32 (8), 546-551 (2005).
 49. Boss MC, Cammarota T: Cute e sottocute. In: Buscarini L, Solbiati L, Livraghi T (a cura di), *Trattato Italiano di Ecografia*, Poletto, Milano, 1993-1996.
 50. Cammarota T, Sarno A, Cammarota G e coll: Local staging of skin melanoma with high frequency ultrasound (15 MHz). *Abstracts 80 ECR*, Vienna, 1993.
 51. Di Nardo A, Seidenari S, Giannetti A: Valutazione ecografica della risposta al trattamento con ditranolo della psoriasi in placche. *G Ital Dermatol Venereol* 126: 611, 1991.
 52. El-Gammal S, Altmeyer P, Hinrichsen K: Anat 3D: Shaded three-dimensional surface reconstruction from serial sections. Applications in morphology and histopatology. *Acta Stereol*, 8: 543,1989.
 53. Catalano F., Cuccia G.,Letteira F.,CatalanoA., Colonna m.,Nostra esperienza sul carcinoma squamo cellulare dell'arto superiore *Acta Chirurgica Mediterranea*, 2006,22.161.
 54. Spingardi O.,Rossello M.I.,Venturino E.The Merkel cell tumour is a rare neuroendocrine carcinoma, rarely located in the skin, characterized by an aggressive metastatic proliferation. *Riv chir Mano* 2008;1:84-87.
 55. Cirillo F.,BuononatoM.,Lima G.,Cafaro i.,Alquati P.esperienza clinica con otto casi di carcinoma a cellule di Merkel 21:Tumori2003 Mar- Apr;89(2):146-51.
-
-

56. Mikolyzk DK., Bednar MS., Merckel cell tumour of the and: report of two cases. *J And Srg* 2008;33A:404-06.
 57. Murad Alam, M.D., and Desiree Ratner, M.D. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma The New England Journal of Medicine Volume 344:975-983 March 29, 2001.
 58. Cauchi C., Visca P., Donati P., Lopez M. Tumori degli annessi cutanei. *Clinica terapeutica* 157:44, 363-376, Universo, 2006.
 59. Di Giovanni Giordano Lanza G.G. Istopatologia dei tumori. 84-90 Testo-atlante Pubblicato da Piccin, 1980.
 60. Kamada A, Saga K, Jimbow K. Apoeccrine sweat duct obstruction as a cause for Fox-Fordyce disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 453-5.
 61. Scrivener Y, Cribier B. Morphologie des glandes sudorales. *Morphologie* 2002; 86:5-17.
 62. Mckee PH. Tumors of the epidermal appendages. En: Mckee PH, editor. *Pathology of the skin*. Londres: Mosby-Wolfe; 1996. p. 15. 1-74.
 63. Requena L, Kiryu H., Ackerman AB. Tubular adenoma. En: *Neoplasms with apocrine differentiation*. 1.^a ed. Filadelfia: JB Lippincott-Raven; 1998. p.163.
 64. Stout AP, Cooley SG. Carcinoma of sweat glands. *Cancer* 1951; 4: 521-536.
 65. Urso C, Bondi R, Paglierani M, et al. Carcinoma of sweat glands. Report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2001.
 66. Berg JW, McDivitt RW. Pathology of sweat gland carcinoma. *Pathol Annu* 1968;3: 123-144.
 67. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. JB Lippincott, Philadelphia, 1983.
 68. Abenozza P, Ackerman AB. *Neoplasms with eccrine differentiation*. Philadelphia and London: Lea & Febiger 1990.
 69. Neil D Gross, MD, Marcus Monroe, MD, *Skin Cancer: Squamous Cell Carcinoma Otolaryngology and plastic facial surgery* Dec 22, 2006.
 70. Boonchai W, Green A, Ng J, Dicker A, Chenevix-Trench G. Basal cell carcinoma in chronic arsenicism in Queensland after ingestion of an asthma medication. *J Am Acad Dermatol* 2000; In press.
 71. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1848-1853.
 72. Ewing MR. The significance of a single injury in the causation of basal cell carcinoma of the skin. *Aust N Z J Surg* 1971; 41:140-14.
 73. Bellomi M, Preda L, La valutazione della risposta alla terapia delle lesioni neoplastiche. *Radiol. Med.* 107:450-458, 2004 edizioni Minerva Medica Torino August 2008.
 74. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery and pathological findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002; 24:417-22.
 75. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006; 106:2389-.
 76. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, et al. Actinic Keratosis *J Am Acad Dermatol*. Jan 2007;56(1):125-43.
 77. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976-90.
-
-

EPIDEMIOLOGIA

G. CAVANI GLIA

L'epidemiologia dei tumori maligni si basa sugli indicatori di frequenza tumorale.

I più appropriati sono:

- il tasso di mortalità: numero di soggetti morti per tumore
- il tasso di incidenza: numero di soggetti ai quali viene posta *ex novo* una diagnosi di tumore.

L'incidenza e la mortalità generalmente aumentano con l'età, fattore che deve essere considerato introducendo un correttivo per classi di età.

Le statistiche di mortalità hanno il vantaggio di esistere da molto tempo, almeno nei paesi sviluppati, e di coprire tutta la popolazione di un paese. Si rendono così possibili sistematici confronti sia temporali, sia tra diverse sottopopolazioni (province, regioni).

Tuttavia, hanno alcuni limiti:

1. I certificati di morte possono riflettere imprecisioni di diagnosi clinica, di certificazione e codifica, la cui entità può variare da una zona all'altra.
2. Il diverso livello di sviluppo delle misure per la diagnosi precoce e delle terapie antitumorali in diversi paesi o regioni si riflette in probabilità diverse di sopravvivenza di pazienti affetti dalla stessa malattia. (Di ciò va tenuto conto nei confronti basati sulle statistiche di mortalità relative a tumori suscettibili di guarigione.)
3. Le statistiche di mortalità non sono un buon indicatore dell'occorrenza di tumori poco letali, come i carcinomi epidermici.

I "registri tumori" di popolazione raccolgono copia dei dossier clinici individuali di tutti i casi di tumore che si verificano in una popolazione. Pertanto essi producono stime di incidenza basate su materiale più attendibile dei certificati di morte.

L'interpretazione dei tassi di incidenza forniti dai registri richiede cautela, anche a causa delle differenze tra diversi paesi nella fornitura di servizi diagnostici e nell'accesso che ad essi hanno persone emarginate rispetto ai servizi sanitari.

Inoltre i registri tumori non sono attivi in tutte le regioni e quelli che producono dati attendibili in modo continuativo sono presenti solo in alcune province e comunque di istituzione relativamente recente (25-30 anni).

Da un lato, quindi, per la loro natura, i registri tumori consentono confronti più validi rispetto alle statistiche di mortalità, dall'altro, tuttavia, tali confronti sono limitati ad alcune popolazioni e a tempi relativamente recenti.

Negli ultimi cinquanta anni si sono accumulati indizi secondo i quali la frequenza dei tumori varia notevolmente tra diverse parti del mondo. Nonostante le necessarie cautele nei confronti geografici tra tassi di mortalità e di incidenza, alcune differenze sono talmente macroscopiche da far ritenere non plausibile un effetto di artefatti di accuratezza diagnostica, certificazione e registrazione.

Il confronto protratto nel tempo dell'incidenza tumorale tra emigranti da un paese all'altro, tra popolazione del paese di origine e quella del paese ospite, oltre a porre i problemi comuni a tutti i confronti tra statistiche correnti, ha spesso il limite di basarsi su osservazioni numericamente limitate e imprecise riguardo alla definizione dei denominatori dei tassi.

Confronti geografici e temporali hanno portato a stimare che intorno al 70-90% dei tumori nelle popolazioni occidentali sono da considerare "esogeni". Questo termine generico comprende sia esposizioni ambientali in senso stretto, sia esposizioni derivanti dallo stile di vita.

Il tumore nelle sue diverse localizzazioni e manifestazioni è una malattia multifattoriale. Ciò va inteso sia nel senso che lo stesso tipo di tumore di volta in volta può essere determinato da agenti diversi, sia nel senso che, in gruppi contemporaneamente esposti a più cancerogeni, i rischi sono più che additivi. Per contro, non pochi dei cancerogeni finora riconosciuti esercitano il loro effetto su più di un organo bersaglio.

Gli unici studi epidemiologici adeguati a dimostrare un nesso causale sono quelli analitici. Essi rientrano in due modelli:

1. confronto della proporzione di soggetti con pregressa esposizione all'agente particolare considerato tra malati e non malati (studi caso-controllo)
2. confronto dei tassi di incidenza o di mortalità tra esposti e non esposti seguiti nel tempo (studi di coorte).

Gli studi analitici producono una stima del rischio relativo, cioè del fattore per il quale, tra gli esposti, è moltiplicata la probabilità di ammalarsi.

Secondo l'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro (IARC) l'evidenza di cancerogenicità è giudicata sufficiente, quando negli studi pertinenti è possibile ritenere assai poco probabile un ruolo di errori sistematici, di confondimento o del caso.

Quando uno o più di questi tre elementi non possono essere ragionevolmente esclusi, l'evidenza viene considerata limitata.

Per la stessa esposizione, l'evidenza di cancerogenicità può essere sufficiente per alcuni organi bersaglio e limitata per altri.

Nella tabella 1 sono riportate le esposizioni e i gruppi di sostanze chimiche ben identificabili, valutate dall'IARC come corredati di evidenze sufficienti per almeno un bersaglio.

Tab. 1 (a destra): Esposizioni complesse e gruppi di sostanze valutati dall'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro come corredati di evidenza epidemiologica sufficiente o limitata di cancerogenicità. (da IARC, 1972-1986 e da Merletti et al. 1984, modificata)

EVIDENZA	ESPOSIZIONE	ORGANI BERSAGLIO (EVIDENZA SUFFICIENTE)	ORGANI PER I QUALI UN EFFETTO CANCEROGENO È IPO-TIZZATO MA NON DIMOSTRATO (EVIDENZA LIMITATA)
Evidenza sufficiente			
Arsenico e derivati	P F	Polmone Cute	Fegato ^a
Cromo e derivati	P	Polmone	
Catrame di carbone ^b	P	Cute	Pelvi renale vescica
Pece di catrame	P	Cute	Laringe Polmone Cavo orale
Fuliggini	P		Polmone
Oli minerali ^c	P	Cute	Vescica
Analgesici contenenti fenacetina	F	Cute	Vescica
MOPP ^d	F	Cute	
Metossalene+Raggi U.V.	F	Pelvi renale	
Estrogeni coniugati	F	Sistema emopoietico	
Fumo di tabacco	C	Cute Endometrio Laringe Polmone e Cavo orale Orofaringe Ipofaringe Esofago Vescica Pelvi renale Pancreas	Rene Cervice uterina
Tabacco da fiuto ^z	C	Cavo orale	Faringe
Uso orale di Khaini (tabacco e lima)	C	Cavo orale	
Uso orale di Betel (contenente tabacco)	C	Cavo orale Orofaringe	
Evidenza limitata			
Creosoti derivati dal catrame di carbone	P		Cute
Berillio e derivati	P		Polmone
Cadmio e derivati	P		Polmone Prostata
Esposizione occupazionale a clorofenoli	P		Tessuti molli
Esposizione occupazionale a erbicidi fenossiacidi	P		Tessuti molli Sistema linfatico
Contraccettivi orali	F		Enometri Fegato ⁹
Tabacco da masticare	C		Cavo orale Faringe Esofago

• C = Comportamentale
• F = Farmaco
• P = Professionale

^a angiosarcomi

^b esposizione occupazionale durante la distillazione distruttiva del carbone

^c composizione varia, usati in occupazioni come torcitura del filato di cotone, uso di macchine utensili, lavorazione della iuta

^d trattamento combinato con mecloretamina, vincristina, procarbazina, e prednisone

^f come usato nei paesi occidentali

⁹ evidenza sufficiente per adenomi

Una chiara ereditarietà di tipo mendeliano è stata dimostrata per alcuni tumori rari ed ipotizzata per alcuni tumori infantili.

Una associazione tra rare alterazioni genetiche ed alcuni tumori è stata documentata per lo xeroderma pigmentosum (dovuto ad un difetto ereditario della capacità delle cellule a riparare il DNA danneggiato dai raggi U.V.) e tumore cutaneo.

Peraltro tendenze ad aggregazioni familiari possono riflettere tanto comuni abitudini di vita ed esposizioni ambientali quanto l'esistenza di un fattore generico.

La maggior parte degli epitelomi predilige regioni del corpo foto-esposte (terzo superiore del volto, labbro inferiore, dorso delle mani) tanto da far sospettare l'irradiazione solare quale fattore che favorisce l'insorgenza della neoplastica.

Avvalora tale ipotesi un dato epidemiologico: la maggior incidenza, per alcuni gruppi razziali, dei tumori cutanei nelle latitudini in cui l'insolazione è maggiore (nel Sud-Ovest degli USA l'incidenza del cancro cutaneo si avvicina a 1.000 casi ogni 100.000 abitanti).

Oltre che con l'insolazione, quindi, la correlazione è strettissima con il fototipo cutaneo; quanto più un soggetto è fotosensibile tanto più è a rischio. (Tab. 2)

1. Soggetti che si scottano sempre e facilmente, non si abbronzano mai (fotosensibili).
2. Soggetti che si scottano sempre e facilmente, abbronzatura minima (fotosensibili).
3. Soggetti che si scottano mediamente, abbronzatura lenta e graduale.
4. Soggetti che si scottano in modo irrilevante, abbronzatura sempre buona.
5. Soggetti che si scottano raramente, abbronzatura abbondante (non fotosensibili).
6. Soggetti che non si scottano mai, pigmentazione notevole (non fotosensibili).

Tab. 2: fototipi

I tumori della cute sono i più frequenti in termini assoluti. Questo rilievo statistico ormai è noto in tutto il mondo, però l'incidenza reale dei tumori della cute è diversa nei vari paesi e continenti (Andrade). La morbilità media nella razza bianca è di 70 casi per 100.000 abitanti (Prodi), mentre negli USA Conway ha calcolato che essa incide intorno al 23%.

Nell'esperienza dell'Istituto tumori di Milano, i tumori della cute rappresentano il 13,3% di tutta la patologia neoplastica (Severini). Occorre ricordare che l'incidenza dei tumori nel nostro paese è quasi doppia al nord rispetto al sud e questa disomogeneità rende l'Italia diversa da tutte le altre nazioni, ove esistono dati più omogenei ed una più uniforme distribuzione nel territorio. Malgrado la rilevante morbilità, l'indice della mortalità, confrontato a quello di altri organi ed apparati, è nettamente inferiore. In Italia sono stati riportati valori di 1,83 casi per 100.000 abitanti. Questa incidenza non appare uniformemente distribuita nel territorio nazionale; maggiormente colpite risultano infatti, secondo l'indagine di Cislaghi, le popolazioni della

fascia alpina, delle zone montane centro-meridionali, sedi nelle quali coincide come fattore etiopatogenetico l'azione combinata del soleggiamento, della latitudine, dell'altitudine e degli agenti atmosferici sulla cute.

Indagini recenti di La Vecchia e De Carli indicano però che nel periodo 1955-78 vi è stato in Italia un incremento della mortalità per tumori cutanei pari al +0,31 nell'uomo e al +0,18 nella donna.

In questo contesto va considerato che si hanno valori particolarmente alti di soleggiamento anche nella Sicilia orientale, dove l'irraggiamento medio giornaliero varia da un minimo di 106 W/mq in dicembre fino ad un massimo di 414 W/mq in giugno (Paterno).

Belisario, già nel 1962, aveva messo in evidenza che i tumori della cute colpiscono in prevalenza individui della razza bianca e, secondo Shanoff, nel 78% soprattutto coloro che per motivi di lavoro o di sport siano rimasti esposti per periodi prolungati e protratti di decenni all'azione dei raggi solari.

In particolare, l'epitelioma basocellulare risulta estremamente frequente nella popolazione bianca dei paesi a forte insolazione (bacino del Mediterraneo, regioni meridionali degli USA, Sud Africa).

La maggiore incidenza in assoluto nel mondo si registra nella regione australiana del Queensland ove questo tumore ha un'incidenza rilevante (265 casi per 100.000 abitanti) in confronto ai 28 casi per 100.000 abitanti riscontrati in Gran Bretagna, pur essendo le due popolazioni di uguale origine etnica e genetica.

Secondo Gellin, l'importanza della radiazione attinica nell'insorgenza dei carcinomi cutanei è maggiormente evidente nei soggetti di razza bianca grazie al concorso di altri agenti causali, tra cui alcune caratteristiche della cute e degli annessi (occhi e pelle chiari, capelli biondi, facilità all'eritema), a parte l'esposizione ai raggi solari per almeno 6 ore giornaliere.

In seguito Amonette, pur confermando la rarità degli epitelomi cutanei nella razza nera, ne descrive in questa un decorso molto più aggressivo. Questa ridotta incidenza dei tumori nella razza negra rispetto a quella bianca dipende, secondo Parrish, essenzialmente dalla presenza della melanina che filtra le radiazioni ultraviolette, ma, secondo Hanno, anche dal maggior spessore dello strato corneo presente nella razza nera.

Oltre a questi importanti rilievi di ordine epidemiologico e patogenetico, interessante appare il riscontro della multicentricità dei tumori cutanei che, nell'esperienza dei diversi Autori, viene espresso con valori discordanti (Tab. 3).

Shanoff (1967)	34,9	Harris (1976)	53,0
Scuderi (1979)	14,7	Porte (1980)	12,0
Piccolo (1980)	3,9	Micali (1988)	8,6

Tab. 3: valori percentuali della multicentricità dei ca. cutanei

In proposito, ricordiamo che il numero dei tumori che possono insorgere nello stesso soggetto nel tempo e talora simultaneamente è quanto mai vario, basta ricordare a titolo di esempio il caso riferito da Harris, il quale aveva asportato nello stesso individuo 150 tumori cutanei in quattro anni. Date queste premesse, non deve quindi sorprendere la prevalente localizzazione delle neoplasie cutanee nelle zone esposte ed in particolare in quelle dell'estremo cefalico. In questo distretto, che rappresenta poco meno del 10% della superficie corporea, si evidenzia l'80-90% di tutti i tumori cutanei; questo dato esprime un'incidenza di circa 100 volte superiore a quella degli altri distretti cutanei (Cerimele e Serri).

Levin di recente riferisce che circa il 60% dei basaliomi del distretto cervico-facciale interessa la zona mediana del volto; di questi il 30% colpisce la piramide nasale ed il rimanente le regioni limitrofe del volto.

Nell'ambito dei carcinomi del viso assume quindi rilevante importanza la localizzazione alla regione palpebrale, dotata, com'è noto, di peculiari caratteristiche anatomiche e funzionali e di particolari rapporti topografici con le strutture adiacenti, spesso coinvolte nell'evoluzione invasiva della neoplasia.

In un lavoro di revisione Macomber e Wang, prendendo in studio casistiche più ampie, riferiscono che i tumori delle palpebre hanno una frequenza varia dal 2,5 al 16,8% rispetto a tutte le altre sedi; in Australia Harris riporta un'incidenza del 22,8%, mentre in Italia Piccolo e Francesconi riportano rispettivamente il 13,49 ed il 15%.

In Sardegna dal 1979 al 1983 l'incidenza degli epitelomi è stata di circa 23 casi su 100.000 abitanti con 13.000 nuovi casi ogni anno.

In altre regioni l'incidenza è ancora maggiore (in provincia di Varese 26,5 casi su 100.000 abitanti).

Fra tutti i tumori cutanei, il carcinoma basocellulare è la neoplasia di più frequente riscontro; anche in Italia i dati più recenti lo confermano (Alto-bella), seppure con incidenze variabili intorno all'82,1%, seguiti dagli spinocellulari (20% circa).

La gran parte delle statistiche evidenzia la maggiore incidenza dei tumori in soggetti fra i 60 e i 70 anni, mentre non esistono differenze sostanziali nella distribuzione dei due sessi nelle varie fasce d'età.

Civatte ed Henriksson sottolineano che l'epitelioma basocellulare colpisce sempre più frequentemente soggetti giovani, persino sotto i 30 anni di età.

In questi casi, comunque, occorre indagare sulla possibile presenza della sindrome del nevo basocellulare attraverso l'indagine radiografica del cranio, onde evidenziare l'eventuale presenza di cisti delle ossa mascellari.

Bibliografia

1. Baade PD, Youl PH, Janda M, Whiteman DC, Del Mar CB, Aitken JF.:Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer: a study of primary care physicians in Queensland, Australia. *Arch Dermatol.*;144(11):1468-76, 2008.
 2. Crocetti E, Guzzinati S Paci E, Falcini F Zanetti R, Vercelli M Rashid Io, De Lisi V, Russo U, Vitarelli S, Ferretti S, Mangone L, Cesaraccio R, Tumino R, Pannozzo F. The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries). *Melanoma Res.*;18(3):230-4. 2008.
 3. Leiter U., Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.*;624:89-103. 2008.
 4. Papadopoulos O, Konofaos P, Chrisostomidis C, Champsas G, Frangoulis M, Karakitsos P, Stratigos A, Gogas H, Katsambas A, Kostakis A. Nonmelanoma skin tumors involving the craniofacial region: our 22 years of experience. *J Craniofac Surg.*;18(5):1021-33. 2007.
 5. Hoey SE, Devereux CE, Murray L, Catney D, Gavin A, Kumar S, Donnelly D, Dolan OM. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol.*;156(6):1301-7. 2007.
 6. Thomson MA, Suggett NR, Nightingale PG, Milford DV, Baumann U, Kelly DA, Moss C, Hill VA. Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol.*;156(1):45-50. 2007.
 7. Sułowicz J, Krzanowski M, Wojas-Pelc A. Risk factors and development of skin neoplasms in patients after kidney transplantation *Przegl Lek.*;62(7):698-702. 2005.
 8. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.*;154(3):498-504. 2006.
 9. Randem BG, Burstyn I, Langgård S, Svane O, Järholm B, Kauppinen T, Bergdahl IA, Johansen C, Hansen J, Partanen T, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P. Cancer incidence of Nordic asphalt workers. *Scand J Work Environ Health.*;30(5):35 2004.
 10. Feltkamp MC, Broer R, di Summa FM, Struijk L, van der Meijden E, Verlaan BP, Westendorp RG, ter Schegget J, Spaan WJ, Bouwes Bavinck JN. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res.* 15;63(10):2695-700. 2003.
 11. Troyanova P, Danon S, Ivanova T. Nonmelanoma skin cancers and risk of subsequent malignancies: a cancer registry-based study in Bulgaria. *Neoplasma.*;49(2):81-5. 2002.
 12. Håkansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology.* 12(5):552-7. 2001.
 13. Pennello G, Devesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*;9(3):291-7. 2000.
 14. Rafnsson V, Gunnarsdóttir H. Cancer incidence among seamen in Iceland. *Am J Ind Med.*; 27(2):187-93. 1995.
 15. La Vecchia C., De Carli A., Negri E.: Andamenti temporali nella mortalità per tumori. *The Practitioner* (ed. It.) 80, 123, 1985.
 16. Giovinazzo V.J., Rodriguez-Sains R.S.: Ophthalmologic oncology: Alopecia of the Eyelashes. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 10/3, 182, 1984.
-

17. De Carli A., La Vecchia C.: Cancer mortality in Italy 1955-1978. *Tumori* 70 (suppl.) 579, 1984.
 18. Costa A.: Morbilità e mortalità: i dati salienti dei registri oncologici italiani. Il polso, dicembre 1984.
 19. Micali G., Siragò P., Soma P.F., Sortino F.: Hauttmoren ini Hals-und Gesichtsbereich. *Zahnarztliche praxis* 8/35, 10, 1984.
 20. Micali G.: Considerazioni clinico-statistiche sull'epitelioma basocellulare. *Atti 67° Congr. Naz. SICO - Ed. La Garangola*, p. 181, 1983.
 21. Micali G.: Aggiornamenti in chirurgia plastica orbito-palpebrale. CIC ed., 1983.
 22. Dioguardi D., Carnimeo L. et al.: Valutazione statistica tra diagnosi clinica ed istopatologica nelle neoplasie epiteliali cutanee maligne. *Riv. Ital. Chir. Plast.* 14, 467, 1982.
 23. Scuderi N., Campus G.V., Fois G.M.: Studio statistico clinico ed epidemiologico sui tumori cutanei. *Riv. Ital. Chir. Plast.* 14, 473, 1982.
 24. Vandebussche F., Robbe M., Kriker M.: Esperienze e risultati su 800 epiteliomi del volto. *Med. Estetica* 5/2, 72, 1981.
 25. Henrikson C., Elo J. et al.: Basal cell carcinoma in children. *Scand. J. Plast. Surg.* 15, 157, 1981.
 26. Cerimele D., Serri F.: Sole e processi di invecchiamento cutaneo. *La Med. Estetica* 4/4, 138, 1980.
 27. Casson P.: Basal cell carcinoma. In: *Skin Tumors. Clinics in Plastic Surgery*. Saunder Co. 7/3, 1980.
 28. Parme E.R., Helwig E.B.: Metastatic basal cell carcinoma. A clinical pathologic study of seventeen cases. *Cancer* 46, 748, 1980.
 29. Levine H., Bailin P.L.: Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of high risk patients *Laryngoscope* 90, 955, 1980.
 30. Piccolo A., Giuliani V., Giuliani M.: Rilievi clinico-statistici e terapeutici sugli epiteliomi cutanei in provincia dell'Aquila nel quinquennio 1974-78. *Chron. Derni.* 11/1, 71, 1980.
 31. Koplin M., Zarem H.A.: Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behaviour and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesions *Plast. Reconstr. Surg.* 65, 656, 1980.
 32. Francesconi G., Grassi C. et al.: Considerazioni sul trattamento chirurgico degli epiteliomi palpebrali. *Riv. Ital. Chir. Plast.* 12, 141, 1980.
 33. Civatte J.: Diagnostic clinique des épithéliomas basocellulaire de la face. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 81/2, 74, 1980.
 34. Micolò I.T., Gomez A.R.: Tumores de la piel in areas criticas de la cara. *Chir. Plast. Ibero-Latinoamer.* 5, 198, 1979.
 35. Borroni G., Scuderi N., Muzzetto P., Mugli F., Rab-biosi G.: Epitelioma basocellulare: considerazioni statistiche su 142 casi. *Studi Sassaresi* 57, 1, 1979.
 36. Porte A., Molle B., Zumer R., Mayer G., Baux S.: Resultates du traitement de 250 épithéliomas cutanés. *Arni. Chir. Plast.* 24/3, 253, 1979.
 37. Cislaghi C., De Carli A., Morosini P., Puntoni R.: Atlante della mortalità dei tumori in Italia: triennio 1970-72. *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori*, 1978.
 38. Ceilley R.I., Anderson R.I.: Microscopically controlled excision of malignant neoplasm on and around eyelids followed by immediate surgical reconstruction. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 4/1, 55, 1978.
 39. Mora R.G., Robins P.: Basal cell carcinoma on the center of the face: the special diagnostic, prognostic and therapeutic consideration. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 4, 315, 1978.
-
-

40. Macomber B.W., Wang M.K.H.: Total reconstruction of upper and lower eyelids in the treatment of cancer. *Clin. in Plast. Surg.* 5/4, 1978.
 41. Bureau H., Magalon G. et al.: Epitheliomas des paupières. Analyse d'une statistique. Notre expérience a propos de 75 cas. *Ann. Chir. Plast.* 23/4, 197, 1978.
 42. Prodi G.: *La biologia dei tumori*. Ambrosiana ed., Milano, 1977.
 43. Paterno L.: Il sole come fonte di energia. *Atti. Conv. Energia Solare - Catania*, 1977.
 44. Collin J.R.O.: Basal cell carcinoma in the eyelid region. *Brit. J. Ophthal.* 60/12, 806, 1976.
 45. Amonette R.A., Kaplan R.J.: Squamous cell and basal cell carcinomas in black patients. *J. Dermatol. Surg.* 2, 158, 1976.
 46. Harris T.J.: Skin cancer in sunny Queensland. *Brit. J. Plast. Surg.* 29, 61, 1976.
 47. Lederman S.: Radiation treatment of cancer of eyelids. *Brit. J. Ophthal.* 82, 371, 1976.
 48. Henkind P., Friedman A.: Cancer of the lids and ocular adnexa. In: *Cancer of the skin*. Saunders Co, 1345, 1976.
 49. Andrade P., Gumpert S.L., Popkin G.L., Rees T.D.: *Cancer of the skin*. W. Saunders ed., Philadelphia, 1976.
 50. Peeled I., Shohat B. et al.: Excision of epithelial tumors: CO2 laser versus conventional methods. *Cancer Lett.* 2, 21, 1976.
 51. Older J.J., Quickert M.H. et al.: Surgical removal of basal cell carcinoma of the eyelids utilizing frozen section control. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Oto-laryng.* 79, 658, 1975.
 52. Holmstrom H., Bartholdson L., Johanson B.: Surgical treatment of eyelid cancer with special reference to tarso-conjunctival flaps. *Scand. J. Plast. Surg.* 9, 107, 1975.
 53. Sahuquillo A.M.: Épithéliomas de los párpados: su tratamiento quirúrgico. *Anales de la Universidad Hispalense*, 21, 1975.
 54. Rosselli D.: Cancer cutaneo-nasal orbito-palpebral. *Chir. Plast. Ibero-Latinoamer.* 1/2, 5, 1975.
 55. Altobella L., Bonfitto R.M., Fenizi G.: In tema di epitelomi cutanei: studio statistico e clinico-terapeutico su 638 casi. *Chron. Derni.* 6, 841, 1975.
 56. Severini A.: I tumori epiteliali cutanei. In: *Oncologia Clinica*. Ambrosiana ed., Milano, 1973.
 57. Payne J.W., Duke J.R., Butner R., Eifrig D.E.: Basal cell carcinoma of the eyelids. A long term follow-up study. *Arch. Ophthalmol.* 81, 553, 1969.
 58. Shanoff L.B., Spira M., Hardy S.B.: Basal Cell Carcinoma: A statistical Approach to Rational Management. *Plast. Reconstr. Surg.* 39/6, 619, 1967.
 59. Leventhal H.H., Messer R.J.: Malignant tumors of the eyelids. *Am. J. Surg.* 124, 522, 1972.
 60. Conway H., Hugo N.E., Tucenko J.T.: *Surgery of tumors of the skin*. 2nd Ed, Springfield, Thomas, 1966.
 61. Gellin A.G., Kopf A.W., Garfmkel L.: Basal Cell Epithelioma. *Arch. Derni.* 91, 38, 1965.
 62. Belisario J.C.: Skin cancer in Australia. *Jap. J. Dermatol.* 72, 731, 1962.
 63. Traub M.: Diagnosis and treatment of carcinoma of the eyelids. *J. Am. Med. Ass.* 154, 9, 1954.
-
-

ONCOGENESI E BIOLOGIA MOLECOLARE

M.T. MANCUSO, D. TIRINDELLI DANESI

I carcinomi a cellule basali e squamose sono tumori cutanei non melanoma (TCNM), la cui incidenza nella popolazione mondiale è in continuo aumento. L'esposizione cronica ai raggi solari è considerato il principale fattore di rischio responsabile dell'insorgenza di queste due categorie tumorali. Sebbene le basi genetiche che governano lo sviluppo dei TCNM siano solo parzialmente conosciute, alterazioni nella funzione di specifici geni che controllano la sopravvivenza e la proliferazione cellulare sono state identificate in questi tumori e rappresentano un importante punto di partenza verso lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

1. IL CARCINOMA A CELLULE BASALI

Il carcinoma a cellule basali o basalioma è un tumore maligno di origine epiteliale considerato tra i più comuni tumori umani. La sua incidenza è aumentata notevolmente negli ultimi dieci anni e si stima che circa un terzo della popolazione di origine europea sia destinato a sviluppare un basalioma nel corso della propria vita (Epstein EH, 2008). Si presenta macroscopicamente come una papula di dimensioni molto variabili, di aspetto irregolare e con margini mal delimitati, che si accresce molto lentamente e diffonde radialmente nel tessuto epidermico causando una significativa distruzione del tessuto; ha, inoltre, un decorso cronico e spesso recidiva in seguito ad asportazione chirurgica. Nonostante ciò, possiede una ridotta capacità invasiva ed evolve in metastasi solamente in casi eccezionali (Miller SJ, 1991).

Questo tumore, tipico dell'età tardiva, compare con maggiore prevalenza negli uomini rispetto alle donne e insorge nelle aree cutanee maggiormente fotoesposte quali il viso, la nuca, il tronco ed il dorso delle mani di soggetti con fototipo chiaro, mentre non vengono mai interessati altri distretti come, ad esempio, le superfici plantari. Ciò indica che i raggi ultravioletti (in particolare gli UVB, $\lambda=280-320\text{nm}$) sono il più comune fattore di rischio associato allo sviluppo del basalioma (Rass K *et al.*, 2008; Situm M *et al.*, 2008). Altri fattori di rischio sono stati individuati nell'esposizione alle radiazioni ionizzanti e all'arsenico (Karagas MR *et al.*, 1996; Karagas MR *et al.*, 2001). Istologicamente il basalioma è costituito da cellule con scarso citoplasma, organizzate in cordoni ramificati di cellule fortemente adese tra loro, che

mostrano una caratteristica disposizione a palizzata e ricordano fortemente lo strato basale dell'epidermide da cui hanno presumibilmente origine (Jih DM *et al.*, 1999). La morfologia del basalioma è comunque molto eterogenea a causa del differenziamento a cui va incontro il tumore durante il processo di cheratinizzazione o di formazione del follicolo pilifero e una forte correlazione con il compartimento staminale di questo distretto e l'origine del basalioma è stata, recentemente, evidenziata (Mancuso M *et al.*, 2006).

1.1 Genetica molecolare

Anche se la maggior parte dei basaliomi è di origine sporadica, circa lo 0,5% di questi tumori è attribuibile alla Sindrome del Carcinoma Nevoide a Cellule Basali o sindrome di Gorlin, una rara malattia autosomica dominante dovuta ad una mutazione germinale in eterozigosi a carico del gene *Patched1* (*Ptch1*) (Hahn H *et al.*, 1996; Johnson RL *et al.*, 1996). Pazienti affetti da tale patologia, oltre a manifestare numerosi problemi clinici legati ad alterazioni dello sviluppo (crescita eccessiva del corpo, cisti, malformazioni dentali, palatoschisi, malformazioni scheletriche), mostrano una forte predisposizione allo sviluppo di numeri elevati di basaliomi prevalentemente nelle aree della pelle irraggiate in seguito a radioterapia per altre forme tumorali (Gorlin RJ, 1995).

Il gene *Ptch1* codifica per una proteina transmembrana che agisce come antagonista della via di segnale di Sonic Hedgehog (Shh) che in *Drosophila melanogaster*, organismo in cui è stata inizialmente identificata, controlla lo schema di segmentazione degli embrioni (Nusslein-Vohlard C *et al.*, 1980). Nei vertebrati ha un ruolo analogo ed è fondamentale nella regolazione dell'organogenesi, per esempio, nel differenziamento delle dita e degli arti e nell'organizzazione del sistema nervoso (Jia J *et al.*, 2006).

Il gene *Ptch1* è stato definito come il *gatekeeper* o sentinella del basalioma (Sidransky D, 1996); l'inattivazione di entrambi gli alleli di *Ptch1* è, infatti, una condizione molto comune sia nei BCC sporadici che in quelli di origine familiare e costituisce un evento precoce nello sviluppo del basalioma (Galiani MR *et al.*, 1997).

1.1.1 La via di segnale di Sonic Hedgehog

Sonic hedgehog trova sulla membrana cellulare il suo complesso recettoriale costituito dalle proteine Ptch1 e Smoothened (Smo). Ptch1 è una glicoproteina di 1500 aminoacidi con 12 domini transmembrana e due larghi loops extracellulari che costituiscono il sito di legame specifico per Shh. Smo è una proteina transmembrana di 115 kDa con struttura omologa a quella dei recettori accoppiati alle proteine G. In assenza di Shh, Ptch1 ha la funzione di silenziare la via di trasduzione del segnale sopprimendo l'attività di Smo. Nel modello classico, Smo risulta associata a Ptch1 sulla superficie della membrana plasmatica e la sua inibizione trattiene nel citoplasma i fattori di trascrizione Gli attraverso il loro legame ad un complesso proteico asso-

ciato ai microtubuli comprendente le proteine Fused (Fu) e Suppressor of Fused (Sufu) (Ingham PW *et al.*, 2001). Il modello attuale prevede, invece, la localizzazione di Smo in vescicole intracellulari, il cui contatto con la superficie cellulare viene inibito da Ptch1 in assenza di ligando attraverso la distribuzione di piccole molecole regolatrici endogene. A seguito del legame di Shh, si verifica l'internalizzazione di Ptch1 e la traslocazione di Smo ad una struttura specializzata della membrana cellulare, il ciglio primario, una estroflessione immobile tipica delle cellule eucariotiche che funziona come un sensore capace di trasmettere vari tipi di informazione dall'ambiente extracellulare (Corbit KC *et al.*, 2005; Rohatgi R *et al.*, 2007).

In entrambi i modelli, la liberazione di Smo dall'effetto inibitorio culmina nella traslocazione dei fattori Gli nel nucleo dove, legandosi al DNA, avviano la trascrizione dei geni bersaglio di Shh (Fig. 1). Tra questi, oltre a *Wnt*, *Tgf- β* , *Ptch1* e *Gli1*, vi sono geni coinvolti nel controllo della proliferazione cellulare (*ciclina D*, *ciclina E*, *N-Myc* ed *Egf*) e dell'angiogenesi (*PDGF* e *VEGF*) mediante cui la via di segnale di Shh esplica la sua funzione oncogenica (Ingham PW *et al.*, 2001; Corbit KC *et al.*, 2005; Rohatgi R *et al.*, 2007).

Al termine dello sviluppo embrionale, la via di segnale di Shh viene silenziata nella maggior parte dei tessuti, ma rimane attiva in alcuni distretti, come quello delle cellule staminali adulte del cervello e della pelle. In particolare nella pelle Shh viene considerato un interruttore biologico in grado di indurre il follicolo pilifero quiescente ad entrare in una nuova fase di attiva crescita (Sato N *et al.*, 1999). L'espressione della proteina Shh nel distretto cutaneo è finemente regolata spazialmente e temporalmente (Morgan BA *et al.*, 1998; Oro AE *et al.*, 2003); risulta, infatti, circoscritta alle cellule della porzione distale del follicolo in crescita ed è stata riscontrata esclusivamente durante la fase anagena (Gat U *et al.*, 1998).

Quando si verificano mutazioni a carico del gene *Ptch1*, si determina una attivazione costitutiva della via di segnale di Shh che risulta in un accumulo intracellulare della proteina Ptch1 stessa. La deregolazione che ne consegue è strettamente correlata all'insorgenza del basalioma.

1.1.2 Interazioni con altre vie di segnale e suscettibilità individuale

Nonostante *Ptch1* abbia un ruolo cruciale, molti altri geni possono essere coinvolti nella genesi del basalioma, tra cui *Smo* e *Gli*, e naturalmente *p53* (Reifenberger J *et al.*, 2005; Lindstrom E *et al.*, 2006). Le mutazioni a carico di *Ptch1* e *p53* nei basaliomi che originano sporadicamente e, in particolare, nei pazienti affetti da *xeroderma pigmentosum* – una sindrome recessiva associata con un difetto nella riparazione per excisione di nucleotidi (NER) – sono riconducibili al danno genetico indotto dall'esposizione alle radiazioni UV, suggerendo che il riparo di questo tipo di danno al DNA normalmente riduce il rischio di contrarre basalioma (Bodak N *et al.*, 1999; Daya-Grosjean L *et al.*, 2000). Ne consegue che una delle possibili cause dell'aumentata incidenza di BCC in soggetti anziani è riconducibile

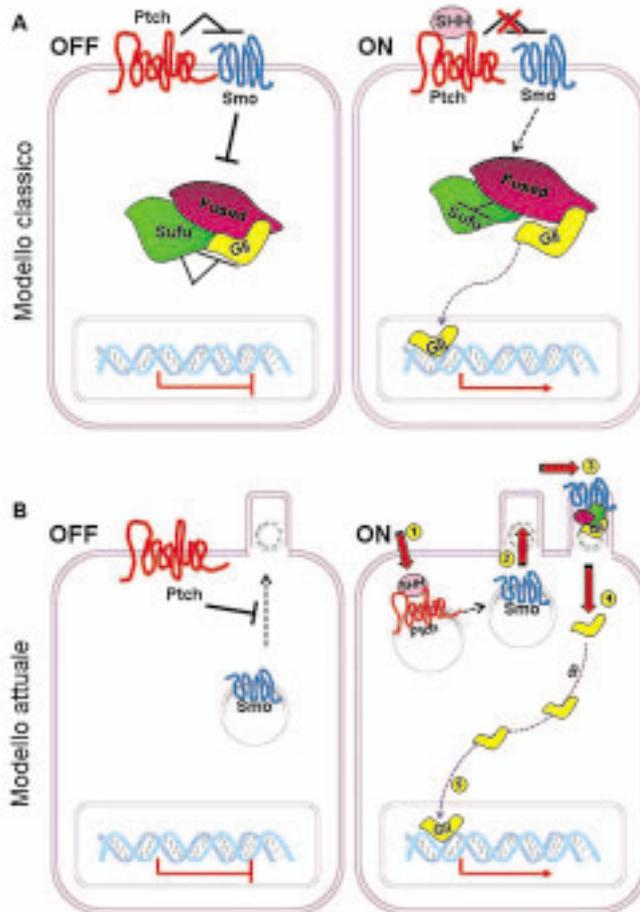


Fig. 1: La via di segnale di Sonic hedgehog:

- A) Secondo il modello classico, la via di segnale viene attivata attraverso il legame di Shh al recettore di transmembrana Ptch1, il quale, in assenza di ligando, sopprime l'attività di una glicoproteina strutturalmente omologa ai recettori accoppiati a proteine G chiamata Smoothened (Smo). Questo segnale negativo viene trasmesso ad un complesso proteico citoplasmatico legato ai microtubuli e costituito dalle proteine Fused (Fu), Suppressor of Fused (Sufu). Tale complesso lega il fattore di trascrizione Gli, il quale, in assenza di ligando, è trattenuto nel citoplasma. Quando Shh si lega a Ptch1, Smo è liberato dall'effetto inibitorio che culmina nel rilascio di Gli dal complesso proteico. Una volta rilasciato, Gli trasloca nel nucleo, si lega al DNA e attiva la trascrizione dei geni bersaglio.
- B) Secondo il modello attuale, il legame di Shh causa l'internalizzazione di Ptch1 dalla membrana plasmatica a vescicola intracellulare (1) con conseguente attivazione di Smo che trasloca nel ciglio primario (2). In questa estroflessione immobile avviene l'interazione dei componenti della via di segnale di Shh (3), il conseguente rilascio di Gli (4) e la successiva trascrizione dei geni bersaglio (5).

alla scarsa efficienza dei meccanismi di riparo del DNA durante l'invecchiamento (Moriwaki S *et al.*, 1996). L'inattivazione dell'enzima nucleare multifunzionale poli-(ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1) – che viene attivato dalle rotture del DNA e interviene facilitandone il riparo–accelera fortemente lo sviluppo di basaliomi in un modello murino eterozigote per il gene *Ptch1*, probabilmente a causa del mancato ruolo di PARP-1 come inibitore della ricombinazione omologa (Tanori M *et al.*, 2008).

L'associazione tra il rischio di contrarre basalioma e l'esistenza di polimorfismi a carico dei geni del riparo è oggetto di numerosi studi; la sostituzione T241M in XRCC3 è il polimorfismo maggiormente indagato e sembra essere fortemente collegato ad un ridotto rischio di insorgenza tumorale (Han J *et al.*, 2004; Thirumaran RK *et al.*, 2006). Al contrario, il polimorfismo del codone 72 di p53 sembra favorire lo sviluppo di BCC (Han J *et al.*, 2006; Stefanaki I *et al.*, 2007). Un comune polimorfismo del codone 1315 di *Ptch1*, responsabile del genotipo codificante Pro/Pro è, invece, associato allo sviluppo di basaliomi che compaiono più precocemente e con un decorso più aggressivo (Asplund A *et al.*, 2005).

Altri geni in grado di modificare la suscettibilità a sviluppare tumori della pelle sono i geni che controllano la pigmentazione cutanea, tra cui quello per il recettore della melanocortina 1 (*Mcr1*), un gene altamente polimorfico nella popolazione umana. La variante non funzionale di *Mcr1*, producendo feomelanina, è responsabile del fenotipo capelli rossi; i soggetti con capelli rossi, pelle sottile e molte lentiggini risultano essere più suscettibili all'insorgenza di melanomi e basaliomi e, inoltre, tale rischio è dipendente dal dosaggio genico, cioè è più alto per i soggetti con varianti in entrambi gli alleli di *Mcr1* rispetto a quelli caratterizzati da una singola variante allelica (Han J *et al.*, 2006; Liboutet M *et al.*, 2006).

2. IL CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE

Il carcinoma a cellule squamose è il secondo tipo di tumore più comune della pelle dopo il basalioma. Ogni anno vengono diagnosticati negli Stati Uniti più di 250.000 nuovi casi.

Può manifestarsi in tutto il corpo ma si verifica più comunemente in corrispondenza delle aree maggiormente fotoesposte come viso, collo ed arti. La prolungata esposizione ai raggi solari è considerata, infatti, la causa ambientale determinante per lo sviluppo di questo tumore, la cui incidenza aumenta linearmente in funzione delle ore di esposizione al sole (Rosso S *et al.*, 1996) ed è fortemente ridotta dal corretto utilizzo di schermi protettivi solari (van der Pols JC *et al.*, 2006). L'immunosoppressione indotta nei pazienti trapiantati aumenta di 65-250 volte il rischio di contrarre questo tumore che si sviluppa in questi soggetti in forma multipla e maggiormente aggressiva e, inoltre, in un lasso di tempo estremamente breve dall'inizio del trattamento immunosoppressivo. Questo

permette di ipotizzare che un numero molto elevato di lesioni preneoplastiche quiescenti di carcinoma a cellule squamose sono presenti nella popolazione generale, ma il loro decorso è ben controllato dal sistema immunitario (Boukamp P, 2005).

Macroscopicamente il carcinoma squamoso si presenta sottoforma di noduli ruvidi e squamosi, infiammati alla base e con tendenza ad ulcerarsi. Hanno margini irregolari e asimmetrici e dimensioni molto variabili. All'osservazione microscopica questi noduli cancerosi risultano costituiti da strati concentrici di cellule squamose di dimensioni e forme irregolari, caratterizzate dalla presenza di un citoplasma abbondante e ricco di vacuoli e dalla presenza di strutture mitotiche; al centro di queste strutture si evidenziano spesso lamine concentriche di cheratina.

Il carcinoma a cellule squamose generalmente origina da lesioni preneoplastiche come la cheratosi attinica, una displasia focale dei cheratinociti dell'epidermide, e il carcinoma *in situ* o malattia di Bowen; più raramente può svilupparsi in aree della cute iperplasiche o ulcerate. Rimane confinato nel tessuto epidermico per un certo periodo di tempo, trascorso il quale penetra nei tessuti sottostanti e può diffondere per via linfatica dando luogo alla formazione di metastasi.

2.1 Genetica molecolare

Nella patogenesi del carcinoma a cellule squamose sono implicate numerose lesioni genetiche (Boukamp P, 2005; Pons M *et al.*, 2006). L'aberrazione meglio studiata è la mutazione del gene soppressore tumorale *p53* che caratterizza il 60% dei tumori, raggiungendo incidenze elevatissime (circa il 90%) in quelli derivanti da pazienti affetti da *xeroderma pigmentosum*. Le mutazioni a carico di *p53* sono principalmente transizioni C→T e CC→TT, chiaramente associabili all'esposizione ai raggi UV, che interessano in particolar modo il codone 278 (Giglia-Mari G *et al.*, 2003). L'abrogazione funzionale di *p53* mediante degradazione proteosomica può essere causata, inoltre, dall'azione di virus oncogeni come il papilloma virus (HPV) in pazienti sia immunocompetenti che immunosoppressi (Pfister H, 2003).

La progressione da lesione preneoplastica a tumore pienamente conclamato è fortemente correlata a delezioni a carico di *CDKN2A*, un gene che codifica per la proteina p16, un inibitore del ciclo cellulare. Il meccanismo predominante che porta all'inattivazione funzionale di p16 nei carcinomi a cellule squamose sporadici è la metilazione del promotore di tale gene (Brown VL *et al.*, 2004).

Un altro gene la cui mutazione è comunemente associata ad esposizione ai raggi UV, ma il cui ruolo nella patogenesi dell'SCC è ampiamente dibattuto, è l'oncogene *ras*.

Dei tre geni appartenenti a questa famiglia, *Harvey-(Ha)*, *Kirsten-(Ki)* e *N-ras*, *Ha-ras* predomina nella popolazione generale (10-20%) con mutazioni prevalentemente a carico dei codoni 12, 13 e 61 (Spencer JM *et al.*,

1995). Una maggiore frequenza di mutazioni, prevalentemente a carico di *N-ras*, caratterizza i tumori provenienti da pazienti affetti da *xeroderma pigmentosum* (Daya-Grosjean L *et al.*, 1993).

Il ruolo di *ras* nello sviluppo del carcinoma a cellule squamose è stato ben stabilito mediante un protocollo sperimentale di cancerogenesi chimica a due stadi in animali da laboratorio, che consiste in una singola applicazione cutanea di un agente mutageno, seguita da ripetute applicazioni di un promotore tumorale. La natura dell'agente scelto come iniziatore determina il tipo di mutazione che insorge nel proto-oncogene *ras*. Più comunemente viene utilizzato il 7,12-dimetilbenzantracene (DMBA) seguito dal promotore 12-*O*-tetradecanoil-forbolo-13-acetato (TPA). Nel 90% delle lesioni, sia benigne che maligne, indotte mediante l'utilizzo di questo protocollo, è stata dimostrata una specifica mutazione puntiforme in corrispondenza del secondo nucleotide del codone 61 del gene *Ha-ras*. In particolare si determina una transversione A→T che provoca la sostituzione della glutammina con la leucina nella proteina *ras* (Quintanilla M *et al.*, 1986; Pazzaglia S *et al.*, 2001).

Nonostante l'alta similarità fenotipica tra i carcinomi a cellule squamose ottenuti sperimentalmente e la loro controparte umana, quanto i risultati molecolari ottenuti dalla cancerogenesi cutanea *ras*-dipendente siano estrapolabili all'uomo è ancora argomento di discussione.

3. MODELLI MURINI DI CANCEROGENESI CUTANEA

I modelli animali rappresentano un importante strumento per lo studio dei meccanismi coinvolti nella cancerogenesi umana; esiste infatti un alto grado di similarità tra i processi di sviluppo neoplastico nel topo e nell'uomo. Sebbene i topi siano piccoli animali con un alto tasso metabolico ed una breve durata di vita, essi sviluppano tumori negli stessi tessuti e nella maggior parte dei casi con una notevole somiglianza istopatologica a quelli osservati nell'uomo. Il meccanismo di controllo della proliferazione in molti tessuti è identico a quello umano, e lo spettro di eventi genetici coinvolti nella cancerogenesi è, con poche eccezioni, sorprendentemente conservato nel topo rispetto all'uomo. Sono commercialmente disponibili numerosi modelli murini ben caratterizzati costituiti da ceppi puri che, casualmente o per allevamento selettivo, mostrano suscettibilità o resistenza allo sviluppo di tumori spontanei o indotti da vari agenti. Infine, la creazione di modelli murini ingegnerizzati ha permesso lo studio delle funzioni genetiche *in vivo*. Tramite la manipolazione del patrimonio genetico del topo è possibile creare degli animali geneticamente predisposti all'insorgenza di particolari tipi di tumori alterando l'espressione di alcuni geni positivamente o negativamente.

Per quanto riguarda la cancerogenesi cutanea, grazie alla facilità e rapidità di induzione nel topo di papillomi e carcinomi a cellule squamose da

parte di diversi agenti, linee murine altamente suscettibili allo sviluppo di tali tumori sono state ottenute mediante allevamento selettivo; tra queste, le linee *outbred* SENCAR (Hennings H *et al.*, 1997) e Car-S (Bangrazi C *et al.*, 1990) sono state estremamente utili per lo studio dei meccanismi genetici che controllano l'insorgenza di questo tumore.

Il basalioma rappresenta un tumore molto più complesso da studiare sperimentalmente rispetto al carcinoma squamoso, data la refrattarietà del topo all'induzione sia da agenti chimici che da radiazioni ionizzanti o ultraviolette. Lo studio dei meccanismi molecolari responsabili dello sviluppo del basalioma è stato possibile grazie alla creazione di numerosi modelli murini transgenici caratterizzati da alterazioni nei geni coinvolti nella via di segnale di Shh. Tra questi, topi che sovraesprimono Shh (Oro AE *et al.*, 1997), Gli1 e Gli2 (Nilsson M *et al.*, 2000; Grachtchouk M *et al.*, 2000) e Smo (Xie J *et al.*, 1998) sviluppano carcinoma a cellule basali spontaneamente. Altri, invece, mostrano una marcata predisposizione allo sviluppo di questo tumore in seguito ad esposizione a radiazioni ionizzanti o raggi UV (Aszterbaum M *et al.*, 1999; Mancuso M *et al.*, 2004). Questi ultimi sono i modelli knockout $Ptch1^{neo12/+}$ e $Ptch1^{neo67/+}$ prodotti indipendentemente mediante delezione di esoni diversi del gene *Ptch1* (Goodrich LV *et al.*, 1997; Hahn H *et al.*, 1998).

I laboratori biologici dell'ENEA hanno una forte tradizione nel campo della ricerca sulla cancerogenesi cutanea indotta da agenti fisici e chimici mediante l'utilizzo di modelli murini di suscettibilità all'insorgenza di tumori cutanei non melanoma. Ne sono un esempio i topi *knockout* per il gene Patched ($Ptch1^{neo6-7/+}$) – in cui è possibile indurre il basalioma mediante esposizione a raggi X – e i topi Car-S – suscettibili all'induzione del carcinoma a cellule squamose sia mediante gli agenti utilizzati per la loro selezione (DMBA/TPA), sia mediante iniziatori e promotori chimicamente non correlati (Saran A *et al.*, 1999; Pazzaglia S *et al.*, 2002; Mancuso M *et al.*, 2004). L'utilizzo di questi modelli murini ha permesso di stabilire l'esistenza di finestre di suscettibilità e di individuare fattori biologici che influenzano la cancerogenesi cutanea (Fig. 2).

Per lungo tempo è stato ritenuto che il basalioma origini *de novo* (Boukamp P, 2005); l'utilizzo dei topi $Ptch1^{neo6-7/+}$ è risultato estremamente utile per stabilire che il processo di tumorigenesi nel basalioma avviene attraverso un meccanismo a più stadi, in cui una prima alterazione della via di segnale di Shh, rappresentata dall'aploinsufficienza di *Ptch1*, determina lo sviluppo di lesioni precoci. Solo un danno genetico diretto indotto dalle radiazioni su un gene critico come *p53* determina la progressione di queste lesioni a tumori nodulari. L'ultimo stadio necessario alla progressione a basalioma infiltrativo è strettamente correlato alla perdita completa della funzione di *Ptch1*, probabilmente dovuta all'instabilità genomica associata all'alterazione della funzione di *p53* nelle lesioni nodulari (Mancuso M *et al.*, 2004).

Una importante osservazione emersa dagli studi sperimentali effettuati utilizzando i topi $Ptch1^{neo6-7/+}$ e Car-S è la variazione di incidenza tumorale

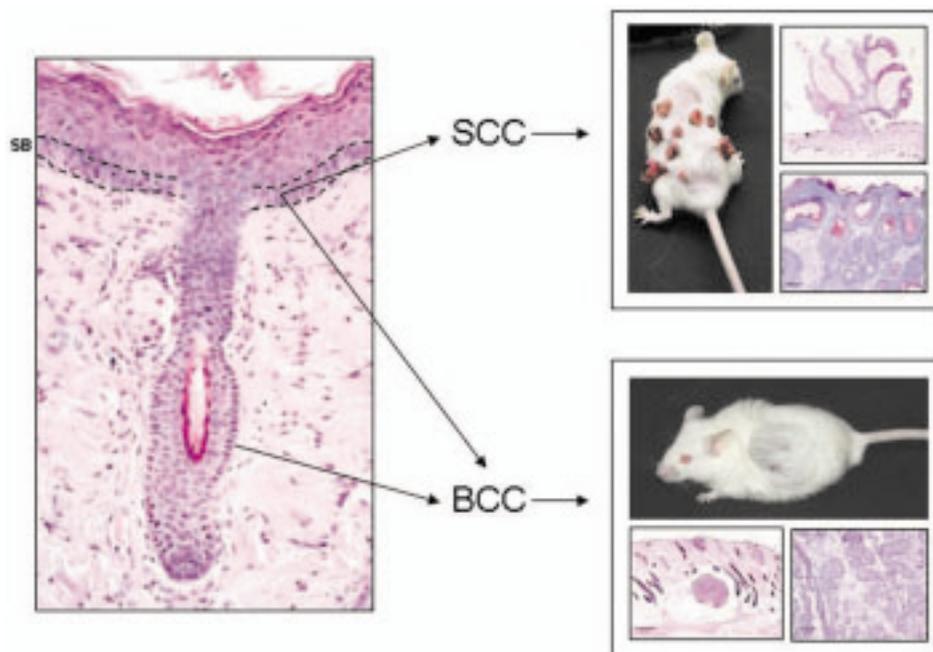


Figura 2: Modelli murini di cancerogenesi cutanea.

Il basalioma (BCC) può essere indotto sperimentalmente in topi eterozigoti per il gene *Ptch1* dopo esposizione a radiazioni ionizzanti secondo un meccanismo a più stadi che comporta la progressione di lesioni preneoplastiche confinate nel derma a tumore pienamente conclamato. Questo tumore origina dalle cellule staminali del compartimento epidermico della pelle che risiedono in due diverse localizzazioni: in una regione specializzata del follicolo pilifero e nello strato basale (SB) dell'epitelio interfollicolare. Il carcinoma a cellule squamose (SCC), che origina esclusivamente dal compartimento staminale dello strato basale dell'epidermide, può essere indotto sperimentalmente in topi Car-S dopo l'applicazione di un protocollo di cancerogenesi chimica a due stadi. Le lesioni benigne sono macroscopicamente riconoscibili come escrescenze cutanee di dimensioni variabili che in sezione istologica mostrano la tipica struttura a cavolfiore. La progressione a carcinoma è accompagnata da infiltrazione nel derma e dalla formazione delle tipiche perle cornee.

in funzione dello stadio del ciclo del pelo al momento dell'esposizione agli agenti iniziatori; la maggiore suscettibilità allo sviluppo di TCNM negli animali trattati durante lo stadio di massima crescita del follicolo pilifero (fase anagena) suggerisce una forte correlazione con lo stato proliferativo delle cellule staminali del compartimento follicolare e interfollicolare dell'epidermide, che in questa fase raggiungono la loro massima attivazione (Mancuso M *et al.*, 2006) (Fig. 2).

L'appartenenza al genere maschile rappresenta un noto fattore di rischio (Staples MP *et al.*, 2006; Hayes RC *et al.*, 2007). Così come nell'uomo, i TCNM compaiono prevalentemente nei topi maschi dei due modelli murini di cancerogenesi cutanea. Molto recentemente è stato dimostrato che

l'abbattimento degli estrogeni endogeni mediante ovariectomia influenza profondamente la naturale resistenza delle femmine a sviluppare TCNM, suggerendo che gli estrogeni giocano un ruolo chiave nel controllare lo sviluppo di questi tumori (Mancuso M *et al.*, 2009).

L'identificazione della via di segnale di Shh come causa principale di insorgenza di basalioma ha, recentemente, indirizzato la ricerca verso lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche a bersaglio molecolare da utilizzare in alternativa o come terapia coadiuvante della chirurgia tradizionale. Il primo inibitore di Shh testato per la cura del basalioma è la ciclopamina, un alcoloide steroideo estratto e purificato dalla pianta sorgente *Veratrum californicum*. La somministrazione per via orale a regime sub-cronico (9 settimane) di ciclopamina a topi Ptch1^{neo6-7/+} irraggiati riduce fortemente lo sviluppo di basalioma, con un meccanismo riconducibile all'inibizione della proliferazione cellulare esercitata dal farmaco sulle lesioni preneoplastiche (Mancuso M *et al.*, dati non pubblicati) (Figura 3). La ciclopamina è, comunque, un potente teratogeno; di conseguenza, le industrie farmaceutiche stanno concentrando la loro attenzione sullo sviluppo di derivati della ciclopamina con un migliore potenziale farmacologico e inibitorio.

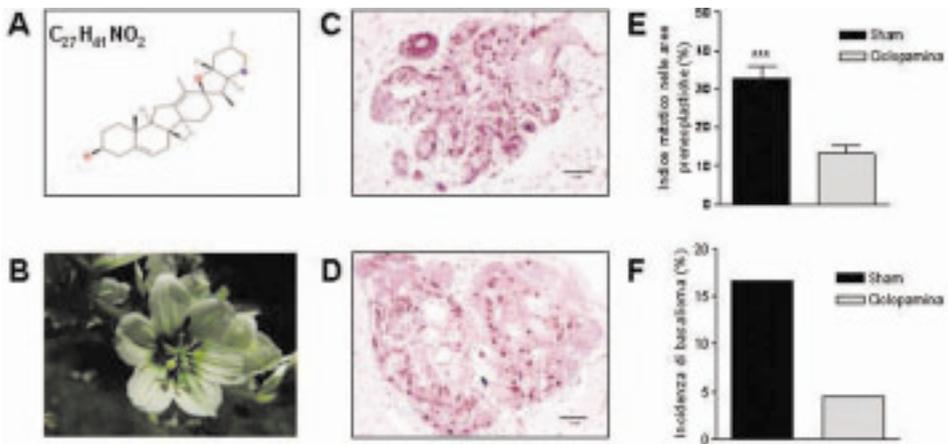


Figura 3: Terapia farmacologia del basalioma a bersaglio molecolare.

La ciclopamina è un alcoloide steroideo (A) estratto e purificato dalla pianta *Veratrum californicum* (B). (C-E) L'effetto esercitato dal farmaco comporta una differenza statisticamente significativa (***) = $P < 0.0001$) nell'indice di proliferazione cellulare delle lesioni preneoplastiche di topi eterozigoti per il gene Ptch1 dopo esposizione a radiazioni ionizzanti (D,E) rispetto al gruppo di controllo (Sham; C,E) riducendo di circa 4 volte l'incidenza di basalioma conclamato (F).

4. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La genetica molecolare e, soprattutto, l'utilizzo di modelli murini di cancerogenesi cutanea, hanno fortemente contribuito ad ampliare le conoscenze relative alla patogenesi dei tumori cutanei non melanoma. L'identificazione della via di segnale di Shh come causa principale di insorgenza di basalioma ha, per esempio, indirizzato la ricerca verso lo sviluppo di nuove terapie a bersaglio molecolare in alternativa o come adiuvanti alla terapia chirurgica. Tali interventi farmacologici prevedono l'impiego di piccole molecole sintetiche dirette contro componenti della via di segnale mutata, ma anche di anticorpi bloccanti o di altri frammenti solubili recettoriali diretti contro i ligandi. Comunque, ulteriori studi sono necessari per lo sviluppo clinico delle diverse molecole inibitrici, anche in considerazione del fatto che alcune vie di segnale, come quella di Shh, potrebbero essere coinvolte nella regolazione delle cellule staminali in diversi tessuti, e quindi nella rigenerazione e nella riparazione tissutale.

Molto rimane ancora da chiarire per quanto riguarda il carcinoma a cellule squamose, un tumore caratterizzato da una complessità cariotipica e da una eterogeneità citogenetica molto variegata. Sebbene il ruolo di diversi oncogeni e oncosoppressori tumorali sia stato identificato, l'esatto meccanismo genetico che causa questo tumore è ancora oggetto di dibattito. Recenti evidenze sperimentali indicano come possibile causa di carcinoma squamoso anche l'esposizione a raggi UVA; sarebbe, quindi, necessario investigare il ruolo dello stress ossidativo generato da questo tipo di esposizione come possibile fattore responsabile di così tanti cambiamenti cromosomici, ad esempio tramite l'induzione di instabilità genomica. Questo indica la necessità di una educazione pubblica e di un'aumentata vigilanza riguardo ai possibili effetti dannosi di una sovraesposizione ai raggi UV.

Bibliografia

1. Asplund A *et al.* PTCH codon 1315 polymorphism and risk for non-melanoma skin cancer *Br. J. Dermatol.* 152:868-873, 2005.
 2. Aszterbaum M *et al.* Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat. Med.* 5:1285-1291, 1999.
 3. Bangrazi C *et al.* Bidirectional selective breeding of susceptible and resistant lines of mice to two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 11:1711-1719, 1990.
 4. Bodak N *et al.* High levels of patched gene mutations in basal-cell carcinomas from patients with xeroderma pigmentosum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:5117-5122, 1999.
 5. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis*, 26:1657-1667, 2005.
 6. Brown VL *et al.* p16NK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinomas, *J. Invest. Dermatol.* 122:1284-1292, 2004.
 7. Corbit KC *et al.* Vertebrate Smoothed functions at the primary cilium. *Nature* 437:1018-1021, 2005.
 8. Daya-Grosjean L *et al.* High mutation frequency in ras genes of skin tumors isolated from DNA repair deficient xeroderma pigmentosum patients. *Cancer Res.* 53:1625-1629, 1993.
 9. Daya-Grosjean L *et al.* UV-specific mutations of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. *Mutat. Res.* 450:193-199, 2000.
 10. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the Hedgehog *Nat. Rev. Cancer* 8:743-754, 2008.
 11. Galiani MR *et al.* Developmental genes and cancer role of patched in basal cell carcinoma of the skin. *J. Natl. Cancer. Inst. (Bethesda)*, 89:1103-1109, 1997.
 12. Gat U *et al.* De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 95:605-614, 1998.
 13. Giglia-Mari G *et al.* TP53 mutations in human skin cancers. *Hum. Mutat.* 21:217-228, 2003.
 14. Goodrich LV *et al.* Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. *Science* 277:1109-1113, 1997.
 15. Gorlin RJ. Nevoid basal carcinoma syndrome. *Dermatol. Clin.* 13:113-125, 1995.
 16. Grachtchouk M *et al.* Basal cell carcinomas in mice overexpressing Gli2 in skin. *Nat. Genet.* 24:216-217, 2000.
 17. Hahn H *et al.* Mutation of the human homologue of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*, 85:841-851, 1996.
 18. Hahn H *et al.* Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome. *Nat. Med.* 4:619-622, 1998.
 19. Han J *et al.* Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and skin cancer risk. *Cancer Res.* 64:3009-3013, 2004.
 20. Han J *et al.* The p53 codon 72 polymorphism, sunburns, and risk of skin cancer in US Caucasian women. *Mol. Carcinog.* 45:694-700, 2006.
 21. Han J *et al.* Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int. J. Cancer* 119:1976-1984, 2006.
-
-

22. Hayes RC *et al.* Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Brunswick, Canada, 1992 to 2001. *J. Cutan. Med. Surg.* 11:45-52, 2007.
 23. Hennings H *et al.* New strains of inbred SENCAR mice with increased susceptibility to induction of papillomas and squamous cell carcinomas in skin. *Mol Carcinogenesis* 20:143-150, 1997.
 24. Ingham PW *et al.* Hedgehog signalling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.*, 15:3059-3087, 2001.
 25. Jia J *et al.* Decoding the Hedgehog signal in animal development. *Cell Mol. Life Sci.* 63:1249-65, 2006.
 26. Jih DM *et al.* Cytokeratin 15 expression in trichoepiteliomas and a subset of basal cell carcinomas suggests they originate from hair follicle stem cells. *J. Cutan. Pathol.* 26:113-118, 1999.
 27. Johnson RL *et al.* Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, 272:1668-1671, 1996.
 28. Karagas MR *et al.* Risk of Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers After Ionizing Radiation Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 88:1848-1853, 1996.
 29. Karagas MR. *et al.* Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 153:559-565, 2001.
 30. Liboutet M *et al.*, MC1R and PTCH gene polymorphism in French patients with basal cell carcinomas. *J. Invest. Dermatol.* 126:1510-1517, 2006.
 31. Lindstrom E *et al.* PTCH mutations: distribution and analyses. *Hum. Mutat.* 27:215-219, 2006.
 32. Mancuso M *et al.* Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation induced tumors in *Ptch1* deficient mice. *Cancer Res.* 64:934-941, 2004.
 33. Mancuso M *et al.* Only a subset of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted mouse skin papillomas are promotable by benzoyl peroxide. *Mutat. Res.* 584:35-45, 2004.
 34. Mancuso M *et al.* Hair cycle-dependent basal cell carcinoma tumorigenesis in *Ptc-1^{neo67/+}* mice exposed to radiation. *Cancer Res.* 66:6606-14, 2006.
 35. Mancuso M *et al.* Modulation of Basal and Squamous Cell Carcinoma by Endogenous Estrogen in Mouse Models of Skin Cancer. *Carcinogenesis*, 30:340-347, 2009.
 36. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (part I). *J. Am. Acad. Dermatol.* 24: 1-18, 1991.
 37. Morgan BA *et al.* Stage-specific effects of sonic hedgehog expression in the epidermis. *Dev. Biol.* 201:1-12, 1998.
 38. Moriwaki S *et al.* The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. *Mutat. Res.* 364:117-123, 1996.
 39. Nilsson M *et al.* Induction of basal cell carcinomas and trichoepiteliomas in mice overexpressing Gli-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:3438-3443, 2000.
 40. Nusslein-Volhard C *et al.* Mutation affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*, 287:795-801, 1980.
 41. Oro AE *et al.* Basal cell carcinoma in mice overexpressing Sonic Hedgehog. *Science* 276:817-821, 1997.
 42. Oro AE *et al.* Hair cycle regulation of hedgehog signal reception. *Dev. Biol.* 255:238-248, 2003.
 43. Pazzaglia S *et al.* Analysis of c-Ha-ras gene mutations in skin tumors induced in carcinogenesis-susceptible and carcinogenesis-resistant mice by different two-stage protocols or tumor promoter alone. *Mol. Carcinog.* 30:111-8. 2001.
-
-

44. Pazzaglia S *et al.* The genetic control of chemically and radiation-induced skin tumorigenesis: a study with carcinogenesis-susceptible and carcinogenesis-resistance mice. *Radiat. Res.* 158:78-83, 2002.
 45. Pfister H. Chapter 8: human papillomavirus and skin cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 52-56, 2003.
 46. Pons M *et al.* Molecular biology of malignant melanoma and other cutaneous tumors. *Clin. Transl. Oncol.* 8:466-474, 2006.
 47. Quintanilla M *et al.* Carcinogen-specific mutation and amplification of Ha-ras during mouse skin carcinogenesis. *Nature* 322:78-80, 1986.
 48. Rass K *et al.* UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 624:162-78, 2008.
 49. Reifemberger J *et al.* Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br. J. Dermatol.* 152:43-51, 2005.
 50. Rohatgi R *et al.* Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science* 317:372-6, 2007.
 51. Rosso S *et al.* The multicentre south European study "Helios". II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br. J. Cancer* 73:1447-1454, 1996.
 52. Saran A *et al.* Skin tumorigenesis by initiators and promoters of different chemical structures in lines of mice selectively bred for resistance (Car-R) or susceptibility (Car-S) to two stage skin carcinogenesis. *Int. J. Cancer* 83:335-340, 1999.
 53. Sato N, Leopold PL, and Crystal RG. Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic Hedgehog. *J. Clin. Invest.* 104:855-864, 1999.
 54. Sidransky D. Is human patched the gatekeeper of common skin cancers? *Nat. Genet.* 14:7-8, 1996.
 55. Situm M *et al.* The role of UV radiation in the development of basal cell carcinoma. *Coll. Antropol.* 32:167-70, 2008.
 56. Spencer JM *et al.* Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch. Dermatol.* 131:796-800, 1995.
 57. Staples MP *et al.* Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med. J. Aust.* 184:6-10, 2006.
 58. Stefanaki I *et al.* p53 codon 72 Pro homozygosity increases the risk of cutaneous melanoma in individuals with dark skin complexion and among noncarriers of melanocortin 1 receptor red hair variants. *Br. J. Dermatol.* 156:357-362, 2007.
 59. Tanori M *et al.* PARP-1 cooperates with Ptc1 to suppress medulloblastoma and basal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 29:1911-1919, 2008.
 60. Thirumaran RK *et al.* Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and basal cell carcinoma of skin. *Carcinogenesis* 27:1676-1681, 2006.
 61. van der Pols JC *et al.* Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15:2546-2548, 2006.
 62. Xie J *et al.* Activating smoothed mutations in sporadic Basal-Cell Carcinoma. *Nature* 391:90-92, 1998.
-

GENETICA DEI TUMORI CUTANEI MALIGNI

A. COLOSIMO

INTRODUZIONE

I più comuni tumori solidi dell'epidermide possono essere divisi in tre grandi classi: melanomi cutanei (MC), carcinomi basocellulari (BCC) e carcinomi spinocellulari (SCC); le ultime due classi conosciute anche col termine collettivo di tumori cutanei non melanocitici (NMSC) (Asthon et al, 2005). Probabilmente perché la cute è il nostro organo più esteso, le neoplasie cutanee non melanotiche presentano la più alta incidenza di tutti i tipi di tumori nel mondo (Fitzpatrick e Sober, 1985). Negli Stati Uniti, più di 1 milione di nuovi casi di NMSC vengono diagnosticati ogni anno e in Australia colpiscono circa l'1-2% della popolazione ogni anno. Sebbene i tassi di mortalità siano bassi (circa 2500 casi all'anno negli Stati Uniti) considerando la loro frequenza, i tassi di morbilità risultano estremamente elevati. Entità cliniche che si presentano con una frequenza minore includono la sindrome di Muir-Torre, il carcinoma a cellule di Merkel, il pilomatrixoma, la cilindromatosi familiare, il dermatofibrosarcoma protuberans, e le sindromi ereditarie fotosensibili come lo Xeroderma pigmentosum e l'albinismo (Van Doorn et al, 2005).

Tutte le sopra elencate malformazioni possono presentarsi isolatamente, in associazione con altre anomalie o essere parte di una sindrome più complessa.

La eziologia dei tumori cutanei non melanocitici riconosce sia cause ambientali che genetiche. Il fattore ambientale più noto è l'esposizione ai raggi ultravioletti (UV), un carcinogeno presente nella luce solare naturale. Infatti, sia i BCC che i SCC sono tumori che si sviluppano principalmente nelle regioni corporee esposte al sole e coinvolgono i cheratinociti di derivazione da cellule staminali, localizzate rispettivamente negli strati basali e squamosi dell'epidermide. Al momento non è chiaro se i due tipi di tumore siano originati da differenti tipologie di cellule staminali. In aggiunta a questi tumori, esistono diverse altre displasie associate a cute danneggiata da raggi UV, che includono cheratoacantomi (KA), SCC *in situ*, cheratosi solare (SK). È chiaramente accettato che sia i SCC *in situ* che le SK possono progredire verso SCC, mentre i KA raramente progrediscono. L'effetto genotossico delle radiazioni UV sul DNA deriva dalla formazione di fotoprodotto dipirimidinici specifici, che possono essere riparati dal sistema di riparo per

escissione di nucleotidi (NER o *nucleotide excision repair*), o replicati da classi a bassa fedeltà di Y polimerasi. Il riparo insufficiente seguito da errori nella replicazione producono mutazioni caratteristiche nelle sequenze dipirimidiniche che possono rappresentare gli eventi iniziali della carcinogenesi. L'esposizione cronica ad UVB comporta la distruzione della struttura epiteliale ed espansione di cloni pre-maligni che vanno incontro ad ulteriori cambiamenti genomici arrivando alla piena malignità.

Per quanto riguarda i fattori genetici, tutti i tumori possono essere considerati come malattie genetiche delle cellule somatiche, caratterizzate dall'acquisizione di mutazioni multiple (ereditarie o acquisite), che alterano in definitiva la capacità delle cellule di proliferare, invadere e sopravvivere (Tsao, 2000). Alterazioni in alcuni geni conferiscono alla cellula una crescita o sopravvivenza eccessiva, consentendo alla stessa cellula di espandersi in maniera clonale ed acquisire proprietà invasive e capacità di formare metastasi. Al contrario, mutazioni in altri geni causano la morte programmata della cellula ("apoptosi"). La tumorigenesi risulta da una serie di pressioni selettive che favoriscono una crescita e sopravvivenza cellulare incontrollate. Al contrario delle classiche malattie genetiche mendeliane in cui una singola mutazione è spesso sufficiente a determinare il fenotipo patologico, la maggior parte dei tumori, specialmente quelli solidi, si sviluppano dopo l'accumulo di lesioni genetiche multiple. Si ritiene infatti che per lo sviluppo di un tumore debbano verificarsi da 3 a 7 mutazioni sequenziali in geni specifici deputati al controllo della proliferazione cellulare e/o coinvolti nei meccanismi di riparo del DNA (Kinzler et al, 1996). Verosimilmente, il numero di mutazioni richieste per la tumorigenesi varia in modo considerevole a seconda del tipo cellulare dal quale il tumore prende origine, con un numero minimo per i tumori embrionali dell'infanzia e alcune malattie mielo- e linfo-proliferative e un numero crescente per sarcomi e infine carcinomi (Knudson, 1993). Le alterazioni geniche responsabili del processo di tumorigenesi riguardano essenzialmente due grandi classi di geni: gli oncogeni, coinvolti nei meccanismi di regolazione della crescita cellulare (fattori di crescita, recettori dei fattori di crescita, fattori di trascrizione nucleare, etc) e gli oncosoppressori, che comprendono geni cruciali per il controllo della proliferazione cellulare di un tessuto (geni "gatekeeper") e geni coinvolti nei meccanismi di riparazione e sorveglianza dell'integrità del DNA (geni "caretaker") (Tsao, 2001). Mentre gli oncogeni si comportano in maniera dominante a livello cellulare, per cui una sola copia mutata è sufficiente a dare avvio al processo tumorale, gli oncosoppressori si comportano in maniera recessiva e sono necessarie entrambe le copie mutate per la tumorigenesi. Tutti i geni finora noti, che causano i tumori ereditari hanno proprietà recessive nella cellula, per lo meno a livello del carcinoma che producono.

Mutazioni ereditarie che predispongono gli individui alla formazione neoplastica sono definite “germinali”, mentre le mutazioni acquisite durante la vita adulta e che contribuiscono allo sviluppo del tumore sono definite “somatiche”. Secondo l’ipotesi “a due colpi” formulata da Alfred Knudson nei primi anni ‘70 per spiegare la formazione del retinoblastoma ereditario e sporadico (Knudson, 1971), l’insorgenza dei tumori sporadici richiederebbe due eventi mutazionali nello stesso gene oncosoppressore nella cellula adulta somatica. Al contrario, nelle forme familiari, in cui una copia del gene è già mutata in tutte le cellule (perché ereditata), occorrerebbe un solo evento mutazionale (“secondo colpo”) per la parziale o totale inattivazione del gene soppressore del tumore. La correlazione a livello molecolare dell’ipotesi di Knudson è la frequente perdita di eterozigotità (LOH) osservata all’interno dei tessuti tumorali, che denota la perdita di un gene oncosoppressore e la permanenza nel genoma della cellula del solo allele mutato.

Secondo questo modello “a due colpi”, il gene-malattia ereditato nelle forme familiari di tumore è lo stesso gene che causa il cancro nelle forme sporadiche ed anche se ciò non è sempre vero (le mutazioni di *BRCA1* non si ritrovano nei tumori sporadici della mammella), è stato possibile utilizzare i rari tumori ereditari per identificare numerosi geni oncoppresori e capire i meccanismi molecolari responsabili dei più comuni tumori sporadici. In linea teorica si ritiene che per tutti i tumori sporadici possa esistere una controparte ereditaria, ma finora solo per una cinquantina di tumori diversi la variante ereditaria è stata descritta e documentata (Ponder, 1990).

Le forme familiari dei tumori non melanocitici rappresentano circa l’1% del totale, ed alcune di esse sono dovute ad alterazioni ereditarie di singoli geni. Mentre la restante parte dei tumori si sviluppa dopo il verificarsi di lesioni genetiche multiple (delezioni, amplificazioni, traslocazioni e mutazioni puntiformi) che si accumulano nel genoma delle cellule neoplastiche adulte. In definitiva, i fattori genetici coinvolti nella tumorigenesi possono essere riconducibili a mutazioni puntiformi in singoli geni o ad aberrazioni cromosomiche estese (che si riflettono nella perdita di eterozigotità). Più recentemente, è stato anche riconosciuto in maniera incrementale il ruolo patogenetico della metilazione del DNA, meccanismo epigenetico che comporta un cambiamento ereditabile nell’espressione di un gene che non dipende da un cambiamento nella sequenza del DNA (van Doorn et al, 2005). Almeno nel caso dei geni oncoppresori *CDKN2A* (vedi paragrafo specifico), *VHL*, *RB1* e *MLH1* è stato dimostrato che la metilazione del loro promotore determina il silenziamento genico.

In questo capitolo sono riportate alcune recenti acquisizioni sui fattori genetici coinvolti nella tumorigenesi e le mutazioni che conducono ai singoli difetti dei più comuni tumori cutanei non melanocitici. Nella Tabella 1 sono sintetizzati i principali geni coinvolti in queste malattie.

MUTAZIONE	CARCINOMI BASOCELLULARI	CARCINOMI SPINOCELLULARI	ALTRI TUMORI CUTANEI
Germinale	PTCH1 (Sindrome di Gorlin) Geni XP (Xeroderma pigmentosum) TYR (Albinismo oculocutaneo OCA1)	- Geni XP (Xeroderma pigmentosum) TYR (Albinismo oculocutaneo OCA1)	MSH2; MLH1 (Sindrome di Muir-Torre) CTNNB1 (Pilomatricoma) CYLD (Cilindromatosi familiare)
Somatica	PTCH1, PTCH2 SMO, SHH TP53 RAS	TP53, TP53L CDNK2A RAS	

Tab. 1: Mutazioni germinali e somatiche nei geni responsabili di tumori cutanei non melanocitici.

CARCINOMI BASOCELLULARI

Il carcinoma basocellulare (o a cellule basali o basalioma) (BCC) è un tumore della pelle noto già alla fine del secolo XIX, col nome di “epitelioma superficiale” e di “*ulcus rodens*” (ulcera rodente) (Hyde e Montgomery, 1897). Nel 1903, in riferimento alla somiglianza istologica delle sue cellule con le cellule basali dell’epidermide, viene coniato da Krompecher il termine “basocellulare” (*basal cell*), che lo contraddistingue (Krompecher, 1903). Si tratta di neoplasie maligne che originano dalle cellule basali della cute e infundibulo follicolare.

I carcinomi basocellulari rappresentano più del 75% di tutti i NMSC, si verificano principalmente negli individui di pelle chiara, e con una prevalenza negli individui di sesso maschile. Sebbene considerati maligni per la capacità di infiltrarsi localmente e distruggere i tessuti circostanti, a volte con importanti deturpazioni facciali, metastatizzano raramente (in meno dello 0.1% dei casi).

Carcinomi basocellulari ereditari

La maggior parte dei basaliomi appaiono in forma sporadica, ma esistono diversi disordini ereditari in cui i pazienti affetti sviluppano carcinomi basocellulari in età più precoce e con un tasso più elevato rispetto alla popolazione generale. Tali disordini includono la sindrome di Gorlin, la sindrome di Rombo, la sindrome di Bazex-Dupre-Christol, oltre a due sindromi fotosensibili quali lo Xeroderma Pigmentosum e l’albinismo (Freedberg I.,1999).

Sindrome di Gorlin

La sindrome di Gorlin (OMIM: #109400) o sindrome del carcinoma nevoide a cellule basali (NBCCS) è una patologia multisistemica ereditaria, caratterizzata a livello clinico da predisposizione a vari tipi di neoplasie e da una serie di anomalie di sviluppo. La prima comparsa della sindrome sarebbe fatta risalire ai tempi della Dinastia Egiziana, come dimostrato da una serie di ritrovamenti in una famiglia di mummie datate XI° sec. A.C. (Satinoff e Wells, 1969). Le lesioni cutanee tipiche della sindrome furono segnalate per la prima volta nel 1894 da Jarish, mentre vennero riconosciute come facenti parte di una condizione sindromica distinta da Gorlin e Goltz nel 1960 (Gorlin e Goltz, 1960). La prevalenza stimata della sindrome è di circa 1:100.000 e la diagnosi clinica si basa sulla presenza di due manifestazioni cliniche maggiori o di una maggiore e due minori (Kimonis et al, 1997). Le manifestazioni cliniche maggiori includono: 1) nevi e carcinomi a cellule basali multipli (da 1 a più di 1.000), localizzati in massima parte su viso, collo, petto e schiena, e con comparsa anche molto precoce (due anni di età) (Kimonis et al, 1997; Gorlin, 1995); 2) cheratocisti odontogeniche, che si sviluppano generalmente nella prima seconda o terza decade di vita (Kimonis et al, 1997; Shanley et al, 1994; Lo Muzio et al, 1999); 3) ipercheratosi delle palme delle mani e delle piante dei piedi; e 4) calcificazioni intracraniche ectopiche (soprattutto a livello della falce cerebrale). La sindrome è anche caratterizzata da manifestazioni minori che includono anomalie scheletriche congenite, macrocefalia con bombatura delle ossa frontali, labio/palatoschisi, e severe anomalie oculari. Inoltre i pazienti affetti da NBCCS sono soggetti allo sviluppo precoce di tumori multipli come medulloblastoma infantile (con un'età media di comparsa di circa due anni, invece che sette anni dei casi sporadici) (Kimonis et al, 1997), meningioma, fibromi ovarici e cardiaci (Gorlin, 1987). La diagnosi differenziale precisa necessita l'esclusione di tre rare sindromi dermatologiche, come la sindrome di Bazex, il tricoepitelioma papuloso multiplo (o epitelioma adenoide cistico) e la sindrome di Muir-Torre. Circa 1 paziente su 200 affetto da carcinoma a cellule basali ha la sindrome, ma la frequenza sale a circa 1 su 5 tra quelli che sviluppano il tumore prima dei 19 anni (Farndon et al, 1992).

La patologia viene trasmessa con modalità autosomica dominante e quindi con un rischio di ricorrenza del 50% per i figli di un affetto/a. L'incidenza riportata varia tra 1:40.000 e 1:256.000, con un rapporto identico tra maschi e femmine. La penetranza della patologia è completa per cui in presenza della mutazione si manifesta sempre il fenotipo clinico, mentre l'espressività è altamente variabile, anche in relazione all'età, sia per quanto riguarda la presenza/assenza dei segni sia per quanto riguarda la loro maggiore o minore severità. È stato calcolato che circa un 40% dei casi sarebbe rappresentato da nuove mutazioni (Gorlin, 2004), sebbene non tutti i genitori dei pazienti riportati siano stati esaminati in modo completo. Jones e collaboratori hanno evidenziato un effetto dell'età paterna nella

comparsa di nuove mutazioni per questa sindrome (Jones et al, 1975). La sindrome di Gorlin è principalmente causata da mutazioni germinali nel gene *PTCH1*, denominato *patched* (*PTCH*) in analogia con il gene omologo di *Drosophila melanogaster* che risulta implicato nella segmentazione corporea. Il gene umano è stato mappato sul cromosoma 9 nella regione q22.3 nel 1992 (Farndon et al, 1992), ed identificato contemporaneamente in Australia e Stati Uniti nel 1996 (Hahn H et al, 1996; Johnson et al, 1996). Diversi studi indicano che quasi il 90% dei pazienti con NBCCS presentano perdita di eterozigotità (LOH) nel locus *PTCH1* (Chenevix-Trench et al, 1993) e che circa il 15-40% di individui affetti con storia familiare della sindrome presentano mutazioni diverse in questo gene (Pastorino et al, 2005; Soufir et al, 2006). Quest'ultima percentuale sale all'85% nei pazienti con storia familiare che rispondono a tutti i criteri diagnostici (Wicking et al, 1997). Inoltre mutazioni somatiche non ereditarie nel gene *PTCH1* sono anche state riscontrate in epitelomi basocellulari isolati, medulloblastomi sporadici, carcinomi della mammella, meningiomi e in una linea cellulare del cancro del colon (Raffel et al, 1997). Il gene *PTCH1* è costituito da 23 esoni e codifica per un recettore transmembrana (PTCH) di 1447 aminoacidi, regolatore negativo della via metabolica controllata dalla proteina solubile sonic hedgehog (SHH), di cui costituisce il principale recettore. In assenza del ligando SHH, PTCH si associa con un secondo recettore di membrana, chiamato smoothed (SMO), formando un complesso inattivo (Figura 1a). Quando SHH si lega al suo recettore PTCH, tale complesso viene alterato (Figura 1c) e SMO promuove l'attivazione del fattore trascrizionale GLI che traslocando nel nucleo cellulare

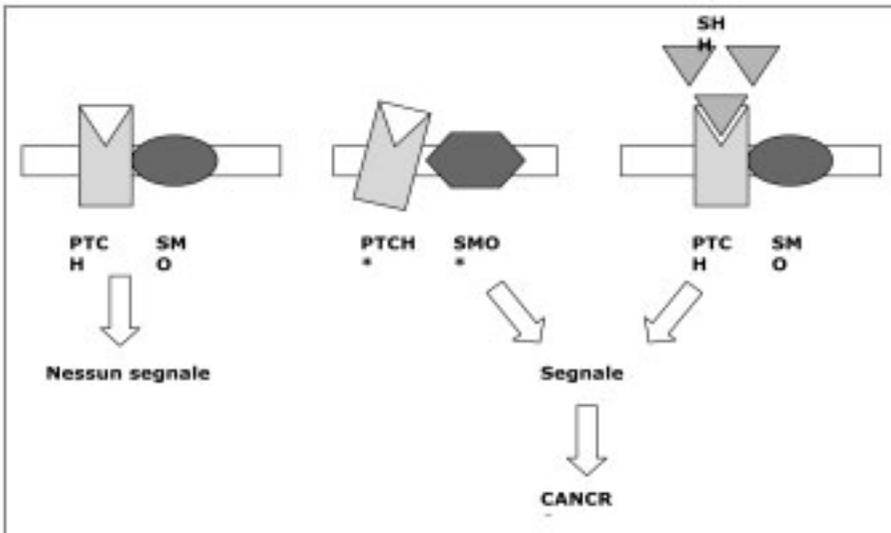


Fig. 1: Via metabolica di PATCHED (PTCH) e SMOOTHENED (SMO) in NBCCS. (modificata da Tsao J Am Acad Dermatol, 2000).

attiva a cascata l'espressione di numerosi geni (tra cui *TGF β* , *IGF2*, *cyclin D*, *cyclin E*, *MYC*, *FOXM1*, *PDGFR β*). Tali geni, espressi a seconda del tessuto, organismo o stadio di sviluppo, controllano il ciclo cellulare, il modellamento e la crescita (Sidransky, 1996; Gorlin et al, 2004; High et al, 2005). Secondo tale modello, l'inibizione di SMO da parte di PTCH verrebbe meno in presenza di mutazioni inattivanti di *PTCH* oppure mutazioni attivanti di *SMO* (Figura 1b). Di conseguenza, tutte le alterazioni che portano all'attivazione della via metabolica controllata da hedgehog sono di fatto associati alla tumorigenesi, come confermato dall'identificazione di mutazioni *PTCH* in pazienti con BCC familiari (NBCCS) e di mutazioni *SMO* in pazienti con BCC sporadiche (Lam et al, 1999). Studi condotti su modelli murini sono altrettanto consistenti con il fenotipo umano, dal momento che topi eterozigoti per *ptch1* sono suscettibili a BCC, SCC e medulloblastomi, specialmente dopo danni indotti da radiazioni (Pazzaglia et al, 2002). Inoltre topi transgenici (Oro et al, 1997) e cute umana transgenica (Fan et al, 1997) che esprimono in maniera eccessiva SHH sviluppano tumori simili ai basaliomi umani, così come fanno modelli murini che overesprimono *gli1* e *gli2* nell'epidermide (Grachtchouk et al, 2000).

Le numerose anomalie di sviluppo, i vari tumori, l'eccesso di crescita e la perdita di eterozigosità del locus *PTCH1* (riscontrata nel 90% dei pazienti con NBCCS), suggeriscono che il gene agisca come soppressore tumorale e che abbia una funzione cruciale per il modellamento e lo sviluppo delle strutture dei vertebrati e per l'ematopoiesi (Wicking et al, 1997; Levanat et al, 1996; Bale et al, 2001). I dati riscontrati nei pazienti affetti da NBCCS sono compatibili con l'ipotesi a due colpi di Knudson, che prevede due eventi mutazionali distinti in una stessa cellula perché diventi tumorale. Evidentemente, pazienti con NBCCS possiedono una mutazione germinale ereditata o *de novo* nel gene *PTCH1*, che da sola non è sufficiente a causare il tumore. Una seconda mutazione a livello somatico dell'allele funzionante ("perdita di eterozigosità") rende la cellula maligna con la comparsa di alcune lesioni tipiche della sindrome (basaliomi, cheratocisti, medulloblastomi, meningiomi, fibromi ovarici) (Barreto et al, 2000). I tumori sporadici sarebbero invece il risultato di due mutazioni somatiche indipendenti e quindi più tardivi, più rari e generalmente unilaterali. Altre lesioni della sindrome, in particolare quelle correlate ad anomalie di sviluppo (fossette palmo-plantari, coste bifide, labio/palatoschisi), non hanno bisogno dei due eventi ma appaiono il risultato di una aplo-insufficienza della proteina negli eterozigoti per una mutazione del gene *PTCH1* (Matsumura et al, 2000).

La via metabolica di segnalazione cellulare che fa capo a SHH, e quindi a PTCH, è coinvolta in una serie di altre patologie quali la sindrome di Smith-Lemli-Opitz, la sindrome di Greig, la sindrome di Pallister-Hall e la polidattilia postassiale di tipo A (Gorlin, 2004).

Un recente lavoro di analisi di mutazioni nel gene *PTCH1* in pazienti affetti da NBCCS o da vari tumori sporadici ha identificato delezioni, inserzioni,

alterazioni di splicing, mutazioni missenso e nonsense, con una maggiore distribuzione nei due siti extracellulari e nel sito intracellulare della proteina (Lindstrom et al, 2006). Circa il 70% delle mutazioni germinali sono riarrangiamenti, di cui oltre l'80% sono mutazioni che creano una proteina tronca (Boutet et al, 2003). Tuttavia non è stato possibile associare particolari mutazioni germinali a determinati fenotipi clinici dei pazienti, confermando la mancanza di correlazione genotipo-fenotipo osservata in tutti gli studi pubblicati finora (Lindstrom et al, 2006). Diversi studi hanno riportato polimorfismi per il gene *PTCH1* in popolazioni nord-americane (Xie et al, 1997), europee (Boutet et al, 2003), cinesi (Gu et al, 2006) e giapponesi (Fujii et al, 2003). Alcune di queste varianti polimorfiche (tra cui 1686C>T, 2199A>G, 3944T>C, IVS10-51G>C, IVS10-8T>C) si presentano con elevata frequenza. Uno studio recente ha inoltre dimostrato che alcuni aplotipi di *PTCH1* possono mediare la suscettibilità al carcinoma a cellule basali (Strange et al, 2004). Inoltre, famiglie con caratteristiche fenotipiche multiple di NBCCS risultano positive per mutazioni nel gene *PTCH1*, mentre famiglie con basaliomi multipli o precoci, ma senza altre caratteristiche cliniche della sindrome di Gorlin, risultano negative per la presenza di mutazioni geniche (Klein et al, 2005). Quindi, pur restando *PTCH1* il gene principale coinvolto, potrebbero esservi altri fattori genetici e/o ambientali che potrebbero interferire sul fenotipo. Infatti, circa il 30% dei pazienti con la sindrome hanno mutazioni nel gene *TP53* (Ling et al, 2001) e in circa il 5% dei pazienti con oloprosencefalia sono state trovate mutazioni missenso con guadagno di funzione di *PTCH1* (Gorlin, 2004).

In aggiunta, un secondo gene, altamente omologo a *PTCH1* è stato mappato sul cromosoma 1p32.1-p32.3 e chiamato *PTCH2* (Smyth et al, 1999). Tale gene comprende 22 esoni e codifica per una proteina transmembrana altamente omologa a *PTCH1*. Mutazioni somatiche in questo gene sono state descritte in un caso sporadico di medulloblastoma e un caso sporadico di basalioma (Smyth et al, 1999), che sono entrambe caratteristiche fenotipiche della sindrome di Gorlin. Nessuna mutazione è stata invece riscontrata in 11 casi di NBCCS sporadici o in 11 individui con casi familiari di NBCCS che non avevano mutazioni evidenti in *PTCH1*. Studi di knock-out su modelli murini hanno dimostrato che la perdita di *PTCH2* non è associata di per sé alla formazione tumorale (infatti topi *ptch2*^{-/-} nascono sani e non sono suscettibili a tumori), ma se è invece associata ad aploinsufficienza di *PTCH1* incrementa la tumorigenesi. Infatti, topi mutati nei due geni (*ptch1*^{+/-} *ptch2*^{-/-} e *ptch1*^{+/-} *ptch2*^{+/-}) mostrano una più alta incidenza ed un più vasto spettro di tumori rispetto a topi mutati in un unico gene (*ptch1*^{+/-}) (Lee et al, 2006).

Sindrome di Rombo

La Sindrome di Rombo (OMIM: #180730) fu descritta per la prima volta nel 1981 da Michaelsson e collaboratori in una famiglia a 4 generazioni con pazienti affetti che presentavano cianosi delle labbra e delle mani,

moderata atrofia follicolare della cute delle guance (atrofoderma vermicolato) e numerose papule facciali (Michaelsson et al, 1981). Il tricoepitelioma è stato descritto in un paziente affetto, mentre il carcinoma basocellulare risulta essere una complicazione frequente tra gli affetti intorno ai 35 anni. La patologia mostra anche una trasmissione da padre affetto a figlio maschio suggerendo una trasmissione autosomica dominante. La localizzazione cromosomica ed il gene responsabile non sono ancora noti. Un caso sporadico con caratteristiche fenotipiche simili alla sindrome di Rombo è stato descritto nel 2001 (Van Steensel et al. 2001). I risultati istologici di questo paziente simili all'elastosi solare suggerisce che il gene responsabile possa essere implicato nel riparo del DNA o nella regolazione del ciclo cellulare. La risposta anomala di fibroblasti in coltura alle radiazioni ultraviolette, osservate nello studio iniziale del 1981 (Michaelsson et al, 1981), sarebbero consistenti con tale ipotesi.

Sindrome di Bazex-Dupre-Christol

La sindrome di Bazex-Dupre-Christol (OMIM: #301845) è una rara patologia con modalità di trasmissione dominante legata al cromosoma X, caratterizzata da una triade di segni clinici: 1) ipotricosi congenita, 2) atrofoderma follicolare sul dorso di mani e piedi, sul viso e sulle superfici estensorie di gomiti e ginocchia e 3) sviluppo di carcinomi basocellulari dalla seconda decade di vita in poi (Bazex et al, 1964). Altri segni clinici minori correlati alla sindrome sono: ipoplasia delle ali del naso, columella prominente, sudorazione eccessiva. Nel corso degli anni la sindrome è stata descritta in 7 diverse famiglie di origine Caucasica, mentre lo studio più esteso è stato condotto da Inoue e collaboratori con la descrizione clinica di 20 famiglie francesi comprendenti 125 pazienti, tutti caucasici (Inoue et al, 1998). Utilizzando marcatori microsatelliti sul cromosoma X in tre famiglie affette dalla sindrome è stata trovata evidenza di associazione con il locus Xq24-q27 (Vabres et al. 1995).

Geni mutati nei carcinomi basocellulari sporadici

TP53

Il gene *TP53* codifica per la proteina p53, che è stata definita il "guardiano del genoma". La funzione di tale proteina è infatti quella di preservare la stabilità del genoma, rilevando i danni genotossici e arrestando il ciclo cellulare, per permettere il riparo del DNA. Alternativamente, se il danno è troppo esteso, p53 può indurre al "suicidio" (apoptosi) le stesse cellule difettive e potenzialmente maligne e quindi evitare che il guasto si propaghi. Recentemente è stato messo in luce anche un nuovo ruolo della proteina, consistente nel tenere sotto controllo anche il meccanismo cellulare dell'autofagia, che consente alle cellule di "autocannibalizzarsi" per sopravvivere quando sono in difficoltà (Tasdemir et al, 2008). Sebbene sia stato descritto inizialmente come un oncogene per la sua capaci-

tà di trasformare cellule normali in tumorali, in realtà mutazioni in *TP53* possono contribuire alla tumorigenesi agendo sia come un classico gene soppressore del tumore che come un oncogene dominante negativo, perché alcune mutazioni (dette transdominanti) creano alterate versioni della proteina che distruggono altre proteine p53 normali. Mutazioni nel gene *TP53* sono state descritte in casi sporadici di carcinomi basocellulari con tassi variabili dallo 0 al 60% (Moles et al, 1993; Konishi et al, 1994). Molte delle mutazioni descritte sono cambiamenti CC-TT oppure C-T, suggestivi di danni indotti da esposizione a radiazioni UVB. Inoltre, mentre tipiche alterazioni da raggi UVB sono state descritte frequentemente in *PTCH1* e *TP53*, persino nello stesso tumore (Ratner et al, 2001), la migliore prova sperimentale per una forte interazione genetica nella soppressione tumorale deriva da topi transgenici eterozigoti *ptch1+/-* in cui la perdita concomitante di p53 accelera in maniera drastica il processo di tumorigenesi (Wetmore et al, 2001).

RAS

Mutazioni attivanti nell'oncogene *RAS* sono tra le più comuni lesioni oncogeniche nei tumori umani. Le proteine RAS sono proteine G impegnate nella trasduzione del segnale intracellulare. Dal momento che la proteina è attiva solo in presenza del legame con la guanosina trifosfato (GTP), mutazioni nel gene *RAS* che alterano il tasso di idrolisi di GTP a GDP, portano ad una proteina costituzionalmente attivata che promuove in modo inappropriato la crescita e la sopravvivenza cellulare. Sebbene in letteratura ci siano dati contrastanti riguardo il coinvolgimento del gene *RAS* nei basaliomi sporadici, alcuni studi suggeriscono che fino al 30% di pazienti con BCC portino mutazioni nel gene (Lieu et al, 1991; Pierceall et al, 1991).

CARCINOMI SPINOCELLULARI

Il carcinoma spinocellulare o a cellule squamose (SCC), che si verifica con una frequenza di 1 nuovo caso su 1.500 persone all'anno, è distruttivo allo stesso modo del carcinoma basocellulare, ma con il rischio aggiuntivo di essere potenzialmente metastatico. Una differenza importante tra le due tipologie di lesioni metastatiche è che mentre i basaliomi non richiedono lesioni precursori, i carcinomi spinocellulari si sviluppano da cheratosi attiniche nel 60% dei casi (Marks et al, 1988). Dal momento che la maggior parte delle cheratosi attiniche e carcinomi a cellule squamose si sviluppano prevalentemente nelle parti corporee (come viso, testa, collo, dorso delle mani ed avambraccio) che ricevono una esposizione diretta alla luce solare, i raggi ultravioletti UVB sono da considerarsi il fattore eziologico più importante. In aggiunta, l'incidenza di questo tumore incrementa con l'età, suggerendo che un'esposizione continuata nel tempo sia responsa-

bile del processo canceroso (Fears, 1977). Oltre alle radiazioni solari, altri fattori ambientali quali esposizione all'arsenico inorganico, a radiazioni ionizzanti, DMBA o promotori tumorali (come ad es. TPA) possono essere riconosciute come cause minori della neoplasia (Yuspa, 1998).

I carcinomi spinocellulari presenti nell'area genitale possono inoltre essere causati dal virus umano oncogeno papilloma (HPV), che infettando l'epitelio squamoso porta ad una proliferazione cellulare incontrollata, inattivando i geni soppressori tumorali *TP53* e del retinoblastoma *RB* (McMurray et al, 2001; zur Hausen, 2002). Inoltre, numerosi esperimenti condotti su modelli murini hanno confermato che le oncoproteine virali E7 e E6 dell'HPV rivestono un ruolo importante nello sviluppo di epitelomi spinocellulari (Song et al, 1999).

Carcinomi spinocellulari ereditari

Esistono diverse rare sindromi che predispongono gli individui a neoplasie squamose dell'epidermide, ma non esistono malattie monogeniche mendeliane che manifestano carcinomi spinocellulari in maniera esclusiva. I cheratoacantomi (KA), che sono definiti clinicamente come neoplasie dei cheratinociti a regressione spontanea, si sovrappongono istologicamente ai carcinomi a cellule squamose e sono stati descritti in malattie ereditarie. Lo Xeroderma pigmentosum incrementa il rischio di basaliomi, carcinomi spinocellulari, cheratoacantomi e melanomi cutanei.

L'epitelioma squamoso multiplo a regressione spontanea (MSSE) (OMIM: #132800) è una condizione autosomica dominante caratterizzata da tumori epiteliali invasivi che vanno incontro a regressione spontanea lasciando cicatrici a fossa. L'età di esordio è altamente variabile, partendo dalla prima decade di vita per arrivare fino alla quinta decade. La maggior parte delle famiglie descritte originano dalla Scozia occidentale con un effetto del fondatore di una singola mutazione avvenuta prima del 1790 (Bose et al, 2006). Sebbene la più colpita sia la cute di viso, orecchie, braccia e gambe, può anche essere coinvolta l'epidermide di ano, scroto e addome anteriore. Lo studio di più famiglie affette ha dimostrato un'associazione del locus MSSE con vari marcatori localizzati sul cromosoma 9q22.1-q22.3 (Blair et al 1998; Bose et al 2006), sebbene il gene responsabile, molto verosimilmente un soppressore tumorale, non sia stato ancora identificato. Analisi molecolari genetiche hanno finora escluso i geni *ZNF169*, *FANCC*, *PTCH*, *TGFBR1* e *CDC14B* come causativi della patologia.

Geni mutati nei carcinomi spinocellulari sporadici

Studi genetici su cheratosi attiniche e carcinomi spinocellulari sporadici hanno suggerito la presenza di possibili geni soppressori tumorali sui cromosomi 9p, 13q, 17p, 17q e 3p (Rehman et al, 1996; Quinn et al, 1994). Con l'unica eccezione del gene *TP53* che si trova sul cromosoma 17p, gli altri geni eventualmente responsabili rimangono sconosciuti.

TP53 e TP53L

L'inattivazione del gene soppressore tumorale *TP53* sembra avere un ruolo fondamentale nello sviluppo di cheratosi attiniche e carcinomi spinocellulari sia *in situ* che invasivi, con un tasso di mutazione del 45-58% (Brash et al, 1998; Rehman et al, 1996). Molte delle alterazioni genetiche sono mutazioni CC-TT, che sono indice di danni indotti da raggi UVB. Questi dati sperimentali sono convalidati da topi transgenici difettivi per p53, che se irradiati con radiazioni UV, danno origine a tumori cutanei simili a SCC umani con una risposta apoptotica compromessa, indicando che p53 funziona per eliminare le cellule tumorali iniziali anche a livello epidermico (Ziegler et al, 1994). Molto interessante è il fatto che individui affetti dalla sindrome di Li-Fraumeni, dovuta a mutazioni germinali di *TP53*, non sembrano avere un rischio aumentato per tumori spinocellulari, mentre presentano un rischio aumentato di sarcomi e altri tumori solidi ed ematologici (Malkin et al, 1990). Tutti questi dati suggeriscono che pur avendo un ruolo importante nello sviluppo di cheratosi attiniche precancerose e successivi epitelomi spinocellulari, le mutazioni inattivanti di p53 non sono sufficienti da sole ad indurre il processo completo di tumorigenesi. È verosimile che le radiazioni UV agirebbero selezionando per espansione clonale le cellule difettive in p53, agendo quindi sia come iniziatori che promotori del processo tumorale (Ziegler et al, 1994.) Sebbene la completa identificazione di tutti i passaggi successivi all'espansione di cloni mutati per la proteina p53 non siano ancora del tutto chiariti, alterazioni di sequenza sono state osservate nei geni *EGF*, *ras*, *NFkb*, *JNK2*, *presenilin*, *MMP9*. Parallelamente, un ruolo importante sembra svolgerlo il sistema immunitario, dal momento che la soppressione immunitaria in pazienti sottoposti a trapianto di organi aumenta il rischio di SCC (Girardi et al, 2001).

L'omologo di *TP53*, chiamato *TP53L* (p63) è stato trovato espresso in maniera eccessiva in cellule basali di epitelio squamoso (Yang et al, 1999) ed una espressione aberrante di p63 oltre lo stato basale è stato notato da diversi gruppi in SCC (Parsa et al, 1999; Senoo et al, 2001). Alcune isoforme sono note per aver un ruolo dominante negativo, forse riflettendo una via alternativa all'inattivazione di p53 (Senoo et al, 2001).

CDKN2A

Diversi studi hanno dimostrato come il locus *CDKN2A* sia implicato in carcinomi spinocellulari e mutazioni nell'esone 2, presente in entrambe le isoforme proteiche codificate dal gene (p16^{INK4A} e p14^{ARF}), sono stati riscontrate in una proporzione significativa (fino al 24%) di pazienti con SCC (Kubo et al, 1997, Soufir et al, 1999). Mutazioni nel gene *CDKN2A* possono parzialmente spiegare la perdita di eterozigotà osservata sul cromosoma 9p21 in tessuti con carcinomi spinocellulari. In aggiunta, in alcuni casi è stata anche dimostrata una ipermetilazione dei promotori di p16^{INK4A} e p14^{ARF} in assenza di mutazioni, a conferma del meccanismo di regolazione epigenetico nella tumorigenesi dei tumori cutanei SCC (Brown

et al, 2004). Alcuni studi sono stati anche eseguiti per correlare cambiamenti nel locus *CDKN2A* con la progressione da cheratosi attinica a SCC, ma un gruppo ha riportato la perdita di espressione corrispondente alla delezione di 9p21 in SCC ma non in cheratosi attinica (Mortier et al, 2002), mentre un altro gruppo ha evidenziato un segnale di immunoistochimica per p16^{INK4A} in porzioni profonde ed invasive di lesioni cancerose avanzate (Hodges and Smoller, 2002).

RAS

Come per *TP53*, mutazioni indotte da raggi UV in *HRAS* e *KRAS* sono state descritte sia in cheratosi attiniche premaligne che in carcinomi a cellule squamose (Pierceall et al, 1991; Spencer et al, 1995), con frequenze che variano approssimativamente da un 10 ad un 50%. Un ruolo patogenetico per l'attivazione di RAS sembra essere convalidato da studi su modelli murini in cui l'oncogene *HRAS*, insieme ad un' inibizione di *NF-KB* origina lesioni simili a SCC invasivi (Dajee et al, 2003).

ALTRI TUMORI CUTANEI NON MELANOCITICI PIÙ RARI

Sindrome di Muir-Torre

La sindrome di Muir-Torre (MTS) (OMIM: #158320) è una malattia autosomica dominante caratterizzata da tumori cutanei delle ghiandole sebacee, con o senza cheratoacantoma, associati a varie neoplasie interne. Dal punto di vista istologico, i tumori sebacei possono variare da adenomi sebacei (presenti in due terzi dei pazienti) ad epitelomi (presenti in un terzo dei pazienti) o a carcinomi (presenti in un terzo dei pazienti). Tra le neoplasie interne, i tumori del tratto gastrointestinale sembrano i più comuni, seguiti poi da tumori del tratto genito-urinario e dal tumore della mammella. La sindrome MT condivide caratteristiche fenotipiche con il cancro ereditario del colon senza poliposi (HNPCC). Infatti già nel 1981, Lynch e collaboratori osservarono neoplasie sebacee in membri affetti dalla sindrome II del tumore familiare di Lynch e postularono che la sindrome di Muir-Torre non fosse altro che una sua variante clinica (Lynch et al, 1981). Studi successivi hanno confermato che mutazioni germinali inattivanti del gene coinvolto nel riparo dei mismatch *hMSH2*, localizzato sul cromosoma 2p22-p21, sono responsabili sia del tumore familiare HNPCC che della suscettibilità a neoplasie in famiglie con MTS (Kolodner et al, 1994). Un'altra evidenza viene dall'osservazione che la "instabilità dei microsatelliti", caratteristica peculiare del tumore HNPCC, e consistente nell'eccessiva variabilità del numero di copie di queste sequenze ripetute per errori nella replicazione del DNA, è stata riscontrata anche in cheratoacantoma e tumori sebacei associati con MTS (Halling et al, 1995; Peris et al, 1997). Sembra perciò plausibile che la perdita di attività di uno dei geni responsabili del riparo dei mismatch nell'epitelio del colon, sebaceo e cheratino-

citico possa portare alla manifestazione clinica di due sindromi distinte ma correlate. Uno studio condotto da Kruse e collaboratori ha evidenziato che la perdita di eterozigotità non sembra essere il meccanismo preferenziale di inattivazione somatica del secondo allele *MSH2*, dal momento che solo 1 soggetto con MTS su 9 analizzati mostrava la perdita di eterozigotità al locus *MSH2* nel tessuto tumorale (Kruse et al, 2001).

Sebbene, la maggior parte di mutazioni germinali identificate finora coinvolga il gene *MSH2*, sono stati riportati casi di MTS causate da mutazioni in un secondo gene oncosoppressore coinvolto nel riparo dei mismatch, *MLH1*, localizzato sul cromosoma 3p21.3 (Bapat et al, 1996).

Carcinoma a cellule di Merkel

Il tumore a cellule di Merkel (MCC) (noto anche come carcinoma trabecolare della cute) è un raro carcinoma neuroendocrino, che origina da una cellula, situata nello strato basale dell' epidermide, identificata da Fredrick Merkel nel 1875 (Halata, 2003). Il tumore fu in seguito descritto da Toker nel 1972 che lo definì "carcinoma trabecolare" (Toker, 1972). Sebbene raro, la sua incidenza sta rapidamente aumentando negli ultimi anni, con una stima prevista da parte dell' American Cancer Society di quasi 1.500 nuovi casi annui negli Stati Uniti. Finora sono stati riportati casi sporadici con localizzazione nelle regioni epidermiche maggiormente fotoesposte (volto, collo, tronco, arti superiori). Sebbene i tumori possano presentarsi su tutto il corpo, circa il 50% coinvolgono testa e collo con predilezione crescente per guance, naso, bocca, palpebre e regioni periorbitali; circa il 40% dei casi interessa le estremità e il rimanente 10% interessa tronco e genitali. Il tumore a cellule di Merkel risulta essere molto aggressivo, diffondendosi spesso ad altre parti del corpo con invasione di linfonodi regionali e anche fegato, osso, polmoni e cervello; può determinare una mortalità globale del 50%. Il carcinoma presenta un picco di insorgenza tra la sesta e settima decade di vita, con solo un 5% di casi che insorge prima dei 50 anni (Boyle et al, 1995). Entrambi i sessi sono colpiti ma con un'incidenza lievemente aumentata negli uomini (2.3:1) (Miller et al, 1999). La localizzazione anatomica e il rischio aumentato di MCC dopo trattamento con psoralene-UVA suggeriscono che il danno indotto da raggi ultravioletti abbia un ruolo preponderante per l'insorgenza del tumore (Lunder et al, 1998). Altre cause predisponenti sono rappresentate da esposizione all'arsenico, presenza di altre neoplasie in atto e situazioni di immunosoppressione. Numerose anomalie cromosomiche sono state riportate in pazienti con MCC, ma la via metabolica della differenziazione neuroendocrina è ancora poco conosciuta e finora nessun oncogene od oncosoppressore è stato riconosciuto in maniera definitiva come causativo del tumore (Pectasides et al, 2006). L'anomalia cromosomica più interessante è una delezione della regione cromosomica 1p32-36 (Van Gele et al, 1998), comune anche nel melanoma e neuroblastoma e che supporta l'origine del tumore dalle creste neurali. Un'altra anomalia in-

teressante è la perdita di eterozigotità del cromosoma 3p21, la stessa regione coinvolta nel carcinoma polmonare a piccole cellule (Leonard et al, 1996). Diverse altre anomalie sono state descritte, inclusa la trisomia del cromosoma 1, 16, 11 o 18, come pure la delezione del cromosoma 7. Perdita di eterozigotità è stata riportata per i cromosomi 10q e 13. Il gene *TP53* è anche occasionalmente espresso nel MCC e l'espressione della proteina mutata p53 è stata associata con un tumore molto più aggressivo (Van Gele et al, 2000). Evidenze molecolari che associano il tumore ad una esposizione cronica ai raggi solari emergono dalla presenza di mutazioni in *TP53* e *HRAS* indotte da UVB in alcune linee cellulari MCC (Van Gele et al, 2000). Recentemente è stata identificata in linee cellulari MCC una nuova proteina di legame al DNA, detta fattore nucleare di Merkel, che conterrebbe Brn-3c appartenente alla famiglia POU4 dei fattori di trascrizione (Leonard et al, 2002). In modelli murini, POU4 Brn-3c e il fattore trascrizionale ATOH1 risultano cruciali per il corretto funzionamento delle cellule Merkel e per la differenziazione neuroendocrina (Poulsen, 2004). Il ruolo esatto di questi fattori di trascrizione nella prognosi di MCC deve ancora essere delucidata.

Pilomatricoma

Il pilomatricoma (conosciuto anche con il termine di epiteloma calcifico di Malherbe) (OMIM: #132600) è una non rara formazione tumorale benigna dell'età pediatrica che deriva dalle cellule del follicolo pilifero. Le lesioni che si manifestano come papule o noduli irregolari sono circoscritte generalmente alle regioni del volto e del collo (in particolare nella zona preauricolare), ma anche guancia, fronte, palpebra superiore e sopracciglio; le altre sedi colpite sono gli arti superiori (circa un terzo dei casi) e, in misura minore, arti inferiori e quindi resto del corpo.

Le femmine sono più colpite con un rapporto di 3:1 rispetto ai maschi. Il pilomatricoma è quasi sempre una lesione solitaria; anche se a volte risulta associata alla distrofia miotonica, malattia autosomica dominante nella quale la incidenza del pilomatricoma è più alta che nella popolazione generale (Schwartz et al, 1987), o alla sindrome di Rubenstein-Taybi (Masuno et al, 1998).

Nel 1999, Chan e collaboratori hanno identificato mutazioni causative attivanti nel gene della beta-catenina umana (*CTNNB1*) localizzato sul cromosoma 3p22-p21.3 nel 75% dei pazienti con pilomatricoma esaminati (Chan et al, 1999). Sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo di tumorigenesi attivato dal gene della beta-catenina, il suo ruolo è quello di partecipare alla adesione intercellulare e alla regolazione della trascrizione. Il gene risulta anche essere regolato in maniera negativa da APC, il prodotto del gene soppressore tumorale responsabile del tumore poliposico adenomatoso e la sindrome di Gardner (Rubinfeld et al, 1993). Questo concorda con l'osservazione clinica che pilomatricoma multipli sono spesso presenti nella sindrome di Gardner (Pujol et al, 1995).

Cilindromatosi familiare/Tricoepiteliomi multipli familiari/Sindrome di Brooke-Spiegler

La cilindromatosi familiare (OMIM: #132700) è un tumore benigno con modalità di trasmissione autosomica dominante che si sviluppa di solito a partire dai cheratinociti del follicolo pilifero, con cilindromi multipli del cuoio capelluto.

I tricoepiteliomi multipli familiari (MFT1) (OMIM: #601606) sono tumori amartomatosi benigni del follicolo pilosebaceo che si manifestano come lesioni multiple prevalentemente su volto, collo e parte superiore del tronco, a trasmissione autosomica dominante. I tumori si sviluppano generalmente da cellule germinative indifferenziate dell'unità pilosebacea-apocrina. La prevalenza non è nota, ma sono piuttosto rari. Si manifestano più comunemente nella prima infanzia o durante la pubertà e raramente possono degenerare in carcinoma delle cellule basali (BCC).

La Sindrome di Brooke-Spiegler (BSS) (OMIM: #605041) è una malattia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di tumori multipli delle appendici cutanee, come cilindromi, tricoepiteliomi e spiradenomi, localizzati nelle regioni di testa e collo e che incrementano di numero con l'età.

In passato le tre entità cliniche erano considerate distinte, perché pazienti con BSS sviluppano tumori multipli, pazienti con cilindromatosi familiare hanno solo cilindromi, e pazienti con MFT1 hanno solo tricoepiteliomi. Dal momento che tali disordini mostrano caratteristiche fenotipiche che si sovrappongono, differenti manifestazioni di ciascuna di esse sono state descritte in singole famiglie, e sono causate da mutazioni dello stesso gene (Young, et al 2006), tali disordini vengono oggi considerati fenotipi diversi di una stessa entità clinica (Saggar et al., 2008). Studiando due famiglie con cilindromatosi, Biggs e collaboratori trovarono una forte evidenza di associazione con il cromosoma 16q12-q13, ipotizzando la presenza di un gene soppressore tumorale per la consistente perdita dell'allele normale in 19 tumori provenienti da 4 individui (Biggs et al, 1995). Il gene responsabile, chiamato *CYLD*, è stato clonato nel 2000, con mutazioni germinali identificate in 21 casi familiari (Bignell et al, 2000) e sei mutazioni somatiche identificate sia in casi sporadici che familiari. Tutte le mutazioni portano ad una proteina tronca o comunque inattiva. Il gene soppressore di tumore *CYLD* svolge generalmente una funzione protettiva sull'organismo. L'enzima codificato da questo gene infatti modifica la proteina Bcl-3 che promuove il cancro, impedendole di entrare nel nucleo della cellula e di causare danni. Quando *CYLD* non è attivo, Bcl-3 si accumula liberamente nel nucleo dove inizia a impartire ordini ad altri geni, innescando lo sviluppo del tumore. Mutazioni troncanti in eterozigoti del gene *CYLD* sono state anche descritte in un paziente avente cilindromatosi e tricoepitelioma (Gutierrez et al, 2002) e in due pazienti aventi tricoepiteliomi multipli familiari (MFT1) senza cilindromatosi (Young et al, 2006), suggerendo che tali condizioni sono malattie alleliche, ossia variazioni fenotipiche di un singolo difetto genico. Lo studio di analisi molecolare condotto recen-

temente da Saggari e collaboratori su 25 pazienti che presentavano tumori multipli di appendici cutanee hanno dimostrato che mutazioni nel gene *CYLD* erano presenti nell'85% dei casi di pazienti affetti dalla sindrome Brooke-Spiegler, nel 100% dei casi di pazienti con cilindromatosi familiare e nel 44% dei casi di pazienti con MFT1 (Saggari et al., 2008). Dal momento che BSS, cilindromatosi familiare e MFT1 sono dovute a mutazioni diverse nello stesso gene, le tre patologie vengono oggi considerate come alleliche, pur presentando quadri clinici differenti.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Il dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) (OMIM: #607907) è una rara neoplasia cutanea che, come da definizione, protrude sul piano cutaneo mostrando una marcata tendenza a recidivare dopo semplice escissione chirurgica (30-50% dei casi). Nelle recidive, il tumore può assumere un aspetto multinodulare e può mostrare anche noduli satelliti. La lesione tuttavia ha un basso potere di diffusione a distanza e metastatizza raramente (7%). Si localizza prevalentemente sul tronco (50% dei casi), sulle estremità prossimali (35% dei casi) e su testa e collo (15% dei casi) (Dimitropoulos, 2008). L'incidenza è compresa tra 0.8-5 casi su 1 milione di persone per anno, con una maggiore prevalenza in soggetti di sesso maschile (Chuang et al, 1990; Laskin, 1992). Colpisce prevalentemente persone adulte tra la seconda e quinta decade di vita, mentre è estremamente raro nei soggetti di età pediatrica. Analisi citogenetiche hanno evidenziato lesioni ricorrenti come traslocazioni reciproche coinvolgenti i cromosomi 7 e 22 t(17;22)(q22;q13) e cromosomi ad anello sovrannumerari derivati dalla traslocazione. In particolare questa alterazione strutturale dei cromosomi porta alla fusione dei geni per la subunità alfa 1 del collagene di tipo I (*COL1A1*) e il gene per la catena beta del fattore di crescita derivato dalle piastrine (*PDGFB*) (Simon et al, 1997). Tale fusione genica è stata dimostrata agire come oncogene nei classici esperimenti cellulari di trasformazione (Greco et al, 1998) e si ritrova molto comunemente in questo tipo di lesioni, rappresentando in tal modo un probabile marcatore molecolare per questa tipologia di tumore (Sheng et al, 2001).

SINDROMI EREDITARIE FOTOSENSIBILI

Esistono una serie di dermatosi caratterizzate da lesioni diffuse di vario tipo che nel corso degli anni sviluppano un rischio aumentato per tumori cutanei, generalmente di origine epiteliale. Tra queste sono comprese lo Xeroderma pigmentosum e l'albinismo oculocutaneo.

Xeroderma pigmentosum

Lo Xeroderma pigmentosum (XP) è un complesso eterogeneo di malattie autosomiche recessive con una prevalenza di 1:250.000 negli USA e in

Europa e di 1:40.000 in Giappone. Sono caratterizzate da una elevata sensibilità alla luce solare, fotofobia ed elevata incidenza di carcinomi cutanei in età precoce (3-5 anni contro 50-60 anni). Infatti i sintomi iniziali dei pazienti affetti da XP includono eritemi severi ad esposizioni solari minime e lentiggini fotodistribuite che compaiono ad un'età media di 1-2 anni (Kraemer et al, 1987). Cheratosi attiniche, basaliomi, carcinomi spinocellulari e melanomi cutanei (CM) si sviluppano nel 50% dei casi generalmente nella prima decade di vita (età media 8 anni). La distribuzione anatomica di SCC, BCC e CM sono simili a quelli riscontrati nella popolazione generale, ad eccezione di un rischio maggiore di melanomi cutanei su volto, capo e collo (Kraemer et al, 2004). Pazienti affetti da XP hanno un rischio aumentato di 4.000 volte di sviluppare tumori cutanei non melanocitici (Kraemer et al, 1987) e di 10.000 volte di sviluppare carcinomi spinocellulari sulla parte anteriore della lingua rispetto ad individui della stessa età. Sono stati anche riportati cheratoacantomi ed angiomi. Il coinvolgimento oculare interessa il 40% dei casi con carcinomi spinocellulari e basocellulari a livello di palpebre, cornea e congiuntiva (Kraemer et al, 1987; Vivian et al, 1993). Inoltre sono state osservate anche altre neoplasie extracutanee comprendenti sarcomi, leucemie, carcinomi gastrici e tumori del polmone (Mamada et al, 1992). Circa il 20-50% dei pazienti XP presenta inoltre alterazioni neurologiche di gravità estremamente variabile: atassia, areflessia, sintomi piramidali ed extra-piramidali, ipoacusia, fino ad arrivare alle forme più severe di severo ritardo di crescita e psico-motorio che si manifestano come sindrome di De Sanctis-Cacchione (OMIM: #278800). Avendo modalità di trasmissione autosomica recessiva, la patologia si manifesta nel 25% circa della progenie di portatori eterozigoti, per lo più asintomatici, del difetto genetico. Data la rarità e la ridotta fitness riproduttiva degli omozigoti affetti, si tratta di sindromi che si manifestano in prevalenza nella progenie di genitori consanguinei o appartenenti a gruppi etnici ristretti e soggetti ad incrocio in cui è presente una mutazione ad elevata frequenza insorta nel capostipite di una determinata popolazione ("effetto fondatore").

Tramite classici studi di complementazione sono stati identificati 7 geni (*XPA-XPG*) responsabili di forme classiche di XP ed un gene (*XP-V*) responsabile della cosiddetta forma variante di XP, caratterizzata da insorgenza tardiva e lenta progressione dei sintomi. Mutazioni nei geni *XP-A* e *XP-C* rappresentano circa il 50% dei casi totali e mutazioni in geni differenti danno origine a fenotipi differenti. Infatti il fenotipo *XPA* è il più severo con tumori cutanei e degenerazioni neurologiche, il fenotipo più comune di XP, *XPC*, presenta tumori cutanei ma raramente complicazioni neurologiche, mentre il fenotipo *XPD* da' origine ad un gruppo eterogeneo che sviluppano o meno tumori cutanei. Le altre forme di XP (B, E, F, e G) sono molto rare. Anche la predisposizione allo sviluppo delle neoplasie cutanee varia a seconda del gruppo di complementazione: pazienti *XPA* presentano comparsa precoce di carcinomi basocellulari e meno frequentemente

di carcinomi spinocellulari e melanomi; pazienti XPD hanno una spiccata predisposizione allo sviluppo di melanomi; pazienti XPE sviluppano più frequentemente carcinomi basocellulari e pazienti con XP “variante” presentano neoplasie cutanee dopo la seconda decade di vita.

La fotosensibilità clinica e cellulare tipica degli affetti (e talora dei portatori eterozigoti) è dovuta all'incapacità di riparare i danni indotti sul DNA dalla componente UV della luce solare. I processi molecolari difettivi nella maggior parte dei pazienti XP sono dovuti a mutazioni nei geni che codificano proteine facenti parte del complesso multi-enzimatico deputato ai meccanismi di riparo del DNA per escissione di nucleotidi (NER o *nucleotide excision repair*), principale meccanismo responsabile della rimozione dei dimeri pirimidinici che si formano in seguito del danno da luce ultravioletta. La conservazione di questo sistema di riparo dai lieviti all'uomo suggerisce che si tratti di un apparato critico per la sopravvivenza delle cellule al danno cancerogeno indotto dalla luce solare. I geni appartenenti al sistema di riparo NER codificano per proteine che ripristinano la corretta sequenza del DNA, riconoscendo la lesione a livello del DNA (XPA e XPE) e legandosi ad esso, srotolando la struttura del DNA per esporre la lesione (XPB e XPD) e rimuovendo l'elica danneggiata (XPF e XPG). Infine la riparazione prevede la nuova sintesi del tratto mancante e saldatura del nuovo filamento alla molecola di DNA da parte di DNA polimerasi generiche che non sono implicate nella patogenesi di XP. La proteina XPC sembra implicata in un altro processo correttivo noto come riparo globale genomico (Berneburgl et al, 2001; van Steeg et al, 1999). I casi di XP variante (a locus e gene ignoto) sarebbero riconducibili ad un difetto nei meccanismi di riparo post-replicativi del DNA, dovuto a mancanza di una DNA polimerasi, definita Pol H (Masutani et al, 1999) (vedi Tabella 2). Consistenti con i sintomi dei pazienti affetti da XP, modelli murini difettivi nei geni *xpa* e *xpc* mostrano una carcinogenesi incrementata da esposizione a raggi UV, sebbene

CROMOSOMA	GENE	FUNZIONE DELLA PROTEINA
9q34	XPA	Riconosce i danni sul DNA
2q21	XPB	DNA elicasi 3'-5'
3p25.1	XPC	Si lega al DNA a singola elica (coinvolta nel riparo genomico globale)
19q13.2	XPD	DNA elicasi 5'-3'
11	XPE	Si lega al DNA danneggiato
16p13.3	XPF	Incide il DNA all'estremità 5' per rimuovere il DNA danneggiato
13q32-33	XPG	Incide il DNA all'estremità 3'
?	XPV	Coinvolta nei meccanismi di riparo post-replicativi

Tab. 2: Geni responsabili di Xeroderma Pigmentosum.

topi knock-out privi della proteina XPA non mostrino i sintomi neurologici osservati nell'uomo (Nakane et al, 1995; Sands et al, 1995). Si pensa che l'accumulo di fotoprodotto nocivi sul DNA sia fortemente accelerato nello XP, incrementando il tasso di sviluppo di mutazioni potenzialmente cancerogene. Molto interessante è il fatto che lo spettro di mutazioni riscontrate nei geni coinvolti differiscono nei pazienti XP rispetto a pazienti non-XP. Infatti, nei pazienti XP le mutazioni indotte da raggi UV sono spesso mutazioni in tandem CC-TT, mentre nei pazienti non-XP sono più spesso transizioni C-T (Soufir et al, 2000). Dal momento che i geni XP funzionano come caretakers genomici per mantenere l'integrità genomica, la loro inattivazione porterebbe all'inattivazione di oncosoppressori e/o all'attivazione di oncogeni, che al momento non sono del tutto noti. Alcuni geni bersaglio potrebbero essere *TP53*, *RAS* e *p16/CDKN2A* dal momento che analisi molecolari condotte su un numero limitato di tumori derivati da pazienti con XP hanno dimostrato un incremento del tasso di mutazioni in tali geni (Williams et al, 1998; Giglia et al, 1998; Daja-Grosjean et al, 1993).

Albinismo oculocutaneo

L'albinismo oculocutaneo (OCA) definisce un gruppo di malattie ereditarie della biosintesi della melanina, caratterizzate dalla riduzione generalizzata della pigmentazione dei capelli, della cute e degli occhi (King et al, 1995). La prevalenza complessiva di tutte le forme di albinismo varia a livello mondiale ed è stata stimata in circa 1:17.000, suggerendo che circa 1:70 persone sia portatrice di un gene correlato all'OCA. Il quadro clinico dell'OCA è variabile: OCA1A è la forma più grave, caratterizzata dalla totale mancanza di melanina durante tutta la vita. Le forme meno gravi, OCA1B, OCA2, OCA3 e OCA4, sono caratterizzate da accumuli di pigmento nel tempo. La sintomatologia clinica comprende il nistagmo congenito di grado variabile, l'ipopigmentazione e la translucenza dell'iride, la diminuzione della pigmentazione dell'epitelio pigmentato retinico, l'ipoplasia foveale, la riduzione dell'acuità visiva (di solito da 20/60 a 20/400) e i difetti di rifrazione, le anomalie della visione dei colori e la marcata fotofobia. Il grado di ipopigmentazione della cute e dei capelli varia a seconda del tipo di OCA. Tutti e quattro i tipi di OCA sono caratterizzati da trasmissione autosomica recessiva, con un rischio di ricorrenza di un figlio affetto su quattro ad ogni gravidanza e sono causati da almeno quattro geni distinti (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1* e *MATP*). A causa della ipopigmentazione cutanea è stato osservato un aumento dell'incidenza di epitelomi spinocellulari e basocellulari, associati a dosi accumulate di UVA e di UVB (King et al, 1995).

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni, grazie all'esistenza di forme ereditarie mendeliane, si è compreso come il processo di tumorigenesi dei carcinomi cutanei sia guidato dall'attivazione di oncogeni e dall'inattivazione di oncosoppressori. Lo sviluppo di queste alterazioni funzionali nelle cellule tumorali è principalmente dovuto ad alterazioni genetiche multiple, che si accumulano nel genoma delle cellule neoplastiche. Recentemente, oltre a mutazioni puntiformi in singoli geni ed alterazioni cromosomiche estese come la perdita di eterozigosità, è stato riconosciuto il ruolo patogenetico di alterazioni epigenetiche nelle cellule cancerose (van Doorn et al, 2005). Il meccanismo epigenetico più rilevante sembra rappresentato dall'ipermetilazione gene-specifica dei promotori di diversi oncosoppressori, che conduce alla loro inattivazione trascrizionale. Lo sviluppo e la progressione tumorale dei carcinomi basocellulari e spinocellulari, come pure dei melanomi cutanei, comportano l'inattivazione di geni differenti, probabilmente a causa della diversa origine cellulare delle tre neoplasie. Mentre finora solo due geni, *14-3-3sigma* e *T-caderina*, sono stati trovati ipermetilati con elevata frequenza in BCC, numerosi altri geni come *CDKN2A*, *E-caderina* (che conferisce una maggiore capacità invasiva), *T-caderina*, *DAPK*, *MLT1*, e *MGMT* sono soggetti ad inattivazione epigenetica in SCC cutanei (van Doorn et al, 2005). Ulteriori studi sono necessari per stabilire il ruolo patogenetico nella carcinogenesi della ipometilazione globale del DNA, eventualmente indotta da esposizione a radiazioni UV, e dagli altri due meccanismi noti di modificazione epigenetica: la modificazione post-traduzionale delle proteine istoniche e il silenziamento mediato da molecole di RNA non codificante (*RNA interference*). La rilevanza di questi studi risiede nel fatto che contrariamente alle alterazioni genetiche, le modificazioni epigenetiche sono potenzialmente reversibili e l'utilizzo locale di agenti farmacologici demetilanti potrebbe essere impiegato in trials clinici per la reversione della crescita e metastasi aberranti in neoplasie cutanee (Szyf et al, 2004).

Bibliografia

- Ashton KJ, Carless MA, Griffiths LR. Cytogenetic alterations in nonmelanoma skin cancer: a review. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005 Jul;43(3):239-48.
- Fitzpatrick TB & AJ Sober: Sunlight and skin cancer. *New England Journal of Medicine* 1985 313: 818-820.
- Van Doorn R, Gruis NA, Willemze R, van der Velden PA, Tensen CP Aberrant DNA methylation in cutaneous malignancies. *Semin Oncol*. 2005 Oct;32(5):479-87.
- Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jun;42(6):939-69.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*. 1997 Apr 24;386(6627):761, 763.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 1;90(23):10914-21.
- Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol*. 2001 Nov;137(11):1486-92.
- Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Apr;68(4):820-3.
- Ponder BA. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet*. 1990 Jul;6(7):213-8.
- van Doorn R, Gruis NA, Willemze R, van der Velden PA, Tensen CP. Aberrant DNA methylation in cutaneous malignancies. *Semin Oncol*. 2005 Oct;32(5):479-87.
- Hyde JN, Montgomery FH. *Diseases of the skin*. Lea Brothers, Philadelphia, 1897: 669.
- Krompecher E. *Der Basalzellkrebs*. Fischer, Jena, 1903.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen K.F, Goldspith LA, Katz SI & Fitzpatrick TB: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol. I & II. New York: McGraw-Hill Health Professional Division, 1999.
- Satinoff MI, Wells C: Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. *Med Hist* 1969, 13:294-297.
- Gorlin, RJ; Goltz RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *New Eng. J. Med*. 262: 908-912, 1960.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997, 69:299-308.
- Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 1995, 13:113-125.
- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, Martin N, Wicking C, Che-nevix-Trench G: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 1994, 50:282-290;
- Lo Muzio L, Nocini P, Bucci P, Pannone G, Consolo U, Procaccini M: Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Dent Assoc* 1999, 130:669-674.
- Gorlin RJ: Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine* 1987, 66: 98-113.
- Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW: Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet* 1992, 339:581-582.
- Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004 Nov-Dec;6(6):530-9.
- Jones KL, Smith DW, Harvey MAS, Hall BD, Quan L: Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J. Pediat*. 1975, 86: 84-88.
-
-

- Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovsky I, Holmberg E, Uden AB, Gillies S, et al.: Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996, 85:841-851.
- Johnson RL, Røthman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, Quinn AG, Myers RM, Cox DR, Epstein EH Jr, Scott MP: Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 1996, 272:1668-1671.
- Chenevix-Trench G, Wicking C, Berkman J, Sharpe H, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, Turner A, Goldgar D, et al.: Further localization of the gene for nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) in 15 Australasian families: linkage and loss of heterozygosity. *Am J Hum Genet* 1993, 53:760-767
- Pastorino L, Cusano R, Nasti S, Faravelli F, Forzano F, Baldo C, Barile M, Gliori S, Muggianu M, Ghigliotti G, et al.: Molecular characterization of Italian nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 2005, 25:322-323
- Soufir N, Gerard B, Portela M, Brice A, Liboutet M, Saiag P, Descamps V, Kerob D, Wolkenstein P, Gorin I, et al.: PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: a French study. *Br J Cancer* 2006, 95:548-553.
- Wicking C, Shanley S, Smyth I, Gillies S, Negus K, Graham S, Suthers G, Haites N, Edwards M, Wainwright B, Chenevix-Trench G : Most germ-line mutations in the nevoid basal cell carcinoma syndrome lead to a premature termination of the PATCHED protein, and no genotype-phenotype correlations are evident. *Am. J. Hum. Genet.* 1997, 60: 21-26.
- Raffel C, Jenkins RB, Frederick L, Hebrink D, Alderete B, Fults DW, James CD: Sporadic medulloblastomas contain PTCH mutations. *Cancer Res* 1997, 57:842-845.
- Sidransky D: Is human patched the gatekeeper of common skin cancers? *Nat Genet* 1996, 14:7-8.
- High A, Zedan W: Basal cell nevus syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2005, Mar;17(2):160-6.
- Lam CW, Xie J, To KF, Ng HK, Lee KC, Yuen NW, Lim PL, Chan LY, Tong SF, McCormick F: A frequent activated smoothed mutation in sporadic basal cell carcinomas. *Oncogene* 1999, Jan 21;18(3):833-6.
- Pazzaglia S, Mancuso M, Atkinson MJ, Tanori M, Rebessi S, Majo VD, Covelli V, Hahn H, Saran A: High incidence of medulloblastoma following X-ray-irradiation of newborn *Ptc1* heterozygous mice. *Oncogene* 2002, Oct 24;21(49):7580-4.
- Oro AE, Higgins KM, Hu Z, Bonifas JM, Epstein EH Jr, Scott MP: Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science* 1997, May 2;276(5313):817-21.
- Fan H, Oro AE, Scott MP, Khavari PA: Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med.* 1997, Jul;3(7):788-92.
- Grachtchouk M, Mo R, Yu S, Zhang X, Sasaki H, Hui CC, Dlugosz AA: Basal cell carcinomas in mice overexpressing *Gli2* in skin. *Nat Genet.* 2000, Mar;24(3):216-7.
- Wicking C, Bale AE: Molecular basis of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1997, 9:630-635.
- Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE: A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. *Nat Genet* 1996, 12:85-87.
- Bale AE, Yu KP: The hedgehog pathway and basal cell carcinomas. *Hum Mol Genet.* 2001, Apr;10(7):757-62.
- Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L: PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2000, 79:1418-1422.
-
-

- Matsumura Y, Nishigori C, Murakami K, Miyachi Y: Allelic loss at the PTCH gene locus in jaw cysts but not in palmar pits in patients with basal cell nevus syndrome. *Arch Dermatol Res* 2000, 292:475-476.
- Lindström E, Shimokawa T, Toftgård R, Zaphiropoulos PG: PTCH mutations: distribution and analyses. *Hum Mutat.* 2006, Mar;27(3):215-9.
- Boutet N, Bignon YJ, Drouin-Garraud V, Sarda P, Longy M, Lacombe D, Gorry P: Spectrum of PTCH1 mutations in French patients with Gorlin syndrome. *J Invest Dermatol* 2003, 121:478-481.
- Xie J, Johnson RL, Zhang X, Bare JW, Waldman FM, Cogen PH, Menon AG, Warren RS, Chen LC, Scott MP, Epstein EH Jr: Mutations of the PATCHED gene in several types of sporadic extracutaneous tumors. *Cancer Res* 1997, 57:2369-2372
- Gu XM, Zhao HS, Sun LS, Li TJ: PTCH mutations in sporadic and Gorlin-syndrome-related odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2006, 85:859-863
- Fujii K, Kohno Y, Sugita K, Nakamura M, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Yamada M, Miyashita T: Mutations in the human homologue of *Drosophila patched* in Japanese nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. *Hum Mutat* 2003, 21:451-452
- Strange RC, El-Genidy N, Ramachandran S, Lovatt TJ, Fryer AA, Smith AG, Lear JT, Wong C, Jones PW, Ichii-Jones F, Hoban PR: Susceptibility to basal cell carcinoma: associations with PTCH polymorphisms. *Ann Hum Genet* 2004, 68:536-545
- Klein RD, Dykas DJ, Bale AE: Clinical testing for the nevoid basal cell carcinoma syndrome in a DNA diagnostic laboratory. *Genet Med* 2005, 7:611-619
- Ling G, Ahmadian A, Persson A, Undén AB, Afink G, Williams C, Uhlén M, Toftgård R, Lundeberg J, Pontén F: PATCHED and p53 gene alterations in sporadic and hereditary basal cell cancer. *Oncogene* 2001, Nov 22;20(53):7770-8.
- Smyth I, Narang MA, Evans T, Heimann C, Nakamura Y, Chenevix-Trench G, Pietsch T, Wicking C, Wainwright BJ: Isolation and characterization of human patched 2 (PTCH2), a putative tumour suppressor gene in basal cell carcinoma and medulloblastoma on chromosome 1p32. *Hum Mol Genet* 1999, 8:291-297.
- Lee Y, Miller HL, Russell HR, Boyd K, Curran T, McKinnon PJ: Patched2 modulates tumorigenesis in patched1 heterozygous mice. *Cancer Res* 2006, 66:6964-6971.
- Michaelsson, G.; Olsson, E.; Westermarck, P. : The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoeplitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis. *Acta Derm. Venerol.* 1981, 61: 497-503.
- Van Steensel MAM, Jaspers NGJ, Steijlen PM: A case of Rombo syndrome. *Brit. J. Derm.* 2001, 144: 1215-1218.
- Bazex A, Dupre A, Christol B : Genodermatose complexe de type indetermine associant une hypotrichose, un etat atrophodermique generalise et des degenerescences cutanees multiples(epitheliomas-basocellulaires). *Bull.Soc. Franc. Derm. Syph.* 1964, 71:206only.
- Inoue Y, Ono T, Kayashima K, Johno M: Hereditary perioral pigmented follicular atrophoderma associated with milia and epidermoid cysts. *Brit. J. Derm.* 1998, 139: 713-718.
- Vabres P, Lacombe D, Rabinowitz LG, Aubert G, Anderson CE, Taieb A, Bonafe J-L, Hors-Cayla MC: The gene for Bazex-Dupre-Christol syndrome maps to chromosome Xq. *J. Invest. Derm.* 1995, 105: 87-91.
- Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Vitale I, Djavaheri-Mergny M, D'Amelio M, Criollo A, Morselli E, Zhu C, Harper F, Nannmark U, Samara C, Pinton P, Vicencio JM, Carnuccio R, Moll UM, Madeo F, Paterlini-Brechot P, Rizzuto R, Szabadkai G, Pierron G, Blomgren K, Tavernarakis N, Codogno P, Cecconi F, Kroemer G : Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol.* 2008, Jun;10(6):676-87.
-
-

- Molès JP, Moyret C, Guillot B, Jeanteur P, Guilhou JJ, Theillet C, Basset-Sèguin N: p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene*. 1993, Mar;8(3):583-8.
- Konishi K, Yamanishi K, Ishizaki K, Yamada K, Kishimoto S, Yasuno H: Analysis of p53 gene mutations and loss of heterozygosity for loci on chromosome 9q in basal cell carcinoma. *Cancer Lett*. 1994, Apr 29;79(1):67-72.
- Ratner D, Peacocke M, Zhang H, Ping XL, Tsou HC: UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001, Feb;44(2):293-7.
- Wetmore C, Eberhart DE, Curran T: Loss of p53 but not ARF accelerates medulloblastoma in mice heterozygous for patched. *Cancer Res*. 2001, Jan 15;61(2):513-6.
- Lieu FM, Yamanishi K, Konishi K, Kishimoto S, Yasuno H: Low incidence of Ha-ras oncogene mutations in human epidermal tumors. *Cancer Lett*. 1991, Sep;59(3):231-5.
- Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog*. 1991;4(3):196-202.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988, Apr 9;1(8589):795-7.
- Fears TR: Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among Whites in the United States. *American Journal Epidemiology* 1997, 105: 420.
- Yuspa SH: The pathogenesis of squamous cell carcinoma: lessons learned from studies of skin carcinogenesis. *Journal of Dermatological Science* 1998, 17: 1-7.
- McMurray HR, D. Nguyen TF, Westbrook & McAnce DJ: Biology of human papillomaviruses. *International Journal of Experimental Pathology* 2001, 82: 15-33.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002 May;2(5):342-50. Review.
- Song S, Pitot HC, Lambert PF. The human papillomavirus type 16 E6 gene alone is sufficient to induce carcinomas in transgenic animals. *J Virol*. 1999, Jul;73(7):5887-93.
- Bose S, Morgan LJ, Booth DR, Goudie DR, Ferguson-Smith MA, Richards FM: The elusive multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE) gene: further mapping, analysis of candidates, and loss of heterozygosity. *Oncogene* 2006, 25: 806-812.
- Blair IP, Hulme D, Dawkins JL, Nicholson GA: A YAC-based transcript map of human chromosome 9q22.1-q22.3 encompassing the loci for hereditary sensory neuropathy type I and multiple self-healing squamous epithelioma. *Genomics* 1998, 51: 277-281.
- Rehman I, Takata M, Wu YY, Rees JL: Genetic change in actinic keratoses. *Oncogene*. 1996, Jun 20;12(12):2483-90.
- Rehman I, Quinn AG, Healy E, Rees JL: High frequency of loss of heterozygosity in actinic keratoses, a usually benign disease. *Lancet*. 1994, Sep 17;344 (8925): 788-9.
- Brash DE, Pontén J: Skin precancer. *Cancer Surv*. 1998, 32:69-113.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994, Dec 22-29;372(6508):773-6.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990, Nov 30;250(4985):1233-8.
- Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, Lewis JM, Glusac E, Filler R, Hobby P, Sutton B, Tigelaar RE & Hayday AC: Regulation of cutaneous malignancy by gamma delta T cells. *Science* 2001, 294: 605-609.
-
-

- Yang A, Schweitzer R, Sun D, Kaghad M, Walker N, Bronson RT, Tabin C, Sharpe A, Caput D, Crum C, McKeon F: p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999, Apr 22;398(6729): 714-8.
- Parsa R, Yang A, McKeon F, Green H: Association of p63 with proliferative potential in normal and neoplastic human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1999, Dec;113(6):1099-105.
- Senoo M, Tsuchiya I, Matsumura Y, Mori T, Saito Y, Kato H, Okamoto T, Habu S: Transcriptional dysregulation of the p73L / p63 / p51 / p40 / KET gene in human squamous cell carcinomas: expression of Delta Np73L, a novel dominant-negative isoform, and loss of expression of the potential tumour suppressor p51. *Br J Cancer.* 2001, May 4;84(9):1235-41.
- Kubo Y, Urano Y, Matsumoto K, Ahsan K, Arase S: Mutations of the INK4a locus in squamous cell carcinomas of human skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, Mar 6;232(1):38-41.
- Soufir N, Molès JP, Vilmer C, Moch C, Verola O, Rivet J, Tesniere A, Dubertret L, Basset-Seguin N: P16 UV mutations in human skin epithelial tumors. *Oncogene* 1999, Sep 23;18(39):5477-81.
- Brown VL, Harwood CA, Crook T et al: p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2004, 122: 184-1292.
- Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, Martin de Lassalle E, Thomas P, Piette F, Formstecher P, Polakowska R, Danzé PM: Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett.* 2002, Feb 25;176(2):205-14.
- Hodges A, Smoller BR: Immunohistochemical comparison of p16 expression in actinic keratoses and squamous cell carcinomas of the skin. *Mod Pathol.* 2002, Nov;15(11):1121-5.
- Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN: Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog.* 1991; 4(3):196-202
- Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB: Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1995, Jul;131(7):796-800.
- Dajee M, Lazarov M, Zhang JY, Cai T, Green CL, Russell AJ, Marinkovich MP, Tao S, Lin Q, Kubo Y, Khavari PA: NF-kappaB blockade and oncogenic Ras trigger invasive human epidermal neoplasia. *Nature* 2003, Feb 6;421(6923):639-43
- Lynch HT; Lynch PM; Pester J; Fusaro RM : The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *J.A.M.A.* 1981, 141: 607-611.
- Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, Kane MF, Rao MR, Morrison P, Wirth L, Finan PJ, Burn J, Chapman P: Structure of the human MSH2 locus and analysis of two Muir-Torre kindreds for msh2 mutations. *Genomics* 1994, Dec;24(3):516-26.
- Halling KC, Honchel R, Pittelkow MR, Thibodeau SN: Microsatellite instability in keratoacanthoma. *Cancer* 1995, Nov 15;76(10):1765-71.
- Peris K, Onorati MT, Keller G, Magrini F, Donati P, Muscardin L, Höfler H, Chimenti S: Widespread microsatellite instability in sebaceous tumours of patients with the Muir-Torre syndrome. *Br J Dermatol.* 1997, Sep;137(3):356-60
- Kruse, R.; Rutten, A.; Hosseiny-Malayeri, H. R.; Bisceglia, M.; Friedl, W.; Propping, P.; Ruzicka, T.; Mangold, E. : 'Second hit' in sebaceous tumors from Muir-Torre patients with germline mutations in MSH2: allele loss is not the preferred mode of inactivation. *J. Invest. Derm.* 116: 463-465, 2001.
-
-

- Bapat B, Xia L, Madlensky L, Mitri A, Tonin P, Narod SA, Gallinger S: The genetic basis of Muir-Torre syndrome includes the hMLH1 locus. *Am J Hum Genet.* 1996, Sep;59(3):736-9.
- Halata Z, Grim M, Bauman KI: Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003, Mar;271(1):225-39.
- Token C: Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107-110.
- Boyle F, Pendlebury S, Bell D: Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995, Jan 15;31(2):315-23.
- Miller RW, Rabkin CS: Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999, Feb;8(2):153-8.
- Lunder EJ, Stern RS: Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998, Oct 22;339(17):1247-8.
- Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T: Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol.* 2006, Oct;17(10):1489-95.
- Van Gele M, Van Roy N, Ronan SG, Messiaen L, Vandesompele J, Geerts ML, Naeyaert JM, Blennow E, Bar-Am I, Das Gupta TK, van der Drift P, Versteeg R, Leonard JH, Speleman F: Molecular analysis of 1p36 breakpoints in two Merkel cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998, Sep;23(1):67-71.
- Leonard JH, Williams G, Walters MK, Nancarrow DJ, Rabbitts PH: Deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in Merkel cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1996, Feb;15(2):102-7.
- Van Gele M, Kaghad M, Leonard JH, Van Roy N, Naeyaert JM, Geerts ML, Van Belle S, Cocquyt V, Bridge J, Sciot R, De Wolf-Peeters C, De Paepe A, Caput D, Speleman F: Mutation analysis of P73 and TP53 in Merkel cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2000, Feb;82(4):823-6.
- Leonard JH, Cook AL, Van Gele M, Boyle GM, Inglis KJ, Speleman F, Sturm RA: Proneural and proneuroendocrine transcription factor expression in cutaneous mechanoreceptor (Merkel) cells and Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2002, Sep 10;101(2):103-10.
- Poulsen M: Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol.* 2004, Oct;5(10):593-9.
- Schwartz BK, Peraza JE: Pilomatricomas associated with myotonic dystrophy. *J Am Acad Dermatol.* 1987, Apr;16(4):887-8.
- Masuno M, Imaizumi K, Ishii T, Kuroki Y, Baba N, Tanaka Y: Pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1998, Apr 28;77(1):81-2.
- Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E: A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet.* 1999, Apr;21(4):410-3.
- Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Müller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P: Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 1993, Dec 10;262(5140):1731-4.
- Pujol RM, Casanova JM, Egido R, Pujol J, de Moragas JM: Multiple familial pilomatricomas: a cutaneous marker for Gardner syndrome? *Pediatr Dermatol.* 1995, Dec;12(4):331-5.
- Young AL; Kellermayer R; Szigetin R; Teszas A; Azmi S; Celebi JT: CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin. Genet.* 2006, 70: 246-249.
- Saggar S, Chernoff KA, Lodha S, Horev L, Kohl S, Honjo RS, Brandt HR, Hartmann K, Celebi JT: CYLD mutations in familial skin appendage tumours. *J Med Genet.* 2008, May;45(5):298-302.
-
-

- Biggs PJ; Wooster R; Ford D; Chapman P; Mangion J; Quirk Y; Easton DF, Burn J, Stratton MR: Familial cylindromatosis (turban tumour syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nature Genet.* 1995,11: 441-443.
- Bignell GR; Warren W; Seal S, Takahashi M, Rapley E, Barfoot R, Green H, Brown C, Biggs PJ, Lakhani SR, Jones C, Hansen J and 29 others : Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nature Genet* 2000, 25: 160-165.
- Gutierrez PP; Eggermann T, Holler D, Jugert FK, Beermann T, Grussendorf-Conen EI; Zerres K, Merk HF, Frank J: Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frame-shift mutation in the tumor suppressor gene *CYLD* underlies different tumors of skin appendages. *J. Invest. Derm.* 2002, 119: 527-531.
- Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma protuberans *Dermatol Ther.* 2008 Nov-Dec;21(6):428-32.
- Chuang TY, Su WP, Muller SA: Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol.* 1990, Aug;23(2 Pt 1):254-6.
- Laskin WB: Dermatofibrosarcoma protuberans. *CA Cancer J Clin.* 1992 Mar-Apr;42(2):116-25.
- Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, Grosgeorge J, Minoletti F, Coindre JM, Terrier-Lacombe MJ, Mandahl N, Craver RD, Blin N, Sozzi G, Turc-Carel C, O'Brien KP, Kedra D, Fransson I, Guilbaud C, Dumanski JP: Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene *COL1A1* in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet.* 1997, Jan;15(1):95-8.
- Greco A, Fusetti L, Villa R, Sozzi G, Minoletti F, Mauri P, Pierotti MA: Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene *COL1A1* and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene* 1998, Sep 10;17(10):1313-9.
- Sheng WQ, Hashimoto H, Okamoto S, Ishida T, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Hisaoka M: Expression of *COL1A1*-*PDGFB* fusion transcripts in superficial adult fibrosarcoma suggests a close relationship to dermatofibrosarcoma protuberans. *J Pathol.* 2001, May;194(1):88-94.
- Kraemer KH, Lee MM, Scotto J: Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987, Feb;123(2):241-50. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC: The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol.* 1994, Aug;130(8):1018-21
- Vivian AJ, Ellison DW, McGill JI: Ocular melanomas in xeroderma pigmentosum. *Br J Ophthalmol.* 1993, Sep;77(9):597-8.
- Mamada A, Miura K, Tsunoda K, Hirose I, Furuya M, Kondo S: Xeroderma pigmentosum variant associated with multiple skin cancers and a lung cancer. *Dermatology* 1992; 184(3):177-81.
- Berneburgl M and Lehmann A R: Xeroderma pigmentosum and related disorders: Defects in DNA repair and transcription. *Advances in Genetics* 2001, 43: 71-102.
- van Steeg H, Kraemer KH: Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Mol Med Today.* 1999, Feb;5(2):86-94.
- Masutani C., R. Kusumoto, A. Yamada, N. Dohmae, M. Yokol, M. Yuasa, M. Araki, S. Iwa, K. Takio & F. Hanoaka: The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase η . *Nature* 1999, 399: 700-704.
- Nakane H, Takeuchi S, Yuba S, Saijo M, Nakatsu Y, Murai H, Nakatsura Y, Ishikawa T, Hirota S, Kitamura Y, Kato Y, Tsunoda Y, Miyauchi H, Horio T, Tokunaga T, Matsunaga T, Nikaido O, Nishimune Y, Okada Y, Tanaka K: High incidence of ultraviolet-B- or
-
-

- chemical-carcinogen-induced skin tumours in mice lacking the xeroderma pigmentosum group A gene. *Nature* 1995, 377: 165-168.
- Sands AT, Abuin A, Sanchez A, Conti CJ, Bradley A.: High susceptibility to ultraviolet-induced carcinogenesis in mice lacking XPC. *Nature* 1995, 377: 162-165.
- Soufir N, Daya-Grosjean L, de La Salmonière P, Moles JP, Dubertret L, Sarasin A, Basset-Seguín N: Association between INK4a-ARF and p53 mutations in skin carcinomas of xeroderma pigmentosum patients. *J Natl Cancer Inst.* 2000, Nov 15;92(22):1841-7.
- Williams C, Pontén F, Ahmadian A, Ren ZP, Ling G, Rollman O, Ljung A, Jaspers NG, Uhlén M, Lundeberg J, Pontén J: Clones of normal keratinocytes and a variety of simultaneously present epidermal neoplastic lesions contain a multitude of p53 gene mutations in a xeroderma pigmentosum patient. *Cancer Res.* 1998, Jun 1;58(11):2449-55.
- Giglia G, Dumaz N, Drougard C, Avril MF, Daya-Grosjean L, Sarasin A: p53 mutations in skin and internal tumors of xeroderma pigmentosum patients belonging to the complementation group C. *Cancer Res.* 1998, Oct 1;58(19):4402-9.
- Daya-Grosjean L, Robert C, Drougard C, Suarez H, Sarasin A: High mutation frequency in ras genes of skin tumors isolated from DNA repair deficient xeroderma pigmentosum patients. *Cancer Res.* 1993, Apr 1;53(7):1625-9.
- King RA, Hearing VJ, Creel DJ, Oetting WS: Albinism. In *The Metabolic and Molecular bases of inherited Disease*. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D. New York, McGraw-Hill, Inc.; 1995:4353-4392.
- Szyf M, Pakneshan P, Rabbani SA: DNA demethylation and cancer: therapeutic implications. *Cancer Lett.* 2004, Aug 10;211(2):133-43.
-
-

ANATOMIA E FISILOGIA DELLA CUTE DELLA TESTA E DEL COLLO

G. SPAZIANI, V. AZZARÀ, M.N. PERICOLI

ANATOMIA

La *cute*, o *apparato tegumentario* è un insieme dinamico di tessuti che riveste interamente il corpo, lo separa dall'ambiente esterno e lo collega con quello interno proteggendolo dai fattori nocivi. Partecipa alla difesa immunitaria ed alla regolazione degli elettroliti; condiziona anche il benessere psicologico dell'individuo. È l'organo quantitativamente più rappresentato del corpo umano, nell'adulto ricopre una superficie media di circa 1,8 metri quadrati e raggiunge circa il 16% dell'intero peso corporeo. Il suo spessore varia da 0,5 a 4 mm, in funzione del sesso, dell'età e della sede.

È minimo a livello della membrana timpanica e del meato acustico esterno e delle palpebre (0.5 mm), aumenta in maniera considerevole nel palmo delle mani, nelle pianta dei piedi, nella nuca e a livello del dorso.¹

Il *colorito*, variabile a seconda della razza di appartenenza, è determinato da tre componenti combinate fra loro: la *cheratina*, che conferisce il colorito giallastro allo strato corneo, la *melanina* il colorito bruno e rossastro e l'*emoglobina* della microcircolazione, la *sfumatura rossa*.

La *cute* risulta costituita da *tre strati anatomo-funzionali* sovrapposti: uno superficiale, l'*epidermide*, uno intermedio, il *derma* ed uno profondo, l'*ipoderma* o *sottocutaneo*.

Ogni strato possiede una struttura complessa che varia a seconda dell'età, della razza e della sede anatomica.

Nella superficie si osservano depressioni puntiformi, rappresentate dall'emergenza dei peli e dagli orifizi delle ghiandole sudoripare e solchi superficiali e profondi, creste e pieghe .

I solchi superficiali si ritrovano in zone di cute provviste di peli (cute ad areole) a differenza dei solchi profondi che si localizzano, invece, nelle zone glabre con disposizione parallela e con uno spesso strato corneo.

I solchi profondi delimitano sporgenze lineari che consentono di definire la cute di questi distretti come *cute a creste*; sulla sommità di ogni cresta è possibile ritrovare ad intervalli regolari, gli orifizi delle ghiandole sudoripare. A livello del palmo delle mani e della pianta dei piedi e precisamente in corrispondenza delle falangi distali delle teste metacarpali o metatarsali, il disegno dei solchi profondi e delle creste viene ad assumere precise

caratteristiche, denominate che prendono il nome di *dermatoglifi*.¹

Con il procedere degli anni le pieghe si accentuano (pieghe senili o rughe), particolarmente al volto, per la sovrabbondanza dei lembi cutanei dovuta alla riduzione del tessuto adiposo sottostante, per l'atrofia dei fasci muscolari, ma soprattutto per la fisiologica perdita di elasticità della cute stessa.

In alcune sedi la cute può presentarsi particolarmente sottile come, ad esempio, nel vestibolo nasale, ove si osserva uno strato corneo ridotto da cui sporgono peli spessi e rigidi (*vibrisse*), che rappresentano la prima difesa contro l'ingresso di materiale corpuscolato nelle vie respiratorie. Alle vibrisse sono annesse voluminose ghiandole sebacee e piccole ghiandole sudoripare, eccrine ed apocrine.

Anche il tessuto cutaneo della regione temporale e della regione mastoidea si presenta sottile, a differenza di quello che riveste la regione occipito-frontale.

In questa zona, infatti, la cute appare molto spessa, glabra nella sua parte anteriore corrispondente alla fronte, più o meno solcata da rughe; nel resto della sua estensione è ricoperta da capelli.

In tale regione è possibile rinvenire numerose ghiandole sebacee annesse in gran parte ai bulbi piliferi situate nel derma e ghiandole sudoripare nel tessuto sottocutaneo.

Anche a livello della regione labiale, la cute si presenta spessa, resistentissima, fortemente adesa ai fasci muscolari sottostanti. È ricca di follicoli piliferi e perciò possiede numerose ghiandole sebacee, annesse ai medesimi.

EPIDERMIDE

Si origina dall'*ectoderma* in forma di singolo strato di cellule basali; tra la 6° e 8° settimana di vita embrionale compare il *periderma*, coperto di microvilli, in contatto con il liquido amniotico. Lo strato basale prolifera con un'intensa attività mitotica, che aggiunge vari strati cellulari al di sotto del periderma. Intorno alla 23° settimana di gestazione il processo di cheratinizzazione è completato e le cellule del periderma eliminate. Alla fine del 3° trimestre la giunzione dermoepidermica ha una struttura simile a quella della cute matura. I *melanociti*, le cellule di *Merkel* e le cellule di *Langerans* compaiono nell'epidermide intorno all'8°-10° settimana di vita embrionale. I precursori dei melanociti migrano dalla cresta neurale all'epidermide nel 3° mese.

Le cellule di *Langherans* traggono origine dal midollo osseo, i caratteristici granuli intracitoplasmatici di Birbek compaiono nella 10° settimana, periodo in cui sono visibili anche le cellule di *Merkel*, la cui origine è ancora dibattuta.²

Istologicamente, l'epidermide è costituita da un epitelio pavimentoso stratificato in cui si osservano differenti elementi cellulari: *cheratinociti*, *melanociti*, *cellule di Merkel* e di *Langherans* e quattro strati ben definiti: *basale*,

malpighiano o spinoso, granuloso e corneo. Nel palmo della mano e nella pianta del piede tra il granuloso ed il corneo è interposto lo strato *lucido*.

Lo strato basale o germinativo, disposto superiormente alla membrana basale, consta di due distinte sottopopolazioni di *cheratinociti*: la prima presente in maggior numero, con prevalente funzione di *ancoraggio dermo-epidermico*, la seconda rappresentata da cellule epidermiche *staminali*, deputate a ripopolare l'epidermide nel turnover ciclico della durata da 20 a 45 giorni, nei quali tali cellule si trasformano in elementi completamente cheratinizzati.

Ciascuna cellula basale è disposta con l'asse maggiore perpendicolare alla membrana basale, mentre la cellula superficiale matura è parallela ad essa.

Disposte in unico strato, appaiono di forma colonnare con citoplasma basofilo (di colorito azzurro) contenente melanina, sintetizzata dagli adiacenti melanociti, un nucleo rotondo od ovale, ipercromatico ed un nucleolo poco appariscente. Nel citoplasma si osservano, all'esame ultrastrutturale, sottili filamenti orientati secondo l'asse maggiore, che appaiono più evidenti negli strati superiori (*tonofibrille o tonofilamenti*).

Gli elementi cellulari sono collegati da ponti intercellulari (*desmosomi*) in grado di separarsi e ricongiungersi in rapporto al passaggio di cellule (melanociti o leucociti).

La giunzione con la lamina basale si attua tramite *emidesmosomi*, insieme a fibrille collagene di provenienza dermica.

Nello strato spinoso, formato da 1 a 3-4 strati cellulari, le cellule si appiattiscono notevolmente e aderiscono strettamente tra loro; i nuclei appaiono alterati mentre nel citoplasma iniziano a comparire i granuli di cheratoialina.

Inoltre sono presenti altri organuli denominati *MCG (Membrane Coating Granules)* costituiti da una matrice fosfolipidica; il loro contenuto ha funzioni cementanti ed impermeabilizzanti.

La presenza di *granuli di cheratoialina*, precursori della cheratina è l'elemento caratterizzante le cellule dello **strato granuloso**.

La giunzione con la lamina basale si attua tramite *emidesmosomi*, insieme a *fibrille collagene* di provenienza dermica.

Negli strati granuloso e corneo, i filamenti di cheratina vengono aggregati dalla proteina *filaggrina*, contenuta nei granuli di cheratoialina.

I cheratinociti dello strato spinoso producono l'*involucrina*, proteina insolubile che crea un involucro corneo subito all'interno della membrana plasmatica. Nello strato granuloso, la *loricrina* crea un'unione tra i filamenti di cheratina e l'involucro corneo.

Il processo maturativo descritto, è in parte regolato dall'*apoptosi*, una forma di morte cellulare programmata, che seleziona gli elementi cellulari idonei allo sviluppo della normale architettura di un tessuto.²

Il processo di cheratinizzazione esita, in definitiva, nella formazione di un

involucro intracellulare corneo, insolubile.

Nelle sezioni istologiche si apprezzano cellule epiteliali che maturando risalgono in superficie, appiattendosi; il citoplasma si trasforma da basofilo (di colore azzurro) nelle cellule basali, in eosinofilo (di colore rosa) in quelle più mature, il rapporto nucleo citoplasmatico si sposta progressivamente a favore del citoplasma.³

La fase maturativa finale, comporta la perdita del nucleo e l'ulteriore appiattimento del citoplasma, per cui **lo strato corneo** è costituito unicamente da sottili lamelle (Fig. 1).

Comuni anomalie dello strato corneo sono rappresentate dall'ipercheratosi (ispessimento), dalla paracheratosi (permanenza di nuclei nello strato corneo).

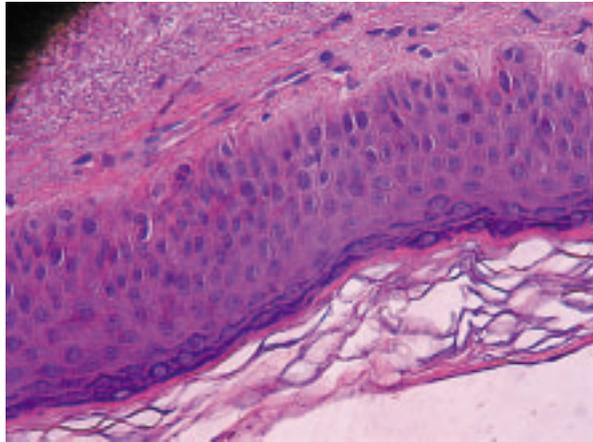


Fig. 1

Melanociti

Sono cellule dendritiche, cioè dotate di prolungamenti citoplasmatici, derivate dalla cresta neurale. Situate nello strato basale, appaiono nelle sezioni istologiche di minori dimensioni rispetto ai cheratinociti; hanno un nucleo rotondo od ovale ed un citoplasma chiaro.

Dal punto di vista ultrastrutturale sono caratterizzati da un citoplasma elettronegativo e dall'assenza di tonofilamenti di emidesmosomi, essendo invece dotati di filamenti simili ai desmosomi che si ancorano alla membrana basale (Fig. 2).

Contengono melanosomi, vescicole situate nel reticolo endoplasmatico che secernono melanine attraverso una complessa via metabolica nella quale l'enzima *tirosinasi* trasforma la *tirosina* in *eumelanina* e *feomelanina*. L'eumelanina, monomero derivato dall'indolo, di colorito giallastro e nero, protegge la cute dai raggi ultravioletti; la feomelanina di colorito



Fig. 2

rosso, invece, fotosensibilizza la cute agli ultravioletti, promuovendo la carcinogenesi.⁴

Una cute mediamente pigmentata contiene in prevalenza eumelanina e piccole quantità di feomelanina.

Il pigmento melanico determina il colore della pelle e dei capelli, che non è condizionato dal numero dei melanociti ma dal numero e dalla dimensione dei melanosomi, i quali con il loro contenuto di melanina si trasferiscono nelle adiacenti cellule basali ed in quelle del follicolo pilifero.

Cellule di langerhans

Cellule dendritiche derivate dai precursori midollo osseo; collocate negli strati medio e superficiale dell'epitelio squamoso (Fig.2), rappresentano il 3-4 % della popolazione epidermica complessiva. Prive di tonofilamenti e desmosomi, sono dotate di un nucleo lobulato, un citoplasma chiaro contenente corpi multivescicolari, lisosomi e granuli di Bierbeck, organuli submicroscopici a forma di bastoncino o di racchetta da tennis, di cui non si conosce ancora la funzione. Tali cellule ricoprono un ruolo fondamentale nei processi di ipersensibilità ritardata ed in quelli di rigetto. Esprimono antigeni MHC di II classe, CD1a, CD4 ed S-100, recettore ad alta affinità per le IgE. Hanno il compito di processare gli antigeni e di esporli alla superficie cellulare, onde attivare la risposta immunitaria.⁵

Cellule di merkel

Sono localizzate a livello dello strato basale dell'epidermide, in special modo nei distretti cutanei acrali, glabri, nelle labbra ma anche nella cavità orale ed in associazione con il follicolo pilifero; agiscono come recettori tattili. Possono essere identificate solamente con il microscopio elettronico e con metodiche di immunisto chimica (Enolasi Neurone-Specifica, Citocheratina 20); possiedono un nucleo con invaginazioni, scarso citoplasma.

sma contenente filamenti paranucleari (neurofilamenti) e granuli intracitoplasmatici, talora in rapporto con terminazioni nervose non mielinizzate. A differenza del melanocita e della cellula di Langherans la cellula di Merkel è collegata ai cheratinociti mediante desmosomi.⁵

MEMBRANA BASALE

Interposta tra epidermide e derma si osserva la membrana basale, evidenziabile con la colorazione all'Acido Periodico di Schiff (PAS), che può mostrare vario spessore; rappresenta una importante zona di transizione da una struttura semirigida, come l'epidermide, ad una molto elastica come il derma, costituito prevalentemente da fibre e componenti gelificate. È formata da molecole fibrillari che consentono una perfetta adesione tra epidermide e derma, con una struttura laminare costituita, a partire dal versante epiteliale, da una *lamina lucida* elettrortrasparente e da una *lamina densa* elettrondensa e si continua con il derma formando la *sublamina densa o strato fibro-reticolare*, che avvolge le strutture annessiali. La *lamina lucida* contiene fibronectina e laminina ed è attraversata da microfilamenti, provenienti dalla membrana cellulare, che vanno ad ancorarsi alla *lamina densa*, a struttura non fibrillare, contenente collagene di tipo IV. Alla lamina densa sono adese, nel versante dermico, fibrille di ancoraggio.

La membrana basale rappresenta, quindi, un supporto anatomico ed una barriera funzionale resistente ed allo stesso tempo permeabile e selettiva tra epidermide e derma.²

DERMA

Rappresenta il tessuto connettivo cutaneo e trae origine dal primitivo mesenchima embrionale, situato inferiormente all'ectoderma. Nelle prime settimane di vita intrauterina si differenziano tre tipi cellulari. Il *tipo1*, presente in maggior numero, di forma stellata, con lunghi processi citoplasmatici da cui traggono origine le cellule endoteliali. Il *tipo2*, rappresentato da cellule con citoplasma vacuolizzato, da considerarsi macrofagi ad origine dal sacco vitellino. Il *tipo 3*, costituito da cellule contenenti granuli secretori, probabilmente precursori delle mastcellule.

Tra la 14° e 21° settimana compaiono elementi fusiformi dotati di reticolo endoplasmico: i fibroblasti. Intorno alla 24° settimana le cellule mesenchimali primitive generano il tessuto adiposo sottocutaneo; le fibre elastiche mature compaiono solo nella 32° settimana. È possibile distinguere il derma papillare da quello reticolare intorno alla 16° settimana.

Il derma conferisce alla cute lo spessore, l'elasticità e le capacità di sostegno. Il suo spessore varia da 0,3 a 3 mm, a seconda del distretto corpo-



Fig. 3

reo. Si distinguono in esso una componente superficiale il *derma papillare*, una profonda il *derma reticolare* ed una *avventiziale* (Fig. 3). È composto da una fitta trama di fibre e da una notevole quantità di cellule immerse in una sostanza in forma di gel, denominata *sostanza fondamentale*.

La trama è composta da due costituenti principali: *le fibre collagene e le fibre elastiche*. Le prime presenti in maggiore quantità, rappresentando circa il 75% del peso secco del derma, sono costituite da collagene (prevalentemente di tipo I, in minor misura di tipo III), una proteina fibrosa la cui sintesi si inizia nei fibroblasti e si completa all'esterno di essi, nella matrice intercellulare.

La molecola di collagene è costituita da unità proteiche semplici dette tropocollagene, organizzate in tre catene di aminoacidi che formano una spirale tripla a forma di corda; tale struttura conferisce rigidità e robustezza alle fibre che sono responsabili della funzione di sostegno e tenuta del derma.

Gli aminoacidi contenuti nel tropocollagene sono rappresentati prevalentemente da glicina, ma anche da prolina e da idrossiprolina.

Nel processo di formazione delle fibre collagene, le unità elementari si associano tra loro negli spazi intercellulari a formare strutture filamentose sempre più complesse dette microfibrille e fibrille, le quali si organizzano in un fine reticolo tridimensionale, *costituendo le fibre reticolari*.

Le fibre collagene si formano per assemblaggio di più fasci di fibrille, che decorrono parallelamente alla superficie cutanea, intersecandosi tra di loro ad angolo retto.

La biosintesi delle proteine fibrose del derma è supportata da due aminoacidi, la lisina e la prolina, elementi costitutivi del collagene e dell'elastina.

Le fibre elastiche, rappresentate nel derma appena nel 4% delle proteine totali, sono più numerose nei distretti corporei dove è più necessaria la loro presenza, come le arterie ed i legamenti. A differenza delle fibre collagene decorrono isolatamente e si ramificano intersecandosi, formando

un reticolo tridimensionale che attraversa il derma a tutto spessore; sono più spesse delle collagene e costituite da elastina, proteina strutturale contenente minore quantità di idrossiprolina e maggiore di valina ed un aminoacido che non compare nel collagene, la desmosina, un derivato della lisina; l'elastina contiene anche glicina ed alanina.

Le fibre elastiche conferiscono al connettivo dermico robustezza, resistenza ed elasticità; la cute può infatti deformarsi per azione di una forza meccanica e ripristinare la propria forma una volta cessato lo stimolo.³

La *sostanza fondamentale*. Il connettivo dermico è avvolto da una sostanza fondamentale costituita da mucopolisaccaridi acidi non solforati, prevalentemente da acido ialuronico. In forma di gel, essa permea il derma in tutto il suo spessore e costituisce il tramite attraverso cui l'ossigeno e le sostanze nutritive provenienti dalla microcircolazione ematica raggiungono le cellule ed in senso inverso, veicolano l'anidride carbonica e gli altri cataboliti nella circolazione reflua.

L'*acido ialuronico* ha la capacità di legare molte molecole di acqua determinando la *pastosità*, il *tono*, l'*elasticità* e lo *spessore* della pelle, in proporzione alla sua concentrazione.

Componenti cellulari del derma

Tra le cellule che popolano il derma i *fibroblasti*, presenti in gran numero, rivestono un ruolo fondamentale dal punto di vista funzionale, producendo il collagene ed i componenti macromolecolari della sostanza fondamentale (complessi proteico-mucopolisaccaridici e glicoproteine).

In alcune condizioni come nelle fasi di crescita del tessuto connettivo, nei processi riparativi delle ferite e qualora stimolati in laboratorio con forti dosi di particolari sostanze come gli alfa-idrossiacidi, i fibroblasti si attivano, moltiplicandosi e sintetizzando le macromolecole costituenti la sostanza fondamentale: il collagene, l'elastina, i glicosaminoglicani e le proteine strutturali.

Queste, interagendo tra loro, determinano i livelli di elasticità e tonicità cutanea e modulano, con diversi meccanismi di azione, il processo di riparazione tissutale.

I fibroblasti sono quindi da considerarsi i veri e propri artefici del derma.

I *macrofagi* rappresentano, per quantità e funzioni, la seconda popolazione del derma. Dotati di mobilità, svolgono un ruolo fondamentale nei processi di difesa, fagocitando batteri e sostanze estranee penetrate nella cute.

La terza popolazione è rappresentata dai *mastociti*, riconoscibili nelle sezioni istologiche per il loro nucleo ovale ed ipercromatico; situati in prossimità dei letti capillari, rilasciano sostanze in grado di attivare i vasi sanguigni, avviando il processo infiammatorio, qualora la cute subisca un danno di natura chimica, fisica, meccanica, batterica o immunitaria.

Al processo infiammatorio partecipano anche cellule di derivazione ematica della serie bianca, granulociti, linfociti e monociti.⁶

TESSUTO SOTTOCUTANEO

Di derivazione mesenchimale, svolge un ruolo importante per l'isolamento termico e di riserva energetica e facilita, anch'esso, lo scorrimento della cute sulle strutture sottostanti. È costituito dal pannicolo adiposo, un insieme di adipociti che si organizzano in lobi e lobuli adiposi, separati da setti connettivali (interlobulari), nei quali decorrono i vasi di maggior calibro, rispetto a quelli del derma. Il sottocutaneo o ipoderma è in rapporto con le fasce muscolari, con il pericondrio o con il periostio; Il suo spessore varia, oscillando in media da 0,5 a 2 cm. In alcune sedi come il naso, la palpebra ed il padiglione auricolare, l'ipoderma è virtualmente assente.

Può mostrarsi sottile, con delicati fasci fibrosi (*retinacula*) disposti perpendicolarmente alla superficie cutanea, che lo attraversano per disperdersi in profondità; più frequentemente nel pannicolo si distingue uno strato superficiale, in cui i retinacula circoscrivono lobi adiposi.¹

Lo strato superiore è spesso delimitato, inferiormente, da strato di connettivo denso, la fascia superficiale. Tale strato si osserva a livello della cute del collo, della faccia e, in misura consistente, nella cute della volta cranica (*galea capitis*).

Nel volto, nel collo, nell'occipite e nella fronte, la fascia superficiale accoglie nel suo spessore i muscoli striati, denominati pellicciai, che raggiungono lo strato profondo del derma, ivi risolvendosi in fasci più sottili che si sfioccano nelle papille dermiche.

Inferiormente alla fascia superficiale, i retinacula decorrono sempre più obliquamente ed infine quasi tangenzialmente allo strato superficiale dando luogo ad uno strato profondo. Al di sotto dello strato profondo è in genere presente una lamina di tessuto connettivo lasso che conferisce alla cute una mobilità variabile a seconda del distretto corporeo.

Il tessuto adiposo sottocutaneo svolge un ruolo importante per l'isolamento termico e di riserva energetica e facilita, anch'esso lo scorrimento della cute sulle strutture sottostanti.³

Nel volto, nel collo, nell'occipite e nella fronte, la fascia superficiale accoglie nel suo spessore alcuni muscoli striati, denominati pellicciai, che raggiungono lo strato profondo del derma, ivi risolvendosi in fasci più sottili che si sfioccano, superficialmente, nelle papille dermiche.

Inferiormente alla fascia superficiale, i retinacula decorrono sempre più obliquamente ed infine quasi tangenzialmente allo strato superficiale dando luogo ad uno strato profondo. Al di sotto dello strato profondo è in genere presente una lamina di tessuto connettivo lasso, che conferisce alla cute una mobilità variabile a seconda del distretto corporeo.¹

Il pannicolo adiposo in corrispondenza del cuoio capelluto si dispone in maniera differente da quello di altre regioni; è costituito da corte e spesse briglie connettivali che decorrono dallo strato profondo del derma allo strato muscolo-aponeurotico sottostante e circoscrivono saldamente i lobuli di

tessuto adiposo. Tale struttura impedisce che si possano formare raccolte ematiche in caso di traumi.

ANNESI CUTANEI

Ghiandole sebacee

Variamente distribuite, sono concentrate nel volto, nel cuoio capelluto, nell'area centrale del tronco, ma anche nella mucosa orale, nel vermilion delle labbra.

Traggono origine da una protrusione laterale della guaina esterna della radice dell'abbozzo follicolare pilo-sebaceo. Nell'embrione possono essere identificate tra la tredicesima e la quindicesima settimana di gestazione ed il sebo da esse prodotto durante la vita fetale è un costituente della vernice caseosa.

Le ghiandole sebacee si presentano con una struttura lobulare, composta da acini singoli o multipli, a seconda della sede. Alla periferia dei lobuli si osserva uno strato germinativo, le cellule mature sono infarcite di goccioline lipidiche (Fig. 4).

Sono definite ghiandole di tipo olocrino, essendo la loro secrezione il prodotto della disintegrazione delle cellule che le compongono. Inattive nel periodo prepuberale, iniziano a funzionare aumentando di volume, durante e dopo la pubertà. Si ritiene che la secrezione segua un ritmo circadiano, controllato dagli androgeni, ed apparentemente inibito dagli estrogeni. Di conseguenza le ghiandole appaiono più voluminose e più attive nel sesso maschile.

Il sebo, miscela di lipidi molto complessa, costituita da trigliceridi esteri della cera e da squalene, esercita una funzione impermeabilizzante, di controllo di perdita di liquidi e di protezione; inibisce inoltre la crescita di miceti e batteri.

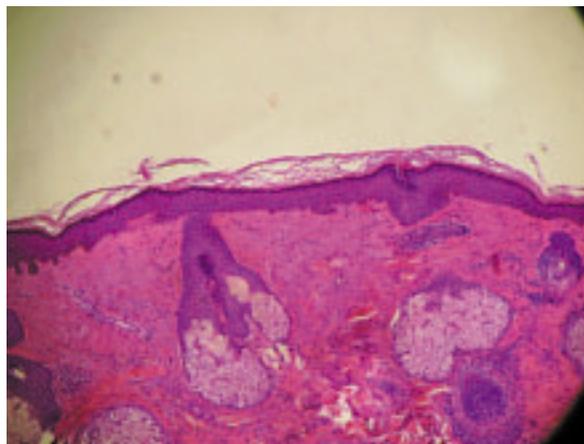


Fig. 4

Unità pilo-sebacea

Il follicolo pilifero trae origine dalle cellule basali epidermiche embrionali. Intorno alla 10° settimana, gruppi di cellule dermiche si addensano inferiormente ad aggregati di cellule basali addensate. Alcune cellule epidermiche basali crescono in profondità fino al tessuto sottocutaneo e inglobando cellule mesenchimali, costituiscono il bulbo; altre crescono verso la superficie epidermica, dando luogo allo sbocco del follicolo pilifero.

I peli, in forma sottili filamenti cornei, sono presenti in quasi tutta la superficie corporea, con differenze di numero e di caratteristiche morfologiche in rapporto a fattori individuali ed al sesso.

Sia nel maschio che nella femmina si mostrano particolarmente folti e lunghi in corrispondenza del cuoio capelluto.

La distribuzione dei peli varia nei due sessi, a partire dalla pubertà; in particolare nel maschio, formazioni pilifere tipiche sono osservate nel labbro superiore, nel mento e nelle guance.

I peli in base alla loro localizzazione mostrano sensibili differenze di lunghezza e di calibro: nel cranio sono denominati *capelli*, *barba* quelli che crescono sulle guance e sul mento, *ciglia* nel margine libero delle palpebre, *sopracciglia* nel contorno superiore dell'orbita, *vibrisse* nel vestibolo nasale e *tragi* nel meato acustico esterno.

Nel pelo si distinguono un segmento esterno, *fusto*, ed uno profondo, *radice*. Il fusto si presenta come un sottile bastoncino di cheratina rettilineo o variamente ondulato, di spessore variabile dai 15 agli 80 μm . In una sezione trasversale si possono apprezzare al microscopio ottico, dall'esterno verso l'interno, differenti strati denominati *cuticola*, *corteccia* e *midolla*³ (Fig. 5).

La *cuticola*, costituita da lamelle cornee formatesi attraverso un processo di citomorfosi cornea simile a quello dell'epidermide, è rivestita da un sottile strato glicoproteico e svolge un'azione protettiva.

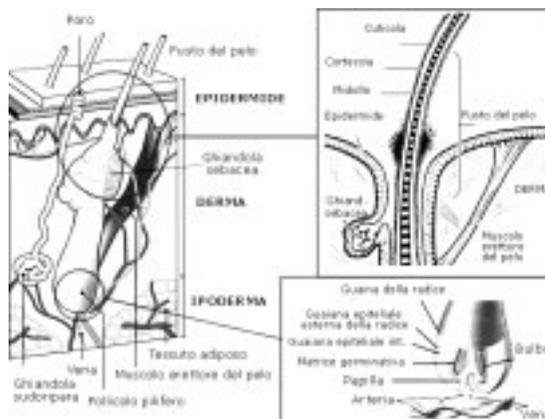


Fig. 5

La *corteccia*, la costituente principale del pelo, è striata in senso longitudinale e pigmentata ed è formata da cellule epidermiche fusiformi cheratinizzate, ricche di tonofibrille che conferiscono resistenza al pelo e contengono una proteina ricca di zolfo e granuli di pigmento melanico.

La *midolla*, occupa la parte centrale del pelo e corrisponde in media ad 1/5 del suo calibro; si assottiglia, fino a scomparire, in corrispondenza dell'apice. È costituita da cellule midollari poliedriche scarsamente cheratinizzate contenenti tricoialina, una proteina simile alla cheratoialina, glicogeno e granuli acidofili.

Il fusto del pelo, approfondendosi nella cute continua poi nella radice, che si spinge fino al derma o all'ipoderma, terminandovi con un ingrossamento ovale, denominato, bulbo, incavato alla base per accogliere la *papilla dermica*. La radice è circondata, per tutta la sua lunghezza, da un involucro epidermico ed è contenuta in una formazione sacciforme, il *follicolo pilifero*. La struttura della radice, simile a quella del fusto, possiede un rivestimento di sostanza eleidinica, assente nella porzione che affiora alla superficie cutanea.

L'estremità profonda della radice costituisce il *bulbo pilifero*, un rigonfiamento biancastro di struttura complessa, le cui dimensioni si aggirano attorno a 0,2 mm, che promuove l'accrescimento del pelo e la produzione della guaina della radice (matrice).

Si localizza attorno alla papilla dermica sotto forma di uno spesso strato di cellule epiteliali indifferenziate prismatiche o poliedriche contenenti eleidina che si spingono verso il pelo differenziandosi, con un meccanismo simile a quello della citomorfosi cornea dell'epidermide. Nel bulbo sono anche presenti melanociti, deputati alla produzione del pigmento melanico.

Ciascun follicolo è associato ad una ghiandola sebacea; follicolo e ghiandola danno origine all'*unità pilo-sebacea*. Il follicolo è collegato con il muscolo del pelo (*piloerettore*) che quando si contrae vistosamente è responsabile della cosiddetta cute anserina (pelle d'oca) (Fig. 6).

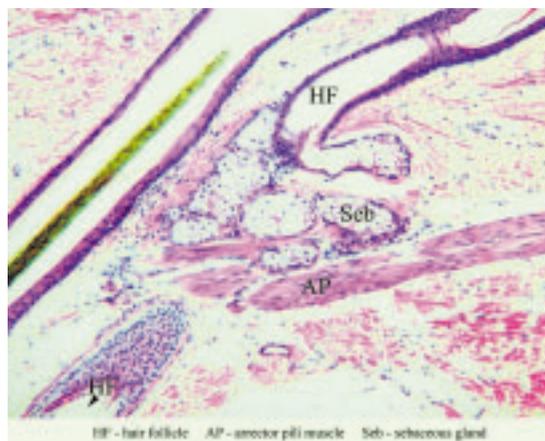


Fig. 6

Correlata a tale unità, è presente l'enzima *5-alfa-reduttasi*, che trasforma il testosterone nella sua forma attiva, il diidrotestosterone, promuovendo la crescita del pelo. Infatti, i peli del volto, della parte bassa dell'addome, della faccia anteriore delle cosce, del torace, dell'area pubica e delle ascelle sono sensibili alla stimolazione degli ormoni steroidei, in special modo di quelli sessuali.

Nella *donna irsuta*, tale attività di conversione sembra accelerata.

Gli estrogeni esercitano sul follicolo pilifero un'azione del tutto contraria a quella degli androgeni, ritardando l'inizio e l'entità dell'accrescimento pilifero, mentre gli ormoni progestinici hanno invece un effetto del tutto trascurabile.

L'entità ed il tipo di crescita pilifera sono predeterminati geneticamente.

La crescita non è continua ma ciclica; la fase di crescita, chiamata *anagen*, è seguita da una rapida involuzione (*catagen*), che è a sua volta seguita da un periodo di quiescenza (*telogen*).^{1,3,7}

La lunghezza dei peli è determinata principalmente dalla durata della fase di crescita. L'impressione di continua crescita o di periodica caduta dei peli in alcune aree corporee è dovuta al grado di sincronismo o meno nella crescita esistente tra follicoli piliferi vicini (Fig. 7).

Nel cuoio capelluto ad esempio, dove la crescita è asincrona, si ha l'impressione di una crescita continua di capelli, a differenza di altre zone, dove, per una sincronia tra i diversi follicoli piliferi, i peli raggiungono contemporaneamente la fase di riposo, dando in questo modo l'impressione di cadere.

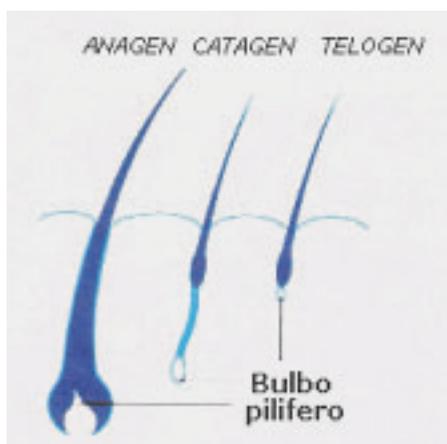


Fig. 7

Ghiandole sudoripare apocrine

Le ghiandole apocrine fanno parte dell'unità pilo-sebacea e sono situate oltre che nelle regioni ascellari, areolari, genitali esterne, periombelicali,

anche in quelle palpebrali (*Ghiandole di Moll*) e nel canale uditivo esterno (*ghiandole ceruminose*); traggono origine dall'epidermide sviluppandosi da un'escrescenza esterna del follicolo pilifero intorno al 5°- 6° mese di vita intrauterina e rimangono inattive fino alla pubertà. Sono costituite da una porzione secretoria a forma di gomito, situata nel derma profondo e da una escretoria tubulare a decorso lineare, che termina nel follicolo al di sopra dell'orificio della ghiandola sebacea.

Il tratto *secretorio* è rivestito, nel versante luminale, da cellule *colonnari o cubiche* con grande nucleo disposto in posizione basale e citoplasma eosinofilo (di colore rosa), adagiate su cellule *mioepiteliali* e sulla *lamina basale*. Nel lume si osservano frammenti di citoplasma apicale. La *componente duttale, escretoria*, è rivestita da un doppio strato di cellule cubiche. Le ghiandole apocrine sono fornite di innervazione simpatica adrenergica. L'odore sgradevole della secrezione, di per sé inodore, è da attribuire ai metaboliti della flora microbica cutanea.

Ghiandole sudoripare eccrine

Derivano da un abbozzo epidermico indipendente dal follicolo pilifero, che compare al 4° mese di vita intrauterina; sono rappresentate a livello frontale. (Fig. 8).

La *porzione secretoria*, situata profondamente (derma/sottocute), è avvolta a gomito; si riconosce inoltre una porzione intradermica in parte a gomito ed in parte rettilinea e una intraepidermica ad andamento sinuoso. Le cellule secretive mostrano citoplasma chiaro, finemente granulare e nucleo rotondo, centrale e sono adagiate sulle cellule mioepiteliali e sulla membrana basale. Nel versante luminale sono anche presenti cellule scure che al microscopio elettronico mostrano numerosi granuli secretori con caratteristiche tintoriali del glicogeno. La componente escretoria è dotata di un doppio strato di cellule cubiche, similmente alle ghiandole apocrine.

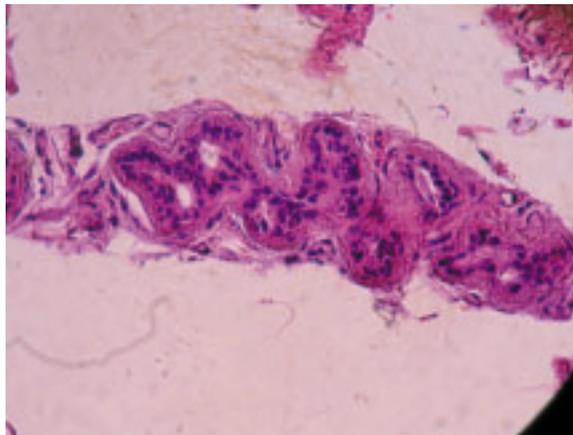


Fig. 8

La componente secretoria intradermica, interviene attivamente modulando la composizione del sudore mediante il riassorbimento di acqua ed elettroliti. Il dotto intraepidermico sfocia liberamente sulla superficie cutanea (poro sudoriparo).

La composizione del prodotto finale, *il sudore*, ipotonico, contiene acqua, sodio, cloro, potassio, lattato ed urea ed ha un ruolo importante nei processi di termoregolazione.⁵

L'attività delle ghiandole eccrine è regolata dalle terminazioni nervose simpatiche colinergiche ed è responsiva a sollecitazioni termiche, gustative e psicogene.

La sudorazione collegata alla *termoregolazione* è regolata dall'ipotalamo, in relazione alle modifiche della temperatura corporea. La sudorazione in seguito a *stimoli psicogeni* è sotto controllo limbico ed è abbondante nel palmo della mano, quella da *stimoli gustativi* si manifesta sulla fronte, labbra e naso dopo ingestione di cibi caldi o piccanti.

DIFFERENZE ANATOMICHE NELLE VARIE ETÀ DELLA VITA

Neonati e bambini

Nell'età neonatale ed infantile lo spessore della cute non differisce molto da quella dell'adulto, essendo più sottile nelle estremità; sono presenti un maggior numero di melanociti e di cellule di Langerhans; il derma è più cellulare rispetto a quello dell'adulto, e contiene molta più sostanza fondamentale. Le ghiandole sudoripare eccrine sono più numerose, mentre quelle apocrine raggiungono il loro pieno sviluppo dopo la pubertà. Le ghiandole sebacee sono completamente sviluppate nell'età infantile, ma la secrezione sebacea ha inizio alla pubertà sotto l'influenza della stimolazione androgenica. Gli adipociti del tessuto sottocutaneo presentano maggiori dimensioni ed una membrana più sottile rispetto a quelli dell'adulto.²

Età senile

Nell'età senile si osserva un'atrofia generalizzata ed una riduzione della maggior parte degli elementi costituenti la cute, soprattutto della matrice collagene e reticolare.

Le bande di collagene sono più spesse, ma più rigide ed è anche diminuito il numero di fibroblasti e mastociti; nelle fibre elastiche si osservano alterazioni strutturali e biochimiche che riducono l'elasticità della pelle.

Lo spessore dell'epidermide rimane invariato, ma le cellule sono disposte in maniera disordinata. Le cellule basali vanno incontro ad una proliferazione abnorme, producendo alterazioni che possono predisporre all'insorgenza di neoplasie. Tale rischio aumenta anche per la maggiore esposizione ai raggi ultravioletti dovuta alla diminuzione dei melanociti. Con l'avanzare dell'età divengono più rari i nevi acquisiti. In aggiunta, vi è un

decremento del numero delle cellule di Langherans.

A causa della riduzione dei capillari del plesso superficiale, è presente un'aumentata fragilità ed una diminuita sudorazione, con conseguenti problemi di termoregolazione.

Nell'età avanzata è anche ridotto il numero delle ghiandole eccrine ed apocrine, mentre le ghiandole sebacee si ipertrofizzano, producendo sintomi clinici di iperplasia sebacea; inoltre molti follicoli piliferi si atrofizzano e spesso la peluria si trasforma in rigidi peli in sedi inusuali come l'orecchio, il naso, con il risultato di spiacevoli anestetismi.

Infine si osserva una marcata atrofia del tessuto sottocutaneo, con raggrinzamento cutaneo che appare più evidente a livello del volto e del collo.⁸

FISIOLOGIA

La cute gioca un ruolo fondamentale nel regolare gli scambi tra l'organismo e l'ambiente esterno. Essa agisce come una barriera a doppio senso: da un lato impedisce la perdita di fluidi corporei essenziali e di proteine; dall'altro contrasta la penetrazione di sostanze chimiche, microorganismi e radiazioni solari.

La perdita transepidermica di fluidi, definita come flusso di vapore acqueo cutaneo, varia da 250 a 500 ml al giorno, in rapporto all'umidità ambientale, alla temperatura corporea ed all'integrità della barriera epidermica.

Funzione protettiva

La cute può essere esposta ad *aggressioni meccaniche, caloriche, chimiche e batteriche*.

L'aggressione meccanica è provocata da meccanismi di compressione, stiramento, frizione, vibrazione e penetrazione. La quantificazione della risposta è multifattoriale, può dipendere dalla sede di applicazione della forza, dall'età, dal sesso e da patologie cutanee e sistemiche compresenti.

La principale funzione protettiva è fornita dalla *barriera cornea*, rappresentata dai cheratinociti saldati tra loro dai lipidi intercellulari, prodotti dagli stessi cheratinociti e dalle ghiandole sebacee; le sostanze lipidiche unendosi alla componente acquosa danno luogo alla formazione, in superficie, di un mantello idrolipidico acido (pH 5-6.5) che mantiene il livello di idratazione ed ha, allo stesso tempo, una funzione batteriostatica, fungistatica e tamponante.^{3,9}

A proteggere la cute vi è anche la cosiddetta *flora residente abituale*, costituita da numerosi microrganismi che contribuiscono a mantenerne l'equilibrio fisiologico mediante fenomeni di antagonismo batterico.

Funzione immunitaria

La funzione immunitaria della cute è sostenuta da un sistema di recente scoperta, denominato ***skin associated linfoid tissue (SALT) o skin im-***

mune system (SIS). Le componenti cellulari che intervengono in questo processo sono *le cellule di Langherans* che presentano gli antigeni ai linfociti T, i *linfociti T di memoria* a ricircolazione cutanea ed i *cheratinociti*, produttori di una serie di citochine.

La *triade funzionale* è rappresentata dai *mastociti*, dalle *terminazioni nervose* e dalla *microcircolazione* (sistema di rapida risposta infiammatoria). *Le cellule di Langerhans*, sono specializzate nel presentare l'antigene ai linfociti T immunocompetenti.

Linfociti T cute specifici

Nella cute normale sono presenti quasi esclusivamente linfociti di tipo T, distribuiti per il 98% nel derma perivascolare. Essi sono sostanzialmente diversi da quelli del sangue periferico, suggerendo che esistano meccanismi specifici favorevoli all'espressione e all'accumulo di specifiche popolazioni di linfociti T nella cute. La migrazione dei linfociti nei tessuti è un fenomeno complesso e finemente regolato da molecole di superficie dei linfociti stessi e delle cellule endoteliali.⁶

Cheratinociti

Produttori di grandi quantità di citochine, sia in condizioni basali, sia quando attivate in seguito a stimolazione esogena (apteni, radiazioni ultraviolette, prodotti batterici). Alcune citochine funzionano come attivatori, altre come inibitori, altre ancora fungono da fattori di crescita o hanno attività chemiotattica o proinfiammatoria.

Mastociti e terminazioni nervose

Cellule fondamentali nella regolazione della risposta infiammatoria, derivano da precursori midollari. Una volta attivati producono citochine, che promuovono il reclutamento e l'attivazione di neutrofili, eosinofili e monociti. Sono in stretto rapporto con le terminazioni nervose non mieliniche del derma superficiale, in grado di rilasciare peptidi neuroregolatori.

Funzione di riparazione

Il danno cutaneo consiste in una interruzione della fisiologica funzione di barriera; pertanto, qualora si verifichi una soluzione di continuità, la cute attiva prontamente i processi riparativi che fanno parte della sua intrinseca struttura.

La cicatrizzazione è un fenomeno biologico caratterizzato da una serie di eventi determinati dagli elementi cellulari e dalla sostanza fondamentale, in cui è ripristinata la funzione di barriera fisiologicamente esercitata dalla cute. La cicatrizzazione evolve in fasi successive che risultano integrate fra loro e parzialmente sovrapposte nella loro sequenza temporale: *la fase infiammatoria (emostasi e migrazione cellulare)*, *proliferativa (sviluppo di tessuto di granulazione e deposito di collagene)*, *di rimodellamento del collagene e di riepitolizzazione*.¹⁰

Fase infiammatoria

La rottura dei capillari determina la fuoriuscita delle piastrine le quali, a contatto con il collagene, vanno incontro ad aggregazione ed attivazione, con conseguente liberazione di citochine, che a loro volta stimolano la migrazione dei granulociti neutrofili. Si forma quindi una trama di fibrina in cui i granulociti neutrofili fagocitano detriti cellulari, corpi estranei ed eventuali batteri; in seguito i neutrofili vanno incontro a lisi (citolisi), liberando fattori di crescita. Da qui si ha la comparsa di monociti e macrofagi, con l'attivazione di due distinti processi: la *neoangiogenesi*, per richiamo di cellule endoteliali da parte dei macrofagi e *fibroplasia*, anch'essa indotta dai macrofagi. La funzione di queste cellule è fortemente influenzata dall'umidità e dal grado di ossigenazione, è infatti rallentata dall'ipossia o dall'anossia tissutale, con conseguente proliferazione batterica e conseguente rallentamento del processo di cicatrizzazione. La fase infiammatoria è caratterizzata dal punto di vista clinico dalla tetrate: *tumor, rubor, calor e functio lesa*; la presenza del dolor è quasi costante.

Il processo infiammatorio, *primum movens* e tappa fondamentale dell'intero processo riparativo, è efficace se consumato nei primi 2 o 3 giorni successivi al trauma, qualora si protragga può determinare anche esiti negativi.^{5,9}

Fase proliferativa

L'angiogenesi è favorita dai fattori di crescita, che promuovono la proliferazione e la motilità delle cellule endoteliali; il flusso sanguigno nell'area della lesione ripristina gli scambi metabolici, soprattutto con l'apporto di ossigeno. I fibroblasti, protagonisti di questa fase riparativa, compaiono in 2°-3° giornata, divengono gli elementi prevalenti dopo circa 10 giorni, svolgendo la loro funzione per 4-6 settimane. Durante tale periodo essi provvedono alla detersione della matrice provvisoria (rete di fibrina in cui sono imprigionate le cellule ematiche) ed alla deposizione di una nuova matrice, costituita prevalentemente da collagene.

L'attività proliferativa dei fibroblasti è regolata dalla temperatura; la loro massima velocità di replicazione si verifica ad una temperatura compresa tra 35 e 37 gradi.

Fase di rimodellamento

Si inizia circa 20-30 giorni dopo il determinarsi del danno e si protrae per 12-24 mesi. Coinvolge essenzialmente il collagene attraverso variazioni della sua disposizione, complessità ed organizzazione. Inizialmente le fibrille di collagene sono disposte disordinatamente, in seguito si fondono formando masserelle indistinte. Il processo di cicatrizzazione prevede la compresenza di collagene e di enzimi specifici, le collagenasi, che hanno la funzione di scindere le masserelle collageniche, favorendo una disposizione ordinata delle fibrille.^{2,5}

Riepitelizzazione

Accanto alla ricostruzione della matrice si assiste al fenomeno della ricostituzione dello strato superficiale, epidermico, conseguente alla migrazione dei cheratinociti a partire dai bordi della ferita. Essi si muovono scivolando sulle cellule vicine, favorite dalla mancata inibizione da contatto e rispondendo alla stimolazione fattori di crescita situati nel letto della ferita.

CENNI DI IRRORAZIONE ARTERO-VENOSA, LINFATICA ED INNERVAZIONE DELLA CUTE DELLA TESTA E DEL COLLO

Regione superficiale occipito-frontale: tale regione è irrorata dall'*arteria frontale e dalla sopraorbitaria*, branche dell'arteria oftalmica, *dalla temporale superficiale, dall'auricolare posteriore e dall'occipitale*, branche collaterali della carotide esterna. Le vene superficiali di tale regione, si dispongono in un ricco plesso, il quale come per le arterie, vanno ad occupare il connettivo sottocutaneo: comprendono *le vene frontali, occipitali e temporali*.

I vasi linfatici si suddividono in un gruppo frontale, parietale ed occipitale che afferiscono ai linfonodi occipitali, mastoidei e parotidei.¹

L'innervazione è per la maggior parte sensitiva ed affidata ai nervi frontali, all'auricolo-temporale, ai nervi auricolare, mastoideo e sottooccipitale.

Regione temporale: La cute di tale zona è irrorata dall'*arteria temporale superficiale*, ramo della carotide esterna, *la vena temporale superficiale* aderisce abbastanza intimamente all'arteria che accompagna.

I Vasi linfatici di tale regione affluiscono ai linfonodi parotidei ed in parte a quelli mastoidei.

I nervi superficiali di tale regione si suddividono in rami motori e rami sensitivi; i primi provengono dal *nervo facciale*. I rami sensitivi destinati alla cute provengono in parte dal *ramo temporo-malare del nervo lacrimale*, branca del nervo oftalmico e in parte dal *nervo auricolo-temporale*, branca del nervo mandibolare.

Regione mastoidea: le arterie provengono dall'*auricolare posteriore* rami ascendenti provenienti dall'arteria occipitale.

Il vaso venoso più importante è *la vena mastoidea*. I collettori linfatici sono tributari delle linfoghiandole mastoidee e cervicali. I rami sensitivi destinati alla cute derivano dal plesso cervicale superficiale. Viene riportata in fig. 9-10, metastasi laterocervicale da pregresso basalioma di tale regione con relativa immagine TC.

I rami motori, provengono dalla branca auricolare del facciale.

Regione nasale: Le arterie che irrorano la cute nasale provengono dall'*arteria dorsale del naso*, branca dell'oftalmica (ramo della carotide inter-



Fig. 9

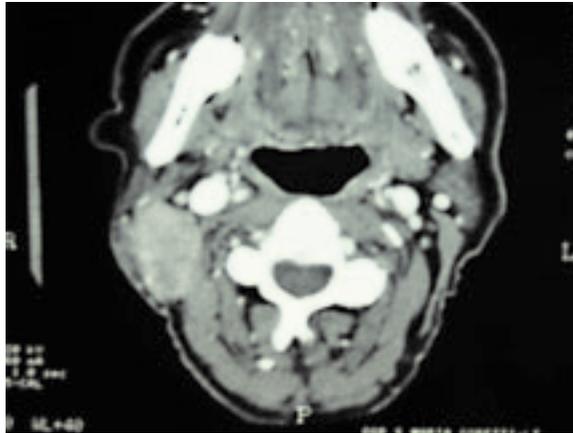


Fig. 10

na), e da rami *dell'arteria facciale*. Le vene seguono un decorso indipendente da quello delle arterie. Esse vanno in parte alla *vena angolare* ed in parte alla *vena facciale* che discende nel solco naso-genieno.¹¹

I collettori linfatici formano una ricca rete sulla cute dell'ala nasale che affluiscono ai linfonodi sottomandibolari.¹¹

I rami nervosi motori derivano dal facciale, quelli sensitivi dal nervo trigemino.

Regione labiale: Le labbra sono ricchissime, come del resto tutte le regioni superficiali della faccia, di vasi e rami nervosi. Queste sono irrorate dalle due arterie labiali superiore ed inferiore. I vasi venosi, confluiscono in parte nella *vena facciale* ed in parte nelle *sottomentali*. I collettori linfatici affluiscono a livello dei linfonodi sottomascellari ed ai linfonodi situati a livello della regione sopraioidea mediana.

La regione labiale è innervata da rami motori provenienti dal nervo faccia-

le ed da rami sensitivi che originano dal sottoorbitario (labbro superiore) e dal nervo mentale (labbro inferiore).

Regione masseterina: i vasi arteriosi provengono dalla *trasversale della faccia* e dall'*arteria facciale*. I vasi venosi confluiscono nella *vena facciale*, *temporale superficiale* e anche nella *giugulare esterna*. I collettori linfatici si dirigono verso i linfonodi sottomascellari. Tale regione, risulta innervata nella sua parte superficiale, dal nervo auricolo-temporale.

Regione della guancia: è irrorata dall'*arteria lacrimale*, branca dell'*oftalmica*, *infraorbitaria*, *alveolare superiore* e *buccinatoria*, branche della mascellare interna, *trasversale della faccia*, branca della temporale superficiale, *dalla facciale*, branca della carotide esterna. Le vene fanno capo a tre tronchi principali: *vena facciale*, tributaria della vena giugulare interna, *temporale superficiale*, tributaria della vena giugulare esterna ed al *plesso pterigoideo*.

I vasi linfatici formano una ricca rete al di sotto del tessuto cutaneo: i linfonodi interessati sono i parotidei e sottomascellari. Tale zona è innervata da rami motori del nervo facciale, e da rami sensitivi che originano dal nevo lacrimale, buccinatorio e mascellare.¹

Regione mentoniera: Le arterie di piccolo calibro che irrorano tale regione sono l'*arteria mentale* e *sottomentale*, branche dell'*arteria mascellare esterna*. I vasi venosi afferiscono alla *vena facciale* e alla *vena sottomentale*.

I vasi linfatici afferiscono alle linfoghiandole sottomascellari ed a quelle sopraioidee.

I rami motori sono forniti dal nervo facciale, quelli sensitivi dalla branca trasversa del plesso cervicale superficiale.

Bibliografia

1. Balboni A.E., Bastianini A., Brizzi A., Comparini L. et al.: *Anatomia Umana*. Ed. Ermes, Milano, 2006
 2. Sternberg S.S.: *Histology for pathology, second edition*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
 3. Fitzpatrick.T.: *Atlante di dermatologia clinica*. Ed. Mc-Graw-Hill, New-York, 2006.
 4. Alaluf S., Heath A., Carter N., Atkins D., Mahalingam H., Barrett K., Kolb R., Smith N.: *Variation in melanin content and composition in type V and V photoexposed and photoprotected human skin: the dominant role of DHI*. *Pigment .Cell. Res.*, 14:337-347, 2001.
 5. Vivier A., Calvieri S.: *Atlante di dermatologia clinica*. Ed. Uses, Firenze,1996.
 6. Rabson A., Roitt I., Delves P.: *Principi di Immunologia Clinica*. Ed. Emsi, Roma, 2007.
 7. Adly M.A., Assaf H.A., Hussein M.R.: *Expression pattern of p75 neurotrophin receptor protein in human scalp skin and hair follicles: Hair cycle-dependent expression*. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 60:99-109, 2009.
 8. Zouboulis C.C., Adjaye J., Akamatsu H., Moe-Behrens G., Niemann C.: *Human skin stem cells and the ageing process*. *Exp. Gerontol.*, 43:986-995, 2008.
 9. Ira Fox S.: *Human Physiology*. Ed. Mc Graw Hill Book Co, New-York, 2008.
 10. Zhang C.P., Fu X.B.: *Therapeutic potential of stem cells in skin repair and regeneration*. *Chin. J. Traumatol.*, 11: 209-221, 2008.
 11. Alajmo E.: *Otorinolaringoiatria*. Ed.Piccin, Padova 1995.
-

ANATOMIA PATOLOGICA

L. PALMA, D. BALDINI

CLASSIFICAZIONE

La cute è un organo complesso sotto l'aspetto morfo-strutturale e biologico, in relazione alle sue principali funzioni fisiologiche di protezione meccanica e fisico/biochimica, di termoregolazione, di sistema effettore della reattività immunologica e infiammatoria.

La complessità delle funzioni sottende una varietà di strutture, cui corrisponde, sul fronte onco-patologico, un numero così assortito di tumori, da essere in passato fonte di numerose diatribe diagnostiche e classificative tra i cultori della materia, con conseguente confusione terminologica e classificativa per i non addetti.

Fortunatamente il moderno approccio diagnostico, basato sulle maggiori conoscenze della biologia cutanea, dei meccanismi di oncogenesi e su tecniche di indagine immuno-istochimica hanno posto fine a molte delle dispute storiche degli antichi Autori, restringendone il campo della soggettività di giudizio di fronte al solo dato "morfologico" microscopico.

Classificazione dei tumori cutanei non-epiteliali (non-melanomatosi)						
SECONDO IL TESSUTO DI ORIGINE						
	<u>TESSUTO CONNETTIVO-FIBROSO</u>	<u>TESSUTO VASCOLARE</u>	<u>TESSUTO ADIPOSO</u>	<u>TESSUTO MUSCOLARE</u>	<u>TESSUTO NERVOSO E CRESTA NEURALE</u>	<u>TESSUTO IMMUNO-COMPETENTE</u>
BENIGNO	Dermatofibroma Tumore desmoide Mixoma cutaneo	Angiomi Linfangiomi Tumore glomico Emangiopericitoma	Lipoma	Leiomioma	Neurofibromatosi Neurilemmoma Neuroma	Iperplasia linfoide o linfocitoma
MALIGNO	Dermatofibrosarcoma protuberans Fibroxiantoma atipico Mixosarcoma	Sarcoma di Kaposi Emangiopericitoma maligno	Liposarcoma	Leiomiomasarcoma	Tumore di Merkel (Tumore neuroidocrino)	Linfoma T (Micosi fungoide e linfoma T cutaneo) Linfoma B

Tab. 1: sono riportati i tumori non-epiteliali tenendo conto della loro istogenesi. Della controparte maligna dei singoli istotipi, sono stati evidenziati in grigio quelli di maggior interesse per la sede testa-collo.

Coerentemente all'interesse e alle competenze del clinico cui è indirizzato il presente lavoro, sembra opportuna in questa sede una chiara sintesi classificativa dei tumori cutanei, per restituire alla terminologia la sua natura di strumento di "dialogo operativo" tra clinico e dermatopatologo, soprassedendo alquanto sui dettagli isto-morfologici dei singoli tumori, che seppure interessanti, restano di pura pertinenza dello specialista patologo. Verranno invece sottolineati maggiormente tutti gli argomenti e le procedure cliniche che più interferiscono con la diagnosi, quindi sulla decisione terapeutica e in definitiva sulla prognosi del paziente.

Classificazione dei tumori cutanei epiteliali (non-melanomatosi)					
Secondo le strutture istologiche che similano					
SECONDO IL GRADO DI MATURITÀ BIOLOGICA	<u>EPIDERMIDE</u>	<u>FOLLICOLI PILARI</u>	<u>GHIANDOLE SEBACEE</u>	<u>GHIANDOLE APOCRINE</u>	<u>GHIANDOLE ECCRINE</u>
<u>IPERPLASIA O AMARTOMI</u>	Verruca o nevo papilomatoso	Nevo pilare	Nevo sebaceo	Nevo apocrino	Nevo eccrino
<u>ADENOMI (TUMORI ORGANOIDI)</u>	Verruca seborroica (o cheratosi seborroica)	Tricofolliculoma Tricoadenoma	Adenoma sebaceo	Idroadenoma e idrocistoma apocrino	Idrocistoma Siringoma Siringocistoadenoma eccrino
<u>EPITELIOMI (TUMORI SUBORGANOIDI)</u>		Tricoepitelioma Pilomatixoma Trichilemoma	Epitelioma sebaceo	Cilindroma	Idroadenoma a cell. chiare Poroma Spiradenoma eccrino Tumore misto
<u>BASALIOMI (CELLULE BASALI PLURIPOTENTI) E PRECANCEROSI</u>	Cheratosi attinica	Epitelioma basocellulare (variante cheratotica)	Epitelioma basocellulare (variante cistica)	Epitelioma basocellulare (variante adenoidale)	Epitelioma basocellulare (con differenziazione eccrina)
<u>MALIGNI</u>	Carcinoma squamoso	Carcinoma basocellulare	Adenocarcinoma sebaceo	Adenocarcinoma apocrino	Adenocarcinoma eccrino

Tab. 2: sono riportati i tumori epiteliali tenendo conto della loro istogenesi e del livello di differenziazione espresso nella loro struttura istologica. La controparte maligna dei singoli istotipi, oggetto di relazione, è stata evidenziata in grigio.

PATOLOGIA DI TUMORI CUTANEI SELEZIONATI A LOCALIZZAZIONE TESTA E COLLO

Sembra in questa sede opportuno trattare solo alcuni degli istotipi maligni menzionati in tabella, selezionati o in quanto rappresentativi della gran parte della patologia cutanea tumorale maligna (il 95% di tutti i tumori cutanei maligni è rappresentato dagli istotipi carcinoma squamoso e basocellulare) o perché rappresentativi di alcuni aspetti morfo-biologici (co-

muni anche ad altri istotipi qui non trattati) che devono essere conosciuti dal clinico per un corretto trattamento terapeutico.

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Sebbene solo nel 14,5% di tutti i casi insorge nelle aree testa-collo, viene qui descritto di interesse OrL, in quanto prototipo dei tumori non epiteliali recidivanti (Tab.1), che propone problemi di escissione e giustifica la disamina delle tecniche chirurgiche di seguito prese in analisi.

È un tumore a lenta crescita, di origine dermica, spesso recidivante ma con scarsa propensione alla metastatizzazione. Può insorgere in ogni età e sesso, con prevalenza nel giovane adulto. La sua presentazione clinica usuale è quella di uno ispessimento a placca della cute, coinvolgente derma e ipoderma, di colorito rosso-bruno ¹. Nella sua progressione può assumere un aspetto francamente nodulare, andare incontro a ulcerazione in superficie e, in fase avanzata, presentare micronoduli satelliti.

Sono riportate metastasi linfonodali o a distanza (polmone) in circa il 6% dei casi, ma il più delle volte dopo una storia di recidive multiple.

Sebbene macroscopicamente appaia circoscritto, l'esame istologico rivela una proliferazione storiforme di cellule fusate con fronte di espansione indistinto, a bordi poco definiti, diffusamente invasivo del derma e del grasso ipodermico e con occasionale coinvolgimento della fascia muscolare ^{1,2}.

La sua istogenesi viene tutt'oggi discussa tra un'origine dai fibroblasti (ipotesi più accreditata) e un'origine neurogenica o neuro ectodermica e ciò riflette l'ambiguità di alcuni quadri morfologici che possono rendere difficoltosa la diagnosi differenziale del DFSP dal dermatofibroma, neuro fibrosarcoma, neuro fibroma mixoide, etc.

Coerentemente alle sue caratteristiche istologiche, la terapia prevede la più ampia escissione possibile, eventualmente comprensiva della fascia muscolare sottostante. Quando la lesione interviene sulla faccia ovviamente non sono possibili le escissioni di protocollo raccomandate per altre sedi, che prevedono di principio margini di resezione fino a 5 cm dal fronte di espansione ^{3,4} e in tal caso è opportuna la considerazione della tecnica di Mohs di seguito discussa.

Tumore a cellule di Merkel

Il tumore a cellule di Merkel è un carcinoma indifferenziato della cute che, sebbene raro, deve essere qui menzionato perché particolarmente insidioso in quanto insorge sulla cute facciale (generalmente di soggetti anziani o immunodpressi) simulando istologicamente e clinicamente il carcinoma basocellulare, ma a differenza di questo deve essere trattato in modo molto più aggressivo.

Tang e Coll. nel 1978 ne proposero l'istogenesi dalle cellule epidermiche di Merkel ⁵, descrivendo al microscopio elettronico granuli neuro secretori intracitoplasmatici, strutturalmente simili a quelli presenti nelle cellule di Merkel, e generalmente da allora il tumore viene classificato tra i tumori

maligni del sistema APUD (cd. Carcinoma a cellule endocrine, carcinoma neuroendocrino). Per altri autori tali reperti appaiono comunque insufficienti a chiarire il problema istogenetico, restando la possibilità di una differenziazione verso cellule di Merkel di cellule della cute pluripotenti ^{6,7}.

Il suo aspetto clinico usuale è quello di un nodulo di colorito rosso-viola-ceo, a superficie liscia percorsa da teleangectasie, che può simulare il carcinoma basocellulare in forma nodulare o il melanoma melanotico.

Istologicamente consiste di una proliferazione diffusa dermica e ipodermica di piccole cellule indifferenziate, uniformi, con scarsissimo citoplasma e in evidente attività mitotica (Fig. 1), con caratteristiche morfologiche da imporre la diagnosi differenziale con:

- Carcinoma basocellulare
- Neuroblastoma metastatico
- Linfoma
- Carcinoma a piccole cellule del polmone metastatico
- Carcinoma delle gh. sudoripare.

Anche istologicamente la sua crescita dimostra spesso aspetti aggressivi in forma di infiltrazione della fascia, del muscolo sottostante, dei linfatici e dei vasi sanguigni e viene comunque descritta recidiva locale in circa un terzo dei pazienti e metastasi ai linfonodi regionali in circa la metà dei pazienti: pertanto il protocollo di trattamento prevede un atteggiamento di principio aggressivo, che contempla un'ampia escissione del T primario, dissezione dei linfonodi regionali (eventualmente indagati anche con linfoscintigrafia e biopsia del linfonodo sentinella) e radioterapia adjuvante ^{8,9,10}.

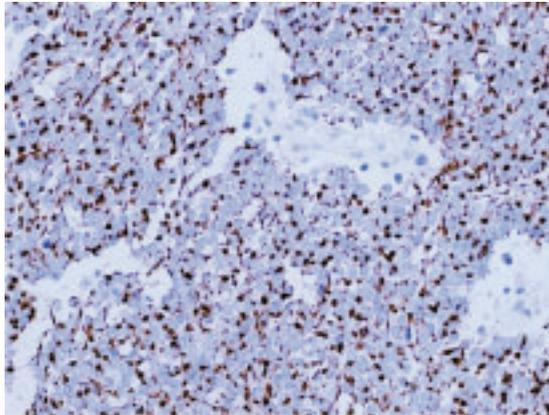


Fig. 1: Tumore a cellule di Merkel

Cheratosi attinica

Le cheratosi attiniche sono lesioni potenzialmente maligne (precancerose) che insorgono su aree di cute esposte al sole. Tali lesioni devono

essere rimosse, poiché circa il 20-25% dei soggetti con cheratosi attinica sviluppano uno o più carcinomi squamosi ¹¹. Il quadro clinico più frequente è quello di una o multiple piccole papule eritemato-squamose o placche più o meno rilevate di squame cornee aderenti alla superficie, talora così abbondanti da configurare il cd. “corno cutaneo” ¹². Sulla faccia può svilupparsi una variante pigmentata di cheratosi attinica che deve essere differenziata dalla lentigo maligna di Hutchinson. Una lesione analoga alla cheratosi attinica può svilupparsi sul margine del vermiglio del labbro inferiore e viene menzionata come “cheilite attinica” ¹³.

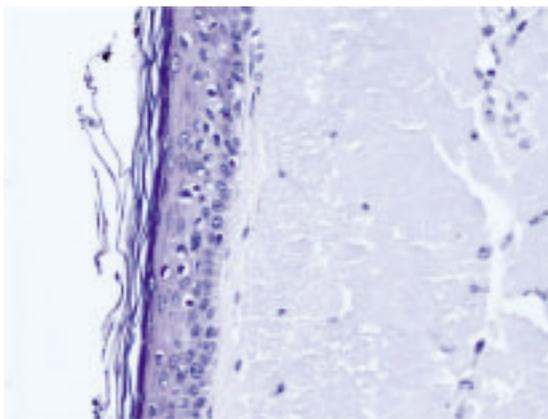


Fig. 2: Cheratosi attinica

Il quadro istomorfologico (Fig. 2) tipico della cheratosi attinica riconosce¹⁴:

- Cheratinociti atipici e perdita della loro polarità negli strati più basali
- Discheratosi (cheratinizzazione precoce)
- Paracheratosi e ipogranulosi negli strati soprabasali
- Alternanza tra quadri di paracheratosi e normo-ipercheratosi, per netta divisione tra le aree displastiche e le sedi periannessiali (tipicamente l'epitelio degli annessi non viene coinvolto nel processo)
- Degenerazione basofila del collagene dermico (elastosi).

Carcinoma a cellule squamose

In un ampio studio epidemiologico dei carcinomi cutanei, il carcinoma a cellule squamose risulta essere di gran lunga il più diffuso (66% del totale) e il distretto testa-collo ne risulta la sede di insorgenza più comune¹⁵. La suddetta percentuale arriva all'84% se si aggiungono i carcinomi squamosi del vermiglio del labbro inferiore. L'età di insorgenza più frequente è la sesta-settima decade di vita con prevalenza maschio/femmina di 2/1.

La variabile tendenza a metastatizzare riportata in letteratura è indubbiamente associata a:

- modalità di selezione dei casi,
- etiologia differente del carcinoma (solare, radiattiva, olii cancerogeni, ulcere croniche etc)
- sedi di insorgenza differenti (aree esposte testa-collo vs altre sedi del corpo).

Ma nella relativa variabilità dei dati riferiti, resta comunque ferma la differenza di comportamento tra il carcinoma squamoso insorto su pregressa cheratosi attinica o precancerosi similare, che ha una tendenza alla metastatizzazione molto bassa (1-2%)^{16,17,18}, rispetto ai carcinomi da altra causa o insorti sul vermiglio del labbro inferiore, che dimostrano un netto aumento del tasso di metastasi^{16,19}

La presenza di metastasi è in tutti i casi correlata a una prognosi grave, indipendentemente da qualsiasi altro fattore²⁰. Møller e coll. riportano solo 2 pazienti vivi su 11 dopo la diagnosi di carcinoma squamoso metastatico²¹ ed Epstein e Coll. riportano un 57.3% di pazienti deceduti a 5 anni dalla diagnosi²².

Fattori prognostici peggiorativi sono pure alcune sedi anatomiche, dove la neoplasia sembra dimostrare un comportamento più aggressivo (o forse è più difficile una escissione primaria radicale)^{23,24,25}:

- Condotto uditivo esterno
- Labbro (superiore)
- Naso (columella)

Clinicamente il carcinoma squamoso si presenta spesso come un'ulcera cutanea, ma può mimare il carcinoma basocellulare per l'aspetto di nodulo ipercheratotico con bordi rilevati e sottominati o il cheratoacantoma per l'aspetto crateriforme.

Il quadro istologico (Fig. 3) è caratterizzato da nidi di cheratinociti atipici che originano dall'epitelio di superficie o degli annessi cutanei, infiltranti il

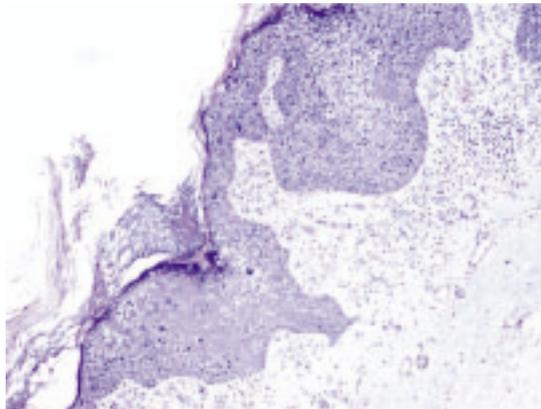


Fig. 3: Carcinoma squamocellulare

derma e caratterizzati da vari gradi di atipia cellulare, di assenza di ponti intercellulari, acantolisi e formazione di perle cornee, che nell'insieme vanno a configurare diversi gradi di differenziazione istologica della neoplasia. Sebbene il sistema di grading morfologico introdotto da Broders (Carcinoma squamoso grado 1 o ben differenziato, grado 2 o medio-differenziato, grado 3 o scarsamente differenziato, grado 4 o indifferenziato) ²⁶ abbia avuto fino ad oggi fortuna nell'uso routinario, esso non ha dimostrato da solo significatività prognostica e/o correlazione utile nel prevedere la meta statizzazione loco-regionale^{17,20,27,28}.

Carcinoma Basocellulare

Insieme al carcinoma squamoso è la varietà di cancro cutaneo più comune, con un'incidenza di 19 maschi e 14 femmine per 1000 ²⁹. Raramente occorre nella popolazione nera e negli orientali ³⁰, mentre presenta una correlazione positiva con i caratteri somatici occhi e capelli chiari e con l'esposizione prolungata agli agenti atmosferici.

All'iniziale proposta di Kropencher, che nel 1903 faceva derivare il carcinoma basocellulare dallo strato basale dell'epidermide, si è oggi sostituita la generale convinzione che esso abbia origine dalle cellule pluripotenti che hanno sede nello strato basale dell'epidermide e dell'epitelio degli annessi cutanei, in accordo con le differenti strutture che il tumore può mimare (follicoli pilari, ghiandole sebacee, ghiandole eccrine) ³¹.

Le aree esposte della testa e collo sono i più comuni siti di insorgenza del carcinoma basocellulare e l'escissione radicale ne risulta la terapia di elezione.

La tendenza alla recidiva, più che ad una maggiore aggressività biologica, sembra legata (come per il carcinoma squamoso) ai siti di insorgenza più critici dell'area medio-facciale e regione auricolare ³²: palpebra, canto mediale, solco naso-labiale, condotto uditivo esterno. Il vermiglio del labbro, la fossa nasale e la cute del condotto uditivo risultano comunque sedi di insorgenza molto rare ^{33,34}.

Il carcinoma basocellulare si può presentare clinicamente secondo i seguenti tipi di crescita, che identifica un sottotipo istologico:

- a) tipo solido-nodulare
- b) tipo cheratotico
- c) tipo adenoideo
- d) tipo sclerosante (simil-"morphea")

Aldilà dei dettagli istologici, è utile sottolineare che detti sottotipi, dopo la sede, costituiscono il più importante fattore prognostico del carcinoma basocellulare ³⁵, in quanto vanno ad integrare un "pattern" prevalente di crescita macroscopica che condiziona infine il comportamento terapeutico di base. I principali patterns di crescita macroscopica sono:

1. Tipo nodulare-circoscritto: è il più comune, tende clinicamente ad essere localizzato, ben circoscritto, decisamente definito all'ispezione

e alla palpazione. I margini possono essere ben disegnati dal clinico ed essere con maggiore certezza inclusi nell'escissione, condizionando un basso tasso di recidiva (Fig. 4).

2. Tipo sclerosante-mal definito: con aspetto clinico di una placca lievemente rilevata o atrofica, con teleangectasie sulla superficie, molto simile allo scleroderma, oppure con margini di espansione sotto minati, poco definibili all'ispezione e alla palpazione. Tale forma di espansione condiziona spesso la mancata radicalità oncologica e la recidiva (Fig. 5).

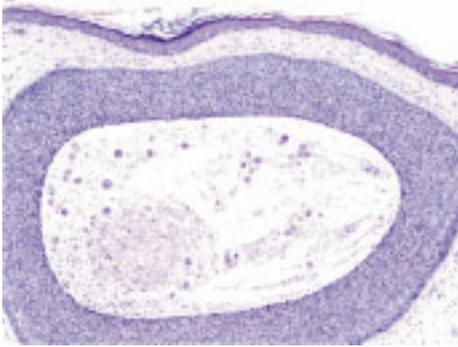


Fig. 4: Carcinoma basocellulare, tipo nodulare circoscritto

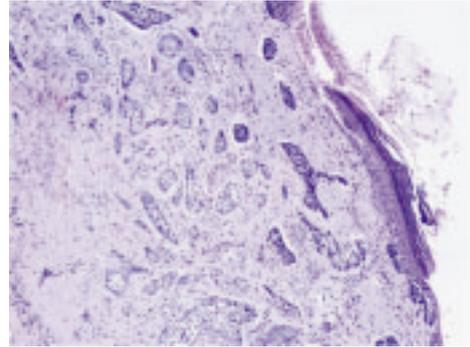


Fig. 5: Carcinoma basocellulare, tipo sclerosante

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGnosi NEI TUMORI MALIGNI DELLA CUTE

Da quanto finora detto si evidenzia che lo studio istomorfologico del tumore non costituisce da solo il fattore predominante nella previsione del suo comportamento biologico, ma anzi esso deve essere integrato in un complesso di altri importanti fattori di squisita pertinenza clinica,

- Dimensione di T (il tasso di recidiva è proporzionale al volume/diametro di T)
- Presenza di metastasi
- Sede di T (Le lesioni medio facciali specialmente quelle intorno a occhio, naso, labbro e condotto uditivo sono a più alto rischio di recidiva)
- Definizione dei margini (Margini di T clinicamente poco definiti o margini positivi dopo resezione indicano un più alto tasso di recidiva)
- Sottotipo istologico (alcuni sottotipi istologici identificano di principio comportamenti biologici più aggressivi)
- Quadri istologici indicativi di aggressività (invasione perineurale o perivascolare)
- Fallimento di precedenti trattamenti
- Immunodepressione

Tab. 3: fattori che influenzano la prognosi nei tumori maligni della cute.

talora prevalenti rispetto al dato che il tumore sia di origine epiteliale o meno. Così si giustifica che la tabella dei fattori prognostici, proposta da Telfer e Coll. per il solo carcinoma basocellulare³⁷, si confermi sostanzialmente appropriata anche per tutti gli altri istotipi (Tab.3):

L'analisi dei suddetti fattori prognostici, permette al clinico di assegnare la lesione sostanzialmente a due principali classi di rischio ("basso" o "alto rischio" di recidiva dopo il trattamento), cui conseguono diversificate opzioni di trattamento:

1. chirurgia escissionale e/o radioterapia per le lesioni ad alto rischio
2. trattamenti di "chirurgia minore" (es. curettage, chirurgia laser etc) o alternativi alla chirurgia (crioterapia, terapia fotodinamica, immunoterapia etc.) ugualmente efficaci per molte lesioni a basso rischio.

Coerentemente quindi con la classe di rischio considerata, le tecniche chirurgiche si identificano sostanzialmente in due modalità di trattamento: l'**escissione** entro margini di resezione predeterminati e la **distruzione** chirurgica della lesione.

IL CONTROLLO PATOLOGICO NELLA CHIRURGIA ESCISSIONALE

Poiché la positività dei margini condiziona pesantemente la prognosi, per un tasso di recidiva previsto tra il 30 e il 41%³⁷⁻⁴², in alcune condizioni cliniche appare mandatoria l'escissione sotto controllo seriato intraoperatorio dei margini prima di procedere a una qualsiasi chirurgia ricostruttiva che annullerebbe del tutto l'utilità dell'informazione di un eventuale esame istologico positivo postoperatorio. Il completamento della chirurgia escissionale con l'esame intra- o postoperatorio dei margini di resezione abbassa drasticamente (fino al 5%) il tasso di recidiva nei tumori ad alto rischio.

Le tecniche di controllo patologico dei margini sono sostanzialmente due:

- a) tecnica micrografica secondo Mhos (MMS=Mhos micrographic surgery), che utilizza sezioni istologiche seriate orizzontali lungo tutto il fronte tumorale,
- b) tecnica standard, secondo sezioni verticali lungo gli assi principali di T.

Studi dei margini che utilizzano sezioni istologiche orizzontali sec. Mhos, tecnica con cui si riesce ad esaminare in ogni parte l'estensione del fronte tumorale ai margini, hanno indicato che lesioni < 2 cm a margini definiti possono risultare eradiccate nell'85% dei casi entro margini di 3 mm. Margini di 4-5 mm aumentano la radicalità sui margini fino al 95%, indicando che solo il 5% di lesioni piccole a margini clinici ben definiti presentano un rischio di estensione aldilà di 4 mm rispetto a quanto percepito clinicamente.

Tumori di diametro maggiore, a margini poco netti e il sottotipo "morfeico" del carcinoma basocellulare, richiedono margini di resezione più ampi, fino a 15 mm dal fronte percepibile⁴³.

A differenza della tecnica di Mohs, la procedura di esame standard secondo sezioni verticali del campione chirurgico permette al patologo di esaminare solo le porzioni più rappresentative dei margini laterali e profondi del tumore ed è stato stimato che, al meglio, secondo tale procedura, può essere esaminato circa il 44% dell'intero margine. Ciò rende ragione del perché tumori refertati istologicamente con margini di resezione indenni possano occasionalmente recidivare ⁴¹.

CHIRURGIA MICROGRAFICA DI MOHS (MMS /Mohs micrographic surgery)

Definizione e procedura tecnica

Questa procedura fu definita sotto una primitiva definizione di “chemio chirurgia” da Frederic Mohs nel 1940, più tardivamente rinominata MMS e consiste nell' esame per stadi successivi dei margini di resezione, con l'obiettivo di un esame in assoluto il più accurato anche nelle lesioni a più alto rischio, combinando insieme alla massima radicalità il massimo risparmio di tessuto sano ^{44,45,46}.

La chirurgia micrografica di Mohs si differenzia da quella convenzionale per un approccio chirurgico sistematico e preciso che si avvale di un particolare sistema di mappatura clinica dei tumori associato ad un esame istologico altrettanto preciso e mirato che consente di verificare, immediatamente dopo ogni asportazione, l'adeguatezza dei margini di escissione. La tecnica chirurgica e quella istologica si discostano significativamente dall'approccio tradizionale e consentono all'operatore di avere un controllo assoluto dell'adeguatezza dell'asportazione.

Il trattamento è complesso e richiede una buona collaborazione da parte dei Pazienti e in ogni caso molto utile si rivela un'adeguata documentazione fotografica pre-operatoria. L'operatore individua accuratamente i margini visibili del tumore possibilmente con l'ausilio di occhiali ingranditori. Procedo quindi a marcare, con un tratto di pennarello, sia i bordi visibili del tumore che la linea d' incisione ritenuta sufficiente per asportarlo. Entrambe vengono intersecate da opportuni assi di simmetria capaci di guidare il chirurgo durante l'escissione ed il controllo istologico dei margini. Una foto Polaroid o corrispondente disegno grafico a grandezza naturale, ritrae precisamente la mappatura clinica effettuata.

Il chirurgo asporta il frammento di cute compreso entro le linee prescelte per l'escissione e lo pone sul supporto grafico. Durante questa manovra gli assi di simmetria identificati nella foto o sul supporto grafico vengono fatti coincidere con quelli presenti sul pezzo operatorio. Il difetto chirurgico viene temporaneamente medicato ed il Paziente viene invitato ad attendere l'esito dell'esame istologico. Il frammento chirurgico orientato sul supporto grafico viene trasferito al laboratorio assieme alla foto Polaroid pre-operatoria. Il patologo lo scompone in “sottoframmenti” separandoli lungo le

linee degli assi principali identificati nella foto. Ogni "sottoframmento" viene numerato e colorato, con colori diversi, sui due lati principali. Tale operazione è necessaria per consentire una visione perfettamente orientata al microscopio. Il tecnico d'istologia provvede a fissare i "sottoframmenti" comprimendoli e congelandoli con l'azoto liquido. Così preparati vengono sezionati al criostato, colorati con coloranti istologici (ematossilina-eosina) e posizionati su vetrini numerati per l'esame microscopico.

Se i margini sono indenni il chirurgo provvede immediatamente ad effettuare la ricostruzione, in caso contrario asporta ulteriore tessuto limitatamente alle zone identificate al microscopio.

Tutta la sequenza viene ripetuta fino ad ottenere una completa negatività di tutti i margini.

In alternativa all'uso di sezioni di tessuto congelato ⁴⁷, con cui l'intera procedura può essere conclusa entro lo spazio di alcune ore, possono essere usate sezioni incluse in paraffina ^{48,49} prevedendo di conseguenza la conclusione della procedura nello spazio di giorni. In quest'ultima evenienza viene ovviamente perso il vantaggio della possibilità di una ricostruzione plastica immediata dopo l'exeresi.

Indicazioni alla tecnica di Mohs

La tecnica trova la sua giustificazione nell'esigenza di identificare ogni piccola traccia di infiltrazione a garanzia della radicalità oncologica e della guarigione e già la revisione della prima letteratura (intorno al 1940) indica un tasso di sopravvivenza libero da malattia a 5 anni del 99%. 66 e del 94% per i carcinoma recidivi⁵⁰, dopo l'uso di tale tecnica.

Due recenti studi prospettici australiani confermano rispettivamente il 100% di sopravvivenza a 5 anni per i tumori primari e 92% per quelli recidivi ⁵¹.

Anche studi retrospettivi su 720 pazienti concordano nel mostrare nelle forme primarie guarigione a 5 anni del 98,8% e del 93,3% in quelle recidivanti ⁵².

Alla luce di questi dati ne deriverebbe in assoluto e in ogni caso una indicazione all'uso della MMS, ma la procedura risulta nella pratica clinica complessa, alquanto lunga e costosa rispetto alle procedure standard e comunque non applicabile con facilità nella nostra organizzazione sanitaria (sovente per la difficoltà che un patologo venga dedicato per un tempo così lungo ad un singolo caso). Per tale motivo, in alternativa alla MMS, alcuni chirurghi hanno eseguito studi tesi a dimostrare equivalenti buoni risultati terapeutici su lesioni ad alto rischio attraverso la tecnica di esame standard (non-Mhos) su inclusi definitivi di sezioni verticali della exeresi chirurgica, associata a rinvio della ricostruzione chirurgica ad esame patologico definitivo concluso ^{53,54,55}.

Tali studi di comparazione dei costi/benefici tra tecnica standard ed MMS concludono che, sebbene la MMS resta in assoluto la migliore tecnica in termini di costo/efficacia per la migliore capacità di controllo dei margini di resezione, vi può essere parità di efficacia della tecnica standard quando

riferita all'esame per inclusione definitiva del pezzo operatorio ed un netto aumento dei costi quando riferita all'esame intraoperatorio del materiale al congelatore ⁸⁶⁻⁸⁹.

In conclusione, la disamina dei dati sopra riferiti sembra suggerire un compromesso accettabile nella indicazione alla MMS in alcune condizioni selezionate e a maggior rischio (Tab 4):

- Localizzazione del tumore in sede medio-facciale o in contiguità di strutture "nobili"
- Diametri di T maggiori di 2 cm.
- Margini clinicamente poco definiti
- Lesioni recidivanti
- Segni istologici di aggressività sulla biopsia, quali infiltrazione perineurale o perivascolare
- Sottotipi istologici che indicano margini micro nodulari (micro noduli satelliti) o infiltrazione periferica infraclinica o carcinoma baso-squamoso

Tab. 4: Indicazioni per MMS (Mohs micrographic surgery)

IL CONTROLLO PATOLOGICO NELLE TECNICHE CHIRURGICHE DISTRUTTIVE

In dermatologia oncologica vengono usate spesso anche tecniche (chirurgiche e non) di distruzione della lesione:

- curettage
- cauterizzazione
- criochirurgia
- chirurgia laser CO2
- immunoterapia topica con Imiquimod
- terapia fotodinamica
- radioterapia

Sebbene uno studio comparativo dei risultati estetici tra chirurgia escissionale e tecniche distruttive abbia riportato migliori risultati estetici per la tecnica escissionale ⁶⁰ dette tecniche possono essere usate per lesioni di piccole dimensioni in siti "difficili" (es. periorbitarie) a condizione che le stesse siano classificate clinicamente a "basso rischio", cioè non siano recidivanti e non richiedano il controllo istologico dei margini di resezione. Perché indicazione sia corretta necessita ovviamente che il clinico abbia una ottima capacità di giudizio "morfologico" della lesione, in accordo a quanto già raccomandava Darier che definiva l'esame clinico della cute "l'anatomia patologica macroscopica", oggi ulteriormente perfezionato dall'esame routinario con ingrandimenti e/o con dermatoscopia .

Poiché l'istotipo e alcuni sottotipi istologici possono comunque da soli nettamente influenzare la scelta del trattamento e la prognosi, se persiste

una qualsiasi incertezza clinica, resta in generale confermata la buona norma di un esame bioptico preoperatorio prima di procedere a tecniche distruttive della lesione.

Tecnica bioptica

A causa della facile accessibilità dell'organo cutaneo, la biopsia della cute è una delle più semplici e praticate tecniche diagnostiche della pratica medica, ma, a differenza che in altri capitoli della patologia, la varietà di presentazione clinica delle lesioni tumorali della cute condiziona la tecnica di prelievo, tale da renderla più o meno coerente alle esigenze diagnostiche del patologo. In riferimento a ciò si sottolinea ancora quanto sia importante l'analisi morfologica pre-trattamento della lesione e quindi la preparazione clinica nel condizionare la "biopsia ottimale" in riferimento ai seguenti punti critici:

- tecnica di prelievo (ago biopsia, biopsia escissionale, curettage)
- sede della biopsia
- ampiezza del prelievo
- profondità del prelievo

Quando la lesione è piccola e la sede lo permette, la tecnica migliore è la **biopsia escissionale ovale, possibilmente comprensiva del grasso sottocutaneo**.

In alternativa, nella maggior parte dei casi, risulta rappresentativa una **biopsia a losanga alla periferia del tumore** che comprenda abbastanza tessuto patologico insieme al suo fronte di espansione, utile allo studio dei suoi comportamenti nei confronti del tessuto sano circostante.

Un'altra tecnica, che eventualmente permette più microprelievi in diversi siti del tumore, è la **biopsia con punch di Keyes**, un ago tubulare del diametro da 3 a 5 mm, che attraverso movimenti rotatori ottiene biopsie cilindriche comprensive di epidermide, derma ed eventualmente grasso sottocutaneo. Il **curettage** è stato eseguito su lesioni giudicate a basso rischio, ove la manovra abbia già un intento di principio curativo, ma, proponendo all'esame patologico un campionamento estremamente frammentato, offre diagnosi in genere di valore orientativo e secondo criteri di tipo citologico: **pertanto non può essere considerata una tecnica diagnostica standard**.

Bibliografia

1. Shapiro L. and Brownstein MH.: Dermatofibrosarcoma protuberans. In *Cancer of the skin*, Philadelphia, WB. Saunders, 1976, pp. 1069-1078.
 2. Smith JL.: Tumors of the corium. In *The Skin* (Helwig EB and Mostofi FK, eds) Baltimore, Williams & Wilkins, 1971, pp.533-557.
 3. Martin RG.: Dermatofibrosarcoma protuberans. In *Neoplasms of the skin and malignant melanoma*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1976, pp. 243-250.
 4. Pinkus H. and Mehregan AH.: *A Guide to Dermatohistopathology*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1981, pp. 484-485.
 5. Tang CK. and Toker C.: Trabecular carcinoma of the skin: An ultrastructural study. *Cancer* 42:2311-2321, 1978.
 6. Rosai J.: On the nature and nomenclature of a primary small carcinoma of the skin exhibiting endocrine(?Merkel cell) differentiation. *Am J. Dermatopathol.* 4:501-505, 1982.
 7. Sidhu GS.: What's in a name? Should it be Merkel cell neoplasm or trabecular carcinoma. *Am. J. Dermatopathol.* 4:509-511, 1982.
 8. Gollard R., Weber R. et al.: Merkel cell carcinoma : Review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer*, vol. 88, n°8, pp. 1842-1851, 2000
 9. Medina-Franco H. et al.: Multimodality Treatment of Merkel Cell Carcinoma: Case Series and Literature Review of 1024 Cases. *Ann. Surg. Oncol.* 8:204-208 (2001)
 10. Warner R. E., Quinn M. J. et al.:Management of Merkel Cell Carcinoma: The Roles of Lymphoscintigraphy, Sentinel Lymph Node Biopsy and Adjuvant Radiotherapy *Ann. Surg. Oncol.*, 15(9): 2509–2518, 2008
 11. Montgomery H. : Precancerous dermatoses. In *Dermatopathology*, Vol.2, New York, Harper and Row, 1967, pag. 967-1006.
 12. Shosser RH, Hodge SJ, Gaba CR, and Owen LG : Cutaneous horns: a histopathologic study. *South. Med. J.* 72:1129-1131, 1979.
 13. Cataldo E. and Doku HC. : Solar cheilitis. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 7:989-995, 1981.
 14. Pinkus H. : Keratosis senilis. A biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborreic and senile keratoses. *Am. J.Clin. Pathol.* 29:193-207, 1958.
 15. Welton DG., Elliot JA., and Kimmelstiel P.: Epithelioma. Clinical and histologic data on 1025 lesions. *Arch. Dermatol.* 60:277-293, 1949.
 16. Graham JH., Helwig EB.: Cutaneous premalignant lesions, in *Advances in Biology of Skin*, vol VII, Carcinogenesis. Ed. By W. Montagna, RL Dobson. New York Pergamon, 1966, pp 277-327.
 17. Lund HZ.: How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch. Dermatol.* 92:635-637, 1965.
 18. Katz AD. et al.: The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 10:1162-1166, 1957.
 19. Hueper WC.: *Occupational tumors and allied diseases*. Springfield, Ill, Thomas, 1953.
 20. Canoy NR. and Lee M.: Epidermoid carcinoma of the skin of the head and neck. *Mo. Med.* 73:669-672,1976.
 21. Møller R., Reymann F., and Hou-Jensen K.: Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 115:703-705,1979.
-

22. Epstein E., Epstein NN., et al.: Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch. Dermatol.* 97:245-251, 1968.
 23. Conley J. and Shuller DE.: Malignance of the ear. *Laryngoscope* 86:1147-1163, 1976.
 24. Molnár L., Rónoy R., and Tapolcsányi L.: Carcinoma of the lip. Analysis of the material of 25 years. *Oncology* 29:101-121, 1974.
 25. Conley J.: Cancer of the skin of the nose. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 83:2-8, 1974.
 26. Broders AC.: The microscopic grading of cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 21:947-962, 1941.
 27. Afzelius L., Gunnarsson M., and Nordgren H.: Guidelines for prophylactic lymph node dissection in cases of carcinoma of the external ear. *Head Neck Surg.* 2:361-365, 1980
 28. Blake GB. And Wilson JSP.: Malignant tumors of the ear and their treatment. I. Tumors of the auricle. *Br. J. Plast. Surg.* 27:67-76, 1974.
 29. Gellin GA., Kopf AW. And Garfinkel L.: Basal cell epithelioma. *Arch. Dermatol.* 91:38-45, 1965.
 30. Mora RGT. And Burris R.: Cancer of the skin in the blacks. *Cancer* 47:1436-1438, 1981.
 31. Zackheim HS.: Origin of human basal cell epithelioma. *J. Invest. Dermatol.* 40: 3-297, 1973.
 32. Godman NC. and Hardcastle B.: Partial temporal bone resection for basal cell carcinoma of the external auditory canal with preservation of facial nerve and hearing. *Laryngoscope* 84:84-89, 1974.
 33. Weitzner S.: Basal cell carcinoma of the vermilion mucosa and skin of the lip. *Oral Surg.* 39:634-637, 1975.
 34. Missal SC. And Samandari F.: Basal cell carcinoma of the nasal septum. *Ear, Nose, Throat J.* 55:338-340, 1976.
 35. Sloane JP.: The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br. J. Dermatol.* 96:127-132, 1977.
 36. Telfer N.R., Colver G.B. and Morton C.A.: Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 159/1: 35 – 48, 2008.
 37. Sussman LA, Liggins DF.: Incompletely excised basalcell carcinoma: a management dilemma? *Aust NZ J Surg* 1996;66:276–8.
 38. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V. et al.: Surgical management of incompletely excised basalcell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:311–14.
 39. Grabski WJ, Salasche SJ.: Positive surgical excision margins of a basalcell carcinoma. *Dermatol Surg* 1998;24:921–4.
 40. Richmond JD, Davie RM. :The significance of incomplete excision in patients with basalcell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1987;40:63–7.
 41. Park AJ, Strick M, Watson JD. : Basalcell carcinomas: do they need to be followed up? *J R Coll Surg Edinb* 1994;39:109–11.
 42. De Silva SP, Dellon AL.: Recurrence rate of positive margin basacell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 1985;28:72–4.
 43. Breuninger H, Dietz K.: Prediction of subclinical tumor infiltration in basalcell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574–8.
 44. Lawrence CM.: Mohs' micrographic surgery for basalcell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:130–3.
 45. Nelson BR, Railan D, Cohen S.: Mohs'micrographic surgery for non melanoma skin cancers. *Clin Plast Surg* 1997;24:705–18.
-
-

46. Williford PM, Feldman SR.: Surgery for basal-cell carcinoma of the face. *Lancet* 2004;364:1732–3.
47. Breuninger H.: Micrographic surgery of malignant skin tumors: a comparison of the frozen technique with paraffin sectioning. *Facial Plast Surg* 1997;13:79–82.
48. derPlessis PJ, Dahl MG, Malcolm AJ et al.: Mohs' surgery of periocular basalcell carcinoma using formalin-fixed sections and delayed closure. *Br J Dermatol* 1998;138:1003–8.
49. Skaria AM, Salomon D.: Mohs' surgery of periocular basalcell carcinoma using formalin-fixed sections and delayed closure. *Br J Dermatol* 1999;140:775.
50. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL.: Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basalcell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424–31.
51. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D.: The Australian Mohs database, part II: periocular basalcell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:631–6.
52. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P. et al.: Mohs' micrographic surgery for treatment of basalcell carcinoma of the face – results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004;151:141–7.
53. Niederhagen B, von Lindern JJ, Berge S et al.: Staged operations for basalcell carcinoma of the face. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:477–9.
54. Hsuan JD, Harrad RA, Potts MJ, Collins C.: Small margin excision of periocular basalcell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol* 2004;88:358–60.
55. David DB, Gimblett ML, Potts MJ, Harrad RA. :Small margin (2mm) excision of periocular basalcell carcinoma with delayed repair. *Orbit* 1999;18:11–15.
56. Cook J, Zitelli JA.: Mohs micrographic surgery: a costanalysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:698–703.
57. Bialy TL, Whalen J, Veledar E et al.: Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch Dermatol* 2004;140:736–42.
58. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH et al.: Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basalcell carcinoma of the face. *Arch Dermatol* 2006;142:187–94.
59. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al.: Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basalcell carcinoma of the face: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766–72.
60. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH et al.: Cosmetic results of cryosurgery vs. surgical excision for primary uncomplicated basalcell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000;26:759–64

Appunti da cui trarre grafica MMS

1. Joshua E. Lane–David E. Kent: surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Current surgery* vol.65, n°5 sep-oct 2005
2. David clark: Cutaneous micrographic surgery. *otol. clin. of north americ.* vol26, n°2 apr 1993

LA CHERATOSI ATTINICA: LESIONE PRE-CANCEROSA?

G. ANNESSI

La cheratosi attinica (CA) è una lesione maculare eritemato-cheratosica che compare nelle zone fotosposte di soggetti adulti, causata dall'esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette. Per molti decenni è stata considerata la forma più frequente di precancerosi cutanea; attualmente, sulla base di dati istologici e di studi genetici, la maggior parte dei dermatologi e dermatopatologi tende a classificare la CA come un carcinoma squamoso in situ della cute.

Eziologia ed incidenza

La grande maggioranza delle CA insorge nelle aree fotoesposte di persone di pelle chiara che hanno avuto numerose ed eccessive esposizioni ai raggi ultravioletti. La prevalenza di queste lesioni è molto elevata in numerose nazioni e dipende dalla quantità di raggi ultravioletti nell'ambiente, dalla proporzione dei soggetti suscettibili e dal tempo di esposizione lavorativo e/o ricreativo alle radiazioni ultraviolette delle varie popolazioni. In Australia, area con elevati livelli di raggi ultravioletti ambientali, è stata rilevata una prevalenza di CA del 43% con il 18% dei soggetti che avevano più di 10 CA sulla superficie cutanea. Studi longitudinali hanno evidenziato che soggetti con CA tendono nel tempo a svilupparne altre e contemporaneamente alcune di quelle esistenti regrediscono spontaneamente.

Aspetti clinici

Le CA insorgono in soggetti adulti o anziani nelle aree fotoesposte del viso, cuoio capelluto e dorso delle mani. I lati del collo sono colpiti in entrambi i sessi mentre il vermiglione del labbro inferiore e le orecchie soprattutto nei maschi. Le lesioni possono essere singole ma molto più spesso multiple. Le CA appaiono come macule eritematose ricoperte parzialmente o completamente da una ipercheratosi grigio-giallastra aderente. A volte l'ipercheratosi può essere massiccia con formazione di veri e propri corni cutanei. La dimensione della CA varia da 1 mm a 2 cm e le lesioni sono generalmente asintomatiche.

Istopatologia

Il quadro istopatologico della CA è caratterizzato dalla comparsa di cloni di cheratinociti atipici nello strato basale e soprabasale dell'epidermide.

La proliferazione di queste cellule e la loro estensione negli strati inferiori dell'epidermide determina la crescita intraepidermica centrifuga della lesione. Caratteristicamente l'estensione a "macchia d'olio" della lesione non coinvolge gli infundibuli piliferi. I cheratinociti atipici mostrano grandi nuclei pleomorfi, ipercromici con grandi nucleoli. Queste anomalie nucleari producono sia anomalie proliferative che differenziative: le prime si esprimono in un ispessimento (forme ipertrofiche di CA) o in una atrofia (forme atrofiche di CA) dell'epidermide; invece le anomalie differenziative comportano alterazioni della polarità di crescita dei cheratinociti e la comparsa di una ipercheratosi paracheratosica del corneo. A volte modificazioni agli apparati desmosomiali inducono fenomeni acantolitici con scollamenti delle cellule neoplastiche basali e soprabasali da quelle degli strati superiori dell'epidermide (forma acantolitica di CA). Quando i cloni di cellule neoplastiche si estendono a tutto lo spessore epidermico danno vita alla cosiddetta variante Bowenoid di CA. Nel derma si osserva una notevole elastosi solare ed un infiltrato linfocitario di variabile entità circonda i vasi dilatati del derma papillare.

Studi genetici

È noto che nella cancerogenesi agiscono sia fattori ereditari sia fattori ambientali nell'indurre mutazioni al genoma delle cellule somatiche. Quest'ultime possono interessare sia oncogeni della crescita cellulare sia geni soppressori del tumore ed infine geni regolatori dell'apoptosi cellulare. Le alterazioni genomiche conducono ad una proliferazione neoplastica di cloni di cellule contenenti prodotti anomali che sono diretta espressione delle mutazioni geniche. Studi di biologia molecolare hanno dimostrato come la esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette induca nelle CA numerose alterazioni a carico dei cromosomi (9p, 3p, 13p, 17p, 11p, 8q e 18p) e mutazioni di geni come la p53, bcl-2, p16^{IN^F4a}, e CD95.

La ca è un carcinoma squamoso in situ

La Ca è stata considerata per quasi un secolo, e qualcuno ancora la classifica, come una precancerosi cutanea. Studi epidemiologici mostrano una strettissima associazione fra CA e carcinoma squamoso invasivo. Infatti la probabilità che in anno una cheratosi attinica si trasformi in un carcinoma squamoso invasivo è del 0,075-0,096%; la probabilità che un soggetto con 8 CA sviluppi in 10 anni un carcinoma squamoso invasivo è del 10,2%; il rischio di progressione da CA a carcinoma squamoso invasivo varia dallo 0,025 al 16% in un anno; il 97% dei carcinomi squamosi invasivi si associa istologicamente a una CA. Inoltre i carcinomi squamosi invasivi che si associano a CA metastatizzano nello 0,5-3% dei casi. Va ricordato che da un punto di vista clinico risulta spesso impossibile distinguere una CA da un carcinoma squamoso invasivo iniziale. Questo spinge i dermatologi ad eseguire biopsie a scopo diagnostico per le lesioni dubbie. Purtroppo nemmeno i dermatopatologi possiedono però criteri precisi per

differenziare una CA da un carcinoma squamoso invasivo iniziale. Questo dipende dal fatto che le alterazioni citologiche delle CA sono assolutamente indistinguibili da quelle del carcinoma squamoso invasivo; inoltre non esistono parametri architetturali specifici e riproducibili che segnano il passaggio da una CA ad un carcinoma squamoso invasivo. Infine studi genetici nel carcinoma squamoso invasivo hanno sostanzialmente rilevato le stesse alterazioni cromosomiche e genetiche osservate nelle CA. In pratica la CA e il carcinoma squamoso invasivo si differenzierebbero solo per alterazioni genetiche quantitative invece che qualitative. Quindi, siccome non esistono criteri clinici, istopatologici e genetici che distinguono qualitativamente le CA da un carcinoma squamoso, la CA deve essere considerata come un carcinoma squamoso in situ della cute.

Trattamento

Essendo la Ca un carcinoma squamoso in situ con la concreta possibilità di trasformarsi in una forma di carcinoma squamoso invasivo, qualsiasi terapia deve tendere alla completa eliminazione della lesione. La crioterapia e il trattamento con laser CO₂ sono le terapie d'elezione per le piccole lesioni e determinano ottimi risultati cosmetici.. Per le lesioni dubbie si preferisce l'escissione chirurgica seguita da esame istologico. Nei soggetti con numerose CA si possono utilizzare trattamenti topici con 5-fluorouracile, imiquimod, e diclofenac in gel all'acido ialuronico. Infine, la terapia fotodinamica (PTD) si è dimostrata particolarmente efficace nei casi di lesioni multiple e scarsamente responsive ad altre terapie.

Bibliografia

1. Marks VJ. Actinic keratosis. A premalignant skin lesion. *Otolaryngol Clin North Am* 1993 ;26:2335.
 2. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000;93:6505.
 3. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003;139:12167.
 4. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratosis at subtropical latitudes. *Br J Dermatol* 1998; 133:10339
 5. Marks R, Foley P, Goodman G et al. Spontaneous remission of solar keratosis: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986; 115:64955.
 6. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372:7736.
 7. Kushida Y, Miki H, Ohmori M. Loss of heterozygosity in actinic keratosis, squamous cell carcinoma and sunexposed normalappearing skin in Japanese: difference between Japanese and Caucasians. *Cancer Lett* 1999;140:16975.
 8. Marks R, Rennie G, Selwood IS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1:7956.
 9. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE et al. Malignant transformation of actinic keratoses and the controversy over treatment; a patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991;127:102931.
 10. Freeman RG, Barr RJ, Elder DE et al. What is the boundary that separates a thick actinic keratosis from a thin squamous cell carcinoma? *Am J Dermatopathol* 1984;6:3016.
 11. MacKie RM, Quinn AG. Non melanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C: *Rook's textbook of dermatology*. Blackwell Science 7th Ed. Malden 2004, 33.31-36.35.
-

STADIAZIONE DEI TUMORI NON MELANOCITICI

R. CIPRI, F. RASO

Il tumore a cellule basali ed il tumore a cellule epidermoidali o squamose sono i più comuni tumori maligni della pelle ed hanno una mortalità inferiore allo 0,1 %.

Nel 90% dei casi sono a carico della cute che riveste la testa ed il collo di quella regione del corpo, quindi, la cui pelle è più a lungo esposta al sole. Questi tumori sono descritti come lesioni rilevate e che non cicatrizzano. Sebbene le diagnosi cliniche possono essere estremamente accurate, è indispensabile il prelievo bioptico che confermi il tipo di tumore e ne preveda il suo comportamento biologico.

Il tumore a cellule basali metastatizza raramente, ed ha una maggiore tendenza ad una invasività locale. Le regioni del capo più frequentemente aggredite sono: la regione periorbitaria, il solco nasolabiale, la regione zigomatica, la pinna nasale, la regione retro auricolare, lo scalpo e la fronte. La stadiazione viene effettuata quando la lesione è molto estesa.

Il tumore a cellule squamose ha invece una maggiore possibilità di metastatizzare rispetto al tumore a cellule basali, soprattutto nei soggetti immunodepressi. Il suo comportamento naturale è caratterizzato dalla localizzazione alla pelle della testa e del collo e dal coinvolgimento dei linfonodi parotidei e del collo.

Per la valutazione prognostica della lesione e quindi per la stadiazione della lesione vanno presi in considerazione:

- Dimensione della lesione
- Spessore della lesione
- Grado istologico
- Invasione perineurale
- TNM system.

Uno studio riportato dal J. Am. Accad. Dermatol. del 1992 ha sottolineato che lesioni di dimensioni inferiori a 2 cm recidivano con una percentuale del 7% ed un rischio di metastasi del 9%; mentre lesioni di dimensioni superiori ai 2cm recidivano con una percentuale del 15% ed hanno un rischio di metastatizzare pari al 30%.

Lo studio sull'incidenza dello spessore delle lesioni cutanee nella valutazione prognostica effettuato da Rowe et al. nel 1992 ha standardizzato: un Minimal Risk per lesioni di spessore inferiore a 4mm con una percentuale di rischio di recidiva pari al 5,3%, e di metastatizzazione pari al 7%; un

High Risk per lesioni di spessore superiore a 4mm con un rischio pari al 45% per metastasi e del 17% per recidiva.

Il grading istologico è legato alla percentuale di cellule differenziate tendenti alla cheratinizzazione presenti nella lesione, e al conseguente grado di malignità (gli elementi cheratinizzati hanno scarsa o nulla capacità proliferativa):

- GRADO 1° sec. Broders: cellule differenziata > 75%
- GRADO 2° sec. Broders: cellule differenziate > 50%
- GRADO 3° sec. Broders: cellule differenziate < 50%
- GRADO 4° sec. Broders: cellule differenziate < 25%

I primi due stadi del grading hanno quindi una prognosi più favorevole rispetto al terzo e al quarto; le lesioni che rientrano nei primi due stadi del grading hanno infatti un rischio di recidiva pari al 13% e del 9.2% per metastasi; il terzo e quarto stadio hanno un rischio di recidiva pari al 28% e del 32% per metastasi.

Anche l'invasione perineurale condiziona fortemente la prognosi, aumentando fino al 47,2% il rischio di recidiva e fino al 47,3% il rischio di metastasi la dove è presente (Rowe et al. 1992).

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM System, è un sistema semplice, non vi sono sottogruppi e la classificazione riguarda tutte le parti del corpo testa e collo inclusi.

TABELLA 1

Il sistema di stadiazione TNM contiene tre principali informazioni:

- T riguarda l'estensione del tumore
- N riguarda l'interessamento delle vicine stazioni linfonodali
- M riguarda la presenza di metastasi in organi distanti.

T comprende i seguenti stadi:

- **Tx**: il tumore primitivo non può essere valutato
- **T0**: nessuna evidenza di tumore primitivo
- **Tis**: carcinoma in situ (tumore ancora confinato all'epidermide)
- **T1**: il tumore ha un diametro minore o uguale a 2 cm
- **T2**: il tumore ha un diametro > di 2 cm ma < di 5 cm
- **T3**: il tumore ha un diametro > di 5 cm
- **T4**: il tumore di qualsiasi dimensione infiltra il muscolo, la cartilagine o l'osso

N comprende i seguenti stadi:

- **Nx**: i linfonodi vicini non possono essere valutati
- **No**: nessun interessamento dei linfonodi vicini
- **N1**: interessamento dei linfonodi vicini
- **M** comprende i seguenti stadi:
- **Mx**: la presenza di metastasi a distanza non può essere valutata
- **Mo**: assenza di metastasi a distanza
- **M1**: presenza di metastasi a distanza

Recentemente è stata messa in discussione l'adeguatezza del sistema **TNM** nei tumori cutanei quando applicato alle lesioni del distretto testa collo.

Studi internazionali (SHNCI e RPAH) hanno ipotizzato, con riferimento alle lesioni testa-collo, che si potrebbe ottenere una discriminazione prognostica più precisa considerando separatamente la metastatizzazione alla regione parotidea (P) e al collo(N).

TABELLA 2

Sistema clinico di stadiazione per il tumore cutaneo metastatizzato alla parotide e/o al collo:

- **P0** nessuna malattia a carico della regione parotidea
- **P1** metastasi parotidea fino a 3 cm di diametro
- **P2** metastasi parotidea tra i 3 ed i 6 cm di diametro o multipla
- **P3** metastasi parotidea > ai 6 cm di diametro con invasione del nervo faciale o della base cranica
- **N0** nessuna malattia clinicamente evidente
- **N1** singola metastasi linfonodale ipsilaterale fino a 3 cm di diametro
- **N2** singola metastasi linfonodale > a 3 cm di diametro o metastasi multiple o metastasi contro laterali

Lo stadio N1 del sistema TNM non rispetta l'estensione della malattia metastatica in quanto non indica se la metastasi è a carico della catena linfonodale laterocervicale, della regione parotidea o di entrambi i distretti. Studi multicentrici retrospettivi hanno evidenziato che i pazienti con meta-

stasi a carico della regione parotidea che avevano anche una metastasi laterocervicale, avevano statisticamente una prognosi significativamente peggiore. Il comportamento clinico della malattia rende necessaria una rivisitazione del sistema di stadiazione attualmente in uso. I risultati confermano infatti che la distinzione tra metastatizzazione alla regione parotidea e metastatizzazione ai linfonodi del collo fornisce informazioni diagnostiche utili ai fini della valutazione della sopravvivenza cancro-specifica.

LOCALIZZAZIONE DELLE METASTASI

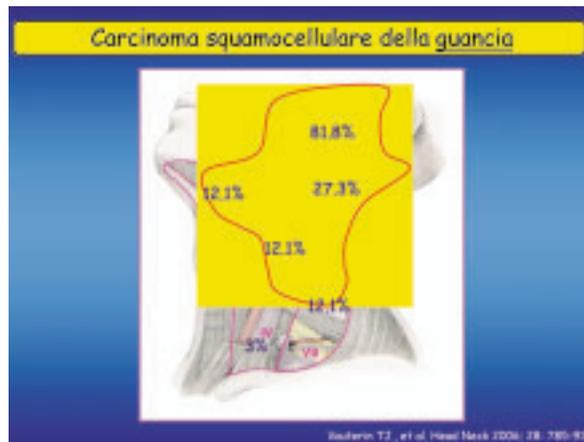
Uno studio pubblicato su Laryngoscope del 2005 mostra che le metastasi si localizzano per il 35% a carico dei linfonodi parotidei, per il 30% a carico dei soli linfonodi della catena laterocervicale e per un 35% con il coinvolgimento sia dei linfonodi parotidei che dei linfonodi delle catene laterocervicali. I linfonodi della regione parotidea sono in totale coinvolti per una percentuale del 70%.

Uno studio di Vauterin T J, et al., ci ha permesso di individuare dove, a secondo della sede della lesione primitiva, è più probabile la localizzazione metastatica.

Carcinoma squamocellulare della guancia

Il carcinoma squamocellulare della guancia da principalmente metastasi:

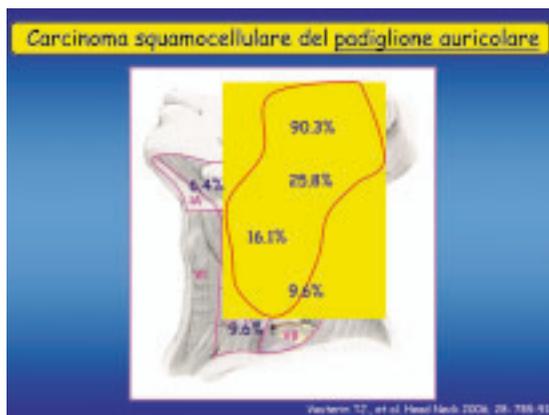
- Nell' 81,8% a carico dei linfonodi della regione parotidea
- Nel 27,3% a carico dei linfonodi del II° livello della catena linfonodale laterocervicale
- Nel 12,1% a carico dei linfonodi del I°- III°e V° livello della catena linfonodale laterocervicale.



Il carcinoma squamocellulare del padiglione auricolare

Il carcinoma squamocellulare del padiglione auricolare da principalmente metastasi:

- Nel 90,3% a carico dei linfonodi della regione parotidea
- Nel 25,8% a carico dei linfonodi del II° livello catena linfonodale laterocervicale
- Nel 16,1% a carico dei linfonodi del III° livello catena linfonodale laterocervicale



Il carcinoma squamocellulare della tempia

Il carcinoma squamocellulare della tempia da principalmente metastasi:

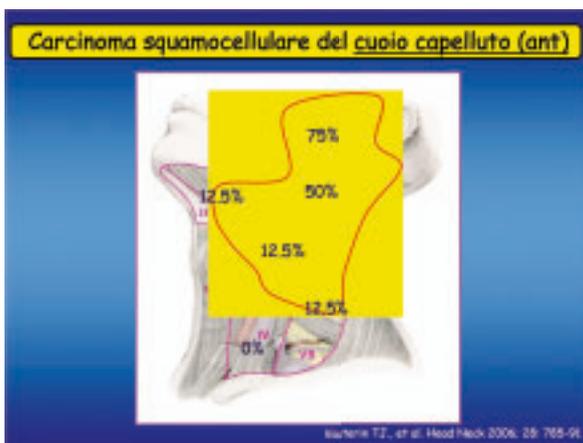
- Nel 75% a carico dei linfonodi della regione parotidea
- Nel 37% a carico dei linfonodi del II° livello della catena linfonodale laterocervicale
- Nel 8,3% a carico dei linfonodi del V° livello della catena linfonodale laterocervicale.



Il carcinoma squamocellulare del cuoio capelluto ant.

Il carcinoma squamocellulare del cuoio capelluto ant. da principalmente metastasi:

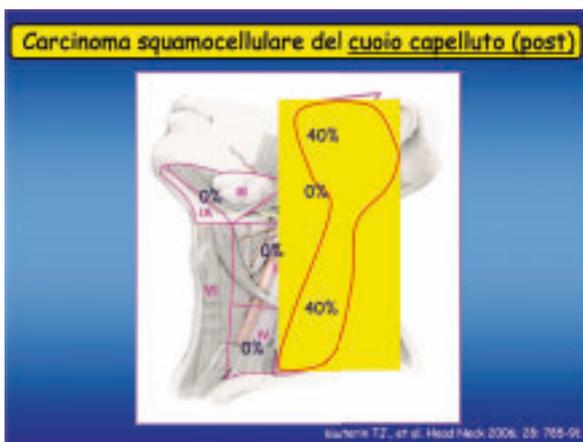
- Nel 75% linfonodi della regione parotidea
- Nel 50% linfonodi del II° livello della catena linfonodale laterocervicale
- Nel 12,5% linfonodi del III° e V° livello della catena linfonodale laterocervicale.



Il carcinoma squamocellulare del cuoio capelluto post.

Il carcinoma squamocellulare del cuoio capelluto post. da principalmente metastasi:

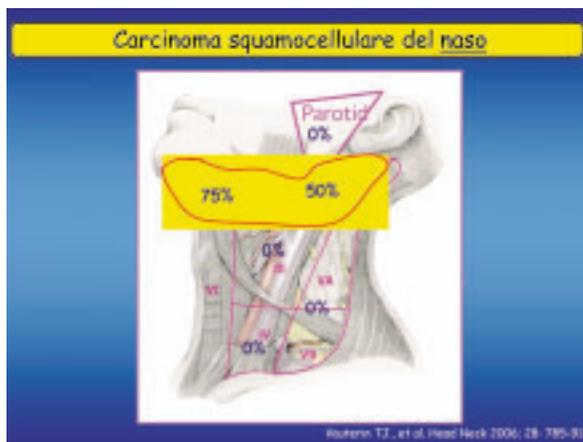
- Nel 40% a carico dei linfonodi della regione parotidea, del II°B e V° livello della catena linfonodale laterocervicale.



Il carcinoma squamocellulare del naso

Il carcinoma squamocellulare del naso principalmente da metastasi:

- Nel 75% a carico dei linfonodi del I° livello della catena linfonodale laterocervicale
- Nel 50% a carico dei linfonodi del II° livello della catena linfonodale laterocervicale.



Bibliografia

Carcinoma of the Skin. In: American Joint Committee on Cancer.:AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer,2002, pp 203-208.

Preston DS, Stern RS: Non melanoma cancer of the skin. N Engl J Med 327 (23): 1649-62,1992

Wagner RF, Casciato DA: Skin cancers. In: Casciano DA, Lowitz BB, eds.: Manual of Clinical Oncology.4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2000, pp 336-373.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

D. PANTOLI

Il gold standard nella diagnostica dei tumori cutanei maligni non melanomatosi è, anche nel distretto testa-collo, l'esame istologico.

Tuttavia le moderne tecniche di diagnostica per immagini possono senz'altro fornire un supporto alla diagnosi e rivestono un ruolo fondamentale nella stadiazione.

L'**ecografia** è una metodica affidabile e non invasiva per lo studio della cute, del tessuto sottocutaneo e delle stazioni linfonodali superficiali.

L'esame ultrasonografico della cute è effettuato con sonde ad alta frequenza, da 15 a 20 MHz, mentre per lo studio dei tessuti molli e dei linfonodi vengono impiegate sonde da 7.5 a 13 MHz. Le moderne apparecchiature ecografiche sono inoltre dotate di color e power doppler, per la caratterizzazione tissutale mediante valutazione della vascolarizzazione, e di software che consentono elaborazioni e misurazioni.

Con l'aumentare della frequenza della sonda si riduce la capacità di penetrazione del fascio ultrasonoro, mentre aumenta la risoluzione spaziale: con una sonda da 7.5 MHz è possibile esplorare una profondità di alcuni cm, mentre le sonde da 20 MHz permettono di esplorare una profondità di non superiore a 8 mm, ma con una risoluzione spaziale di 80 µm.

Sono state sperimentate sonde di frequenza nettamente più alta, dell'ordine dei 50 MHz, che permetterebbero esami definiti di eco-microscopia, con una risoluzione di 40 µm per uno spessore massimo di 4 mm.

Nell'uso routinario talora viene utilizzato un distanziatore in gel sintetico interposto fra la superficie cutanea e la sonda per meglio visualizzare il profilo superficiale, portandolo nella zona di migliore focalizzazione del fascio ultrasonoro.

Anatomicamente l'**epidermide** appare come una sottile linea intensamente ecogena, (cioè chiara nell'immagine bidimensionale) dovuta alla diversa impedenza acustica fra lo strato di gel e la superficie cutanea; il **derma** appare invece come una banda iperecogena di spessore variabile, generata dalle interfacce fra le fibre collagene, la matrice intercellulare e le cellule. Il **tessuto sottocutaneo** si presenta invece ipoecogeno per la bassa impedenza acustica del grasso, con presenza di tralci iperecogeni, fibroconnettivali. In profondità il sottocute è delimitato dalla fascia muscolare, che si visualizza come stria iperecogena, al di sotto della quale si visualizzano i piani muscolari, riconoscibili per la struttura fibrillare, e l'osso,

che appare come un piano iperecogeno che riflette completamente gli ultrasuoni, non consentendone un'ulteriore penetrazione.

I tumori della cute hanno per lo più l'aspetto di aree ipoecogene nel contesto dell'iperecogenicità del derma. La forma irregolare ed i margini sfumati costituiscono un criterio di malignità, mentre la presenza di calcificazioni, visibili quali spot iperecogeni ed ecoassorbenti, orientano verso una diagnosi di benignità. È frequente un rinforzo degli echi posteriori alla lesione, fatta eccezione per i tumori ipercheratosici ove si può avere un'attenuazione posteriore del fascio, talora tale da non consentire di valutare lo spessore della lesione in profondità. Il color e power doppler può essere di ausilio nella diagnosi, in quanto la presenza di segnali vascolari intralesionali o di multipli apporti vascolari periferici è fortemente indicativa di patologia maligna, mentre l'assenza di segnali o il rilievo di un polo vascolare perilesionale orienta verso la benignità, anche se tuttavia tumori maligni necrotici possono apparire avascolari; inoltre l'accuratezza della metodica è limitata in lesioni molto piccole.

I **basaliomi** appaiono come aree ipoecogene abbastanza ben definite, finemente e diffusamente disomogenee, con caratteri che variano a seconda delle diverse forme istologiche; nel contesto del tumore è possibile il riscontro di piccole areole transoniche di tipo fluido ovvero di spot iperecogeni riferibili a componente fibrosclerotica. E' sempre ben evidenziabile il margine posteriore della lesione, che quindi risulta ben distinguibile dal tessuto sano adiacente. Al ColorDoppler è possibile il riscontro di segnali vascolari perilesionali, costituiti da uno o due poli vascolari nelle forme più benigne, mentre nelle lesioni più aggressive i segnali peritumorali possono essere più rappresentati o più vistosi.

Gli **spinaliomi** hanno un aspetto ecografico analogo a quello degli epitelomi basocellulari, tuttavia i contorni del tumore hanno in genere un aspetto più irregolare ed il margine inferiore della neoplasia spesso è mal definibile, anche a causa della reazione flogistica che circonda la lesione e che appare come uno sfumato alone di ipoecogenicità. Tuttavia, specie a livello del capo e del collo, ove la superficie cutanea è anatomicamente irregolare, l'esame consente di identificare il tessuto peritumorale sano, con normale ecostruttura, o, al contrario, può dimostrare l'infiltrazione di piani profondi, anche eventualmente dell'osso, con l'utilizzo di sonde a frequenza medio-alta (10–13 MHz).

Al ColorDoppler l'epitelioma spinocellulare presenta di frequente segnali vascolari sia peri che intralesionali, tanto più evidenti quanto maggiore è l'aggressività della lesione.

Nei **linfomi cutanei** generalmente si apprezza un aumento dello spessore del derma che presenta un omogeneo aumento della sua ecogenicità, talora con evidenza di strie ipoecogene nelle forme più estese. Nelle forme

nodulari è invece tipico il riscontro di immagini ovalari ipoecogene-disomogenee a margini sfumati, riccamente vascolarizzate al Color Doppler.

Il **sarcoma di Kaposi**, all'esame ecografico, si mostra sotto forma di lesioni nodulari di ecogenicità variabile, in cui è costante la presenza di vistosi segnali vascolari al Color Doppler.

Infine la cute può essere localizzazione di **metastasi**, a partenza da neoplasie primitive di svariati distretti: i più frequenti, oltre al melanoma, sono il carcinoma del polmone, della mammella, del cavo orale e delle alte vie respiratorie. L'aspetto ecografico delle lesioni secondarie cutanee non è specifico: di solito si tratta di noduli, più o meno irregolari nella forma e nei margini, di varia ecogenicità, con o senza zone fluide interne di tipo necrotico / colliquativo. Come nei tumori primitivi, anche nelle metastasi il rilievo di segnali vascolari intralesionali è un segno piuttosto specifico di malignità, mentre la scarsità o l'assenza di vascolarizzazione non consentono di escludere una lesione maligna.

L'ecografia è una metodica affidabile anche nella **stadiazione** dei tumori cutanei del capo e del collo. In particolare le sonde a frequenza medio-alta (da 5 a 10 MHz) sono utilizzate per lo studio delle catene linfonodali. I **linfonodi** normali di regola non sono identificabili perché la loro ecogenicità è analoga a quella del tessuto adiposo che li circonda. L'ecotomografia, anche con l'ausilio del color doppler, permette non solo di identificare i linfonodi aumentati di volume, ma spesso definisce caratteristiche morfologiche e strutturali che consentono di orientare la diagnosi differenziale, distinguendo fra linfonodi reattivi, flogistici e neoplastici.

I linfonodi reattivi iperplastici hanno morfologia oblunga, e di regola è ben visibile l'ilo, quale struttura iperecogena eccentrica con piccole strutture vascolari, attorno alla quale si distribuisce regolarmente la corticale ipoecogena. Il rapporto fra diametro longitudinale e trasverso è un fondamentale criterio di benignità e costituisce l'indice di Vassallo (vassallo e coll. 1992), che nei linfonodi reattivi deve essere uguale o superiore a 2.

È invece difficoltosa, e talora impossibile, la differenziazione fra adenopatie flogistiche e neoplastiche maligne primitive o secondarie.

Il linfonodo infiammatorio tende a perdere la normale forma allungata per aumento del diametro trasversale mostra uniforme ispessimento della corticale; al colordoppler si rileva un'accentuazione della vascolarizzazione, ma con regolare distribuzione radiale a partenza dall'ilo

Nei linfonodi metastatici si possono osservare varie modificazioni patologiche, quali l'ispessimento eccentrico ed irregolare della corticale, la distorsione dell'ilo che può apparire compresso o addirittura assente ed infine la presenza di aree ipo-aneecogene di tipo necrotico. La vascolarizzazione può essere ridotta specie quando prevale la componente colliquativa, i vasi sono disposti perifericamente ed hanno calibro e decorso irregolari.

Seppure la metodica ecografica talora non abbia sufficiente specificità nella diagnosi di adenopatia metastatica e sia pertanto necessario il ricorso all'esame citologico o istologico, tuttavia l'elevata sensibilità nello studio delle stazioni linfonodali del collo, la non invasività e la ripetibilità dell'indagine impongono l'ecografia quale step fondamentale nello staging e nel follow-up delle neoplasie del distretto testa-collo, incluse quelle cutanee.

La Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica sono metodiche di immagine più complesse dell'ecografia, sicuramente meno accurate di questa nello studio dei piccoli tumori cutanei primitivi, ma sono parte del percorso di stadiazione oncologica, per valutare l'estensione locale della neoplasia, l'infiltrazione di strutture viciniori, e l'eventuale metastatizzazione linfonodale o ad organi distanti. La TC ha costi più contenuti, è più disponibile per la maggiore diffusione delle apparecchiature e può essere effettuata in pazienti che presentano controindicazioni all'effettuazione di esami di RM (claustrofobia, pace maker, presenza di protesi non compatibili ecc; inoltre le moderne apparecchiature multistrato consentono di effettuare esami di breve durata, con riduzione della dose di mezzo di contrasto e con possibilità di ottenere immagini multiplanari di elevata quantità. Inoltre la TC è l'esame di prima scelta e con la maggiore accuratezza per lo studio delle strutture scheletriche, pertanto è la metodica che meglio consente di rilevare erosioni ossee dovute all'estensione nei piani profondi da parte del tumore.

Di contro la RM permette una migliore visualizzazione dei tessuti molli, ove ha una maggiore risoluzione di contrasto, e pertanto è più accurata nel diagnosticare l'infiltrazione profonda dei tessuti sottocutanei e muscolari, la diffusione perineurale, ed il coinvolgimento di strutture sensoriali e nervose, come il contenuto dell'orbita e del cranio.

La RM deve essere eseguita con l'ausilio di bobine dedicate allo studio del capo-collo, preferibilmente con apparecchiature ad alta intensità di campo magnetico. Possono essere eseguite acquisizioni Spin-Echo e fast Spin-Echo pesate in T1 e T2 secondo piani assiali, coronali e sagittali, a strato più o meno sottile (in genere da 3 a 5 mm), mentre per visualizzare le strutture vascolari ci si può avvalere di sequenze angiografiche o acquisizioni gradient-echo T1, dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto.

Nelle immagini pesate in T2 e nelle T1 dopo mdc il tessuto patologico, frequentemente iperintenso, può risultare difficilmente distinguibile dal tessuto adiposo; pertanto l'esame deve comprendere sequenze con la tecnica di soppressione del segnale del grasso (STIR e SPIR).

Sia la TC che la RM consentono di rilevare agevolmente le strutture linfonodali aumentate di volume, tuttavia in fase di stadiazione sono possibili sia i falsi negativi, a causa di metastatizzazione in linfoghiandole non significativamente ingrandite, sia i falsi negativi, in caso di linfonodi reattivi o infiammatori.

La RM, come si è detto, consente meglio della TC di evidenziare la diffusione perineurale, in particolare con le sequenze spin echo pesate in T1 dopo mdc, con soppressione del segnale del grasso. La diffusione avviene soprattutto seguendo una delle tre branche trigeminali, a seconda della sede del tumore primitivo, ed in minor misura, il nervo faciale. Tuttavia, una volta che la neoplasia guadagna sedi critiche come il seno cavernoso



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Lesione solida ipoecogena, a contorni irregolari, a margini sfumati, del diametro massimo di circa 2 cm, che in profondità infiltra il derma e la galea, mentre il profilo osseo è conservato

so, è possibile riscontrare una ulteriore estensione della patologia ad altri nervi cranici, anche per via anterograda.

I reperti RM consistono principalmente nell'ispessimento patologico del nervo ad enhancement positivo, slargamento dei forami della base cranica, tessuto patologico intracranico a livello del cavo di Meckel, nel canale acustico interno o nel seno cavernoso con protrusione del profilo laterale dello stesso. Infine a causa della denervazione si può riscontrare asimmetrica atrofia di alcune strutture muscolari del massiccio facciale.



Bibliografia

- Ecografia in dermatologia. Cammarota T., Edizioni Poletto, Milano 1998
- Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. Jemec GBE, Gniadecka M, Ulrich J. Eur J Dermatol 2000; 492-7.
- Ultrasound in dermatology. Part II. Ultrasound of regional lymph node basins and subcutaneous tumours. Ulrich J, Voit C. Eur J Dermatol 2001; 11: 73-9.
- Ultrasound Scanning in Dermatology Schmid-Wendtner, M-H, Burgdorf, W Arch Dermatol. 2005;141:217-224.
- Le metastasi cutanee: aspetti cistici ed ecografici. Fanelli GP, Valentini C, Flecca D, Giovagnorio F. Giornale Italiano di Ecografia 2004; 7(3): 257-262.
- Perineural spread of malignant melanoma of the head and neck: clinical and imaging features. Chang PC, Fischbein NJ, McCalmont TH, Kashani-Sabet M, Zettersten EM, Liu AY, Weissman JL. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Jan;25(1):5-1 1.
- Cross-sectional imaging in non-melanoma skin cancer of the head and neck. Lanka B, Turner M, Orton C, Carrington BM. Clin Radial. 2005 Aug;60(8):869-77.
- Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J Astner S. Br J Dermatol. 2007 Dec;157 Suppl 2:56-8.
- Skin cancer of the head and neck with perineural invasion. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Malyapa RS, Viliaret DB, Mendenhall NP. Am J Clin Oncol. 2007 Feb;30(1):93-6. Review
-
-

NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE AURICOLARE

L.R. D'OTTAVI, F. TAURO, A. COSENZA, M. TILLI,
F. GALATI, P. BEVILACQUA, A. LORETI, F. PADUANO

INTRODUZIONE

I tumori maligni dell'orecchio esterno rappresentano da soli il 70% circa di tutta la patologia neoplastica dell'osso temporale, tuttavia costituiscono una rara entità clinica, con un'incidenza approssimativa di 6-7 casi per milione di abitanti per anno. La gran parte delle neoplasie dell'orecchio esterno è di origine epiteliale, con il carcinoma basocellulare che prevale nettamente a livello del padiglione auricolare (70% di tutti i tumori), ed il carcinoma squamoso che prevale a livello del CUE, ove rappresenta l'80% circa di tutti i tumori maligni. L'orecchio esterno può essere sede anche di tumori epiteliali molto più rari, quali i tumori ghiandolari, come il carcinoma adenoido-cistico e l'adenocarcinoma ceruminoso ed il melanoma, quasi esclusivo del padiglione auricolare.

ANATOMIA CHIRURGICA

Il padiglione auricolare è sorretto da un'impalcatura muscolo-cartilaginea con asse maggiore verticale, completamente rivestita da cute molto sottile e con uno strato sottocutaneo abbondante solo a livello del lobo, scarsamente rappresentato invece sulla restante superficie; la cute che riveste la conca e la superficie laterale del padiglione poggia direttamente sul pericondrio. Osservando l'anatomia esterna del padiglione auricolare, è possibile riconoscere quattro rilievi, il trago, l'antitrigo, l'elice e l'antielice che concorrono a delimitare due depressioni, la fossa triangolare superiormente e la conca inferiormente; quest'ultima immette direttamente al condotto uditivo esterno (CUE). L'osso temporale è una delle aree anatomiche più complesse del corpo umano, sia per le strutture in esso contenute, sia per quelle con cui si trova in stretti rapporti di vicinanza. Per inquadrare il comportamento dei tumori maligni si può immaginare di dividere l'osso temporale in quattro regioni separate: il condotto uditivo esterno, l'orecchio medio, la cavità mastoidea (o osso petroso posteriore) e l'osso petroso anteriore (o apice). La diffusione tumorale in ciascuna di queste regioni richiedono differenti considerazioni chirurgiche.

Il condotto uditivo esterno (CUE), naturale continuazione della conca, è un canale a sezione ellittica diretto medialmente e verso l'alto che termina a fondo cieco con la membrana timpanica (Fig.1).

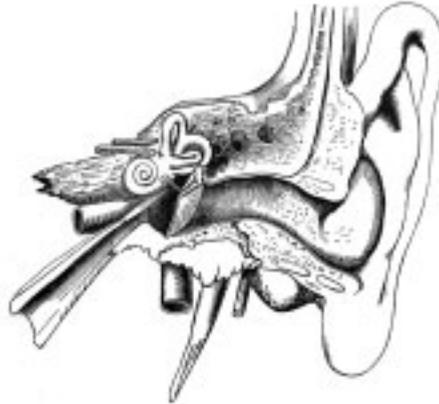


Fig. 1: Condotto uditivo esterno

Il suo terzo laterale è formato da uno scheletro cartilagineo in diretta continuità col padiglione auricolare, presenta tessuto sottocutaneo con follicoli piliferi, ghiandole sebacee e ceruminose. Il terzo mediale ha una parete completamente ossea, scavata nel contesto del temporale denominata osso timpanico, è sprovvisto di tessuto sottocutaneo e la cute è estremamente sottile, con uno spessore di soli 0,2 mm. Davanti al condotto uditivo esterno troviamo la ghiandola parotide, la fossa infratemporale e l'articolazione temporo-mandibolare. Anteriormente, la chiusura incompleta dell'osso timpanico residua nel forame di Huschke che, attraverso i difetti del canale cartilagineo (fessure del Santorini), favorisce la diffusione tumorale in queste regioni. Medialmente la membrana e la cavità timpanica determinano una scarsa resistenza all'invasione tumorale. La parete ossea posteriore ed il tetto del condotto uditivo esterno rappresentano invece una più valida barriera; ma una volta che il tumore ha determinato una breccia, facilmente raggiunge la cavità mastoidea ed il canale del facciale posteriormente, e superiormente si insinua nella fossa cranica media.

Quando raggiunge la cavità mastoidea, il tumore si diffonde invadendo le strutture cellulari, incluse la regione perilabirintica, retrofacciale, subarcuata, perisinusale ed epitimpanica. L'osso compatto della capsula otica fornisce una protezione all'invasione tumorale diretta, anche se le cellule tumorali possono raggiungere l'orecchio interno attraverso i canali neurovascolari (Fig 2, 2a, 2b).

Il tetto della cavità mastoidea (tegmen tympani), fornisce scarsa resistenza all'invasione tumorale intracranica.

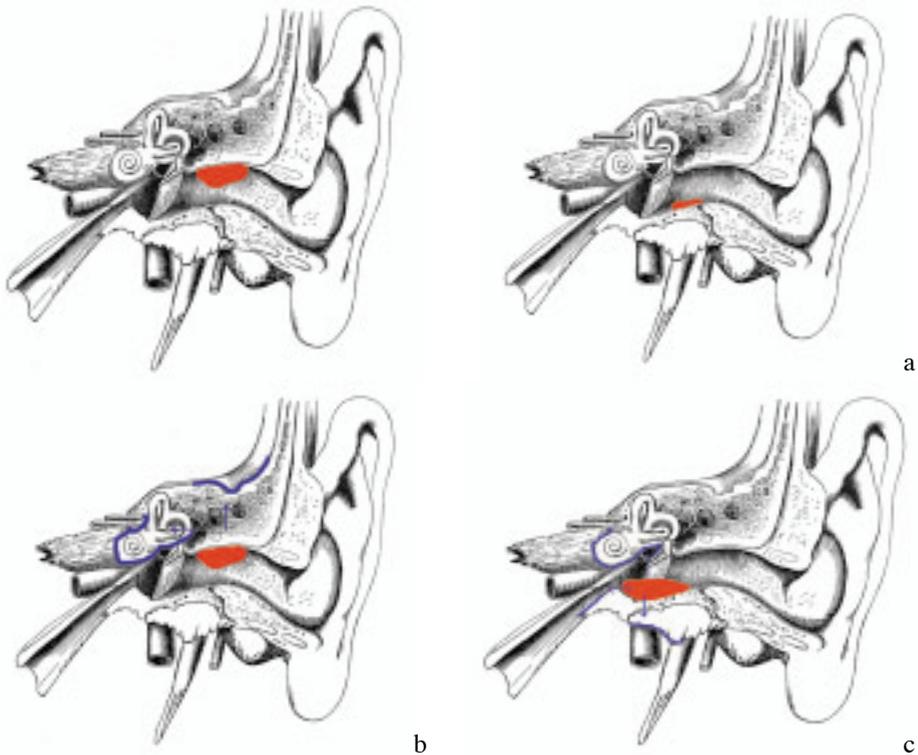


Fig 2, 2a, 2b, 2c: Vie di diffusione tumorale.

Il nervo facciale può essere coinvolto lungo tutto il suo decorso, in particolare nei casi in cui il canale di Falloppio presenta dei tratti discenti.

L'apice petroso a volte pneumatizzato o costituito da osso spugnoso, può essere sede di una diffusione ematogena tumorale da altre aree.

L'irrorazione dell'orecchio è fornita da due rami dell'arteria carotide esterna: arteria auricolare posteriore, arteria temporale superficiale e da un ramo della mascellare interna: arteria auricolare profonda.

Lo scarico venoso si attua attraverso vasi paralleli alle suddette arterie che confluiscono nella vena giugulare esterna e/o nella vena facciale.

Il sistema linfatico che drena la cute della regione auricolare si porta anteriormente ai linfonodi preauricolari, posteriormente ai linfonodi retroauricolari, inferiormente ai linfonodi parotidei e giugulodigastrici superiori, questi ultimi rappresentano inoltre la stazione di drenaggio secondaria di tutta la regione. I linfatici che drenano l'orecchio medio e la mastoide si portano ai linfonodi retrofaringei e perigiugulari.

EPIDEMIOLOGIA

I carcinomi cutanei della testa e del collo insorgono quasi esclusivamente in soggetti di razza bianca e pelle chiara ¹, di età media intorno ai 70 anni². Nei soggetti di razza nera la pigmentazione scura rappresenta una protezione naturale nei confronti degli effetti dannosi delle radiazioni solari.

I due principali istotipi sono costituiti dal carcinoma squamo cellulare (SCC) che rappresenta tra l'80 e l'85% delle neoplasie del CUE e dal carcinoma basocellulare (BCC), il più comune tumore cutaneo. L'incidenza di queste due neoplasie è andata aumentando negli ultimi venti anni. Altri tumori più rari localizzati prevalentemente al CUE sono rappresentati dagli adenocarcinomi, dai carcinomi adenoido-cistici (cilindromi) e dagli adenomi ceruminosi.

Il Carcinoma squamocellulare è il tumore maligno più comune a livello della cute del condotto uditivo osseo, arrivando a rappresentarne il 69-90% dei casi riportati in letteratura. Questi dati indicano che la sua insorgenza in tale sede non è correlata con l'esposizione ai raggi solari. Nelle aree dell'orecchio più esposte alle radiazioni solari l'elice è la sottosede più frequentemente colpita, con una percentuale che oscilla tra il 53 ed il 55% delle lesioni, seguita dall'antielice e dalla fossa triangolare (19%), la superficie posteriore del padiglione (14%), ed il complesso lobulo, conca, trago (12%)³ (Fig. 3).



Fig 3: Carcinoma squamocellulare, incidenza sul padiglione auricolare

È un tumore tipico dell'età avanzata, a comparsa quasi esclusiva tra la sesta e la settima decade di vita, con una netta predominanza nel sesso maschile, con un rapporto M/F 2:1.

Il carcinoma basocellulare è il tumore maligno più comune a livello della cute del padiglione auricolare e del condotto uditivo esterno, dove rap-

presenta circa il 90% delle lesioni neoplastiche cutanee. Colpisce prevalentemente la superficie posteriore del padiglione e la regione pre e retro-auricolare per l'alta concentrazione di unità pilo sebacee in questi distretti. All'interno del condotto si localizza per lo più al terzo laterale, rappresentando il secondo istotipo, dopo lo squamo cellulare, con una incidenza compresa tra il 15 ed il 20%.

Si presenta quasi esclusivamente a partire dalla sesta decade, mostrando una preponderanza per il sesso maschile con un rapporto M/F 2:1.

Il BCC origina primitivamente dalla superficie posteriore del padiglione auricolare, specie nella sua metà superiore, e nella regione retro e pre-auricolare.

FATTORI DI RISCHIO

L'esposizione prolungata i raggi solari e quindi ai raggi ultravioletti è sicuramente il primo fattore di rischio per la genesi dei tumori cutanei.

Lo xeroderma pigmentoso, malattia autosomica recessiva, è caratterizzato da una incapacità di riparare i danni del DNA, specie quelli prodotti dai raggi UV. I soggetti affetti da questa particolare patologia tendono a sviluppare molto precocemente tumori cutanei multipli, sincroni e metacroni, addirittura nella prima decade di vita, specialmente SCC e BCC. Tali pazienti sono ad alto rischio di sviluppare neoplasie del padiglione auricolare.

I trattamenti radioterapici per i tumori epiteliali del distretto cervico-facciale, in particolare del carcinoma del rinofaringe, comportano l'assorbimento di alte dosi di radiazioni, fino a 72 Gy totali. I soggetti sottoposti a tali trattamenti hanno un rischio molto più elevato di sviluppare un tumore cutaneo a livello dell'orecchio esterno e, in misura minore, dell'orecchio medio. Le neoplasie possono insorgere in un arco temporale compreso tra 3 e 27 anni dal trattamento radioterapico con una media di 17 anni⁴.

Le cicatrici da ustione rappresentano un altro importante fattore di rischio. Così come l'esposizione ai raggi, tali lesioni sono più frequentemente coinvolte nello sviluppo di SCC che può essere più aggressivo e con alta propensione a sviluppare metastasi.

Carcinoma squamocellulare

Esistono sei diverse varianti istologiche di carcinoma squamoso: ben differenziato, moderatamente differenziato, scarsamente differenziato, a cellule chiare, a cellule fusate, verrucoso.

A livello del padiglione auricolare, il carcinoma squamoso si presenta come una lesione a placca o nodulare, solitamente localizzata all'elice o all'antielice, più raramente alla superficie posteriore del padiglione auricolare. La lesione è facilmente sanguinante e resta indolente fino a quando non raggiunge la cartilagine sottostante.

A livello del condotto uditivo esterno, il tumore si presenta come una lesione polipoide facilmente sanguinante o come zona lievemente rilevata ed ulcerata. Può simulare un' otite esterna cronica sia per l'aspetto che per i segni clinici; in questa localizzazione sono di costante riscontro l'otorrea persistente e l'otalgia profonda.

Il carcinoma squamoso localizzato all'orecchio esterno è contraddistinto da una particolare aggressività del comportamento biologico, mostrando una percentuale di metastatizzazione molto più elevata (fino al 18%) rispetto a quella registrata in altre sedi anatomiche (dal 2 al 3%). La prognosi è quindi determinata dalla notevole invasività locale della neoplasia, che tende ad invadere l'osso timpanico con un pattern tipicamente infiltrativo, raggiungendo spesso la base cranica e la superficie durale esterna.

Carcinoma basocellulare

Il carcinoma basocellulare è una neoplasia a basso grado di malignità che si origina dallo strato basale dell'epidermide. Colpisce frequentemente la cosiddetta "zona H", la regione del volto nella quale si concentra la quasi totalità della neoplasie cutanee. Esistono diverse varianti istologiche del carcinoma basocellulare, ognuna con un peculiare comportamento biologico: nodulare, ulcerativo, superficiale, pigmentato, sclerosante, differenziato, basaloide/squamoso. Qualunque sia la struttura della neoplasia, gli elementi cellulari costituenti il tumore sono di piccola taglia, con nucleo ovoidale, scarso citoplasma e mitosi.

Il carcinoma basocellulare è una neoplasia con un basso indice di metastatizzazione, tra lo 0,003 e lo 0,01%,^{5,6}; la disseminazione, quando presente, si verifica per via linfatica, interessando i linfonodi cervicali nel 70% dei casi. La prognosi del carcinoma basocellulare dipende in massima parte dall'istotipo, risultando migliore per il tipo nodulare e differenziato e peggiore per l'ulcerato e per il basaloide/squamoso.

TUMORI GHIANDOLARI MALIGNI DELL'ORECCHIO ESTERNO

I tumori ghiandolari maligni dell'orecchio esterno (carcinoma adenoido-cistico o cilindroma e adenocarcinoma ceruminoso) costituiscono rarissime patologie originate dalle ghiandole ceruminose del CUE, site nel derma profondo, in prossimità della cartilagine.

L'aspetto macroscopico è quello di una neoformazione con un'area ulcerata; l'otalgia è tipica del carcinoma adenoido-cistico. L'invasione del tessuto cartilagineo sottostante predispone ad un alto tasso di recidiva e le metastasi linfatiche si verificano in una fase precoce della malattia.

Il **carcinoma adenoido-cistico** è istologicamente del tutto analogo al tumore insorto nelle ghiandole salivari maggiori. Si compone di elementi cellulari piccoli, uniformi e dal nucleo ipercromatico, con scarse mitosi. La sua origine non è ancora stata definita in maniera conclusiva, poiché una

possibile sede di origine è rappresentata dalle ghiandole salivari ectopiche del CUE, la cui presenza non è mai stata accertata. Il tumore ha tre principali varianti istologiche, cribriforme, tubulare e solida.

Il comportamento biologico del carcinoma adenoido-cistico auricolare è simile a quello dell'omologa neoplasia salivare, contraddistinto dall'invasione dei tronchi nervosi e dalla grande capacità d'infiltrazione delle strutture craniche.

L' **adenocarcinoma ceruminoso** è una neoplasia di rarissimo riscontro, difficilmente distinguibile dal più comune omologo benigno, l'adenoma ceruminoso. Origina dalle ghiandole ceruminose, risultando composto da una struttura epiteliale a doppio strato, uno strato colonnare interno ed uno strato mioepiteliale esterno. Il grado di atipia cellulare ed il numero di mitosi è molto variabile, per cui per la diagnosi definitiva occorre valutare anche l'invasione dei tessuti profondi.

SINTOMATOLOGIA E SEGNI CLINICI

La sintomatologia delle neoplasie del padiglione auricolare è particolarmente povera; i basaliomi si presentano come delle lesioni a lento accrescimento e diagnosi tardiva.

Nella variante nodulare, la più comune, la lesione si presenta come una papula madreperlacea o translucida, con teleangectasie nella regione cutanea circostante. La mancanza della cheratina rende la superficie nodulare più vulnerabile; spesso la zona centrale del nodulo si rompe dando luogo ad una lesione ulcerata nota come "*ulcus rodens*". Il *sanguinamento* dall'ulcera è sovente il principale sintomo. L'invasione dello scheletro cartilagineo si verifica esclusivamente nelle lesioni trascurate, determinando la comparsa o l'esacerbazione del *dolore*.

Nella variante superficiale la lesione si presenta come un'area di aspetto eczematoso.

Per quanto riguarda le lesioni localizzate al condotto uditivo esterno, il dolore, quando presente, si associa costantemente alla presenza di *otorrea* sierosa ematica; l'*otodinia*, particolarmente resistente ai trattamenti antibiotici, tende a peggiorare nelle ore notturne. Questa peculiarità clinica è condivisa con un'altra severa affezione del CUE l'otite esterna necrotizzante o maligna. Un altro sintomo tipico delle neoplasie del condotto è dato dalla *cefalea*, generalmente in forma di emicrania persistente.

La sintomatologia è spesso indistinguibile da quella di un'otite suppurativa: *otorrea purulenta*, talvolta sierosa-ematica, *fullness auricolare*, *ipoacusia* di tipo trasmissivo.

Nelle forme più avanzate di SCC è possibile osservare l'insorgenza di sintomi e segni clinici ben più gravi, quali il *trisma* e la *paralisi* periferica del nervo facciale, in rapporto alla sede di origine. La tabella 1 riassume i sintomi riportati da 3 differenti autori.

Sintomi	Frequenza % per autore		
	Kenyon	Birzgalis	Moffat
Otorrea	90,4%	68,2%	28,0%
Dolore	76,2%	72,7%	25,6%
Sanguinamento	Non riportato	21,2%	16,3%
Paralisi facciale	57,1%	51,5%	11,6%
Polipo auricolare	85,7%	Non riportato	7,0%
Tumefazione	9,5%	9,1%	4,6%
Paralisi di nn.cc.	Non riportato	3,0%	4,6%
Spasmo emifacciale	Non riportato	Non riportato	2,3%
Ipoacusia	76,2%	3,0%	Non riportato

Tab. 1

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'imaging costituisce uno strumento di diagnostica insostituibile nella caratterizzazione delle lesioni del CUE e della rocca petrosa. La metodica di studio iniziale dovrebbe essere la TC ad alta risoluzione ed a strato sottile con infusione di mezzo di contrasto iodato, in proiezioni assiali e coronali.

Per quanto riguarda il *carcinoma basocellulare* la facile accessibilità del padiglione auricolare permette un accurato esame obiettivo e rende la diagnostica per immagini raramente necessaria nella maggior parte dei casi. Si ricorre all'imaging nei casi in cui lo stadio avanzato di malattia determina erosione ossea e metastasi regionali. Lo studio TC deve sempre includere la loggia parotidea e la regione cervicale superiore per l'identificazione di eventuali adenopatie metastatiche; a questo proposito, occorre sottolineare che i linfonodi periparotidei ed intraparotidei rappresentano le aree più importanti di drenaggio linfatico dell'orecchio esterno. I tumori originati dalla porzione cartilaginea del CUE non hanno una valida barriera naturale che ne limiti l'estensione; la fessura di Santorini rappresenta la via di passaggio dal CUE alla loggia parotidea, alla articolazione temporo-mandibolare ed agli spazi profondi della faccia. È importante sottolineare che la maggior parte dei tumori del CUE si origina in realtà dal padiglione auricolare, e secondariamente dalla ghiandola parotide. Le neoplasie che originano dalla porzione ossea del CUE hanno una resistente barriera naturale, rappresentata dal compatto osso timpanico; la loro estensione (Fig. 2, 2a, 2b, 2c) può avvenire sia medialmente, attraverso la membrana timpanica, che posteriormente, attraverso la sutura timpano-mastoidea, con invasione della mastoide. Una volta che è stata invasa la mastoide, la velocità di crescita della neoplasia aumenta enormemente, con invasione

della dura madre della fossa cranica media e posteriore, della tuba di Eustachio e dei seni venosi sigmoide, petroso superiore e petroso inferiore. La TC può dimostrare erosione del condotto uditivo osseo, della mastoide e dello spazio articolare temporo-mandibolare, tuttavia le lesioni allo stadio iniziale possono risparmiare l'osso timpanico, simulando una patologia flogistica ⁷. La presenza di una zona di erosione a livello del CUE osseo dovrebbe sempre essere considerata come una sospetta neoplasia.

La RMN con mezzo di contrasto (gadolinio) viene utilizzata per lo studio dei tessuti molli adiacenti alla sede primitiva come la ghiandola parotide. Entrambe le metodiche sono impiegate per lo studio di metastasi regionali ai linfonodi periauricolari, intraparotidei e latero-cervicali.

Per quanto riguarda il *carcinoma squamocellulare* l'impiego della TC con algoritmo osseo con e senza m.d.c. e strati di 1 mm risulta essere l'esame ideale per lo studio dell'osso temporale e del basi-cranio. Gli strati da 3 a 5 mm con algoritmo per i tessuti molli sono invece idonei per lo studio dell'estensione tumorale ai distretti inferiori ed ai linfonodi latero-cervicali. L'indagine permette di individuare i margini tumorali, valutare l'integrità del seno sigmoide, del bulbo della giugulare, del seno cavernoso e della dura madre.

La RMN con mezzo di contrasto dovrebbe essere usata come esame complementare alla TC per determinare l'estensione del tumore ai tessuti circostanti, il coinvolgimento della dura della fossa cranica media, l'invasione del lobo temporale, la diffusione perineurale, le condizioni del lobo superficiale e profondo della ghiandola parotide e del basi-cranio.

È importante ottenere immagini di spessore di 3-4 mm pesate in T1 e T2 per confrontare il tessuto tumorale con quello sano circostante. In alcuni casi può essere utile impiegare tecniche di soppressione del grasso per meglio differenziare quest'ultimo dal tumore. L'arteriografia viene utilizzata per valutare l'integrità dell'arteria carotide interna nella sua porzione petrosa e dei rami arteriosi cerebrali e per pianificare la resezione chirurgica della carotide interna (test di occlusione con palloncino).

STADIAZIONE

Non esiste un sistema di stadiazione specifico per i tumori maligni dell'orecchio esterno; l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) li inserisce nel gruppo dei tumori non-melanocitici della cute (Tab. 2). Il sistema ha molte limitazioni quando viene applicato all'orecchio infatti, la cute sottile di tale distretto favorisce una più rapida infiltrazione del sottocutaneo profondo rispetto a quanto si verifica in altre sedi. Questo fa sì che in molti casi il tumore si trova in uno stadio T4 con prognosi e trattamento chirurgico differente dai T4 localizzati in altre sedi. Inoltre l'unicità anatomica dell'orecchio rende poco pratica una stadiazione basata sulle dimensioni della lesione. Perfino piccoli tumori localizzati in determinate aree (regione

	Stadiazione AJCC Tumori cutanei maligni non-melanomatosa		
T			
Tx	Tumore primitivo non apprezzabile		
T0	Tumore primitivo non evidente		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumore < 2 cm dimensione maggiore		
T2	Tumore > 2 cm ma non > 5 cm dimensione maggiore		
T3	Tumore > 5 cm dimensione maggiore		
T4	Tumore che invade strutture profonde extracutanee (osso, cartilagine muscolo)		
N			
Nx	Linfonodi regionali non apprezzabili		
N0	Nessuna metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M			
Mx	Metastasi a distanza non apprezzabili		
M0	Nessuna metastasi a distanza		
M1	Metastasi a distanza		
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio 1	T1	N0	M0
Stadio 2	T2, T3	N0	M0
Stadio 3	T4	N0	M0
Stadio 3	Ogni T	N1	M0
Stadio 4	Ogni T	Ogni N	M1

Tab. 2: *Tratto da "Tumors of the ear and temporal bone". RK Jackler, CLW Driscoll, LWW, 2000.*

pre-auricolare, conca e trago) possono richiedere interventi chirurgici più estesi, sia per il difetto creato sia per la vicinanza con altre strutture come la ghiandola parotide. Infine, la stadiazione dell'AJCC non tiene conto del tipo istologico. Il carcinoma squamocellulare e quello basocellulare possono avere un comportamento molto diverso l'uno dall'altro, ed i sottotipi istologici ne possono influenzare notevolmente l'aggressività.

Anche per i tumori del condotto uditivo esterno e dell'osso temporale non esiste una stadiazione universalmente accettata. L'AJCC utilizza la stessa stadiazione dei tumori maligni di altre sedi, che se applicata ai tumori

dell'osso temporale, per la sua unicità anatomica, risulta inadeguata e non fornisce informazioni prognostiche valide.

Negli anni sono stati proposti dagli autori diversi tipi di stadiazione basati sulla estensione anatomica (Goodwin e Jesse), e sul grado di invasione (Stell e McCormick 1985), (Clark e colleghi 1991)^{8,9,10}. Più recentemente Ariaga ha proposto una stadiazione, meglio conosciuta come stadiazione di Pittsburgh (Tab. 3), basata sugli aspetti radiografici che ben si correlano ai segni clinici ed ai referti istologici^{11,12}. Il grading di Cincinnati (Tab. 4) include sia gli aspetti radiografici sia quelli intra-operatori fornendo una valida guida per determinare l'estensione della resezione dell'osso temporale¹³.

Stadiazione di Pittsburgh	
T1	Tumore limitato al condotto uditivo esterno senza erosione ossea evidenza di estensione al tessuto molle
T2	Tumore con limitata erosione ossea del condotto uditivo esterno (non a tutto spessore) o evidenza radiografica di limitata estensione del tessuto molle (< 0,5 cm)
T3	Tumore che erode a tutto spessore l'osso del condotto uditivo esterno con limitata estensione al tessuto molle (< 0,5 cm) o tumore che coinvolge l'orecchio medio e/o la mastoide o pazienti che presentano paralisi facciale
T4	Tumore che erode la coclea, l'apice petroso, la parete mediale dell'orecchio medio, il canale carotico, il forame giugulare, o la dura o con estensione al tessuto molle (> 0,5 cm)
N	Il coinvolgimento dei linfonodi è indice di prognosi scarsa e posiziona il paziente in uno stadio avanzato (es. T1N1 – Stadio III)
M	Le metastasi a distanza indicano una prognosi scarsa e posizionano il paziente allo stadio IV

Tab. 3

Grading di Cincinnati	
Grado I	Tumore presente in una singola sede, delle dimensioni inferiori ad di 1 cm
Grado II	Tumore presente in una singola sede, delle dimensioni superiori ad 1 cm
Grado III	Estensione del tumore trans-anulare
Grado IV	Invasione tumorale delle cellule mastoidee o petrose)
Grado V	Estensione peri-auricolare o contigua (extratemporale)
Grado VI	Adenopatie latero-cervicali, estensione alla fossa infratemporale o a distanza

Tab. 4

TERAPIA CHIRURGICA

I tumori dell'orecchio tendono a crescere lungo i piani di fusione embriologica. La derivazione e l'accrescimento degli abbozzi embrionali dell'orecchio esterno hanno un ruolo significativo sull'invasione tumorale. È opinione comune che i piani di fusione tra gli abbozzi embrionali rappresentino un ostacolo alla marcia tumorale ma nel contempo una via lungo la quale microscopiche diffusioni del tumore possono essere favorite.

Poiché la cute di questo distretto è molto sottile, invadono i tessuti sottostanti molto più velocemente di quanto ci si aspetta, ed hanno una rapida crescita orizzontale. Per tali motivi è importante valutare accuratamente i margini di resezione. Alcuni autori raccomandano 8 mm di margine intorno ad un carcinoma basocellulare se il tumore misura meno di 3 cm ed 1,5 cm di margine se di dimensioni maggiori. Il carcinoma squamo-cellulare merita margini di resezione più ampi, da 1 a 2 cm ¹⁴.

TUMORI DELL'ELICE, ANTELICE, LOBULO

L'asportazione a tutto spessore di piccoli carcinomi dell'elice e dell'antelice può essere effettuata mediante incisione a cuneo a tutto spessore, per cui viene rimossa un'area triangolare di padiglione auricolare comprendente un segmento di elice e di antelice con l'apice che si estende all'area della conca. L'angolo di apertura dell'apice non dovrebbe superare i 30° (Fig. 4, 5). Per lesioni che richiedono un'asportazione del padiglione superiore al 25% si può eseguire una exeresi a stella per distribuire le linee di tensione nella fase ricostruttiva.

Per la ricostruzione di perdite di sostanza, ad esempio dell'orletto auricolare e dell'elice, possono essere eseguiti lembi piani di vicinanza (Spina, Nelaton-Ombredanne, Lewin) (Fig. 6, 7, 8), lembi peduncolati tubulati e lembi di rotazione.



Fig. 4, 5: Exeresi di carcinoma basocellulare del padiglione auricolare, sutura diretta.

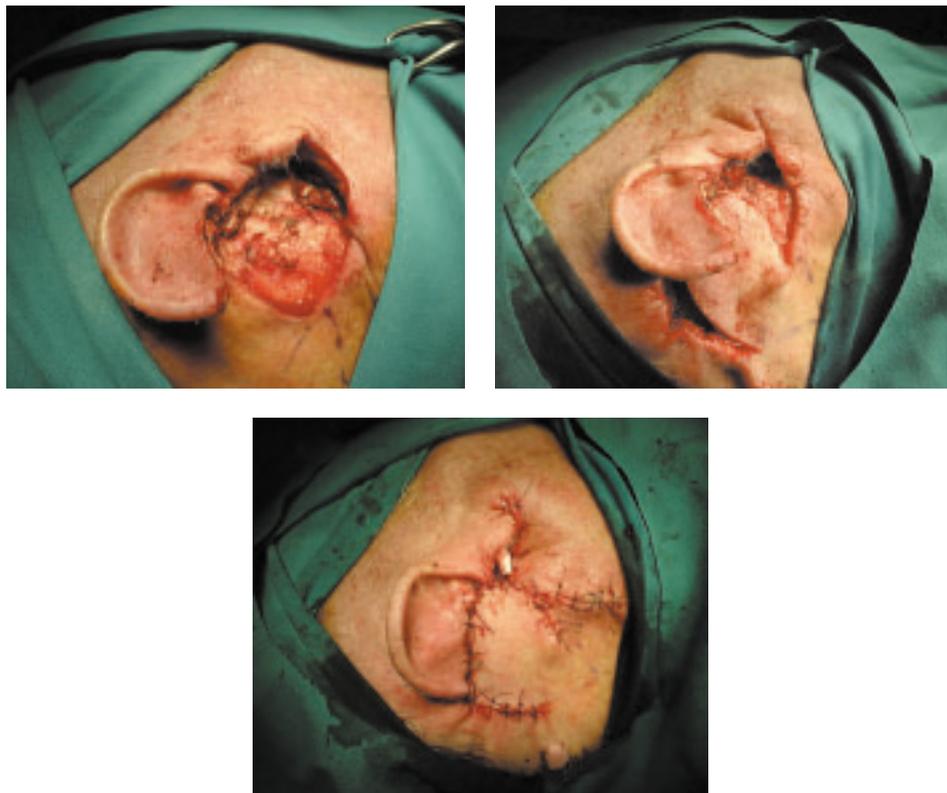


Fig. 6, 7, 8: Carcinoma basocellulare, exeresi e ricostruzione con lembo di rotazione.

TUMORI DEL CONDOTTO Uditivo ESTERNO

Il trattamento dei tumori maligni dell'osso temporale comprende l'exeresi chirurgica e la terapia radiante. Parson e Lewis furono i primi a dimostrare l'efficacia di un'ampia resezione dell'osso temporale, pur restando elevata l'incidenza delle recidive loco regionali¹⁵. Negli anni successivi, i perfezionamenti delle tecniche chirurgiche permisero di trattare anche le lesioni estese medialmente al canale carotico (Graham 1984, Sataloff 1987 e Moffat 1997)^{16,17,18}.

Classicamente le tecniche chirurgiche utilizzate sono la petrosectomia laterale, petrosectomia subtotala e la petrosectomia totale.

La petrosectomia laterale è indicata per i tumori che coinvolgono il condotto uditivo osseo e cartilagineo, che non hanno violato l'anulus ed invaso la cavità timpanica. I limiti della resezione sono la sovrastruttura della staffa medialmente, il nervo facciale posteriormente, l'articolazione temporo-mandibolare anteriormente e il meato acustico esterno lateralmente. La procedura consiste nell'asportazione del condotto uditivo esterno in blocco con

la membrana timpanica, l'incudine e la ghiandola parotide. Il primo tempo è riservato alla sezione e chiusura del condotto uditivo a livello del meato, per evitare la disseminazione di cellule tumorali nel campo operatorio. Si esegue, quindi, una mastoidectomia estesa al recesso del facciale fino al forame stilo-mastoideo, con conservazione della parete posteriore del condotto ed asportazione della punta della mastoide. Anteriormente si scheletrizza il perimetro del condotto osseo fino ad esporre la testa del condilo mandibolare. Il condotto così preparato viene asportato insieme alla ghiandola parotide. Al termine dell'intervento si oblitera la tuba di Eustachio con un lembo di muscolo temporale e la cavità residua con grasso addominale.

La petrosectomia subtotale è indicata per i tumori del condotto uditivo esterno che invadono la cavità timpanica con limitato coinvolgimento delle cellule mastoidee. Rispetto alla tecnica precedente si esegue una craniotomia sub-temporale con scheletrizzazione della dura della fossa cranica media e posteriore fino ad esporre, superiormente, il seno petroso ed inferiormente il bulbo della giugulare. Si esegue, quindi, una labirintectomia con esposizione del condotto uditivo interno e scheletrizzazione del tratto labirintico del nervo facciale fino al ganglio genicolato. Il limite anteriore dell'intervento è l'arteria carotide interna che viene esposta e scheletrizzata. Al termine dell'intervento si oblitera la tuba di Eustachio con un lembo di muscolo temporale e la cavità residua con grasso addominale.

La petrosectomia totale è indicata per i tumori avanzati dell'osso temporale. Prevede l'asportazione di tutto l'osso temporale incluso l'apice petroso, il condotto uditivo interno e l'arteria carotide interna. L'indicazione ad una procedura così estesa necessita di una attenta valutazione considerata la scarsa validità ai fini oncologici e l'alto tasso di insuccesso e morbilità.

TRATTAMENTO LINFONODALE

Il trattamento dei linfonodi latero-cervicali è indicato quando le dimensioni del tumore superano i 2 cm ed in particolare per i tumori della regione pre-auricolare; quando l'infiltrazione profonda è maggiore di 4 mm ed è presente invasione perineurale; quando l'istotipo è scarsamente differenziato ed il paziente è immunocompromesso.

Si esegue uno svuotamento laterocervicale radicale modificato sempre associato alla parotidectomia.

La radioterapia post-operatoria è indicata in caso di coinvolgimento linfonodale multiplo o di invasione extra-capsulare.

FASE RICOSTRUTTIVA

Per quanto riguarda i tumori di piccole dimensioni del padiglione auricolare, i difetti inferiori ai 2 cm si riparano mediante sutura diretta dei margini.

Il padiglione residuo è più piccolo, ma ancora esteticamente accettabile. In caso di exeresi subtotale o totale dell'orecchio esterno, associata a parotidectomia e/o petrosectomia, la ricostruzione prevede l'uso di lembi miocutanei peduncolati (muscolo grande pettorale) o liberi (muscolo retto addominale). Il lembo di muscolo grande pettorale pur avendo una grande massa, non sempre raggiunge il limite superiore del difetto (Fig. 9, 10, 11, 12). Il lembo di muscolo retto dell'addome è, fra i lembi liberi, quello che meglio si addice alla ricostruzione di questi distretti (Fig. 13, 14, 15, 16).



Fig. 9, 10, 11, 12: Recidive multiple di carcinoma basocellulare del padiglione auricolare sn. Exeresi del tumore, parotidectomia, svuotamento latero-cervicale, petrosectomia laterale e ricostruzione con lembo mio-cutaneo peduncolato di muscolo grande pettorale.

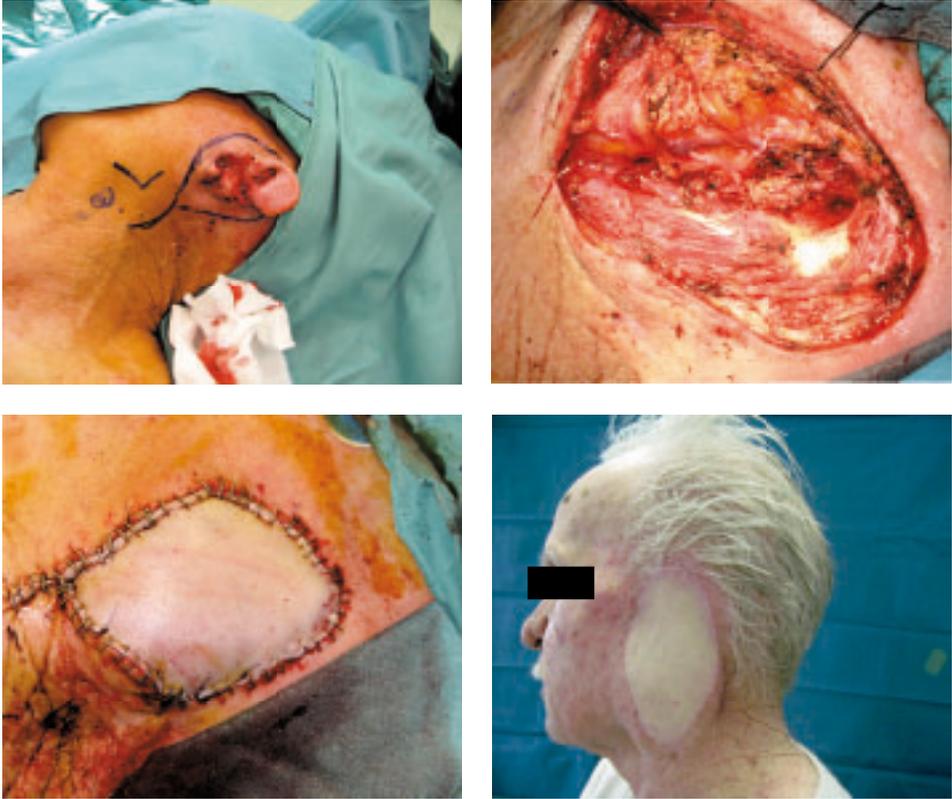


Fig. 13, 14, 15, 16.: Carcinoma squamocellulare del padiglione auricolare e condotto uditivo esterno, terzo laterale. Exeresi del tumore, parotidectomia, svuotamento latero-cervicale, petrosectomia e ricostruzione con lembo libero miocutaneo di muscolo retto addominale.

Bibliografia

1. Byers R, Kesler K, Redmon B. Squamous carcinoma of the external ear. *Am J Surg* 1983; 146: 447-50).
 2. Balough BJ, O'Leary MJ, Martin PJ. Basal and squamous cell Carcinoma of the auricle. In: Jackler RK, Driscoll CLW editors. *Tumors of the ear and temporal bone*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 29-55.
 3. Freedlander E, Chung FF. Squamous cell carcinoma of the pinna. *Br J Plast Surg* 1983; 36(2): 171-175.
 4. Lo WC, Ting LL, Ko JY. *Laryngoscope* 2008; 118 (12): 2151-2155.
 5. Hayden RC III. Cutaneous squamous carcinoma and related lesion. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 57-71.
 6. Afzelius LE, Gunnarsson M, Nordgren H. Guidelines for prophylactic radical lymph node dissection in cases of carcinoma of the external ear. *Head Neck Surg* 1980; 2: 361-365.
 7. Swartz JD, Harnsberger. *Imaging of the temporal bone*. New York: Thieme. Third edition. 1998
 8. Goodwin WJ, Jesse RH. Malignant neoplasm of the external auditory canal and temporal bone. *Arch Otolaryngol* 1980;106: 675-9.
 9. Stell PM, Mc Cormick MS. Carcinoma of the external auditory meatus and middle ear: prognostic factors an a suggested staging system. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 847-50.
 10. Clark LJ, Narula AQ, Morgan DA. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a revised staging. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 346-8.
 11. Arriaga M, Curtin HD, Takahashi H. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 714-21.
 12. Arriaga M, Curtin HD, Takahashi H. The role of preoperative CT scan in staging external auditory meatus carcinoma: radiologic-pathologic correlation study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104: 58-66.
 13. Pensak ML, Gleich LL, Gluckman JL. Temporal bone carcinoma: contemporary prospectives in the skull base surgical era. *Laryngoscope* 1996; 106: 1234-1237.
 14. Bumstead RM, Ceilley RI, ed altri Auricular malignant neoplasm: when is chemotherapy (mohs' technique) necessary? *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 721-4.
 15. Graham MD, Sataloff RT, Kemink JL. Total en bloc resection of the temporal bone and carotid artery for malignanta tumor of the ear and temporal bone. *Laryngoscope* 1984; 94: 528-533.
 16. Graham MD, Sataloff RT, Kemink JL. Total en bloc resection of the temporal bone and carotid artery for malignanta tumor of the ear and temporal bone. *Laryngoscope* 1984; 94: 528-533.
 17. Sataloff RT, Myers LD. Total temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96: 4-14.
 18. Moffat DA, Grey P, Ballagh RH Extended temporal bone resection for squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck* 1997; 116:617-23.
-
-

NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE NASALE

L.R. D'OTTAVI, A. LORETI, , F. GALATI, F. TAURO, A. COSENZA,
P. BEVILACQUA, F. PADUANO, M. TILLI

CENNI STORICI

Le origini della chirurgia nasale vengono storicamente fatte risalire al periodo egizio, ^{60, 61} dove nei papiri scoperti da Edwin Smith ed Ebers vengono riportate minuziose descrizioni relative al trattamento medico e chirurgico di ferite nasali, delle labbra e delle guance. Così pure analoghe descrizioni vengono riportate negli annali della medicina cinese ⁶¹. Tuttavia i primi accurati procedimenti di chirurgia plastica del naso vengono riportati nel testo basilare della medicina Hindù: il "Susruta", VI a.C.⁶² Qui vengono riportate due diverse descrizioni di interventi di chirurgia plastica: il primo ed il più antico, conosciuto come il "Gandakarma", presupponeva la ricostruzione del moncone nasale mediante un lembo di pelle prelevato dalla guancia e "ricucito" sulla parte lesa; il secondo necessitava di un lembo frontale ruotato sul difetto nasale. In entrambi i casi venivano inserite due cannule nelle narici per permettere al paziente di respirare. (Fig. 1)

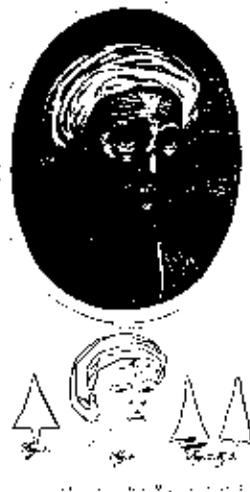


Fig. 1

Lo sviluppo di questo tipo di chirurgia, fu fiorentissimo nell'antica India per la frequente pena giuridica dell'amputazione del naso decretata quale punizione per l'adulterio, il furto ed altri crimini comuni. L'intervento era ad esclusivo appannaggio della classe dei "Potters", che ne trasmettevano la tecnica di generazione in generazione da tempo immemorabile. Il metodo Hindù per la ricostruzione del naso passa inosservato nell'antica Grecia. Negli scritti di Alcaeon ed Erasistratos non vi sono tracce di tali procedimenti chirurgici. Ippocrate nel 500 a.C. circa, ha lasciato solo alcune note riguardo le fratture delle ossa nasali ^{60,61}. Il romano Celso (25 a.C. – 50 d.C.) è il primo autore che parla in modo chiaro di interventi riparativi della lesione e difetti del naso nel suo "Del Re Medica" ⁶³ mediante la preparazione, rotazione e separazione di un lembo di pelle nelle vicinanze del punto da curare. Nel secondo secolo dopo Cristo, Antillus ed Oribasto, in pochi frammenti noti, indicano dei metodi per abbellire una cicatrice od una perdita di sostanza nasale mediante delle incisioni appropriate. In Cina, in questo periodo si riscontra un notevole incremento della chirurgia nasale nella dinastia Chin (229 – 317 d. C.) seguendo il metodo della vicina India ⁶². (Fig.2)

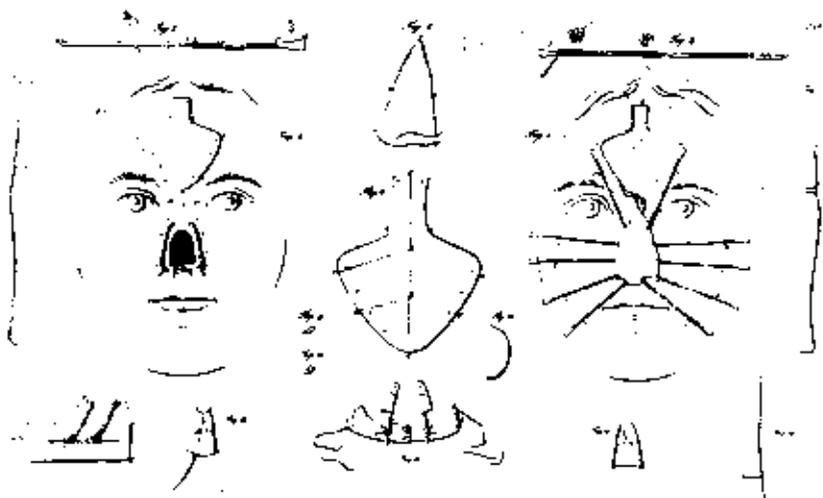


Fig. 2

La trasmissione delle conoscenze dei procedimenti di chirurgia nasale dall'oriente all'occidente si deve tuttavia alla civiltà araba. Alla fine del 600 d. C. la Scuola Persiana di Medicina di Gondi Sapor era il maggior centro intellettuale del tempo, dove Greci, Giudei, Persiani ed Indiani studiavano nuovi metodi di procedure chirurgiche scambiando esperienze delle rispettive culture e frequentando insieme l'Ospedale (bimaristan) ^{60,61,72}. Dopo un periodo di silenzio prolungatosi per vari decenni, l'arte "dell'acconciare" i nasi riappare con nuova vitalità, interesse e vigore nel

Regno di Sicilia nel 1400 e 1500 ⁶⁵. La ragione risiede quasi certamente, nella necessità di riparare le mutilazioni ivi praticate molto frequentemente come pena a diversi crimini quali l'adulterio ed il furto. Tale tipo di chirurgia era di esclusivo appannaggio dei "ciarlatani-medici": uomini cioè che esercitavano l'arte chirurgica non con regolare attestato vescovile, sinonimo di una "Laurea" conseguita in una università italiana, bensì con una autorizzazione di un protomedico ^{71, 72}. I Branca furono i capostipiti di questo filone che avrebbe dato con i Viano ⁶⁷, il Fioravanti ed il Tagliacozzi, fama e gloria in tutto il mondo alla chirurgia plastica nasale italiana ⁶⁸. Gustavo Branca ⁷², nei suoi interventi, utilizzava lembi di cute prelevati dalla guancia o vicino la rima orale, ruotando il lembo così ottenuto sul moncone nasale per rimodellare il nuovo naso ⁶⁹. Il figlio Antonio è invece più originale, prepara il lembo da innestare dalla faccia superiore dell'avambraccio sinistro ⁶⁹. (Fig. 3)



Fig. 3

Il peduncolo da un lato restava unito al suo punto di origine e la sua parte terminale era suturata accuratamente sull'area nasale da ricostruire. Il braccio del paziente era immobilizzato con un bendaggio accurato, per circa 20 giorni, in seguito veniva separato il peduncolo dal punto di origine e modellate le narici. La principale ragione che spinse Antonio a ricercare un nuovo tipo di tecnica chirurgica, era la convinzione che per correggere una deformità della faccia non se ne doveva creare un'altra che deturpasse il viso. Con il Tagliacozzi (1545-1599) ⁷⁰, la chirurgia plastica, nasale in

particolare, esce dall'empirismo dei secoli precedenti per inserirsi nella universalità della scienza. Nel suo "De Curtorum Chirurgia per Insitionem" descrive con estrema accuratezza la procedura chirurgica nasale in sei stadi: "Delinatio" – dissezione del lembo, 14 giorni di intervallo; "Eductio" – liberazione del margine del lembo; "Educatio" – preparazione del lembo, durata 14 giorni; "Insitio" – taglio del lembo e trattamento del paziente a letto, intervallo di 14-20 giorni; "Rescissio" – separazione del lembo del braccio, intervallo 14 giorni; "Configuratio" – modellazione del lembo, inclusa la formazione della punta, narici e ali con sutura della base (verso il 40-60° giorno) ed uso di tubi e modelli nasali per due anni consecutivi. Con la morte del Tagliacozzi, la chirurgia plastica nasale piomba nell'oscurità, per riaffiorare, dopo decenni di silenzio, nel 1791 con F. Chopard ⁷¹ che utilizzò un lembo cutaneo del collo per riparare una mutilazione cancerosa che interessava le labbra e l'intera piramide nasale.

INTRODUZIONE

Attualmente, le tecniche ricostruttive si sono sviluppate grazie anche all'introduzione del concetto delle "unità estetiche facciali" e delle "subunità



Fig. 4

estetiche nasali” (Fig. 4) che hanno reso possibile una accurata suddivisione anatomico-chirurgica del volto. Ciò ha permesso sia semplici riparazioni, per piccoli difetti, sia ricostruzioni più complesse per grandi perdite di sostanza, con intricate manipolazioni dei tessuti molli e delle strutture di supporto, al fine di ripristinare sia la funzione sia l'estetica delle unità regionali deformate.

ANATOMIA CHIRURGICA

Il naso è costituito da una piramide esterna e da una parete settale interna delimitante due cavità: le fosse nasali. Presenta diversi piani chirurgici, costituiti rispettivamente dalla cute in superficie, da un piano muscolare intermedio che poggia sul pericondrio caudalmente e sul periostio cefalicamente, da un piano osseo-cartilagineo profondo. La cute è mobile ed elastica nella porzione ossea, dove a livello della radice nasale si presenta sottile e distesa su un esiguo strato adiposo, mentre a livello del dorso si assottiglia ulteriormente fino a raggiungere uno spessore di 0,6 mm.. La porzione caudale cartilaginea è ricca di ghiandole sebacee e presenta uno spessore maggiore. Il suo tessuto connettivo, a questo livello è aderente ai muscoli sottostanti ed al pericondrio. I muscoli più importanti dal punto di vista chirurgico sono: il muscolo dilatatore delle narici ed il muscolo trasverso, mentre minore importanza hanno: il muscolo depressore del setto ed il procer. La porzione ossea o volta è fissa ed è costituita dalle due branche montanti del mascellare e dalle ossa proprie del naso. Cefalicamente è adesa all'osso frontale mediante la sutura naso-frontale e la spina nasale del frontale, internamente si articola con la lamina perpedicolare dell'etmoide e la lamina quadrangolare. La volta cartilaginea è mobile, a seconda delle caratteristiche soggettive ed all'età può essere più o meno elastica. È costituita dalle due cartilagini triangolari, saldate alla cartilagine settale medialmente ed al di sotto della volta ossea cefalicamente. La faccia esterna da inserzione al muscolo trasverso. Lateralmente ed in basso si articolano con il bordo osseo dell'apertura piriforme. La porzione più caudale della volta nasale è costituita dalla punta, comprendente il lobulo, le ali, la columella. Ogni cartilagine alare, presenta una parte mediale ed una laterale chiamata crura, sono suddivise inoltre in un segmento mediale, un segmento domale ed un segmento laterale. La columella conforma il pilastro mediano della punta è rivestita da cute sottile estremamente elastica.

Subunità estetiche nasali

Millard ^{4, 15, 25} e successivamente nel 1985 Burget e Menick ³⁹ trasformarono la ricostruzione nasale in una forma d'arte che richiede non solo maestria nelle varie tecniche ricostruttive ma anche una visione estetica appropriata, necessaria per ripristinare il normale aspetto del naso. (Fig. 5)

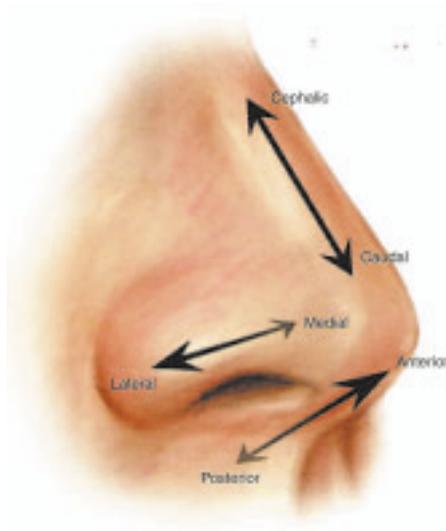


Fig. 5

Essi suddivisero il naso in precise unità topografiche definite subunità estetiche nasali:²⁷ dorsum, tip, colummella, paired alae, sidewalls, soft triangles. (Fig. 6) L'aspetto chiave di questa suddivisione risiede nel fatto che alcune aree nasali sono naturalmente in ombra rispetto ad altre più evidenti; le prime corrispondono ai limiti anatomici delle suddette subunità. (Fig. 7) In tal caso, facendo coincidere l'incisione chirurgica con queste linee di confine, la cicatrice stessa risulterà mimetizzata e quindi meno evidente.

In presenza una perdita di tessuto \geq al 50% di una delle suddette subunità, sempre gli stessi autori, fondano uno dei principi basilari della chirurgia

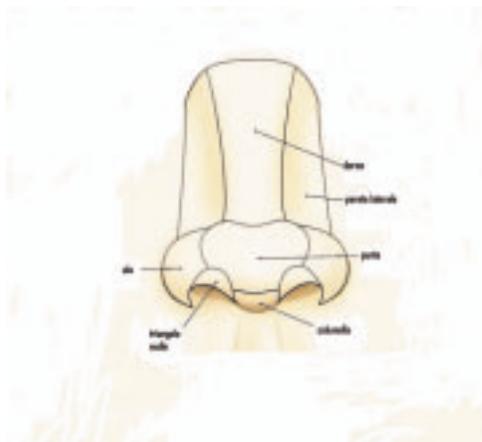


Fig. 6



Fig. 7

ricostruttiva nasale. Proposero la rimozione della rimanente parte della subunità interessata e la ricostruzione della stessa con un innesto di cute o con un lembo. Inoltre essi sostenevano di posizionare le linee di incisione dei lembi lungo il confine delle subunità estetiche per ottenere una migliore mimetizzazione delle cicatrici ^{28,33}.

Subunità modificate

Successivamente altri Autori affermarono che oltre al concetto delle subunità nasali, sono importanti nella pianificazione della ricostruzione del naso, anche altre varianti estetiche come il fenotipo cutaneo, la struttura della pelle, il danno da radiazione solare, eventuali patologie sistemiche associate, le preferenze del paziente verso le varie tecniche ricostruttive. Queste variabili condizionano le modifiche delle suddette subunità. Il naso è la porzione più sporgente del viso e pertanto anche piccoli difetti possono porre significativamente a dura prova anche il più esperto dei chirurghi. L'obiettivo dovrebbe essere quello di ristabilire e rispettare il più possibile il normale profilo nasale mantenendone la funzionalità. La maggior parte dei difetti che richiedono una ricostruzione, sono secondari ad una escissione tumorale. È molto difficile visualizzare il margine macroscopico del tumore specialmente nella parte distale del naso dove la cute è spessa e sebacea. Inoltre in molti casi può essere presente una infiltrazione microscopica, con andamento laterale, tale da sfuggire anche al più accurato degli esami obiettivi. Pertanto in epoca recente è aumentato il ricorso alla tecnica chirurgica di Mohs ⁵² il cui scopo è quello di ottenere una totale escissione della massa tumorale con il minimo sacrificio necessario di tessuto indenne. Questa metodica, stabilisce con estrema precisione l'indennità dei margini di resezione. In particolare, le principali indicazioni alla Mohs surgery sono costituite: dal cancro cutaneo ricorrente, tumori cutanei sviluppati in sedi anatomiche ad alto rischio o in aree esteticamente importanti, in quelli isto-

logicamente più aggressivi o di grandi dimensioni insorti su cute irradiata, nei dermatofibrosarcomi. Il più delle volte è possibile programmare il piano di ricostruzione adeguato già al primo incontro col paziente anche se la ricostruzione pone problemi spesso difficoltosi. A tale proposito è stato proposto un semplice algoritmo in cui sono riportate tutte le aree nasali sedi di difetti e gli adeguati lembi locali necessari per la loro riparazione, tale da costituire una guida valida anche per il chirurgo neofita (Tab. 1) ⁵⁹. Vengono distinte due diverse classificazioni delle lesioni: perdita di sostanza superficiale o a tutto spessore. Per la prima situazione esistono diverse tecniche chirurgiche, le più utilizzate sono essenzialmente l'autoplastica di tessuto nasale o da sito adiacente (guancia, fronte) oppure mediante innesto di cute prelevato da una regione vicina. Per le perdite di sostanza estese ed a tutto spessore sono opportune delle tecniche chirurgiche che comportano l'utilizzo di lembi regionali oppure innesti compositi. In queste, le riparazioni vengono effettuate su due o tre livelli ricostruendo un piano cutaneo, mucoso e se necessario, oste-cartilagineo. Tutto ciò comporta una meticolosa e rigorosa esecuzione della tecnica chirurgica per una corretta armonizzazione morfologica del naso con il resto del volto. Per ottenere un risultato adeguato è indispensabile effettuare lo studio della perdita di sostanza e della subunità interessata, stabilire i rapporti tra la perdita di sostanza e le subunità adiacenti. È opportuno valutare attentamente l'età del paziente. Nel bambino e nell'adolescente va tenuto conto del fisiologico accrescimento nasale e le problematiche psicologiche legate alla cicatrizzazione del tessuto, spesso infiammato e con cicatrici visibili per lungo tempo. In questi casi è necessario evitare le ricostruzioni complesse. Nell'anziano al contrario, l'eccesso di cute associato alla sua notevole lassità, permettono estese riparazioni. In quest'ultimo caso è importante non sottostimare la perdita di sostanza ed evitare tensioni eccessive, spesso causa di necrosi del tessuto.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Prima di effettuare una disamina delle tecniche ricostruttive è opportuna una breve considerazione sul tipo istologico dei carcinomi cutanei nasali, i principi basilari delle tecniche di exeresi e le regole da seguire per i margini di resezione. I carcinomi cutanei sono essenzialmente ascrivibili a due linee cellulari: carcinomi basocellulari (BCC), carcinomi epidermoidali (SCC). Entrambi hanno le stesse regole di exeresi, mentre il trattamento dei margini di resezione è notevolmente diverso.

Regole di exeresi

La corretta illuminazione del campo operatorio è fondamentale per la valutazione dei limiti di escissione. Il tracciato chirurgico va disegnato con penna dermatografica prima della infiltrazione di anestetico. È bene effet-

tuare l'anestesia alla periferia dell'area tumorale per evitare una disseminazione cellulare. La conoscenza della natura istologica della lesione ci permette di effettuare un corretto tracciato dell'incisione, tenendo conto delle linee di minore tensione cutanea, (Fig.8) a prescindere dalla futura ricostruzione che deve essere indipendente dall'exeresi.



Fig. 8: Linee di Langer

Quest'ultima deve essere effettuata in monoblocco coadiuvata da una minuziosa emostasi. L'orientamento del pezzo operatorio deve essere preciso ed associato ad uno schema da inviare per l'esame istologico. La ricostruzione deve essere effettuata con strumenti diversi da quelli utilizzati per l'exeresi come di regola in qualsiasi chirurgia oncologica.

Margini di exeresi

Nei carcinomi basocellulari non aggressivi (80%) il rischio di metastasi è raro (forma nodulare e pagetoide), nelle forme aggressive come i BCC sclerodermiformi è necessario un margine di exeresi non inferiore a 5 mm. In assenza di una corretta diagnosi istologica è opportuno considerare l'eventuale estensione tumorale subclinica in funzione delle dimensioni del tumore, della sua localizzazione e del suo carattere primitivo o recidivante. In presenza di tumori di dimensioni superiori a 20 mm è indispensabile un buon margine di exeresi (10 mm). La localizzazione tumorale predilige le zone di fusione dei bottoni embrionari con disposizione ad H, interessando le regioni del canto interno, il bordo delle narici, le aree periauricolari e l'arco sopracciliare. Queste aree sono state infatti descritte da numerosi autori, come zone ad elevato rischio di essere sede di tumori istologicamente più aggressivi (High risk anatomic areas). Non è chiaro se queste aree forni-

scano dei piani fasciali che favoriscano una precoce diffusione tumorale. I criteri di radicalità chirurgica sono identici a quelli richiesti per i carcinomi basocellulari, soprattutto per le forme ben differenziate, con un basso tasso di mortalità. Al contrario gli SCC indifferenziati raggiungono un elevato tasso di mortalità (60%). In questi ultimi si possono ritrovare tutti i tipi istologici, per valutare il rischio di metastasi o recidive locali, va attentamente considerato il grado di infiltrazione, l'invasione perineurale, (50% di recidiva o di metastasi) e lo spessore tumorale da 0,4 a 0,6 mm. I carcinomi epidermoidi sono caratteristici per il loro elevato potenziale metastatico che spesso impone uno svuotamento linfonodale selettivo sovraomioideo dell'area di drenaggio. Considerando che i vasi linfatici della regione nasale seguono le stazioni linfonodali superiori e medie, le metastasi possono svilupparsi a livello del gruppo linfonodale sottomentoniero (Ia) e sottomandibolare (Ib) I livello, a livello del gruppo giugulare superiore, II livello, che comprende i linfonodi localizzati anteriormente al nervo spinale (IIa) e quelli localizzati posteriormente a suddetto nervo (IIb). Infine la localizzazione metastatica può estendersi a livello del gruppo giugulare medio che comprende il III livello.

TECNICHE RICOSTRUTTIVE

Le asportazioni cutanee causate dall'estensione dell'exeresi tumorale vengono classificate in semplici, quando interessano la sola cute del naso e complesse quando coinvolgono la cute, la cartilagine ed il rivestimento nasale interno.

Asportazioni semplici

A seconda della localizzazione del tumore, seguendo il concetto fondamentale delle subunità estetiche è stato suddiviso il naso in tre zone: prossimale, mediale, distale. (Fig. 9) Per il terzo distale è stata prevista una suddivisione in subzone specializzate più piccole.

La porzione prossimale e media sono state ulteriormente divise in subunità centrale e laterale. (Fig. 10)

La porzione distale è stata divisa in altre 6 porzioni (in senso latero mediale: ala; solco alare del domus; domus; punta; colummella; piede columellare). (Fig. 11)

Le varie opzioni ricostruttive per difetti semplici che includono una sola delle suddette zone sono costituite da differenti tipi di lembi: glabella, ⁵³ miter, ⁵⁴ bilobe, ⁵⁵ v-y, ⁵⁷ avanzamento V-Y, ⁵⁶ e lembo nasolabiale ⁵⁸. Tutti questi metodi di ricostruzione possono essere utilizzati interscambiabilmente, ma alcuni lembi lavorano meglio di altri in determinate posizioni, e la scelta può essere guidata dall'orientamento della lesione. Difetti orizzontali vengono chiusi meglio con lembi che scorrono verticalmente come glabella e miter; mentre difetti verticali sono coperti ottimamente con V-Y e lembi nasolabiali.

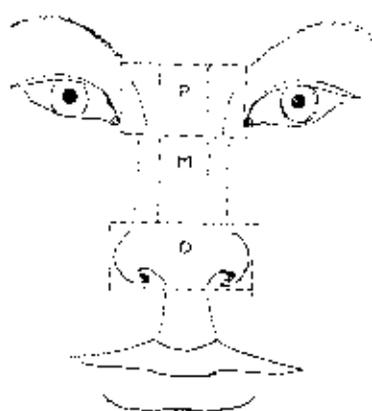


Fig. 9



Fig. 10

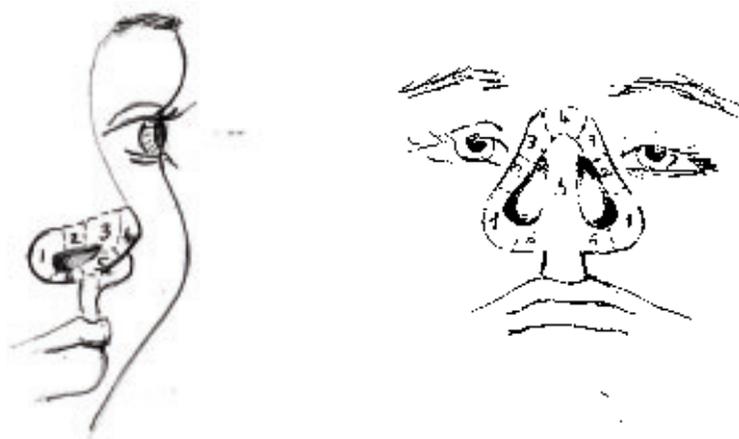


Fig. 11

TERZO PROSSIMALE

Quando si devono ricostruire difetti nella porzione centrale della zona prossimale del naso i lembi glabella e miter sono l'opzione di prima scelta (83%). (Fig. 12)

Topograficamente la geometria del lembo glabella è molto simile a quella del lembo miter: il glabella viene utilizzato per difetti della parte superiore e il miter per quelli della parte inferiore sempre nella parte centrale della zona prossimale del naso. (Fig. 13, 14, 15, 16, 17)

Lateralmente i lembi di prima scelta sono il glabellare e il lembo di scorrimento V-Y nel 70% dei casi. Se le dimensioni del difetto sono le stesse sia verticalmente che orizzontalmente, entrambe i lembi possono venire utilizzati. Al contrario se il difetto è orientato verticalmente risulta più adatto un lembo Y-V, (Fig.18) se invece l'orientamento del difetto è più orizzontale allora la scelta migliore è costituita dal lembo glabellare o miter.

Per difetti combinati in questa zona il lembo frontale sembra essere la scelta migliore.

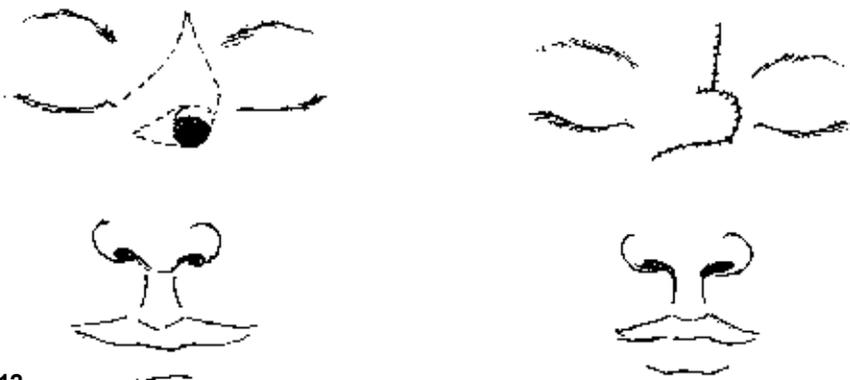


Fig. 12



Fig. 13

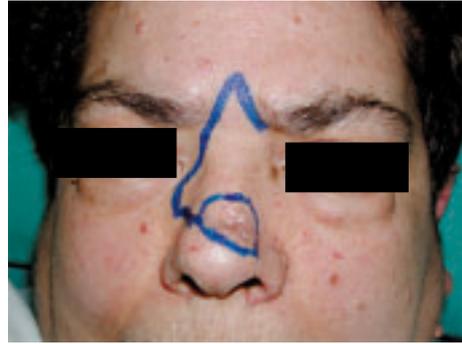


Fig. 14-15

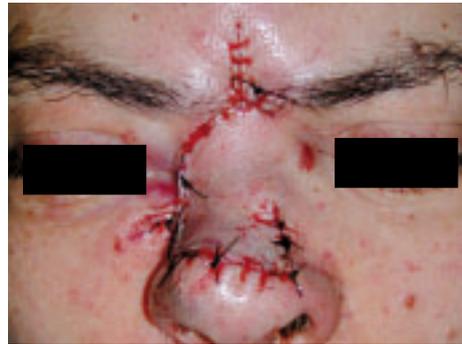


Fig. 16-17

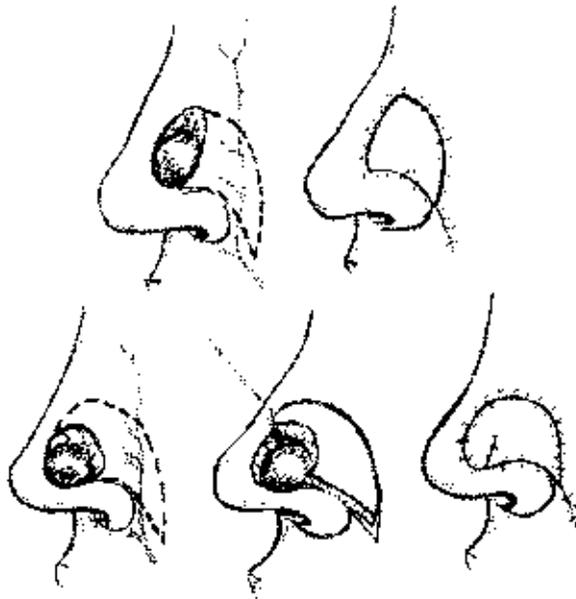


Fig. 18

TERZO MEDIALE

La maggiore parte dei difetti nella zona centrale del terzo mediale può essere chiusa con il miter. Tuttavia se il difetto ha un orientamento verticale è possibile chiudere con una sutura diretta. Lateralmente se il difetto è orientato più trasversalmente si può utilizzare il miter, invece se il difetto è orientato più verticalmente possono venire utilizzati interscambiabilmente sia il lembo di scorrimento Y-V che quello nasolabiale. La scelta tra i due dipende dalla esatta localizzazione del difetto. Il lembo nasolabiale è adatto per difetti localizzati più lateralmente, mentre quelli localizzati più centralmente possono essere coperti meglio dal lembo V-Y di avanzamento. Infine il lembo frontale può essere utilizzato per coprire difetti combinati in queste zone.

TERZO DISTALE

In questa zona i lembi nasolabiale e quello Y-V (Fig. 19) di scorrimento vengono utilizzati in prima istanza per la ricostruzione delle lesioni localizzate nelle subunità alare e del solco alare del domus. Se viene scelto il lembo Y-V per i difetti del solco è importante che la regione dell'ala non venga distrutta e che il lembo sia disegnato sopra il solco. È importante inoltre che si estenda fino alla regione nasolabiale omolaterale e che il suo apporto ematico provenga dalle arterie perforanti angolari. A volte può essere utilizzato anche un lembo Y-V esteso per coprire questi difetti. Quando viene utilizzato un lembo nasolabiale è necessario un secondo tempo chirurgico, cosa che non avviene per il lembo Y-V o Y-V esteso. Centralmente nel dome e nelle subunità centrali, frequentemente il lembo di prima scelta è il bilobato (Fig. 20). L'area del dome è particolarmente

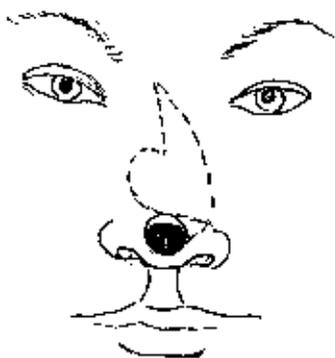


Fig. 19



Fig. 20

soggetta alle distorsioni e lo scopo della ricostruzione è quella di avere la minima distorsione della punta nasale. Pertanto nella esecuzione del lembo bilobato viene utilizzata una modifica (Zitelli)⁵⁵ in cui l'angolo tra il lembo ed il difetto da correggere è di 45 gradi; la misura del primo lembo è esattamente identica a quella del difetto da correggere ed il secondo lembo leggermente più piccolo. Questo consente facili spostamenti con la minima distorsione.

Se il difetto è relativamente più verticale e laterale, all'interno di queste due subunità si può utilizzare un lembo VY di scorrimento. All'interno del domus il lembo miter viene utilizzato nei difetti orientati trasversalmente. Le subunità inferiori, sono raramente sede di cancro cutaneo a causa della loro scarsa esposizione alle radiazioni solari. La columella è la zona più difficile da ricostruire e l'innesto può essere l'opzione migliore per difetti piccoli, mentre per quelli più estesi i lembi liberi sono la soluzione da preferire. Per i difetti localizzati nel piede della columella



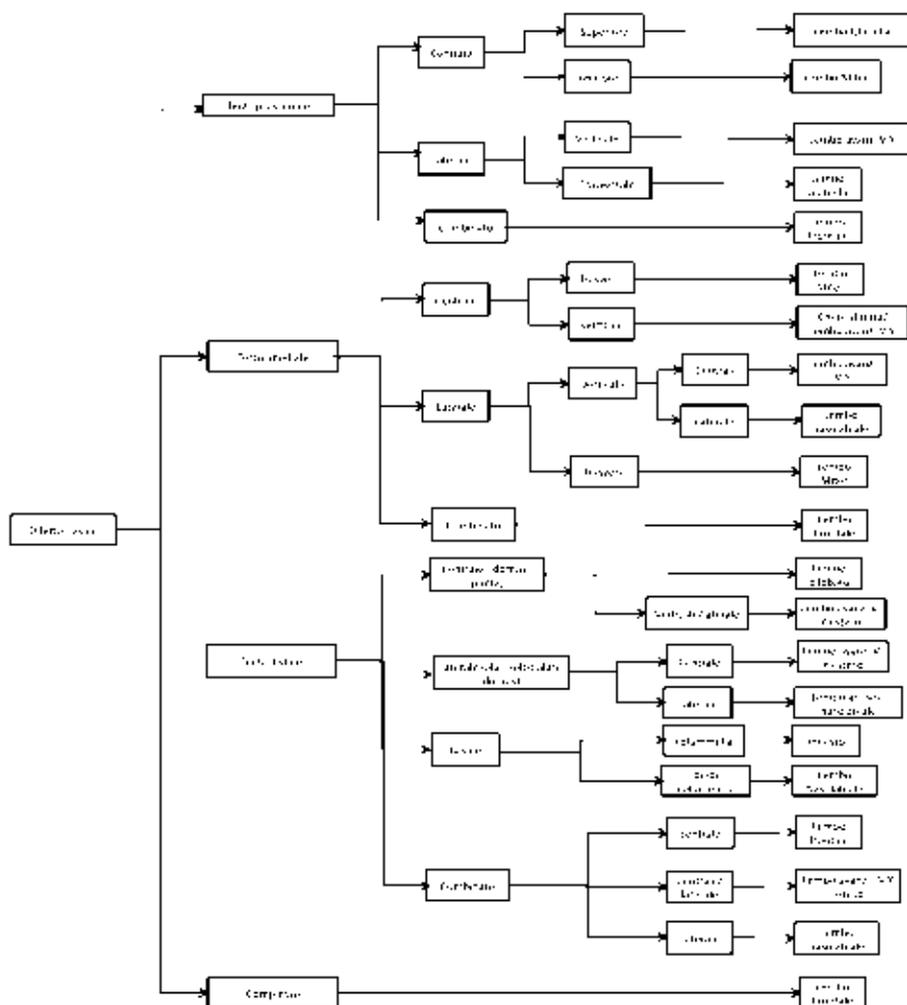
Fig. 21



Fig. 22



Fig. 23



Tab 1: Algoritmo per il trattamento delle ricostruzioni nasali semplici con lembi locali.

(sill), il lembo naso-labiale è la migliore opzione. Per i difetti combinati del terzo distale si utilizzano i lembi frontale, VY esteso di scorrimento ed il nasolabiale man mano che il difetto si localizza più lateralmente. (Fig. 21, 22, 23)

RICOSTRUZIONE DEL VESTIBOLO NASALE

Il vestibolo nasale è una area anatomica pari rivestita da cute ed annessi cutanei. Costituisce la parte mobile esterna del naso. È un canale appiattito trasversalmente, profondo in media 25 mm., largo ed alto in media 15

mm. È situato tra la narice caudalmente ed il limen nasi cefalicamente. Questo limite interno è rappresentato in alto dalla plica inferiore della cartilagine triangolare ed in basso ed ai lati dalla salienza cutanea prodotta dalla cresta dell'apertura piriforme.

I tentativi iniziali di approccio al vestibolo nasale prevedevano lembi di rotazione o lembi extranasali ripiegati. Questi si rilevarono troppo spessi e frequentemente ostruivano le vie respiratorie non mantenendo la fisiologica funzione della mucosa nasale. Più recentemente sono state proposte una ampia varietà di tecniche ricostruttive; alcune delle quali vengono discusse di seguito.^{4,13}

INNESTI CUTANEI

Gli innesti cutanei sono sufficientemente sottili ma non possono nutrire gli innesti cartilaginei o coprire la cartilagine o le ossa deperiostate. Tuttavia gli innesti di pelle possono ricoprire innesti cartilaginei posizionati in un secondo momento^{7,14}. In un primo tempo l'innesto deve essere posizionato su un tessuto vascolarizzato (sottocute, muscolo, periosto, pericondrio) per promuovere la vascolarizzazione e la sopravvivenza. Una volta sviluppata una sufficiente vascolarizzazione con adeguato apporto ematico, si può procedere in un secondo tempo, all'apposizione di un innesto cartilagineo, garantendo in tal modo la sopravvivenza del trapianto^{7,14,16}. Questa tecnica è particolarmente utile quando si ha a disposizione poco tempo e non è possibile manipolare i tessuti nasali con procedure ripetute e quando è presente un danno alla vascolarizzazione locale, che rende impossibile l'utilizzo di lembi intranasali.

LEMBO DI CUTE VESTIBOLARE

Burget e Menick⁶ sostengono che il miglior tessuto per il rivestimento nasale si trova nel naso stesso. Il lembo di cute vestibolare bipedunculato basato sul setto medialmente e sul pavimento nasale lateralmente, può essere prelevato dal margine superiore del difetto e portato inferiormente a livello del margine alare^{6,17}. Poiché questo lembo è scolpito sulla cute, è ideale per il rivestimento del vestibolo. Il difetto del sito donatore può essere chiuso con un lembo di mucopericondrio settale ipsilaterale o con innesto cutaneo.

Tuttavia i lembi intranasali sono estremamente fragili e non consentono errori per scarsa visibilità e la ridotta manovrabilità chirurgica.

ASPORTAZIONI COMPLESSE

I difetti nasali complessi sono lesioni multistrato con perdita di sostanza che interessa sia il rivestimento che il sostegno nasale. L'obiettivo della

ricostruzione di una asportazione complessa, conseguente ad una chirurgia demolitiva, consiste pertanto nella ricostruzione e ripristino di tutte le componenti nasali: cute, mucosa e supporto scheletrico.

RICOSTRUZIONE DELLA COPERTURA CUTANEA NASALE

La ricostruzione nasale dovuta ad asportazioni complesse si basa sempre su lembi di pelle locali o delle regioni adiacenti.

I lembi della regione frontale dispongono di un'abbondante vascolarizzazione con un ottimo colore della pelle ed abbondante tessuto cutaneo necessario per la ricostruzione nasale. (Fig. 24, 25, 26). Generalmente sono irrorati dall'arteria sovratrocleare e grazie al ricco sistema di vascolarizzazione periglabbellare hanno una buona vitalità ²⁶.

Gli allungamenti paramediani del lembo, a farfalla verso l'alto, sono stati inizialmente proposti da Millard ⁴ e successivamente adottati e diffusi da



Fig. 24

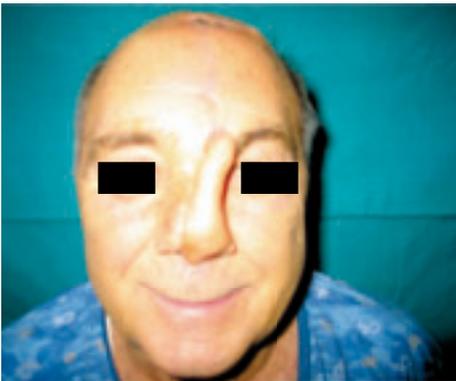


Fig. 25



Fig. 26

Menick e Burget ^{5,14,15,28,29}. Questi allungamenti oltre che fornire una notevole quantità di tessuto necessario per coprire tutti i difetti nasali, migliorano anche la cicatrizzazione della zona donatrice.

Menick ²⁸ studiò la tecnica dei lembi frontali e propose delle raffinate modifiche al fine di ottenere miglior risultati estetici. L'ampia area donatrice che generalmente residua sulla fronte dopo lo scollimento del lembo, raramente lascia delle cicatrici che non siano accettabili.

Se necessario si può anche ridurre distalmente lo spessore del lembo sia per gli innesti alari che per quelli columellari, purchè si mantenga integra la vascularizzazione subdermica. Nell'eventualità che la lunghezza del lembo sia insufficiente, la base si può estendere medialmente fino al sopracciglio, alternativamente il lembo si può estendere fino al cuoio capelluto. Durante l'assottigliamento del lembo si possono eliminare i follicoli piliferi senza pregiudicare la vascularizzazione del lembo stesso.

Un'altra tecnica prevede l'allestimento di un lembo frontale a tutto spessore ruotato nella zona da ricostruire al di sopra del supporto scheletrico assottigliando solo la porzione columellare del lembo (Burget ^{15,30,31}).

Dopo 3 settimane, il lembo può essere assottigliato sollevando solo la cute con 3-4 mm. di tessuto intatto, lasciando il peduncolo ed anche l'eccesso di muscolo frontale con il relativo grasso in sede.

Inizialmente la porzione columellare era mantenuta intatta, recentemente Menick ³¹ ha dimostrato che la columella può essere ridotta in tutta sicurezza anche se fosse distaccata. A questo punto il muscolo frontale e il grasso sottocutaneo lasciati sopra il supporto scheletrico in eccesso, possono essere ridotti considerevolmente.

Questa tecnica permette la creazione di un sottile strato di pelle che si adatta perfettamente alla nuova struttura con risultati estetici ottimali. I punti di copertura manterranno, in questa fase, la pelle perfettamente aderente alla sottostante struttura.

Infine il peduncolo viene diviso, assottigliato e successivamente impiantato, ultimando così la ricostruzione.

La fase intermedia quindi ci permette di raffinare e revisionare l'architettura della intera ricostruzione ottenendo migliori risultati estetici. Più dettagliatamente ci permette di:

1. Modificare o migliorare l'innesto per correggere e valorizzare l'architettura dell'impianto
2. Utilizzare già nella fase iniziale l'uso di innesti di pelle per il rivestimento interno
3. Fare uso di lembi frontali distali per la ricostruzione vestibolare.
4. Minori complicanze nella ricostruzione.

Benché questa tecnica richiede un maggior lasso di tempo, migliora decisamente i risultati estetici, fornisce maggiori opzioni ed opportunità per la copertura cutanea nasale.

RICOSTRUZIONE DEL SUPPORTO SCHELETRICO NASALE

La ricostruzione del supporto scheletrico nasale è fondamentale sia per fini estetici che funzionali. I principi sono simili a quelli della rinoplastica primaria. Il supporto scheletrico centrale è responsabile dell'integrità strutturale e della proiezione della punta nasale, mentre le pareti laterali definiscono il profilo della piramide. Inoltre sostiene i tessuti molli assicurando la pervietà delle vie aeree rendendo possibile un adeguato flusso aereo. Nella ricostruzione della exeresi complessa del naso è fondamentale ripristinare la funzione di sostegno dei tessuti molli, ciò permette una corretta funzionalità ed un adeguato profilo nasale. Nella ricostruzione del supporto scheletrico si dovrà ricostruire l'asse centrale del setto e le ossa proprie del naso, gli archi e gli elementi laterali delle alari. A tale scopo possono essere utilizzati: la cartilagine settale, la concha auricolare, le costole ed il tavolo cranico. Le cartilagini costali sono robuste e si prestano bene per la ricostruzione del supporto centrale. anche la cartilagine settale è adatta ma disponibile in limitate quantità. La cartilagine auricolare ha una curvatura intrinseca molto simile agli archi nasali cartilaginei. Al fine di garantirne la sopravvivenza e molto importante che questi innesti vengano posizionati in letti ben vascolarizzati. Trapianti di ossa craniche vengono utilizzati per ricostruire la parte ossea della piramide nasale. Porzioni di osso parietale possono essere adattati e fissati alla restante parte della piramide nasale con sistemi di osteosintesi mediante placche e viti¹⁸. Essi assicurano un robusto supporto centrale e resistono adeguatamente alle forze deformanti della retrazione cicatriziale. Questi trapianti possono essere anche molto utili per la ricostruzione delle pareti laterali. È stato descritto in letteratura l'uso della lamina perpendicolare dell'etmoide (Menick¹⁸). Alternativamente si può ottenere un supporto centrale con una struttura ad "L"²⁰ ossea o cartilaginea che viene posizionata sulla piramide nasale dalla radice del naso fino alla spina nasale anteriore. La cartilagine costale è l'ideale per questo scopo. È malleabile, robusta e non si riassorbe velocemente come l'osso; tuttavia può deformarsi a lungo termine, soprattutto nei pazienti più giovani. Altri preferiscono utilizzare innesti osseo-cartilaginei perché essi assicurano una stabilità al dorso e flessibilità alla punta^{21,22}. Sfortunatamente questi supporti centrali non sono provvisti di mucosa di rivestimento. Per risolvere questo inconveniente, Burget e Menick⁶ hanno descritto un lembo settale composito di cartilagine e mucosa basato sulla branca settale dell'arteria labiale superiore che fornisce un robusto sostegno dorsale ed è dotato di mucosa ben vascolarizzata. Oltre al supporto centrale la ricostruzione nasale complessa richiede l'utilizzo anche di innesti per la punta nasale e le cartilagini alari mediante l'utilizzo di tessuto rigido a sostegno di queste strutture^{5,23,24}. Innesti cartilaginei di conca auricolare o di setto nasale sono spesso necessari per irrigidire la ricostruzione della regione alare^{4,5,25,26}. In tal modo si previene la retrazione ed il collasso e si mantiene la pervietà delle vie aeree. L'anatomia della punta viene definita

ricostruendo le cartilagini alari. Per questo scopo, la cartilagine auricolare è troppo debole, pertanto può essere utilizzata quella settale che ha però come inconveniente una difficile modellabilità.

RICOSTRUZIONE CON LEMBI COMPOSITI

Poichè il naso è una struttura composta da più tessuti organizzati in strati, i lembi compositi sono ideali per la ricostruzione di determinate perdite di sostanza.

Questi lembi possono essere locali o distali. Si possono prelevare direttamente nel nostro corpo (lembi laminati) o possono essere costruiti ex novo in una sede separata prima di essere impiantati nella parte difettosa (lembi prelaminati).

Lembi laminati (presenti nel nostro corpo come lembi compositi)

Un potenziale ed elegante metodo per ricostruire piccoli difetti nasali a tutto spessore si può ottenere usando lembi laminati già presenti in natura nel nostro corpo.

Il lembo auricolare di elice è molto simile nella forma e nella struttura alla regione alare del naso. Questo lembo utilizzato come innesto libero, pur essendo sottile è solido e resistente ed ha un eccellente colore e contorno che si armonizza con il naso. È una struttura laminata composta da cartilagine circondata in ogni lato da un sottile strato di pelle. Infatti possiede tutti gli elementi di rivestimento mucoso, supporto e copertura cutanea. È stato utilizzato anche come lembo rivascolarizzato, basato su branche collaterali dei vasi collaterali superficiali per ricostruire l'ala nasale e la columella^{12,43,44}.

Generalmente con questa procedura i pazienti hanno bisogno di minime revisioni delle cicatrici in una seconda fase. Benché l'uso di questo lembo per la ricostruzione di piccoli difetti, richiede un considerevole sforzo, in pazienti debitamente selezionati, tutto ciò permette di ottenere i migliori risultati estetici.

Può essere utilizzato in quei pazienti che hanno avuto risultati insoddisfacenti in precedenti interventi di ricostruzione o per chi non desidera o non voglia che i lembi vengano prelevati dal loro viso.

Lembi prelaminati

I grandi difetti facciali dovuti ad asportazioni complesse che includono il naso e le strutture circostanti, richiedono per la maggior parte dei casi molto più tessuto cutaneo di quanto sia localmente o regionalmente reperibile. Convenzionalmente il trapianto di tessuto cutaneo libero come lembo rivascolarizzato,⁹ dovrebbe essere evitato perché raramente riproduce l'originale struttura multistrato e nella maggior parte dei casi i successivi interventi di ricostruzione sono molto più difficoltosi.

Al contrario i Lembi prelaminati permettono al chirurgo di utilizzare più

ampie porzioni di tessuto ben vascolarizzato che include tutti gli strati necessari per la ricostruzione del naso.

Con la prelaminazione effettuata in regioni diverse dal viso si possono ottenere più tessuti da utilizzare per l'eliminazione di difetti delle guance o delle labbra. Inoltre si ha una riduzione delle cicatrici e piaghe in tessuti relativamente soffici, senza alterare i lembi locali che forniscono un colore ed una struttura ideale.

Questi lembi di ricostruzione ideale, per esempio il frontale, sono lasciati in loco fintanto che le forze di contrazione si siano stabilizzate.

La "prelaminazione" è una tecnica a più stadi in cui i tessuti vengono introdotti nel lembo senza interferire con la sua vascolarizzazione.

L'avambraccio è in genere la sede più idonea per il prelievo dei lembi cutanei prelaminati da utilizzare negli innesti della testa e del collo ^{45,49}. È facilmente accessibile e fornisce un'abbondante quantità di tessuto con un'ottima vascolarizzazione.

Espansori tissutali possono essere utilizzati per diminuire ulteriormente lo spessore della pelle e creare una barriera alle possibili aderenze create dall'impianto.

Normalmente, nella prima fase, il profilo del naso e dei tessuti adiacenti interessati, viene disegnato sull'avambraccio e l'impianto della pelle e della cartilagine sono inseriti rispettivamente per ricreare il rivestimento e la struttura di supporto.

Da alcuni autori sono stati descritti lembi prelaminati, con su innesti di mucosa preventivamente adattati ^{50,51}.

Appena i tessuti si sono cicatrizzati il lembo tridimensionale composito viene impiantato nella parte affetta usando anastomosi micro vascolari.

Bibliografia

1. Barton, F. E., Jr. Nasal reconstruction. *Select. Read. Plast. Surg.* 7: 1, 1994.
 2. Gillies, H. The columella. *Br. J. Plast. Surg.* 2: 192, 1950.
 3. Mazzola, R. F., and Marcus, S. History of total nasal reconstruction with particular emphasis on the folded forehead flap technique. *Plast. Reconstr. Surg.* 76: 686, 1985.
 4. Millard, D. R., Jr. Reconstructive rhinoplasty for the lower two-thirds of the nose. *Plast. Reconstr. Surg.* 57: 722, 1976.
 5. Burget, G. C., and Menick, F. J. Nasal support and lining: The marriage of beauty and blood supply. *Plast. Reconstr. Surg.* 84: 189, 1989.
 6. DeQuervain, F. Ueber partielle seitliche Rhinoplastik. *Zentralbl. Chir.* 29: 297, 1902.
 7. Menick, F. J. The use of skin grafts for nasal lining. *Clin. Plast. Surg.* 28: 311, 2001.
 8. Orticochea, M. A new method for total reconstruction of the nose: The ears as donor areas. *Clin. Plast. Surg.* 8: 481, 1981.
 9. Upton, J., Ferraro, N., Healy, G., et al. The use of prefabricated flaps for lining of the oral and nasal cavities. *Plast. Reconstr. Surg.* 94: 573, 1994.
 10. Walton, R. L., Burget, G. C., and Beahm, E. K. Microsurgical reconstruction of the nasal lining. *Plast. Reconstr. Surg.* 115: 1813, 2005.
 11. Beahm, E. K., Walton, R. L., and Burget, G. C. Free first dorsal metacarpal artery flap for nasal lining. *Microsurgery* 25: 551, 2005.
 12. Moore, E. J., Strome, S. A., Kasperbauer, J. L., et al. Vascularized radial forearm free tissue transfer for lining in nasal reconstruction. *Laryngoscope* 113: 2078, 2003.
 13. Pribaz, J. J., and Falco, N. Nasal reconstruction with auricular microvascular transplant. *Ann. Plast. Surg.* 31: 289, 1993.
 14. Menick, F. J. A 10-year experience in nasal reconstruction with the three-stage forehead flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 109: 1839, 2002.
 15. Menick, F. J. Nasal reconstruction: Forehead flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 113: 100e, 2004.
 16. Millard, D. R., Jr. Hemirhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* 40: 440, 1967.
 17. Kazanjian, V. H. Plastic repair of deformities about the lower part of the nose resulting from loss of tissue. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 42: 338, 1937.
 18. Burget, G. C. Aesthetic reconstruction of the nose. In S. J. Mathes (Ed.), *Plastic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. P. 573.
 19. Menick, F. J. The nose. In B. M. Achauer, E. Eriksson, B. Guyuron, J. J. Coleman, III, R. C. Russell, and C. A. Vander Kolk (Eds.), *Plastic Surgery: Indications, Operations, and Outcomes*. St. Louis: Mosby, 2000. P. 1465.
 20. Gillies, H., and Millard, D. R., Jr. *The Principles and Art of Plastic Surgery*. Boston: Little, Brown, 1957.
 21. Chait, L. A., Becker, H., and Cort, A. The versatile costal osteochondral graft in nasal reconstruction. *Br. J. Plast. Surg.* 33: 179, 1980.
 22. Daniel, R. K. Rhinoplasty and rib grafts: Evolving a flexible operative technique. *Plast. Reconstr. Surg.* 94: 597, 1994.
 23. Menick, F. J. Facial reconstruction with local and distant tissue: The interface of aesthetic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 102: 1424, 1998.
 24. Menick, F. J. Anatomic reconstruction of the nasal tip cartilages in secondary and reconstructive rhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* 104: 2187, 1999.
-

25. Gillies, H. A new free graft applied to the reconstruction of the nostril. *Br. J. Surg.* 30: 305, 1943.
 26. Millard, D. R., Jr. Reconstructive rhinoplasty for the lower half of a nose. *Plast. Reconstr. Surg.* 53: 133, 1974.
 27. McCarthy, J. G., Lorenc, Z. P., Cutting, C., et al. The median forehead flap: The blood supply. *Plast. Reconstr. Surg.* 76: 866, 1985.
 28. Burget, G. C., and Menick, F. J. Nasal reconstruction: Seeking a fourth dimension. *Plast. Reconstr. Surg.* 78: 145, 1986.
 29. Menick, F. J. Aesthetic refinements in use of forehead for nasal reconstruction: The paramedian forehead flap. *Clin. Plast. Surg.* 17: 607, 1990.
 30. Burget, G. Surgical restoration of the nose. *Current Therapy in Plastic and Reconstructive Surgery*. Philadelphia: Decker, 1989. P. 400.
 31. Burget, G. C. A 10-year experience in nasal reconstruction with the three-stage forehead flap (Discussion). *Plast. Reconstr. Surg.* 109: 1856, 2002.
 32. Menick, F. J. Presented at the 7th Annual Aesthetic Facial Reconstruction in Adults and Children Symposium, Tucson, Arizona, February of 2006.
 33. Burget, G. C., and Menick, F. J. The subunit principle in nasal reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 76: 239, 1985.
 34. Barton, F.E., Jr. Aesthetic aspects of nasal reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 15: 155, 1988.
 35. Meyer, R. Aesthetic aspects in reconstructive surgery of the nose. *Aesthetic Plast. Surg.* 12: 195, 1988.
 36. Warren, S. M., Longaker, M. T., and Zide, B. M. The subunit approach to nasal tip hemangiomas. *Plast. Reconstr. Surg.* 109: 25, 2002.
 37. Giugliano, C., Andrades, P. R., and Benitez, S. Nasal reconstruction with a forehead flap in children younger than 10 years of age. *Plast. Reconstr. Surg.* 114: 316, 2004.
 38. Singh, D. J., and Bartlett, S. P. Aesthetic considerations in nasal reconstruction and the role of modified nasal subunits. *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 639, 2003.
 39. Yotsuyanagi, T., Yamashita, K., Urushidate, S., et al. Nasal reconstruction based on aesthetic subunits in Orientals. *Plast. Reconstr. Surg.* 106: 36, 2000.
 40. Heckler, F., Jelks, G., Persing, J., et al. Facial defects after Mohs' surgery and trauma: Options for reconstruction. Presented at the 17th Annual Meeting of the Northeastern Society of Plastic Surgeons, Montreal, Canada, September 16, 2000.
 41. Rohrich, R. J., Griffin, J. R., Ansari, M., et al. Nasal reconstruction - beyond aesthetic subunits: A 15-year review of 1334 cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 114: 1405, 2004.
 42. Menick, F. J. Aesthetic considerations in nasal reconstruction and the role of modified nasal subunits (Discussion). *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 649, 2003.
 43. Parkhouse, N., and Evans, D. Reconstruction of the ala of the nose using a composite free flap from the pinna. *Br. J. Plast. Surg.* 38: 306, 1985.
 44. Shenaq, S. M., Dinh, T. A., and Spira, M. Nasal ala reconstruction with an ear helix free flap. *J. Reconstr. Microsurg.* 5: 63, 1989.
 45. Baudet, J., Rivet, D., Martin, D., et al. Prefabricated free flap transfers. Presented at the 3rd Annual Meeting of the American Society for Reconstructive Microsurgery, San Antonio, Texas, September 12-13, 1987.
 46. Costa, H., Cunha, C., Guimaraes, I., et al. Prefabricated flaps for the head and neck: A preliminary report. *Br. J. Plast. Surg.* 46: 223, 1993.
 47. Pribaz, J. J., and Fine, N. A. Prefabricated and prelaminated flaps for head and neck reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 28: 261, 2001.
-
-

48. Pribaz, J. J., and Guo, L. Flap prefabrication and prelamination in head and neck reconstruction. *Semin. Plast. Surg.* 17: 351, 2003.
 49. Pribaz, J. J., Weiss, D. D., Mulliken, J. B., et al. Prelaminated free flap reconstruction of complex central facial defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 104: 357, 1999.
 50. Carls, F. R., Jackson, I. T., Behl, A. K., et al. Prefabrication of mucosa-lined flaps: A preliminary study in the pig model. *Plast. Reconstr. Surg.* 101: 1022, 1998.
 51. Lauer, G., Schimming, R., Gellrich, N. C., et al. Prelaminating the fascial radial forearm flap by using tissue-engineered mucosa: Improvement of donor and recipient sites. *Plast. Reconstr. Surg.* 108: 1564, 2001.
 52. Rath, T., Millesi, W., Millesi-Schobel, G., et al. Mucosal prelaminated flaps for physiological reconstruction of intraoral defects after tumor resection. *Br. J. Plast. Surg.* 50: 303, 1997.
 53. Mohs, F. E. Chemosurgical treatment of external cancer: a microscopically controlled method of excision. *S.D.J. Med. Pharm.* 3: 161, 1950
 54. Jackson, I. Local Flaps in Head and Neck Reconstruction. St. Louis: Quality Medical, 2002.
 55. Reiger, R. A local flap for repair of the nasal tip. *Plast. Reconstr. Surg.* 40: 147, 1967
 56. Zitelli, J.A. The bilobed flap for nasal reconstruction. *Arch. Dermatol.* 125:957, 1989.
 57. Zook E. G., Van Beek, A. L., Russell, R. C., Moore, J. B. V-Y advancement flap for facial defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 65: 786, 1980.
 58. Pribaz, J. J., Chester, C. H., and Barrall, D. T. The extended V-Y flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 90: 275, 1992.
 59. Herbert, D. C., and Harrison, R. G. Nasolabial subcutaneous pedicle flaps. *Br. J. Plast. Surg.* 28: 85, 1975.
 60. Guo, L., Pribaz, J. R., Pribaz, J. J. Nasal Reconstruction with Local Flap: a Simple Algorithm for Management of Small Defects. *Plast. Reconstr. Surg.* 122: 130e, 2008.
 61. Pazzini, A. Breve storia della rinoplastica. *La chirurgia plastica anno I, n° 1.*
 62. Pazzini, A. *Storia della Medicina.* Soc. Ed. Milanese, 1947.
 63. Wales, J. *Gentleman's Magazine, Calcutta, 1794.*
 64. Celso, A. Cornelio "De Re Medica". Libro VII, Cap. II, Firenze, 1904. Traduzione di A. Del Fuongo. Ed. Sansoni.
 65. Benedetti, A. "Historia Corporis Humani", Libro IV, Cap. 39, Venetia 1533, pag. 492.
 66. Ranzano, P. "Annales Mundi", inedito. Conosciuto attraverso Vincenzo Auria in: "Sicilia inventrice". Palermo, 1704, Cap. VI.
 67. Barri, G. "De Antiquitate et situ Calabriae", Roma, 1571
 68. Galassi, A. La storia della rinoplastica dai Branca ai Vianeo e a G. Tagliacozzi. *Minerva Chirurgica, 1955, Anno X.*
 69. Solinas, O. I Branca. *La cultura Medica Moderna, n° 10, 1928.*
 70. Piazza Martini, V. Gustavo e Antonio Branca de Minutis da Catania e la chirurgia plastica in Sicilia. *Boll. Ist. Storia Ital. Arte Sanitaria, n° 2, 1929.*
 71. Webster, J. P. Gnudi, M. T. The life and time of Gaspare Tagliacozzi. U. Hoepli, Milano, Reichner, H. New York, 1950.
 72. Fazio, Bartolomeo. "De Viris Illustribus", pag. 38, 1795.
 73. Gouremelin, J. "Chirurgia Artis". Lib. I, pag. 73, Paris 1580.
-

NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE LABIALE

L.R. D'OTTAVI, A. LORETI, P. BEVILACQUA, F. TAURO, F. PADUANO,
M. TILLI, F.M GALATI, A. COSENZA

CENNI DI ANATOMIA

Le labbra sono due pieghe carnose che circondano l'apertura orale. Rappresentano un'unica unità anatomica funzionale, delimitata in alto dal piano passante per la columella e l'attacco posteriore della cute alare, lateralmente dai solchi nasolabiali, in basso dal solco mento-labiale.

Embriologicamente hanno diversa origine. Le parti molli e lo scheletro facciale si sviluppano complessivamente da tre bottoni embrionali: uno mediano e due laterali, chiamati archi mandibolari. Ciascuno dei due archi mandibolari si biforca per dare origine agli archi mascellari, superiore ed inferiore. I due archi mascellari inferiori si fondono sagittalmente formando la mandibola ed il labbro inferiore. I due archi mascellari superiori convergono l'uno verso l'altro unendosi lateralmente al bottone mediano, che nel frattempo è disceso e che delimiterà le fosse nasali, formando gli incisivi ed il terzo mediano del labbro superiore. Gli archi laterali formeranno l'osso malare e la restante parte del labbro superiore.¹

Le labbra sono costituite all'esterno da pelle ed internamente da mucosa; fra questi due strati sono compresi il muscolo orbicolare della bocca, i vasi ed i nervi labiali, il connettivo lasso e molte piccole ghiandole salivari labiali.

La cute che riveste esternamente le labbra è costituita da epidermide, con un epitelio di tipo pavimentoso stratificato cheratinizzato, e da derma.

La tonaca mucosa che riveste internamente le labbra è costituita da una lamina di epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato, marcatamente più spesso, e da una tonaca propria.

Tra cute e mucosa vi è nel labbro una regione di transizione rosea detta vermiglio, caratterizzata da lunghe papille che, riccamente vascolarizzate, si sollevano fin verso la superficie. L'aspetto roseo della cute del prolabio è dovuto al sangue che circola nelle papille ed alla trasparenza del rivestimento epiteliale.² La sua riparazione è critica, essendo facilmente evidenti difetti anche minuti³. A livello del bordo vermiglio, la mucosa è strettamente sovrapposta al muscolo orbicolare. In media, la distanza tra l'epitelio di rivestimento delle labbra ed il muscolo orbicolare della bocca è di soli 2 mm, a giustificare l'alta incidenza di coinvolgimento dei tessuti sottomucosi.

La linea di contatto fra le labbra chiuse (la *rima orale*) si trova all'altezza del margine libero degli incisivi superiori e forma, da entrambi i lati, la *commissura delle labbra*, che delimita l'*angolo della bocca*, il quale in genere è situato proprio davanti al primo premolare.

A metà del labbro superiore, sulla superficie esterna, decorre una doccia verticale, poco profonda, chiamata *filtro*, che in basso termina con una leggera sporgenza (il *tubercolo*), ed è delimitato sui due lati da un margine rilevato.

Sul piano mediano, la superficie interna di entrambe le labbra è collegata alla gengiva corrispondente da una piega della mucosa, il *frenulo labiale*; quello del labbro superiore è più sporgente.

Le ghiandole labiali si trovano tra mucosa e muscolo orbicolare della bocca, tutto intorno alla rima orale. Di dimensioni molto ridotte, hanno struttura simile a quella delle ghiandole salivari mucose e i loro dotti escretori sboccano nel vestibolo.

La forma dell'orifizio buccale e l'atteggiamento delle labbra sono regolati da un complesso dispositivo muscolare, che comprende elevatori e retrattori del labbro superiore (*elevatore comune del labbro superiore e dell'ala del naso, elevatore proprio del labbro superiore, grande e piccolo zigomatico, canino e risorio*), depressori e detrattori del labbro inferiore (*quadrato del labbro inferiore, triangolare e mentale*) e uno sfintere (*orbicolare della bocca e buccinatore*).

Molti di questi muscoli periorali originano o presentano inserzione nel mollo, una struttura fibrosa che si inserisce nello strato profondo della cute a livello della commissura.

Le fibre profonde dell'orbicolare sono orientate orizzontalmente ed i difetti labiali possono apparire più grandi del reale per la tendenza di queste fibre a dirigersi in senso centrifugo³.

Le labbra contengono numerose fibre nervose, sia motorie sia sensitive, che vanno preservate. La funzione sensitiva del labbro superiore è fornita dalla branca infraorbitale del nervo trigemino, mentre quella del labbro inferiore è fornita dalla branca mentoniera. Le branche buccali e mandibolari del nervo facciale forniscono l'innervazione motoria³.

Le arterie labiali, inferiore e superiore, sono rami facciali dell'arteria facciale, ramo a sua volta della carotide esterna.

L'arteria labiale inferiore nasce presso l'angolo della bocca, portandosi in alto e in avanti, penetra nel muscolo orbicolare e decorre presso il margine del labbro inferiore, tra muscolo e mucosa, anastomizzandosi con l'arteria del lato opposto e con il ramo mentale dell'arteria alveolare inferiore.

L'arteria labiale superiore decorre presso il margine del labbro superiore, compresa tra mucosa e muscolo orbicolare, e si anastomizza con l'arteria del lato opposto. Entrambe decorrono superficialmente al muscolo orbicolare e profondamente alla mucosa delle labbra.

Il drenaggio venoso è generalmente concomitante con il flusso arterioso.

Il labbro superiore drena per mezzo della vena oftalmica, strada per le infezioni intracraniche e la diffusione neoplastica.³

Il labbro superiore e la mucosa della superficie vestibolare inviano la loro linfa ai linfonodi sottomandibolari (livello 1b).

I linfatici del labbro inferiore si dividono in laterali e mediali: i primi seguono lo stesso decorso di quelli drenanti il labbro superiore, i secondi si dirigono al gruppo di linfonodi del livello la (sottomentonieri).^{1,4}

L'importanza delle labbra deriva dalla loro funzione. Quella specifica e primaria consiste nel garantire il passaggio di sostanze attraverso la cavità orale. Sorridere, baciare, fischiare, succhiare e articolare fonemi rappresentano altre funzioni con valore sociale e di interazione.

Dal punto di vista oncologico, secondo l'American Joint Committee on Cancer⁵, "il labbro è parte della cavità orale, comincia nel punto di giunzione tra il bordo vermiglio e la cute e include solo la superficie del vermiglio, ossia la porzione di labbro che giunge a contatto con il labbro opposto". Questa definizione esclude la mucosa interna del cavo orale e la cute della regione periorale.

Il tumore del labbro è quella neoplasia epiteliale che interessa il vermiglio. Il labbro può essere comunque coinvolto da neoplasie provenienti dalla mucosa buccale e/o dalla cute della regione periorale. In tali casi, in cui può essere difficoltoso stabilire il punto di partenza, questo viene stimato trovarsi nel centro geometrico della lesione⁶.

EPIDEMIOLOGIA ED ISTOPATOLOGIA

Numerosi sono i fattori di rischio responsabili dello sviluppo del tumore del labbro: l'esposizione solare ed il fumo sembrano essere i più significativi^{7,8}.

Le labbra possiedono caratteristiche strutturali e topografiche tali da renderle particolarmente suscettibili al danno carcinogenetico della luce solare. Lo spessore dell'epitelio delle labbra è sottile e ridotto a pochi strati di cellule, lo strato lucido è assente, l'epitelio non è corneificato per la scarsa ipercheratosi, le strutture annessiali mancano, i melanociti sono inattivi e presenti in minor numero.

La progressione tumorale si realizza attraverso esposizioni multiple intermittenziali e/o continue.

Le radiazioni solari ultraviolette contribuiscono direttamente allo sviluppo dei tumori cutanei inducendo un danno del DNA; gli UV agiscono anche indirettamente inducendo stress ossidativo che genera instabilità genomica. A livello delle labbra gli UV si comportano come carcinogeni completi, partecipando alle tre fasi di induzione, attraverso la formazione di fotoprodotto che attivano gli oncogeni o deprimono i geni soppressori tumorali; di promozione, attraverso la depressione immunitaria con conseguente proliferazione e disseminazione del clone neoplastico; di

progressione, attraverso esposizioni multiple intermittenti e/o continue. Altri fattori di rischio sono la scarsa igiene orale, l'irritazione cronica, la sifilide e l'immunosoppressione⁶.

Il tipo più comune di carcinoma del labbro è il carcinoma squamo cellulare (95% dei casi), che rappresenta all'incirca il 90% delle neoplasie orali^{9, 10}, anche se alcuni AA indicano nel carcinoma a cellule basali la neoplasia più comune del labbro superiore⁶. Carcinoma a cellule basali, melanoma, carcinoma delle ghiandole salivari ed una varietà di altre neoplasie inusuali, quali l'istiocitoma fibroso maligno, il leiomioma, il fibrosarcoma, il linfoma, l'angiosarcoma ed il rhabdomyosarcoma coinvolgono più raramente il labbro^{6, 11, 12}.

La leucoplachia è la precancerosi più frequente¹³.

Il carcinoma squamo cellulare nel 95% dei casi interessa il vermiglio del labbro inferiore (Fig. 1), a causa della maggior esposizione alle radiazioni UV dirette e cumulative¹⁴.



Fig 1: Carcinoma squamo cellulare del labbro inferiore. UOC ORL S. Filippo Neri.

La neoplasia colpisce prevalentemente i maschi di razza bianca, con un rapporto di 6:1 rispetto al genere femminile. Ciò è probabilmente legato alle abitudini di vita, in quanto le donne sono meno esposte ai fattori favorevoli, svolgono attività lavorative in ambienti coperti e fanno uso di cosmetici con fattore di protezione. L'incidenza aumenta con il progredire dell'età. Il carcinoma a cellule squamose è molto più aggressivo nei pazienti giovani: questi generalmente sono immunocompromessi, o presentano altre condizioni predisponenti come lo xeroderma pigmentoso^{15, 16, 17}

La stadiazione istopatologica del carcinoma delle labbra è ovviamente direttamente correlata alla prognosi.

La classificazione di Broders, attraverso le successive modifiche, stabilisce il grading istologico assegnando un "tumor grade" in base ai diversi gradi di maturazione citoplasmatica e nucleare, che va dal grado I (ben differenziato) al IV (scarsamente differenziato).

Più del 90% dei carcinomi delle labbra sono di grado I e II; i carcinomi con un alto "tumor grade", scarsamente differenziati, sono associati ad un alto tasso di recidive locali, di metastatizzazione linfonodale latero-cervicale e ad un tasso di sopravvivenza a cinque anni inferiore rispetto alle neoplasie con più basso "tumor grade".

Vengono poi considerati, in senso prognostico, altri parametri istopatologici, come il pattern di invasione nervosa, muscolare e vascolare.

Lo staging clinico suggerito dall'International Union Against Cancer (1997)¹⁸ utilizza il parametro dell'estensione:

- T1: tumore \leq 2 cm
- T2: tumore \geq 2 cm \leq 4 cm
- T3: tumore \geq 4 cm
- T4: tumore con invasione delle strutture adiacenti (corticale ossea, lingua, cute del collo).

DIAGNOSI E CLINICA

Numerosi pazienti arrivano all'osservazione dello Specialista dopo aver trattato per mesi una lesione crostosa facilmente sanguinante del labbro con terapia antibiotica. Nella maggior parte dei casi, la neoplasia si presenta inizialmente con una piccola area ispessita che si allarga lentamente e si accresce sotto forma di sporgenza esofitica, sanguinante al minimo trauma e spesso ricoperta da una piccola crosta siero-ematica.

Più raramente la lesione si presenta come forma ulcerata e/o verrucosa. Le lesioni ulcerative hanno un andamento più rapidamente infiltrante con un "tumor grade" più alto.

Sintomi che si manifestano successivamente sono il dolore, la scialorrea paracommissurale e la presenza di secrezioni purisimili da sovrainfezione piogenica.

Il comportamento clinico di queste lesioni è estremamente variabile. La maggior parte cresce lentamente, rimane localizzata e ha tendenza a diffondere lateralmente piuttosto che in profondità, raggiungendo dimensioni notevoli. Altre presentano una crescita rapida e l'invasione precoce dei tessuti molli e dell'osso ben oltre i confini delle labbra. In particolare, il coinvolgimento del nervo mentoniero è particolarmente insidioso, in quanto tipico di quelle neoplasie che coinvolgono la mandibola e si estendono nella cavità intracranica.

Statisticamente, le metastasi si manifestano più spesso nel gruppo dei

linfonodi sottomandibolari, e, in ordine decrescente di frequenza, dei sottomentonieri, della catena giugulare, e del gruppo intraparotideo^{6, 19, 20}. Il livello I dei linfonodi del collo è la prima stazione drenante del labbro inferiore. Bisogna sempre tener presente che colli clinicamente negativi possono nascondere foci metastatici intranodali, mentre linfonodi clinicamente palpabili non sono necessariamente maligni. Ciò è particolarmente vero per i linfonodi del I livello, poiché la maggior parte di questi ha un interessamento di tipo infiammatorio^{21, 6}.

I linfonodi preauricolari e intraparotidei sono coinvolti nelle lesioni del labbro superiore e della commissura^{22, 23}.

Nei tumori squamocellulari del labbro inferiore, l'incidenza riferita di metastasi regionali varia dallo 0% al 15% nei tumori T1 e tra l'11% ed il 35% nei T2²⁴.

Il riscontro di linfonodi positivi contemporaneo alla diagnosi iniziale si verifica in una percentuale di casi compresa tra il 2% e il 15%²⁵. Alcuni AA riportano un indice di metastatizzazione linfonodale pari al 35% nei tumori compresi tra 2 e 4 cm, e del 63% nei tumori di dimensioni superiori a 4 cm.^{23, 26}

I tumori della commissura presentano un'incidenza di metastasi linfonodali compresa tra 15% e 20%.^{6, 23}

Il coinvolgimento linfonodale cervicale successivo alla diagnosi si verifica nel 35-40% dei pazienti che si presentano inizialmente con un T2 primitivo con collo N0^{23, 24}.

Il miglior modo per sapere se i linfonodi presentano depositi metastatici è l'esame istopatologico dopo la rimozione chirurgica.⁵

Il I livello può essere completamente rimosso mediante lo stripping della fascia che avvolge i sottostanti muscoli, vasi e ghiandola sottomandibolare, preservando la loro funzione.²⁷

Non è necessario rimuovere la ghiandola poiché essa non contiene linfonodi.

McGregor²⁸ conclude che l'incidenza delle metastasi linfonodali si manifesta più frequentemente di quanto comunemente apprezzato e si associa ad un più alto indice di mortalità. Alcuni di questi pazienti presentano malattia del collo avanzata non operabile a dispetto di controlli soddisfacenti del carcinoma primitivo.

Eggert²⁹ riporta che il 90% dei pazienti nei quali il tumore è trattato solo localmente senza essere seguito dalla rimozione radicale dei linfonodi sopraioidei ha presentato metastasi secondarie. Suggestisce quindi che l'asportazione dei linfonodi sopraioidei debba essere inclusa nel trattamento primario del carcinoma del labbro inferiore con eccezione delle neoplasie che hanno dimensioni inferiori al centimetro.

Barrellier³⁰ ha rilevato una ridotta sopravvivenza nei pazienti con adenopatia valutata secondariamente. Suggestisce quindi che tutti i pazienti con T2 e T3 primitivi che non presentino controindicazioni dovrebbero essere sottoposti ad esplorazione cervicale.

Cruse e Radocha³¹ raccomandano la dissezione sovraioidea e possibilmente la dissezione radicale del collo per tutti gli N0 che si associano a T2 o T più avanzati.

L'ispezione e la palpazione bimanuale del labbro consentono di valutare il grado di infiltrazione della neoplasia e l'eventuale diffusione verso la regione alveolare, la regione pre-mascellare, il cavo orale o il naso, eventualità che mutano radicalmente la strategia chirurgica. L'esame bioptico incisionale fornirà informazioni sull'istotipo responsabile.

L'ecografia cervicale bilaterale va eseguita in tutti i pazienti^{23, 25}.

Tc e RM sono necessari solo in caso di neoplasie avanzate (invasione dei tessuti molli, della regione alveolare, della regione pre-mascellare, del pavimento, delle fosse nasali o del collo).

Per quanto attiene alla sopravvivenza a cinque anni, ricordiamo che il carcinoma del labbro superiore presenta un indice di sopravvivenza a cinque anni del 58%.

È ovvio che la presenza di linfonodi metastatici diminuisce notevolmente l'aspettativa di vita.

I pazienti con metastasi linfatiche regionali hanno una sopravvivenza a 5 anni compresa approssimativamente tra 30% e 70%.^{19, 32} Negli stadi III e IV la sopravvivenza è calcolata pari al 66,6% e al 49% rispettivamente³³.

Il carcinoma della commessura labiale, spesso coinvolto per estensione limitrofa (5% dei casi), presenta invece un comportamento più aggressivo, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni che oscilla tra il 34% e il 50%.

La diffusione per via ematica coinvolge polmoni ed ossa e si verifica nel 2-10% dei casi³⁴. L'invasione degli spazi perineurali si osserva nel 5% dei casi.

TRATTAMENTO

Le labbra svolgono un ruolo di notevole importanza sia sul piano funzionale, in quanto partecipano all'articolazione della parola, alla masticazione e alla fase orale della deglutizione, sia sul piano estetico e psicologico. Infatti, sono parte integrante dei lineamenti che compongono l'immagine della persona, partecipano alla mimica espressiva facciale e quindi rappresentano uno dei mezzi di relazione sociale ed emotivo-affettiva più determinanti.

La chirurgia permette una rapida gestione sia della patologia sia della riabilitazione del paziente, una completa valutazione del tumore mediante l'analisi istopatologica, e il controllo dei margini, ha un alto indice di guarigione, evita le complicanze immediate e tardive della radioterapia e permette risultati migliori, dal punto di vista sia cosmetico sia funzionale. La radioterapia è indicata nei casi in cui la chirurgia pone un rischio inaccettabile o nei casi giudicati inoperabili^{23, 25, 35}.

Nella chirurgia del tumore del labbro, la resezione in blocco completa del tumore con un minimo di 10 mm in aggiunta di tessuto normale su tutti i margini di resezione consente di avere un accettabile risultato oncologico²⁵.

Una volta eseguita l'asportazione della neoplasia, la ricostruzione delle labbra può essere affrontata seguendo quattro indirizzi chirurgici:

- slittamento di tessuti limitrofi alla perdita di sostanza;
- rotazione di lembi prelevati dal labbro opposto;
- impiego di lembi mobilizzati dalla guancia;
- impiego di lembi provenienti da altri distretti cervico-facciali e toracici.

Ai fini della impostazione del più corretto programma chirurgico, ricordiamo la cosiddetta "regola dei terzi", che suddivide le resezioni in tre categorie a seconda che la perdita di sostanza sia inferiore o uguale a 1/3, compresa tra 1/3 e 2/3 o maggiore di 2/3 (subtotale o totale).

Nel caso di perdite di sostanza fino a 2/3 le soluzioni ricostruttive proposte derivano dall'applicazione dei primi due indirizzi chirurgici esposti, mentre per le perdite di entità superiore si applicano gli ultimi due³⁶.

La ricostruzione deve essere programmata in base ad una precisa definizione topografica dei margini di resezione e alla considerazione che dei tre elementi che compongono le labbra (cute, mucosa e muscoli), quello più importante dal punto di vista statico e dinamico è la muscolatura, con la sua innervazione. Ricostruire il labbro rispettando e sfruttando l'integrità dell'unità neuro-motoria residua alla resezione permette quindi risultati migliori rispetto alle tecniche che colmano la perdita di sostanza trasferendo lembi funzionalmente inerti provenienti da altri distretti.

In tal senso risulta utile conservare non solo la funzione del muscolo orbicolare ma anche quella del modiolo, la struttura fibrosa posta nello strato profondo della cute a livello della commissura, sulla quale si inseriscono molti dei muscoli periorali.

Riparazione per prima intenzione. Difetti piccoli e superficiali, con dimensioni inferiori ai 2 cm, si possono chiudere per prima intenzione. Si possono impiegare tessuti vicini quando, generando il minor danno possibile nei siti donatori, la consistenza del tessuto ed il colore abbiano la migliore compatibilità.

Il vermiglio e la cute devono essere incisi in modo da permettere una chiusura libera da tensione. L'escissione è generalmente a forma di V, tuttavia può essere utilizzata una tecnica pentagonale o a W.

I difetti che interessano il solo vermiglio possono essere corretti con l'avanzamento della mucosa labiale, che viene distesa sulla sottostante muscolatura dell'orbicolare. La controindicazione all'intervento è determinata in questo caso nell'infiltrazione dell'orbicolare. In questo tipo di riparazione la dissezione è compresa tra il muscolo e la mucosa. Incisioni intraorali di scarico o a V-Y con avanzamento della mucosa possono essere utilizzate per diminuire le tensioni nella cicatrizzazione.

Yano³⁷ descrive la correzione di difetti poco profondi del labbro inferiore

con un lembo di avanzamento a V-Y seguito da un lembo di lingua per sostituire la superficie mucosa ed il vermiglio. Si tratta di un lembo muscolocutaneo, atto a permettere la conservazione dello sfintere orale.

Le possibili complicanze includono l'assottigliamento del labbro come risultato della retrazione cicatriziale, un eccessivo spessore del labbro per un esagerato avanzamento del lembo, una discordanza cromatica, la microstomia e l'ipomobilità^{3, 38}.

Tecnica del lembo locale. I difetti compresi tra un terzo e due terzi della lunghezza totale del labbro rappresentano il caso più complesso. Sono utilizzabili due tecniche principali: 1) Lembo cross-lip o transorale di Abbè e/o Estlander; 2) Lembo di rotazione di Karapandzic e/o Gillies.

Lembo di Abbè. Questo lembo, descritto in precedenza da Sabatani, e quindi da Abbè, è stato disegnato per correggere i difetti della regione mediana del labbro superiore, la cui exeresi non superi 1/3 del labbro stesso.

La ricostruzione avviene in due tempi, mediante un lembo peduncolato di labbro inferiore ruotato superiormente di 180°. Il lembo viene diviso dopo 2 o 3 settimane, quando la rivascolarizzazione è consolidata.

Il principale apporto ematico al lembo proviene dal ramo coronale dell'arteria labiale. Non ci sono ampie strutture venose associate a questo lembo, perciò il ritorno venoso è garantito da un adeguato reclutamento dei tessuti adiacenti. Il lembo è disegnato della medesima dimensione verticale del difetto, e approssimativamente pari alla metà della larghezza. Si crea una sutura multistrato, con attenzione allo strato muscolare e alla creazione di un bordo vermiglio. A causa della chiusura della bocca, il paziente viene sottoposto a una dieta morbida o liquida nel periodo di rivascolarizzazione.

Lembo di Estlander. Il lembo di Estlander è indicato nelle neoplasie laterali del labbro superiore e/o della commissura, con una perdita di sostanza inferiore ai 2/3 del labbro stesso, e controindicato nei tumori di dimensioni maggiori, in cui la microstomia residua sarebbe invalidante. Una variante di tale tecnica può essere applicata con le medesime indicazioni al labbro inferiore. Si tratta di un lembo cross-lip, che ha il suo punto di rotazione nella commisura. A differenza del precedente, questo viene disegnato per la ricostruzione in tempo unico. Similmente al precedente, è equivalente al difetto in altezza e pari alla metà della larghezza. Consta di un tempo demolitivo che comporta la resezione a V, a tutto spessore, della commissura labiale e della parte laterale del labbro superiore. La perdita di sostanza, che non deve superare i 2/3 del labbro, è ricostruita impiegando un lembo triangolare a base mediale, scolpito sul terzo esterno del labbro inferiore e ruotato in alto.

Ciò determina una riduzione proporzionata delle dimensioni di entrambe le labbra, migliorata dopo autonomizzazione del lembo e commissuroplastica^{36, 39}. La sutura meticolosa delle fibre muscolari che costituiscono l'orbicolare ed il riavvicinamento accurato dei bordi cute-vermiglio sono essenziali per ottenere risultati eccellenti.

Sia il lembo di Estlander sia quello di Abbè sono privi di innervazione. Il ripristino della sensibilità avviene generalmente con questo ordine: dolore, tatto, temperatura. Si può avere ipersensibilità del lembo, ma generalmente si risolve dopo il primo anno.

Lembo di Gillies a ventaglio. Il lembo di Gillies a ventaglio è una modifica delle due tecniche precedenti. Può essere impiegata sia nel labbro superiore sia in quello inferiore. L'intervento demolitivo consiste nell'exeresi quadrangolare a tutto spessore della parte centrale del labbro.

Se la lesione è localizzata sul labbro inferiore, con una perdita di sostanza compresa tra 1/3 e 2/3, la ricostruzione si effettua mediante l'impiego di due lembi rettangolari di scorrimento delle porzioni residue di labbro inferiore, mobilizzati mediante una plastica a zeta della guancia.

Quando la lesione si trova nella parte centrale del labbro superiore, con una perdita di sostanza inferiore a 1/3, si esegue una resezione a tutto spessore della neoplasia, e si pratica una plastica a zeta nella parte inferiore della branca laterale dell'incisione a V rovesciata che delinea il lembo. I due lembi di scorrimento a ventaglio sono prelevati sia dalle pieghe naso-labiali, sia da una piccola parte di labbro inferiore, arrotondando così la rima orale.^{36, 40}

Il vantaggio di questa tecnica consiste nell'impiego di una maggiore quantità di tessuto, con minore microstomia. Poiché l'orbicolare non è interamente disseccato e avanzato, ma piuttosto è trazionato con il peduncolo, la funzione e la sensibilità possono non ritornare completamente. Inoltre può residuare incompetenza orale³.

Lembo di Karapandzic. Il lembo di Karapandzic è una ricostruzione in un tempo unico indicata per i difetti centrali del labbro inferiore che comportino una perdita non superiore ai 2/3 del labbro stesso. Si tratta di un lembo di avanzamento-rotazione che mantiene la mobilità e la sensibilità di entrambe le labbra, poiché ricostruisce il labbro inferiore tramite incisioni radiali in regioni naso-geniene al di fuori del muscolo orbicolare.

Consiste nello scolpire uno o due lembi di avanzamento delle parti residue di labbro inferiore, mediante incisione cutanea curvilinea, parallela al bordo esterno del muscolo orbicolare, a circa 2,5 cm di distanza dalla linea cutaneo-mucosa (Fig. 2), e nella successiva mobilizzazione per dissezione smussa dei peduncoli neurovascolari, che vengono accuratamente conservati⁴¹ (Fig. 3, 4, 5, 6).

Il punto critico per il successo della procedura è la programmazione dell'incisione. Alcuni chirurghi raccomandano di individuare l'inizio dell'incisione nella plica nasolabiale⁴², ma è anche accettabile creare incisioni a partire dal difetto. La mucosa viene tagliata solo se è necessario correggere difetti intraorali. La larghezza del segmento di labbro che viene trasferito è pari alla dimensione verticale del difetto. È importante mantenere un consistente spessore del lembo. Il difetto di questa tecnica è la riduzione dell'apertura orale, che la controindica nelle ricostruzioni totali

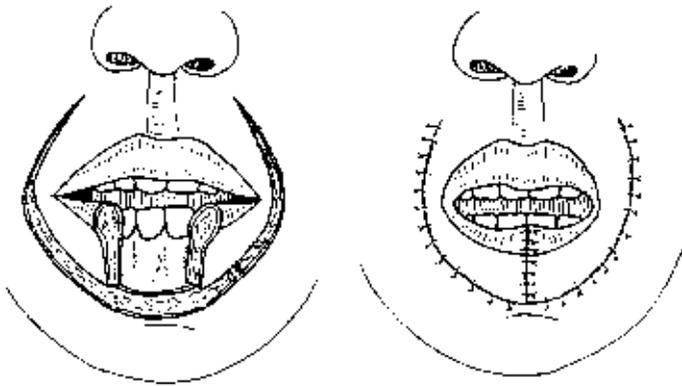


Fig. 2: Tecnica di Karapandzic



Fig. 3-4: Tecnica di Gillies Modif. Tumore labbro superiore sinistro e commissura labiale: exeresi del tumore e ricostruzione.



Fig. 5: Sutura.



Fig. 6: Controllo postoperatorio: presenza di microstomia.

o subtotali del labbro; il risultato finale, però, consiste nel mantenimento delle strutture anatomiche periorali con una buona funzionalità, sensibilità e motilità del labbro⁴¹.

Lembo nasogenieno. Basato sulle due branche perforanti terminali dell'arteria angolare, ramo dell'arteria facciale, il lembo nasogenieno provvede a rimpiazzare piccoli volumi tissutali. Il suo uso è indicato primariamente per difetti parziali delle regioni laterali di entrambe le labbra. Il difetto secondario viene chiuso con tessuto della guancia adiacente. Il lembo ha un peduncolo non del tutto assiale, quindi potrebbe essere necessario utilizzare l'arteria facciale come peduncolo in caso di dimensioni maggiori. Il piano di dissezione del lembo è al di sopra del muscolo orbicolare. Svantaggi evidenti sono costituiti dall'obliterazione e dall'alterazione della piega nasogeniena che può causare un danno estetico^{43,44} (Fig.7, 8)



Fig. 7: Lembo nasogenieno



Fig 8: Lembo nasogenieno

Lembo di lingua. È un lembo poco utilizzato. L'indicazione principale è la riparazione delle perdite di sostanza mucosa del labbro che superano i 2/3, oppure nei casi in cui, pur essendoci perdite di sostanza di minor entità, non vi siano le condizioni per preparare un lembo di slittamento. L'intervento è controindicato quando vi sia perdita di sostanza estesa alla muscolatura e non rappresenta la soluzione di prima scelta nelle ricostruzioni di limitata entità.³⁶

È preferibile utilizzare la superficie ventrale della lingua poichè si combina con il vermiglio meglio del dorso in colore e consistenza. Si preleva una quantità appropriata di lingua di dimensioni uguali al difetto. Il lembo viene ribaltato e suturato. Dopo almeno 14 giorni di autonomizzazione, il lembo può essere distaccato dalla regione linguale da cui è stato allestito e utilizzato completamente per ricostruire il difetto. Durante questi quattordici giorni il paziente deve far attenzione a non mordere il peduncolo. L'uso della lingua può essere recuperato mediante un mirato programma di riabilitazione. Gli svantaggi della tecnica sono i seguenti: sono richieste procedure chirurgiche multiple con un periodo prolungato di alterazione delle funzionalità orali e con il rischio di residuare deficit funzionali della lingua. Tuttavia, il lembo di lingua ha risultati favorevoli a causa del suo eccellente apporto vascolare, della sua mobilità e della vicinanza al sito del difetto⁴⁵.

Ricostruzione totale del labbro. Pazienti con difetti totali del labbro presentano interessanti sfide ricostruttive, spesso con risultati importanti in disabilità e disfunzione. Ampi difetti generalmente coinvolgono il labbro inferiore, in considerazione della sua importante preponderanza al carcinoma. Quando ci si imbatte in questi casi, si può effettuare una ricostruzione con lembo locale mediante la tecnica di Bernard-von Burrow-Webster. Se non c'è tessuto labiale residuo, si possono usare tecniche più complesse come il trasferimento di tessuto microvascolare libero.

Tecnica di Bernard-von Burrow-Webster. (Fig. 9, 10, 11, 12) Questa tecnica usa tessuto proveniente dalla guancia. Bisogna rimuovere il triangolo di Burrow sui margini inferiore e superiore del lembo per facilitare lo scorrimento. Una incisione orizzontale a tutto (Bernard) o a parziale spessore (Webster) viene generalmente eseguita ai lati della commissura. Si viene a creare così una deformità triangolare che permette un'adeguata mobilità degli elementi del labbro inferiore senza distorsione della guancia. Il segmento inferiore del lembo viene avanzato medialmente. Il vermiglio mancante può essere ricostruito con un lembo sia di mucosa buccale sia di lingua. Quando viene eseguito bilateralmente, può essere ricostruito un difetto totale.

In questa tecnica, la ricostruzione del labbro superiore è ottenuta mediante quattro triangoli di cute delle guance, e la ricostruzione del labbro inferiore mediante tre triangoli.

È un lembo eccellente perché non dipende dalla quantità residuale di tessuto labiale. A causa della ridotta dinamicità della ricostruzione, i pazienti presentano scialorrea.

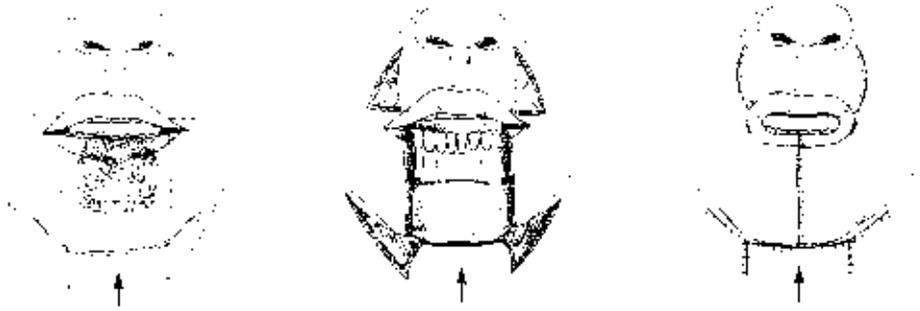


Fig. 9: Tecnica di Bernard: allestimento di quattro triangoli a tutto spessore ed avanzamento dei lembi



Fig. 10-11: Tecnica di Bernard: Tumore squamocellulare del labbro inferiore.



Fig 12: Tecnica di Bernard: Tumore squamocellulare del labbro inferiore.

Lembi combinati. La riparazione mediante la combinazione di lembi viene usata nel labbro inferiore. L'iniziale ricostruzione viene ottenuta estendendo il lembo di Karapandzic nella ricostruzione dello sfintere. Nonostante l'aspetto estetico venga compromesso, la funzionalità si potrà mantenere perfino se i lembi vengono estesi all'ala del naso. Usando due lembi di Abbè si può creare un grande spessore nel labbro superiore. La modifica di questa tecnica con lembi bilobati e di Karapandzic è stata descritta per correggere i difetti superiori all'80% del labbro inferiore³⁸.

Si possono usare unità estetiche, come le colonne del filtro, per nascondere le cicatrici e valorizzare il risultato estetico. In seguito, la plastica della commissura orale, può essere eseguita per aumentarne l'apertura. Comunque, questa tecnica crea un labbro più sottile sul bordo.

Lembo di avambraccio radiale rivascolarizzato. Infine, quando il labbro è completamente asportato, si rende necessaria una ricostruzione microvascolare. Il lembo libero più comunemente usato è quello di avambraccio radiale, che viene generalmente trasferito assieme al tendine del muscolo palmare lungo come supporto del labbro⁴⁶.

Questo lembo può essere trasferito come lembo sensitivo mediante neurorrafia del nervo cutaneo laterale antibrachiale con il nervo mentale o alveolare inferiore. Bisogna effettuare un'accurata pianificazione delle dimensioni del lembo prima dell'asportazione poiché i margini di resezione della guancia e del labbro si retraggono. L'isola cutanea del lembo è modellata in base alle dimensioni del difetto sia cutaneo sia mucoso, in considerazione del fatto che il lembo viene sospeso medialmente sul tendine del muscolo palmare lungo. Il tendine viene ancorato al modiollo o all'orbicolare, o a entrambi. È imperativo modulare la tensione del tendine del muscolo palmare lungo per permettere un'appropriata competenza orale. Il tendine può essere anche ancorato alla regione nasolabiale o al periostio malare; ma il collegamento del tendine al muscolo orbicolare permette una più dinamica funzionalità labiale. Questo lembo rappresenta un'opzione eccellente nelle perdite totali o quasi totali del labbro. Le potenziali complicanze di questa tecnica comprendono la cicatrizzazione ipertrofica, l'insoddisfacente risultato estetico, la perdita di sensibilità, la microstomia, la perdita della competenza orale e la perdita del naturale solco gengivobuccale, rendendo l'uso della protesi dentaria difficoltoso^{43, 47}.

Questo lembo può essere combinato con il muscolo temporale per la ricostruzione di difetti del labbro inferiore che includono la commissura orale⁴⁸.

Come lembi liberi alternativi possono essere utilizzati il lembo di muscolo gracile preparato utilizzando come tendine sospensorio la fascia lata oppure più raramente un lembo di cuoio capelluto temporale^{49,50,51,52}.

Lembi compositi

Gli obiettivi della chirurgia ricostruttiva delle labbra, in ordine di priorità, sono:

- assicurare la continenza salivare;
- consentire la tenuta dei cibi e dei liquidi durante la masticazione e la deglutizione;



Fig. 13 a



Fig. 13 b



Fig. 13 c



Fig. 13 d



Fig. 13 e



Fig. 13 f



Fig. 13 g

Fig. 13 Carcinoma squamo cellulare cute del labbro superiore e del vestibolo nasale: ricostruzione con lembi compositi.

- a) Exeresi del tumore
- b) Exeresi parziale dell'arcata dentaria superiore
- c) Innesto di costa
- d) Innesto di lembo libero di muscolo retto addominale
- e) Lembo nasogenieno e anastomosi
- f) Sutura
- g) Follow-up

- consentire una buona apertura buccale che permetta l'accesso alla cavità orale per l'alimentazione e per manovre strumentali (per esempio cure odontoiatriche);
- ripristinare un aspetto estetico soddisfacente restituendo un'accettabile simmetria ai lineamenti del volto;
- permettere un'articolazione comprensibile delle consonanti labiali e quindi della parola;
- permettere la protrusione delle labbra (succhiare, fischiare).

Spesso le tecniche ricostruttive riducono l'ampiezza dell'apertura buccale, mentre bisogna tener presente che la patologia colpisce prevalentemente gli anziani, per cui diviene prioritario consentire il passaggio della protesi dentaria.

La plastica della commissura orale può essere eseguita per aumentare l'apertura orale. Si può realizzare incidendo un triangolo di cute i cui apici sono ubicati nel sito della nuova commissura. Gli elementi residui del labbro inferiore e superiore vengono riavvicinati.

In alternativa, l'esistente commissura viene divisa in due lembi contenenti entrambi vermiglio e muscolo.

Altra problematica rilevante è la necessità di garantire la contenzione dei cibi. Per mantenere la competenza tra labbro superiore ed inferiore è necessario tener conto dell'altezza del labbro ricostruito. I lembi spesso sono privi di sensibilità ed il fornice labio-gengivale è ridotto o inesistente.



Fig. 13: Commissuroplastica

In tal caso risulta particolarmente difficile la contenzione dei cibi liquidi. Il neolabbro deve quindi essere mobile, sensibile e continente. In particolare per il labbro inferiore, è necessario che i lembi siano allestiti superiormente rispetto alla commissura, per evitare che a causa della graduale tendenza alla retrazione, il labbro divenga a poco a poco incontinente. Nel caso del labbro superiore, il lembo, anche se statico, inanimato e privo di sensibilità, per gravità agisce come una tenda ed esplica la sua funzione di contenzione di cibi.

Il neolabbro, per conservare un aspetto estetico accettabile, deve riprodurre il più possibile sia l'anatomia sia la mimica del labbro normale. È quindi essenziale ripristinare la continuità dei tessuti asportati mediante un'accurata sutura dei piani mucoso e cutaneo, ma soprattutto ristabilire l'integrità del cingolo del muscolo orbicolare. Il vermiglio può essere ricostruito a spese della faccia interna del labbro superiore o della lingua⁵³.

Per ottenere l'aspetto naturale ed estetico delle labbra bisogna prendere in considerazione le subunità estetiche ed anatomiche del labbro e della regione periorale. I margini delle sub unità estetiche (la plica nasogeniena, il solco mentoniero, le creste del filtro) devono essere preservate ed usate nel camufflage delle cicatrici.

È necessario che queste unità vengano disegnate prima dell'iniezione di anestetico locale. Quando una sostanziale porzione di queste unità estetiche è compromessa, la sostituzione dell'intera sub unità è la migliore alternativa. Inoltre, le cicatrici verticali sono da preferire a causa della direzione radiale delle linee di tensione e perché prevengono cicatrici retraenti del labbro⁴⁰.

CURE E COMPLICANZE POSTOPERATORIE

Nel decorso postoperatorio si rendono necessarie cure appropriate. Oltre alla profilassi antibiotica parenterale postoperatoria per almeno 6 giorni, è utile la gestione dell'incontinenza salivare mediante frequenti aspirazioni della saliva accumulatasi nel vestibolo orale. Molto importanti sono inoltre l'igiene e la disinfezione orale post-operatoria, associate all'alimentazione parenterale e alla successiva dieta semiliquida.

Le complicanze della chirurgia del labbro possono essere distinte in immediate e tardive, che sono collegate per lo più alla perdita estetica e funzionale.

Quelle immediate consistono nell'emorragia e/o ematoma per insufficiente emostasi del piano sottomucoso, nella deiscenza parziale delle suture mucose e cutanee, nell'infezione delle ferite per una scarsa igiene orale o per la sovrainfezione microbica, e nella necrosi dei lembi ricostruttivi, dovuta o al mancato rispetto dell'integrità anatomica dei rispettivi peduncoli vascolari o allo spasmo vascolare persistente.

La vera complicanza tardiva è la retrazione cicatriziale, che può comportare problematiche quali l'incontinenza della rima orale, la microstomia, l'inerzia funzionale del neolabbro o l'insufficiente risultato estetico. Tale complicanza è generalmente legata all'eccessiva tensione delle suture o, più raramente, all'impiego di una tecnica di sutura impropria. La microstomia deriva dal reclutamento inadeguato di tessuto e ciò complica la vita ai pazienti nel mangiare, nel portare la protesi dentaria e nell'avere un aspetto normale. La plastica della commissura può essere eseguita per correggere problemi come la microstomia o per arrotondare la commissura.

Dopo l'intervento, è importante monitorare funzione, mobilità e aspetto estetico. I risultati possono essere documentati mediante foto e attraverso l'uso di immagini dinamiche del paziente con le labbra in apertura e in chiusura, a riposo e in funzione. Il linguaggio può essere rieducato. Il follow-up chirurgico a lungo termine è indispensabile.

Bibliografia

1. Yilmaz S., Ercocen A.R.: Is elective neck dissection in T1-2, N0 patients with lower lip cancer necessary? *Ann. Plast. Surg.* 2009 Apr; 62 (4): 381-3.
 2. G. Goglia. *Citologia ed Istologia*, XXIII, 663, Piccin Ed. 1988.
 3. Anvar, B. A., Evans B. C. D., Evans G. R. D., *Lip Reconstruction, Plastic and Reconstructive Surgery*, September 15, 57e-64e, 2007.
 4. *Gray's Anatomy*. Zanichelli ed. 1988.
 5. American Joint Committee on Cancer: Lip and oral cavity. In Beahrs O.H., Henson D.E., Hutter R.V.P.: *Manual for Staging of Cancer*, ed. 3 Philadelphia, J.B. Lincott, 1988, pp 27-32.
 6. Zitsch R.P. Carcinoma of the lip. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 26, v. 2, pp. 265, 1993.
 7. Chen J, Katz RV, Krutchkoff D. et al. Lip cancer: Incidence trends in Connecticut, 1935-1985. *Cancer* 1992; 70 (8): 2025-2030.
 8. Lindqvist C, Teppo L. Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer. *Br J Cancer* 1978; 37: 983-989.
 9. Vukadinovic M, Jezdic Z., Petrovic M., Medenica L.M., Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. *J Oral Maxillofac Surg. Apr*; 65 (4): 675-9, 2007.
 10. Awde JD, Kogon SL, Morin RJ: Lip Cancer: a review. *J Can Dent Assoc.* 1996 Aug; 62(8): 634-6.
 11. Bailey BM. A rare malignant connective tumor arising in the upper lip. *Br J Oral Surg* 1983; 21: 129-135.
 12. Piatelli A. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the upper lip in an adult patient. *Acta Stomatol Belg* 1991; 88: 57-64.
 13. Slama B. L. Carcinoma of the lips. *Presse Med* 2008 Oct; 37 (10): 1490-6.
 14. Dediol E., Luksic I., Virag M. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip. *Presse Med.* 2008 Oct; 37 (10): 1490-6. Epub 2008 Sep 6.
 15. Berger HM, Goldman R, Gonick HC, et al. Epidermoid carcinoma of the lip after renal transplantation: report of two cases. *Arch Inter Med* 1971; 128: 609-612.
 16. Shpitzer T, Stern Y, Segal K, et al. Carcinoma of the lip: Observations on its frequency in females. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 640-642.
 17. Boddie AW, Fischer EP, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the lower lip in patients under 40 years of age. *South Med J* 1977; 70: 711-712.
 18. International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Fifth Edition, 1997.
 19. Jorgensen K, Elbrond O, Andersen AP. Carcinoma of the lip. A series of 869 cases. *Acta Radiologica Ther Phys Biol* 1973; 12: 177-190.
 20. Sack JG, Ford CN. Metastatic squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 282-285.
 21. Marshall K.A., Edgerton M.T. Indication for neck dissection in carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1977; 133:216-7.
 22. Renner GJ, Zitsch RP. Cancer of the lip. In: Myers EN, Suen JY, eds. *Cancer of the Head Neck*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 294-320.
 23. Teichgraeber JF, Larson DL. Some oncologic considerations in the treatment of lip cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 589-592.
-

24. de Visscher JGAM, van den Elsaker K, Grond AJK, van der Wal JE, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors. A retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 814-20.
 25. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, Gundogan H, Guner U, Gurler T, Akin Y. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. *Annals of Plastic Surgery*, vol. 50, n. 1, January 2003.
 26. Zitsch RP, Park CW, Renner GJ. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol head Neck Surg* 1995; 113: 589-596.
 27. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; 90: 19-27.
 28. McGregor GI, Davis NL, hay JH. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. *Am J Surg* 1992: 163: 469-71.
 29. Eggert JH, Dumbach J., Steinhauser EW. Operative therapy der ragonaren lymphknoten bei unterlippenkarzinomen. *Hautarzt* 1986; 37: 444-9.
 30. Barrellier P, Kaluzinski E, Luis Y. Carcinome epidermoide de la levre. Apport de la chirurgie. A propos de 429 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale* 1991; 92: 384-9.
 31. Cruse CW, Radocha RF. Squamous cell carcinoma of the lip. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 787-91.
 32. Medina JE, Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: rationale, indications and surgical technique. *Head Neck Surg* 1989; 11: 111-122.
 33. Molnar L, Ronay P, Tapolesanji L. Carcinoma of the lip. *Oncology* 1974; 29: 101-121.
 34. Jackson IT. Intraoral tumors and cervical lymphadenectomy. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, eds. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 439-452.
 35. Guney E., Yigitbasi O. G. Functional surgical approach to the level I for staging early carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131; 503-8.
 36. Ducci M., Palma O., Radici M., Fardella P. Il Labbro. In "E. de Campora, F. Marzetti: La chirurgia oncologica della testa e del collo. Vol. I, 71, Pacini Editore, 1996.
 37. Yano K., Hosokawa K., Kubo T. Combined tongue flap and V-Y advancement flap for lower lip defects. *Br. J. Plast. Surg.* 58: 258, 2005.
 38. Bocchi A., Baccarani A., Bianco G., Castagnetti F., Papadia F. Double V-Y advancement flap in the management of lower li preconstruction. *Ann. Plst. Surg.* 51: 205, 2003.
 39. Kroll S. (Ed.) Lip reconstruction. In *Reconstructive Plastic Surgery for Cancer*. St. Luis, Mo.: Mosby Year Book, 201-209, 1996.
 40. McCarn K. E., Park S.S. Lip reconstruction. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 13:301, 2005.
 41. Ducci M., Bozza F., Marzetti A., Pompei S., Caravelli G. Ricostruzione subtotale e totale del labbro inferiore. In: "I lembi ricostruttivi in chirurgia oncologica della testa e del collo", XVIII Convegno Nazionale di aggiornamento A.O.O.I., 193, 1994.
 42. Ong W. C., Lim J., Lim T. C. A modification of the bilobed and Karapandzic flap used for reconstruction of the lower lip. *Plast. Reconstr. Surg.* 115: 2154, 2005.
 43. Kronic A.L., Weitzul S., Taylor R.S. Advanced reconstructive techniques for the lip and perioral area. *Dermatol. Clin.* 23: 43, 2005.
 44. Dupin C., Metzinger S., Rizzuto R. Lip reconstruction after ablation for skin malignancies. *Clin. Plast. Surg.* 31: 69, 2004.
 45. Hitoshi O., Koichi M., Yoshiyuki T., Hiroto I., Hideaki S., Mikio K. A case of lower lip
-
-

- defect reconstructed with buccal mucosa and a tongue flap. *J. Craniofac. Surg.* 15: 614, 2004.
46. Sadove R. C., Luce E. A., McGrath P.C. Reconstruction of the lower lip and chin with the composite radial forearm-palmaris longus free flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 88: 209, 1991.
 47. Eguchi T., Nakatsuka T., Mori Y., Tarato T. Total reconstruction of the upper lip after resection of a malignant melanoma. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 39:45, 2005.
 48. Jeng S.F., Kuo Y.R., Wei F.C., Su C.Y., Chien C.Y. Reconstruction of concomitant lip and cheek through-and-through defects with combined free flap and an advancement flap from the remaining lip. *Plast. Reconstr. Surg.* 113:491, 2004.
 49. Jeng S.F., Kuo Y.R., Wei F.C., Su C.Y., Chien C.Y. Total lower lip reconstruction with a composite radial forearm-palmaris longus tendon flap: A clinical series. *Plast. Reconstr. Surg.* 113:19, 2004.
 50. Jeng S.F., Kuo Y.R., Wei F.C., Su C.Y., Chien C.Y. Reconstruction of extensive composite mandibular defects with large lip involvement by using double free flaps and fascia lata grafts for oral sphincters. *Plas. Reconstr. Surg.* 115: 1830, 2005.
 51. Lengele B.G., Testelin S., Bayert B., Devauchelle B. Total lower lip functional reconstruction with a prefabricated gracilis muscle free flap. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 33:396, 2004.
 52. Chang K. P., Lai C.S., Tsai C.C., Lin T.M., Lin S.D. Total upper lip reconstruction with a free temporal scalp flap: Long-term follow-up. *Head Neck* 25: 602, 2003.
 53. Mazzola R. La ricostruzione del labbro dopo exeresi per processo neoplastico. In: "I lembi ricostruttivi in chirurgia oncologica della testa e del collo", XVIII Convegno Nazionale di aggiornamento A.O.O.I., 207, 1994.
-
-

NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE ORBITO-PALPEBRALE

F.A. GOVONI, E. MIGLIANO, A. NISII, R. PISTILLI, V.A. MARCELLI,
V. DEL DEO, S. BUCHER

1. ELEMENTI DI EPIDEMIOLOGIA CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

Dalla presente trattazione esulano tutti i tumori di derivazione dalle strutture endo-orbitarie ed in particolar modo dal bulbo oculare, dalla ghiandola lacrimale, dalla congiuntiva e dalle strutture ossee o sinusali del complesso fronto-orbita-maxillo-malare. Sono esclusi dalla trattazione inoltre i melanomi, perché meritano un approccio diagnostico e terapeutico oncologico-chirurgico particolare.

La classificazione sistematica dei tumori cutanei della regione orbito-palpebrale distingue tra neoplasie cutanee benigne (congenite ed acquisite) e neoplasie maligne. In ordine decrescente di frequenza ricordiamo:

a. Neoplasie cutanee benigne congenite:

emangioma congenito o che si sviluppa di solito nel primo anno di età, regredisce spontaneamente. Quando si verifica un rapido accrescimento che interferisce con la funzione palpebrale o quando si complica con un'emorragia è indicato il trattamento chirurgico o il trattamento di fotocoagulazione laser;

neurofibroma tumore congenito di origine genetica, a crescita lenta, monolaterale, associato a macchie color caffè-latte, deficit di sviluppo delle ossa orbitarie e temporali, tumori delle guaine dei nervi cranici e spinali che causano un ispessimento importante della cute palpebrale. Vi si associa frequentemente una ptosi parziale della palpebra superiore. Il trattamento chirurgico prevede una restituzione del volume e correzione della ptosi per un corretto movimento della palpebra;

cisti dermoide, detta anche cisti del terzo laterale del sopracciglio discretamente frequente, si manifesta entro il primo anno di vita del bambino come lesione liscia e dura, elastica con cute sovrastante elastica e non aderente, al di sotto del muscolo e del periostio indovata nella superficie dell'osso sottostante dove crea un avvallamento;

teratoma, molto più raro delle precedenti e di struttura istologica più complessa in quanto può contenere anche tessuti diversi come denti e capelli. Può trasformarsi in neoplasia maligna e quindi necessita di un'asportazione più radicale.

b. Neoplasie cutanee benigne acquisite:

xantomi e xantelasmi, sono i più frequenti, neoformazioni spesso multiple, prevalenti nelle donne anziane, di colorito giallastro, asintomatici, leggermente rilevati. Si associano nel 35% dei casi ad iperlipemia e ipercolesterolemia ed infatti sono composti di cellule schiumose contenenti lipidi. Si asportano prevalentemente per motivi estetici;

tricoepiteliomi sono meno frequenti e caratterizzati istologicamente da follicoli piliferi immaturi. Si presentano come neoformazioni piccole, rilevate e traslucide;

siringomi o adenomi a cellule chiare si sviluppano dalle ghiandole sudoripare. Sono poco frequenti, piccoli, di forma rotondeggiante, di colorito rosso-giallognolo. Rarissimamente possono trasformarsi in maligni e dare metastasi a distanza;

granulomi piogenici sono abbastanza frequenti, di colorito rosso-marrone, superficie liscia, a rapida crescita e facilmente sanguinanti, con tendenza alla recidiva dopo l'asportazione;

cheratosi follicolare invertita è invece spesso confusa con un epitelio- ma, pruriginosa e di aspetto nodulare, istologicamente costituita da cellule squamose disposte in nidi con cheratina al centro.

cheratosi seborroiche molto frequenti e a lenta crescita, ma pruriginose e antiestetiche.

c. Neoplasie maligne:

la maggior parte dei tumori palpebrali sono di origine epiteliale. L'incidenza oscilla tra i 2,5 e il 16,8% dei tumori cutanei. Non esistono differenze significative tra i due sessi, sono più frequenti nella sesta decade di vita. Le aree più interessate sono il canto mediale e la palpebra inferiore. L'eziologia non è nota. Istologicamente si tratta quasi esclusivamente di carcinomi basocellulari e di carcinomi spinocellulari con un rapporto di 5 a 1 in alcune casistiche e di 40 a 1 in altre.

Il **carcinoma basocellulare** può essere nodulare, con teleangectasie sulla superficie, a volte ulcerato, con margini di perle cornee. Ne esistono varianti pigmentate, di difficile diagnosi differenziale con il melanoma

e la cheratosi seborroica, varianti cistiche e forme multicentriche di tipo piano-cicatrizziali, a margini indistinti e di difficile identificazione in sede di trattamento chirurgico. Il carcinoma basocellulare può recidivare nel 5% dei casi con tendenza non alla metastatizzazione ma alla invasività locale. Quando invade la lamina tarsale e la congiuntiva può provocare l'infiltrazione intraorbitaria attraverso i linfatici e i vasi sanguigni della congiuntiva bulbare. Quando la lesione è sul canto mediale può coinvolgere il dotto lacrimale e penetrare oltre che nella lamina tarsale, nel naso e nel seno mascellare ed etmoidale.

Il **carcinoma spinocellulare** è molto più pericoloso del carcinoma basocellulare per la possibilità di dare metastasi ai linfonodi loco-regionali, sebbene molto più raro e molto più aggressivo dato il rapido accrescimento e la facile tendenza all'infiltrazione delle strutture vicine. Si presenta come un nodulo rilevato e ulcerato, a margini indistinti e spesso poco mobile sul piano profondo.

Gli **adenocarcinomi** e i carcinomi sebacei originatisi dalle ghiandole di Meibomio sono noduli ulcerati vicini al margine palpebrale, rari (meno dell'1% dei tumori palpebrali maligni) più comuni nella palpebra superiore possono metastatizzare nel 17% dei casi.

Il **cheratoacantoma** è un tumore spinocellulare in situ. A rapida crescita, si presenta come un nodulo rilevato con un cratere centrale di cheratina delimitato istologicamente da epitelio nel cratere, esteso nel derma con infiltrato infiammatorio alla base. Possono causare prurito e dolore locale. Il trattamento è chirurgico e la recidiva è rara.



Fig X1: neoformazioni orbitopalpebrali: 1a-b) tipico cheratoacantoma visto di profilo e nel particolare in visione frontale, 2) cisti sebacea, 3) esteso basalioma ulcerato parotidogomatico.

2. CENNI DI ANATOMIA CHIRURGICA

Considerando la complessità anatomica-funzionale della regione orbito-palpebrale risulta utile classificare le neoplasie cutanee sulla base della loro sede di insorgenza, in accordo con la moderna suddivisione anatomica in **subunità estetico-funzionali**.

Si distinguono in tal modo tumori:

- a) tarsali superiori (zona 1a)
- b) sopratarsali (zona 1b)
- c) tarsali inferiori (zona 2a)
- d) subtarsali o sottopalpebrali propri (zona 2b)
- e) commisurali interni o del canto interno o della caruncola nasolacrimale (zona 3)
- f) commisurali esterni o del canto esterno (zona 4)
- g) del sopracciglio (zona 5)
- h) sottorbitari o nasogenieni o sottopalpebrali in senso lato (zona 6)

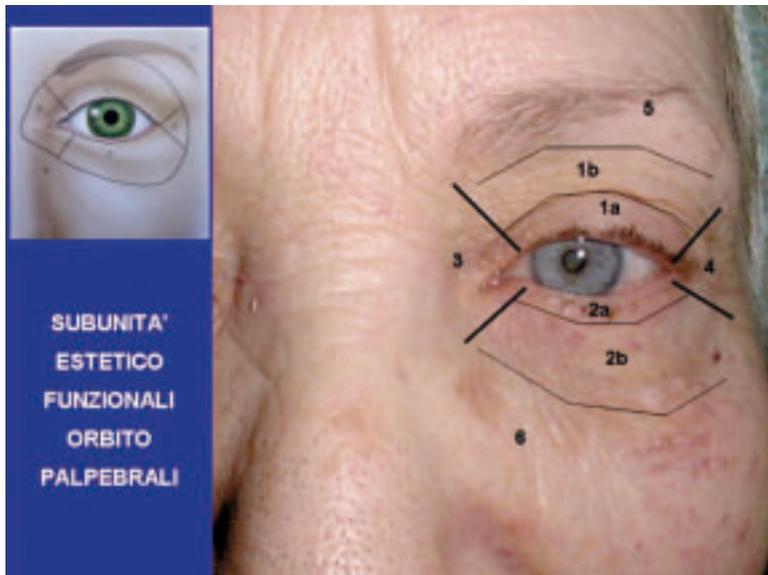


Fig. X2: divisione della regione orbitopalpebrale in subunità estetico-funzionali

In tal modo la regione orbitopalpebrale risulta divisa in sei zone e 2 subzone per un totale di 8 unità estetico-funzionali (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6) (Fig. X2) che presentano particolarità anatomiche ben distinte nonché problematiche di exeresi chirurgica e di chirurgia ricostruttiva peculiari.

Zona 1a, 2a – palpebrale-tarsale (Fig. X3)

La struttura tarsale, ispessimento fibroso del bordo palpebrale, garantisce la corretta funzionalità palpebrale nel meccanismo di detersione della su-

perficie corneale garantendo la formazione di un film lacrimale omogeneo ed un suo costante ricambio. La struttura tarsale superiore è più ampia, maggiormente mobile e pesante ed è sostenuta dal tendine del muscolo elevatore della palpebra superiore. Entrambe le strutture tarsali sono in rapporto con i fasci del muscolo orbicolare e sono tese medialmente e lateralmente dai legamenti cantali di ancoraggio osseo in modo tale da garantire una corretta occlusione dei bordi palpebrali secondaria alla contrazione dell'orbicolare.

L'exeresi di una neoplasia cutanea della Zona tarsale deve garantire la ricongiunzione o la ricostruzione della struttura tarsale della palpebra in modo tale da non compromettere la funzione protettiva palpebrale sull'occhio (incompetenza palpebrale o lagoftalmo) e da non alterare la funzionalità del film lacrimale (congiuntivite cronica e/o epifora).

Anatomicamente nella sezione trasversale della palpebra in regione tarsale distinguiamo 5 strati cutaneo esterno, sottocutaneo, tarsale propriamente detto, subcongiuntivale e congiuntivale. Nello strato sottocutaneo e nella porzione più superficiale di quello tarsale si trovano gli annessi cutanei ghiandole e ciglia, i fasci tarsali del muscolo orbicolare (fascio pretarsale e fascio marginale o muscolo di Riolo subciliare) l'arteria e la vena del bordo palpebrale. Nella palpebra superiore sulla superficie esterna del tarso si sfocchia anche l'aponeurosi del muscolo elevatore della palpebra. La zona risulta divisa dalla zona b detta anche della palpebra presettale dalle pieghe palpebrali superiore ed inferiore (quest'ultima è ben marcata solo nel terzo mediale)

Zona 1b, 2b – palpebrale sopra- o sotto-tarsale (Fig. X4)

La zona palpebrale che si trova sopra il tarso superiore e sotto il tarso inferiore prende il nome anche di palpebra presettale in quanto giace su un ispessimento fibroso denominato "septum orbitalis" che estendendosi dal bordo tarsale fino al margine osseo orbitario separa e contiene il tessuto lasso e l'adipe endo-orbitario dalle strutture palpebrali. Attraverso delle zone di minore consistenza del septum orbitalis l'adipe orbitario può erniarsi sotto il muscolo orbicolare causando le antiestetiche borse palpebrali. La zona presettale superiore è delimitata in alto dalla zona sopraccigliare, mentre quella inferiore dalla presenza di due solchi cutanei il mediale detto anche nasale interno ed il laterale o solco malare esterno che insieme delimitano il bordo orbitario inferiore costituendo il solco sottoorbitario o solco palpebrogenieno di Charpy espressione dell'inserzione sul margine orbitario del septum orbitalis. La zona presettale della palpebra superiore ed inferiore è costituita da quattro strati: cute, sottocute, fascio presettale del muscolo orbicolare, e dal tessuto lasso presettale in cui decorrono vasi e nervi. La cute ed il muscolo della regione sopratarsale son abbondanti e consentono la riparazione di ampi difetti senza influire significativamente, specie nel paziente anziano con blefarocalasia, con la dinamica occlusale palpebrale. La cute della regione subtarsale invece è molto meno ridon-

dante e la retrazione cicatriziale post-chirurgica determina molto spesso un lagoftalmo evidente o addirittura l'ectropion.

Zona 3 – palpebrale cantale interna o nasolacrimale

È la zona palpebrale più complessa dal punto di vista strutturale per la presenza dei canalicoli lacrimali, del sacco lacrimale e del legamento cantale interno. Il sistema in sinergia con il muscolo orbicolare realizza un meccanismo fisiologico di pompa lacrimale che consente di aspirare il liquido lacrimale in eccesso per scaricarlo nella cavità nasale. Dal punto di vista oncologico la presenza delle vie lacrimali permette alle neoplasie maligne epiteliali, in particolare al carcinoma basocellulare, di raggiungere per via canalicolare la cavità nasale, con scarsi segni clinici e radiografici, rendendo necessaria una demolizione ampia con asportazione del sacco e dotto nasolacrimale osteomucoso per consentire una escissione radicale della lesione cutanea. La regione è caratterizzata da un piccolo lago congiuntivale mediale detto caruncola lacrimale che precede la commissura vera e propria e che rappresenta il serbatoio di raccolta dell'eccesso di film lacrimale, lateralmente al quale si trovano gli orifizi dei canalicoli lacrimali o punti lacrimali del bordo corneale delle palpebre e dal legamento cantale interno, robusto ispessimento tendineo che prosegue medialmente fino ad inserirsi sulla cresta lacrimale anteriore, al davanti del sacco lacrimale. Anche il legamento cantale mediale presenta una banda tendinea posteriore più sottile che si inserisce sulla cresta lacrimale posteriore dietro al sacco lacrimale. La benderella posteriore del legamento cantale mediale non sembra implicata tanto nell'ancoraggio della commissura palpebrale all'osso lacrimale quanto nella funzione di pompa peristaltica del sacco lacrimale durante l'ammiccamento. La chiusura palpebrale accorcia e spreme i canalicoli lacrimali e contemporaneamente rilascia il sacco lacrimale che esercita così una vera e propria aspirazione.

Zona 4 – palpebrale cantale esterna

Questa zona è caratterizzata dal legamento cantale o tendine palpebrale esterno. Tale legamento è il punto fondamentale di ancoraggio del sistema palpebrale oltre che il rafe laterale di ancoraggio dei fasci del muscolo orbicolare superiore con quelli dell'inferiore. Si estende dalla commissura palpebrale esterna alla sutura frontomolare. Visto sul piano assiale il legamento si divide in due benderelle una superficiale più sottile che si inserisce sul periostio del bordo orbitario ed una profonda più robusta che si ancora al tubercolo di Whitnal (1 cm al disotto ed all'interno della sutura frontomolare). La parte più profonda è anche quella più importante ai fini del mantenimento in situ della commissura palpebrale durante la contrazione dell'orbicolare, facendo da stop interno all'esternalizzazione e medializzazione della commissura stessa. In questa zona cutanea si riconoscono quindi tre strati: cute, sottocute e legamento palpebrale esterno che aderiscono al periostio del bordo orbitario. In questa zona si realizzano le

anastomosi vascolari tra vene ed arterie palpebrali (due arcate palpebrali: una marginale e una periferica) che mettono in comunicazione il sistema arterioso carotideo esterno afferente con i rami dell'arteria temporale superficiale, dell'arteria infraorbitaria e dell'arteria zigomatica con il sistema arterioso carotideo interno afferente con i rami dell'arteria dell'oftalmica, dell'arteria sovratrocleare e dell'arteria angolare del naso.

Zona 5 – regione sopraccigliare

La regione sopraccigliare è caratterizzata da una cute spessa e ricca di follicoli piliferi (ciglia) che sovrasta una struttura muscolare (muscolo corrugatore del sopracciglio) che contrae stretti rapporti con la muscolatura orbicolare delle palpebre e con i muscoli frontali e nasali. La muscolatura frontonasale e sopraccigliare partecipano alla dinamica delle palpebre, vicariando l'azione dell'elevatore nei casi di ptosi palpebrale vera o contrastandone l'azione per gravità ed ipetrofia nei casi di pseudoptosi palpebrale.

Zona 6 – sotto-orbitaria o nasogeniena

È la regione con la cute più spessa, dotata di una ricca e spessa muscolatura mimica sottostante, che consente di avere i minori problemi di ricostruzione chirurgica. Nell'anatomia della regione si deve ricordare l'emergenza e lo sfiocciamento del nervo infraorbitario localizzata circa 5-10 mm sotto il bordo orbitario alla giunzione tra terzo mediale e terzo medio del bordo stesso. Dal punto di vista vascolare, utili per l'allestimento dei lembi, si devono tenere presente le diramazioni terminali dei vasi facciali fino ai vasi angolari del naso.

Innervazione: l'innervazione motoria dei muscoli palpebrali è fornita dalle branche del nervo facciale fronto-temporale e zigomatica-buccale in modo plessiforme. L'innervazione sensitiva e simpatica è fornita dai rami trigeminali della Ia (n. lacrimale, n. sovraorbitario, n. sovratrocleare) e della IIa branca (n. infraorbitario, n. zigomatico) Ciò consente di mantenere una discreta sensibilità e mobilità residua valida anche in caso di ampie asportazioni palpebrali.

3. CHIRURGIA DEMOLITIVA E RICOSTRUTTIVA DELLA REGIONE ORBITO-PALPEBRALE

La conoscenza dell'anatomia delle diverse regioni palpebrali è indispensabile al chirurgo per conservare per quanto possibile la corretta fisiologia sia nella statica sia nella dinamica delle palpebre. Secondo Mustardè nella ricostruzione palpebrale o blefaropoiesi si devono rispettare sempre alcuni principi fondamentali della chirurgia plastica:

- 1. principio di identità:** sostituire sempre una struttura con il suo omologo più stretto (pelle con pelle, cartilagine con cartilagine, mucosa con mucosa etc.);
-

2. **principio della ricostruzione per piani:** nella palpebra si possono individuare almeno tre piani distinti: cute, tarso o muscolo e mucosa e nella maggior parte dei casi devono essere ricostruiti tutti e tre;
3. **principio della funzione:** tutte le palpebre ricostruite in particolare le palpebre superiori devono essere il più possibile anche funzionali, fatta eccezione per il suolo ciliare nella palpebra inferiore;
4. **principio della semplicità:** tra due procedure scegliere sempre quella più semplice e che determina meno danni locoregionali.

Corollario di questi principi sempre secondo Mustardè sono alcune regole:

- a) **regola del quarto:** se l'asportazione tarsale è inferiore ad un quarto della lunghezza del bordo palpebrale è sempre possibile eseguire una sutura diretta per piani della palpebra stessa. Tale regola può essere trasformata, secondo alcuni autori e nei pazienti anziani con lassità palpebrale, nella regola del terzo o addirittura secondo Mc Gregor nella regola del 50% se si utilizza una semplice cantolisi. Ciò significa che è sufficiente una sutura diretta dei margini palpebrali anche per exeresi importanti ricorrendo eventualmente alla tecnica della cantolisi esterna, cioè trasponendo medialmente la cute ed il muscolo orbicolare del pilastro orbitario frontomolare.
- b) **regola del rispetto della palpebra superiore:** la palpebra superiore ha una funzione dinamica preminente. Per tale motivo deve essere rispettata il più possibile soprattutto in caso debba essere usata per ricostruire quella inferiore. Non ha molto senso mutilare ampiamente una struttura dinamica come la palpebra superiore per ricostruire una struttura prevalentemente statica come quella inferiore.
- c) **regola della continuità tarsale:** una palpebra superiore con deficit tarsale avrà notevoli difficoltà nelle dinamiche di chiusura, mentre una palpebra inferiore con deficit tarsale tenderà sempre all'ectropion.

Exeresi chirurgica: regole generali

Per quanto riguarda le regole generali dell'exeresi chirurgica radicale si raccomanda di mantenere un margine di cute indenne non inferiore ai 3 mm per il carcinoma basocellulare tipico e di 5mm per il carcinoma spinocellulare, il cheratoacantoma o l'adenocarcinoma ed in generale per le lesioni ulcerate. La resezione del margine profondo deve comprendere il tarso per le lesioni della "Zona 1a, 2a" superficiali mentre deve essere a tutto spessore per quelle profonde o per i carcinomi spinocellulari. Nelle zone 1b-2b è sufficiente raggiungere il piano muscolare per le lesioni superficiali mentre è necessario raggiungere il septum orbitalis per quelle profonde. Nelle lesioni della Zona 3-4 si raggiunge il piano muscolare per le lesioni superficiali mentre è necessario raggiungere il periostio per le lesioni profonde. Per le neoplasie che interessano la congiuntiva bulbare estesamente o sconfinano nell'orbita attraverso il septum orbitalis è necessario eseguire una evisceratio o una exenteratio dell'orbita. Per le

neoplasie superficiali della zona 3 che interessano un canalicolo lacrimale può essere sufficiente l'asportazione del canalicolo senza ricostruzione per funzione vicariante dell'altro. Le neoplasie più profonde possono invece interessare il sacco lacrimale o nel caso dei basaliomi addirittura il dotto nasolacrimale, per infiltrazione dell'epitelio che lo riveste. In queste circostanze pertanto si rende necessaria l'asportazione del sacco lacrimale ed a volte anche dell'intero dotto nasolacrimale. Per la ricostruzione si può utilizzare un stent siliconico temporaneo (Stent di Eagle) che viene inserito attraverso i due punti lacrimali fino a raggiungere la cavità nasale, in posizione ortotopica o eterotopica, sia in sede di ricostruzione primaria, sia successivamente per correggere l'epifora post-operatoria.

Exeresi chirurgica: tecniche specifiche

Sulla base dei principi, delle regole e dei cenni anatomici enunciati è possibile accostarsi con discreta sicurezza alle tecniche di demolizione delle lesioni palpebrali ed a quelle di ricostruzione delle strutture residue (blefaropoesi). Sono state descritte in letteratura centinaia di tecniche di ricostruzione palpebrale a seconda della sede in cui si crea il deficit. In questa trattazione citeremo solo le più utilizzate secondo il principio della semplicità enunciato da Mustardè, nonostante alcune delle tecniche che non tratteremo siano evidenti esempi di genio chirurgico e producano risultati estetico-funzionali di notevole interesse.

Tumori della Zona 1a, 2a (tarsale):

- 1) Resezione pentagonale e sutura diretta per difetti < 1/3.

È la tecnica più semplice di exeresi a tutto spessore (non è necessario in questi casi conservare ai fini ricostruttivi la congiuntiva), delle lesioni interessanti il margine tarsale della palpebra superiore od inferiore. Si può utilizzare per asportazioni che interessano anche più di un terzo del bordo palpebrale in particolare nei soggetti anziani.

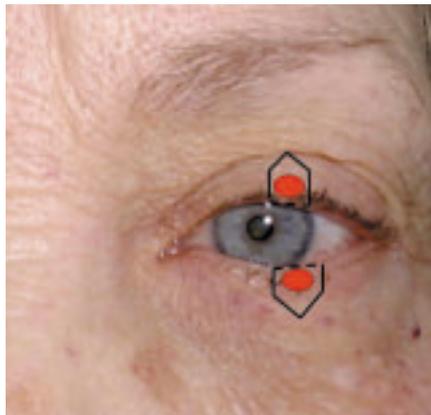


Fig X3-1: resezione pentagonale o cuneiforme di neoformazione della zona tarsale.

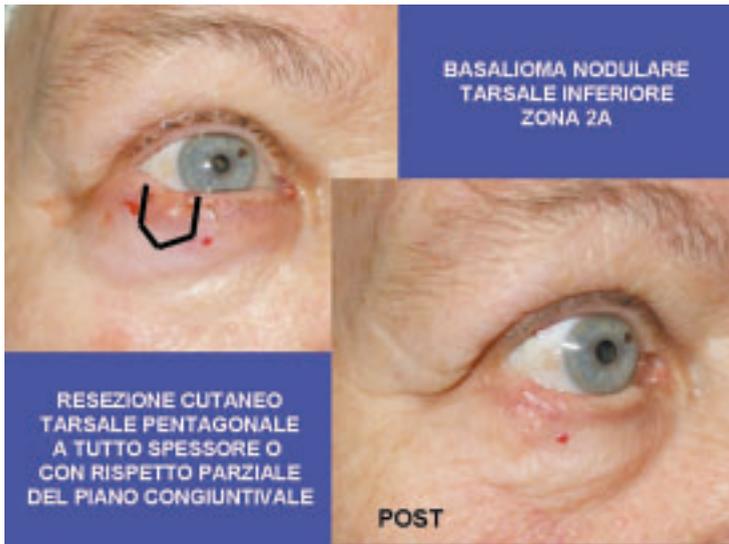


Fig. X3-2: resezione pentagonale o cuneiforme di neof ormazione della zona tarsale inferiore

- 2) Resezione pentagonale e cantolisi esterna o lembo temporo-giugale di McGregor con o senza innesto condro-o fibro-mucoso per difetti $< \frac{1}{2}$. Tecnica molto utilizzata e di facile esecuzione. Si conserva per quanto possibile il piano congiuntivale e tarsale su cui si fa scorrere un lembo cutaneo della regione del canto esterno. Tra congiuntiva e



Fig X3-3: resezione pentagonale e cantolisi con scivolamento di lembo dal canto esterno attraverso la commissura (lembo temporo-giugale di Mc Gregor).

lembo cutaneo si può effettuare un innesto cartilagineo (auricolare o settale) oppure fibroconnettivale prelevato dal palato duro. Il moncone palpebrale esterno viene trasposto medialmente, considerando che la migliore azione di detersione corneale si ottiene sempre da una struttura palpebrale naturale.

- 3) Resezione quadrangolare ed innesto composito sul versante mucoso coperto da un lembo peduncolato locoregionale per difetti tarsali $> \frac{1}{2}$. Il lembo di copertura viene allestito dalla regione nasogeniena per la palpebra inferiore e dalla regione nasoglabellare per la superiore. Oltre all'innesto composito si può usare il lembo condro-mucoso allestito dalla cartilagine triangolare del naso a peduncolo periostale-pericondrale.

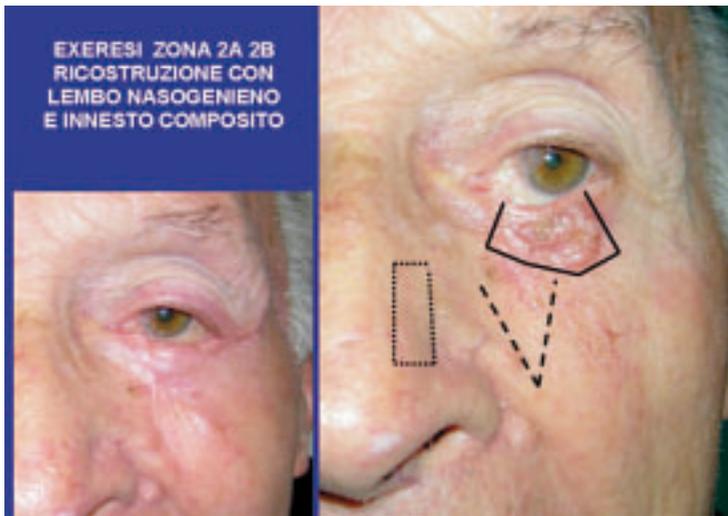


Fig X3-4: resezione poligonale, ricostruzione con lembo nasogenieno sul versante cutaneo e con lembo o innesto composito condromucoso allestito dalla cartilagine triangolare del naso.

Tumori della Zona 1b sopratarsale della palpebra superiore

- 1) escissione losangica orizzontale e suture diretta per difetti < 2 cm. Considerato che nella zona 1b esiste sempre un eccesso verticale di pelle e muscolo orbicolare si raccomanda sempre di eseguire losanghe di exeresi di tipo orizzontale, in modo da poter suturare direttamente la perdita di sostanza con minima incompetenza della palpebra superiore. In caso non si riesca a compensare il deficit sarà necessario ricorrere alla tecnica successiva od eventualmente ad un innesto di cute. In caso di innesto la sede donatrice di scelta è rappresentata dalla palpebra superiore controlaterale, ciò consente anche di simmetrizzare l'aspetto estetico del paziente;
- 2) escissione perilesionale e ricostruzione con lembo peduncolato (frontonasale o temporofrontale) per difetti > 2 cm.

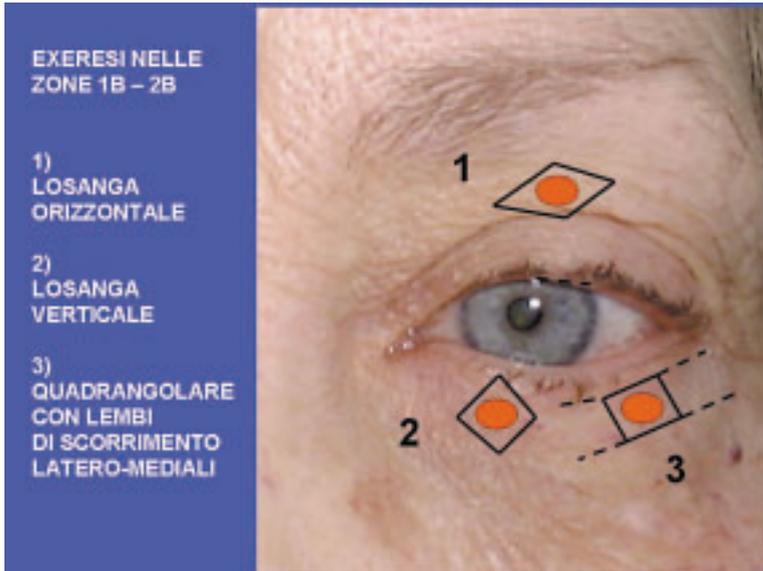


Fig X3-5: resezione nelle zone 1b e 2b. 1) losanga orizzontale nella palpebra superiore, 2) losanga verticale nella palpebra inferiore, 3) resezione quadrangolare e lembi di scorrimento mediali e laterali.

Tumori della Zona 1a + 1b: con amputazione palpebrale superiore subtotale o totale

1) combinazione delle tecniche già citate, per gli ampi difetti si utilizza di solito il lembo frontale.

Tumori della Zona 2b sottotarsale della palpebra inferiore

- 1) escissione losangica verticale o obliqua e sutura diretta per lesioni <1 cm. In questa zona la regola è di cercare il più possibile di non ridurre la dimensione verticale della palpebra per evitare l'ectropion cicatriziale. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti anziani che tendono ad avere già un po' di ectropion senile, l'interruzione del bordo tarsale e la resezione di un piccolo segmento del bordo libero, mettendo in tensione il tarso, riduce la tendenza all'ectropion post-operatorio.
- 2) escissione perilesionale e lembi di scorrimento muscolo-cutanei mediale e laterale difetti > 1 cm.
- 3) escissione perilesionale e lembi monopedunculati muscolocutanei di trasposizione dalla palpebra superiore o di rotazione e trasposizione dalla regione nasale o da quella geniena per ampi difetti. È un lembo muscolocutaneo della palpebra superiore, di facile allestimento, basato sulla vascolarizzazione cutanea da parte del muscolo orbicolare. Anche lembi lunghi si mantengono trofici, nonostante una certa tendenza alla stasi venosa.

Il lembo monopedunculato palpebrale superiore con base nella re-

gione cantale esterna viene spesso utilizzato per la correzione degli ectropion cicatriziali o per ricostruire estese perdite di sostanza della zona 2b nella metà esterna della palpebra inferiore. Per la ricostruzione della metà mediale della palpebra inferiore si preferisce il più tradizionale lembo nasogenieno mono o bilobato. Per le più ampie perdite di sostanza si usa il lembo genieno di Mustardè che consente la ricostruzione trasponendo una parte più o meno ampia dell'intera guancia estendendosi fino alla regione zigomatica.



Fig X3-6: resezione nella zona 2b. Exeresi perilesionale e lembo di rotazione nasogenieno con chiusura a V-Y mediale e Z laterale.



Fig X3-7: esteso basalioma ulcerato della zona 2a e 2b nel versante mediale senza interessamento del canto e del canalicolo lacrimale. Ampia exeresi perilesionale con conservazione del bordo tarsale e del piano congiuntivale. Ricostruzione con lembo bilobato nasogenieno. Il doppio lembo di rotazione riduce la tendenza all'ectropion e consente di ripartire su due cicatrici le tensioni di chiusura.

Tumori della Zona 2a + 2b con amputazione palpebrale inferiore subtotale o totale

1) combinazione delle tecniche precedenti per la ricostruzione del tarso e lembo genieno di Mustardè per la copertura di ampi deficit.



Fig X3-8: recidiva di epiteloma basocellulare su progressiva exeresi della zona 2a che era stata ricostruita con lembo nasogenieno. Radicalizzazione chirurgica della lesione e recentazione dei margini di ricostruzione. La regione 2a viene ricostruita con un innesto composito condromucoso prelevato dal setto nasale e con un lembo canto-palpebrale superiore esterno. La regione 2b viene ricostruita allestendo un ampio lembo di Mustardè. Il risultato ottenuto ad un mese dimostra una ottima blefaropoesi con lieve deficit nel terzo mediale che si provvederà a colmare a distanza di alcuni mesi in sede di rimodellamento del lembo canto-palpebrale.

Tumori della Zona 3 – palpebrale cantale interna o nasolacrimale

1. escissione perilesionale e lembo cantopalpebrale o nasoglabellare se lesioni < 2 cm.
2. escissione perilesionale e lembo nasoglabellare o lembo frontale ad isola o frontale indiano per lesioni > 2 cm.
3. escissione perilesionale, asportazione della caruncola lacrimale e della commissura palpebrale con o senza vie lacrimali, commissuroplastica, cantopessia diretta, lembo nasoglabellare o lembo frontale indiano per lesioni ampie interessanti la commissura ed il sistema lacrimale.

Fig. X3-9 (sulla destra): basalioma cistico interessante il canto interno e la caruncola lacrimale. Exeresi perilesionale con asportazione della caruncola lacrimale e conservazione dei canalicoli lacrimali. Il deficit cutaneo viene ricostruito con un lembo canto-palpebrale superiore di rotazione. In un secondo tempo (dopo sei mesi) si esegue la plastica di rimodellamento della caruncola lacrimale. In caso di blefarocalasi la palpebra superiore consente di ottenere ampi lembi di rotazione. Nel corso del secondo tempo chirurgico, ottenuta la radicalità chirurgica, si può provvedere anche alla blefaroplastica superiore bilaterale per correggere eventuali asimmetrie.





Fig X3-10: tipico basalioma nodulare ulcerato della zona 3, senza interessamento delle vie lacrimali. Escissione perilesionale conservativa delle vie lacrimali e della caruncola. Ricostruzione con un lembo bilobato. Il primo lobo viene scolpito utilizzando cute della regione cantale e della palpebra superiore mediale, il secondo lobo viene allestito come un lembo triangolare nasoglabellare a base nasale e consente di ridurre notevolmente il deficit a livello della prima zona donatrice. Il risultato estetico-funzionale a distanza è ottimale.



Fig X3-11: basalioma pigmentato nasale esteso alla regione del canto interno senza interessamento delle vie lacrimali. Necessaria la biopsia per escludere dalla diagnosi differenziale il melanoma. Escissione perilesionale ed allestimento di lembo peduncolato frontale ad isola con peduncolo sottocutaneo assializzato sui vasi sovraorbitari. L'isola cutanea viene trasposta attraverso un tunnel sottocutaneo gabbellare. Il lembo è stato scelto per non interrompere la particolare anatomia dell'arcata sopraccigliare come sarebbe successo con il nasoglabellare mediano.

Fig X3-12 (sulla destra): basalioma nodulare infiltrante il canto interno e la via lacrimale. Exeresi perilesionale a tutto spessore fino al piano periosteo comprendendo i canalicoli lacrimali ed il sacco lacrimale. Ricostruzione con lembo muscolocutaneo gabbellare a base nasale. L'anatomia del lembo consente la chiusura diretta della sede donatrice ed una ottima ricostruzione del canto interno. Grazie allo spessore del lembo solitamente non è necessario ricostruire la struttura ossea sottostante.

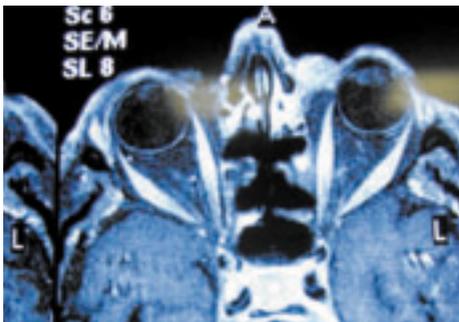


Fig X3-13 (sulla destra): basalioma infiltrante estesamente il canto mediale, il bordo orbitario, la parete ossea nasale, il terzo mediale della palpebra superiore e della palpebra inferiore, dopo primaria resezione a scopo biotico e di mappatura dei margini senza ricostruzione immediata. Sulla base del riscontro istologico definitivo del primo intervento si esegue radicalizzazione chirurgica con asportazione del bordo orbitario, della via lacrimale e della parete laterale del naso. Si posiziona una miniplacca da osteosintesi per dare sostegno al lembo ricostruttivo e ripristinare il bordo orbitario. Per la ricostruzione si allestisce un ampio lembo frontale paramediano controlaterale che viene ruotato per ricostruire il deficit della regione nasocantale e delle palpebre. Sul versante congiuntivale è stato allestito un innesto di mucosa prelevata dal naso. Si mobilizza contestualmente il lembo nasogenieno sottostante per migliorare la ricostruzione dell'area infraorbitaria. Il paziente considerata l'età non ha richiesto la correzione della blefarofimosi post-operatoria e non ha lamentato problemi di epifora, verosimilmente per spontanea canalizzazione lacrimale sotto al lembo di ricostruzione, grazie all'ampia comunicazione resa necessaria dalla radicalizzazione chirurgica.



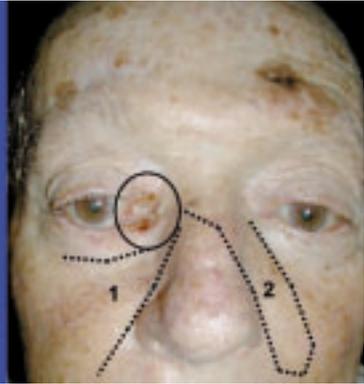
Fig X3-14 (sulla destra): basalioma infiltrante estesamente il canto mediale e la caruncola lacrimale fino al periostio. Il sacco lacrimale risulta indenne. Si esegue una exeresi perilesionale con asportazione dei canalicoli lacrimali e della parete anteriore del sacco lacrimale. La via nasolacrimale viene incannulata con un sondino in silicone, da mantenere in sede per almeno 30-60 giorni. Per la presenza di numerose cicatrici e di lesioni pre-epiteliomatosi della regione frontale si allestiscono e si traspongono due lembi nasogenieni: quello omolaterale a base malare, quello controlaterale a base nasale. Sul versante congiuntivale si esegue un innesto di mucosa prelevato dal fornice del vestibolo orale. Il risultato a breve termine dimostra una buona ricostruzione estetico-funzionale, senza epifora, e con modesta riduzione dell'altezza tarsale della palpebra inferiore. Dopo alcuni mesi è possibile effettuare, a richiesta del paziente, il rimodellamento del peduncolo e lo sgrassamento a scopo estetico del lembo.



EXERESI E
RICOSTRUZIONE
DI ESTESO
BASALIOMA DEL
CANTO INTERNO

1
LEMBO
NASO-GENIENO
OMOLATERALE
A BASE MALARE

2
LEMBO
NASOGENIENO
CONTROLATERALE
A BASE NASALE



Tumori della Zona 4 – palpebrale cantale esterna

1. escissione perilesionale senza commissurotomia e lembo di rotazione frontomalare
2. escissione perilesionale, commissurotomia, commissuroplastica diretta, ancoraggio cantale esterno e lembo di rotazione frontomalare
3. escissione perilesionale ed innesto cutaneo per le lesioni molto estese e superficiali.



Fig X3-15: basalioma ulcerato del canto esterno. Resezione perilesionale con rispetto della commissura esterna. Ricostruzione con ampio lembo peduncolato temporo-frontale a base temporale. Nell'allestimento del lembo occorre procedere con attenzione per non ledere il ramo frontale del nervo facciale

Tumori della Zona 5 – regione sopraccigliare

1. asportazione perilesionale e lembi di scorrimento sopraccigliari bilaterali
2. asportazione perilesionale e lembo frontale arciforme
3. asportazione perilesionale e innesto di isola di cuoio capelluto se della sola parte ciliare



Fig X3-16: basalioma ulcerato frontosopraccigliare. Resezione perilesionale e chiusura a losanga verticale. L'elasticità della regione sopraccigliare consente di ottenere buoni risultati anche con un semplice scorrimento dei margini laterali senza ricorrere a lembi particolari.



Fig X3-17: Ampia asportazione per basalioma fronto-sopraccigliare dx. Ricostruzione con lembo frontale e plastica V-Y dell'arcata sopraccigliare.



Fig X3-18: Innesto di isola di cuoio capelluto per la ricostruzione del sopracciglio. Consente in prima istanza, dopo resezione di epitelioma, o in un secondo tempo chirurgico di ripristinare l'estetica dell'arcata sopraccigliare. Il prelievo viene effettuato in regione nucale con dimensioni maggiorate di circa il 30% considerando la retrazione dell'innesto dopo l'attecchimento. Il bendaggio oclusivo (moulage), ancorato ai margini con i fili di sutura viene lasciato in situ per almeno 7-10 gg, in modo da consentire il ripristino della vascolarizzazione del cuoio capelluto innestato.

Tumori con evidente infiltrazione del setto orbitario o della congiuntiva bulbare

1) evisceratio orbitae con conservazione per quanto possibile delle strutture palpebrali indenni. La differenza tra evisceratio ed exenteratio dell'orbita è data dalla conservazione, dove possibile, delle strutture palpebrali e del periostio del bordo orbitario che, invece nel secondo intervento vengono asportati radicalmente con tutto il contenuto dell'orbita. Raramente i carcinomi cutanei infiltrano il bulbo oculare prima di aver infiltrato i contenuti orbitari, pertanto l'intervento ancora più conservativo di "evisceratio bulbis" cioè di asportazione del bulbo oculare e della congiuntiva con conservazione della muscolatura estrinseca oculare, non è quasi mai praticato, se non nei tumori primitivi dell'occhio. Nelle resezioni per carcinoma basocellulare è possibile oltre che auspicabile conservare almeno le strutture palpebrali indenni oltre che il periostio e le inserzioni muscolari e legamentose sul bordo della cavità orbitaria non interessata dalla neoplasia. Non è possibile invece conservare il sistema degli elevatori della palpebra superiore sia per motivi di radicalità sia perché l'esportazione del bulbo oculare lo renderebbe totalmente inefficiente. La ricostruzione della cavità orbitaria viene di solito realizzata con un lembo di muscolo temporale cui si associano altri lembi locali per la ricostruzione primaria della palpebra o della porzione palpebrale mancante. In un secondo intervento si eseguirà la ricostruzione del fornice congiuntivale necessario per l'inserimento di una protesi oculare.

2) exenteratio orbitae: prevede l'asportazione del contenuto orbitario e dell'intera struttura palpebrale superiore ed inferiore associata alle inserzioni periostali del septum orbitalis lungo tutta la circonferenza. Dal bordo orbitario la dissezione prosegue per via sottoperiosteale fino all'apice dove si procede alla legatura ed alla sezione dei vasi oftalmici e del nervo ottico. Il sacco lacrimale viene asportato insieme al contenuto dell'orbita. La dissezione endo-orbitaria è relativamente agevole e priva di rischi fatta eccezione per la parete mediale dove si devono repertare e legare le arterie etmoidali anteriore e posteriore. La ricostruzione della cavità orbitaria dopo exenteratio prevede l'uso del lembo di muscolo temporale omolaterale che generalmente viene ricoperto con un innesto cutaneo o lasciato epitelizzare dal bordo orbitario per seconda intenzione. In questi casi la ricostruzione estetica viene generalmente eseguita facendo ricorso all'applicazione di epitesi, eventualmente osteoancorate su impianti endo-ossei del bordo orbitario. In caso di ampie resezioni è possibile prelevare il lembo di muscolo temporale insieme al sovrastante lembo di fascia temporo-parietale, che può essere utilizzato per colmare difetti naso-orbitari o del basicranio anteriore.



Fig X3-19: Ampia asportazione con commissurotomia per basalioma del canto esterno in paziente con epitelomi cutanei multipli. La ricostruzione primaria viene effettuata con un lembo sagomato fronto-temporale ed innesti mucosi sul versante congiuntivale. La ricostruzione del deficit inferiore mediale, esito di pregresso intervento, viene differita ad una successiva operazione, considerata la storia clinica del paziente.

Fig X3-20 (sulla destra): Stesso caso della figura precedente. Recidiva di basalioma a meno di un anno a livello della palpebra inferiore con infiltrazione del bordo orbitario inferiore e del grasso orbitario allo studio RMN. Si esegue exenteratio orbitae allargata al bordo orbitario inferolaterale ed al sacco lacrimale. Si allestisce lembo di muscolo temporale che viene trasposto nell'orbita grazie all'asportazione della parete laterale orbitaria. Il lembo muscolare viene ancorato al bordo orbitario e ricoperto con lembi cutanei locali. Al controllo a medio termine il paziente presentava un nuovo epiteloma metacrono della



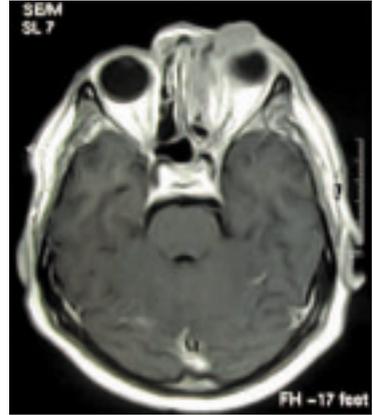
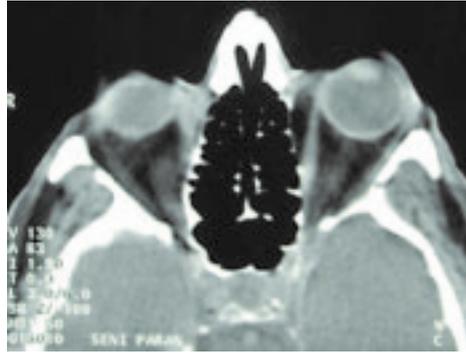




Fig X3-21: Carcinoma sebaceo del terzo mediale della palpebra superiore, già sottoposto ad exeresi e recidivato con estesa infiltrazione dei muscoli oculari medial, dell'etmoide e del seno frontale. Exeresi ampia con exenteratio orbitae allargata all'etmoide, al seno frontale ed al basicranio anteriore per via combinata intra ed extracranica. Ai fini ricostruttivi viene mantenuta la porzione media e laterale della palpebra inferiore e vengono allestiti un lembo di muscolo temporale esteso a comprendere la fascia temporoparietale superficiale omolaterale alla lesione ed un lembo di galea pericranio frontale controlaterale alla lesione. Il lembo temporale e di fascia temporoparietale vengono usati per riempire la cavità orbitaria e per isolare il basicranio dalle cavità nasali e sinusali. Il lembo di galea pericranio viene ricoperto da un innesto cutaneo ed utilizzato per colmare il deficit dovuto alla resezione chirurgica dei tegumenti. Controllo a 3 mesi dall'intervento chirurgico.

Fig X3-22 (sulla destra): Basalioma palpebrale inferiore e del canto interno, già sottoposto a ripetute exeresi e recidivato localmente con evidente infiltrazione della via lacrimale e del muscolo retto mediale. Exenteratio orbitae con rispetto della palpebra cutanea superiore, allargata alla via lacrimale, al sacco, alla parete mediale ed al terzo mediale del pavimento orbitario. Ricostruzione con lembo di muscolo temporale omolaterale, trasposto attraverso una fenestrazione della parete laterale dell'orbita. La fossa temporale viene colmata con una protesi preformata (TF FlexBlock) di Medpor Porex TM. Considerata la giovane età del paziente è possibile programma un intervento di blefaropoesi inferiore con creazione di un neofornice congiuntivale per l'alloggiamento di una protesi oculare.



Bibliografia Essenziale

Mustarde J.C.: "Repair and reconstruction in the orbital region" Livingstone, Edinburgh 1966.

Stricker M., Gola R. "Chirurgia plastica riparativa ed estetica delle palpebre e dei loro annessi" Masson, Milano 1994.

Fante R.C. "Reconstruction of the eyelids" in Baker S.R. "Local flaps in facial reconstruction" Elsevier, USA 2007.

Converse J.M. "Le palpebre e i loro annessi" in "Chirurgia Plastica e Ricostruttiva" vol 2 cap 28 Piccin Ed. Padova 1991.

Zide B.M., Jelks, G.W. "Surgical anatomy of the orbit" Raven Press New York 1989.



TUMORI RARI E METASTASI CUTANEE

L.R. D'OTTAVI, F.M. GALATI, P. BEVILACQUA, M. TILLI, A. COSENZA
F. PADUANO, A. LORETI, F. TAURO

I tumori maligni rari della cute presentano un numero relativamente elevato di istotipi, la cui incidenza è stimata inferiore a 2 su 100.000 casi di tumori della pelle.

La bassa frequenza di questi tumori e la difficoltà di poter radunare in un unico Centro un numero di casi sufficiente ad acquisire esperienza ed a ottenere risultati, rende difficile sia la loro identificazione clinica ed istopatologica, sia la valutazione prognostica che il trattamento.

CARCINOMI ANNESSIALI

L'organo della cute è costituito da tre strati; epidermico, dermico, ipodermico, ed è attraversato da varie strutture annessiali.

Le ghiandole sudoripare si distinguono in eccrine ed apocrine. Le eccrine sono responsabili del sudore, composto per il 99% da acqua. Le apocrine hanno dimensione maggiori e sboccano direttamente nel follicolo pilifero.

La loro secrezione è più lattiginosa e viscosa.

Le ghiandole sebacee si trovano su tutta la superficie corporea tranne che a livello plantare e palmare; secernono una sostanza grassa chiamata sebo, che ammorbidisce e lubrifica peli e cute.

I follicoli piliferi sono formazioni sacciformi che accolgono le radici dei peli costituite all'esterno da tessuto connettivo, all'interno da epitelio.

Molti dei carcinomi annessiali sono altamente maligni e di difficile inquadramento diagnostico, fortunatamente sono tumori molto rari. La loro frequenza è stimata essere intorno allo 0,005% di tutte le lesioni cutanee. Il trattamento di tali neoplasie non è standardizzato e le cadenze di follow-up sono lacunose ¹.

Inoltre molte neoplasie annessiali non hanno un inquadramento istopatologico univoco.

Una possibile classificazione dei tumori maligni annessiali della cute prevede la distinzione in:

- Tumori delle ghiandole eccrine: Porocarcinoma, Spiroadenoma eccrino maligno, Idroadenoma nodulare maligno, Siringoma condroide maligno, Carcinoma mucinoso, Carcinoma microcistico, Carcinoma adenoide cistico.

- Tumori delle ghiandole apocrine: Malattia di Paget extramammario, Adenocarcinoma apocrino, Cilindroma maligno, Idroadenoma papillifero maligno.
- Tumori delle ghiandole sebacee: carcinoma sebaceo.
- Tumori del follicolo pilifero: carcinoma trichilemmale, tumore trichilemmale proliferante maligno, pilomatrixoma maligno
- Tumori del tessuto fibroso: dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxantoma atipico, istiocitoma fibroso maligno, istiocitoma fibroso angio-matoide, fibrosarcoma, sarcoma epitelioido, sarcoma sinoviale
- Tumori di origine muscolare: leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, tumore rabdoide
- Tumori del tessuto adiposo: liposarcoma
- Tumori di origine vascolare: angiosarcoma, emangioendotelioma epitelioido, angioendotelioma papillare endovascolare maligno, emangioendotelioma retiforme, emangiopericitoma, glomangiosarcoma.

CARCINOMI ECCRINI ED APOCRINI

Il primo caso di carcinoma delle ghiandole sudoripare fu descritto da Cornil nel 1865, ma si accetta comunemente che l'era moderna di questo capitolo della patologia si apra nel 1951 con uno studio di Stout & Cooley². La classificazione di queste neoplasie risulta complessa e indefinita, per la scarsità di casi segnalati e perché molti di questi tumori a volte simulano gli adenocarcinomi. La diagnosi istologica è basata principalmente sulle caratteristiche immunoistochimiche ed ultrastrutturali.

Epidemiologia

In letteratura ne sono descritti alcune centinaia di casi. Alcuni di questi carcinomi posseggono un alto potenziale invasivo e metastatizzante (fino al 60%), ed un alto tasso di recidiva, con conseguente prognosi infausta. Si manifestano prevalentemente in soggetti di razza bianca tra il quinto e l'ottavo decennio di vita³. Il rapporto causa effetto con l'esposizione ai raggi solari non è dimostrato; infatti la maggior parte delle ghiandole sudoripare si trova in profondità nel derma dove possono essere protette dal sole e dai mutageni ambientali, ma un ruolo più importante sembra avere l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Classificazione

La spiccata variabilità istologica, molto spesso simile a lesioni di altra origine, ne rende difficile la classificazione. L'inquadramento nosologico di queste neoplasie è controverso, poichè possono presentare una duplice differenziazione duttale sia eccrina, sia apocrina. Il tipo eccrino, verso cui la stragrande maggioranza dei tumori sudoripari si differenzia, è a volte, istologicamente indistinguibile da quello apocrino⁴. Emerge sempre

più frequentemente che lo stesso tumore possa esprimersi con entrambe le possibili differenziazioni eccrina e apocrina. Per una diagnosi certa di carcinoma eccrino deve essere esclusa una metastasi cutanea da tumore maligno viscerale. Molti di questi tumori presentano inoltre, similitudini con carcinomi primitivi del polmone, delle ghiandole salivari, e della mammella. I più comuni sottotipi sono rappresentati dal carcinoma microcistico annessiale, dal porocarcinoma eccrino e dall'idradenocarcinoma.

CARCINOMA MICROCISTICO ANNESSIALE

Tumore raro, con poco più di 300 casi descritti in letteratura mondiale, alla cui etiologia possono partecipare fattori genetici. Non mostra una predilezione per il sesso ed è più frequente nell'età adulta.

Obiettivamente si presenta come un'area dura alla palpazione, più frequentemente sulla regione della faccia ed in particolare sull'area nasolabiale. Questo tumore viene classificato da alcuni autori come neoplasia a duplice differenziazione sudoripara (tubuli) e pilifera (cisti cornee)⁵. Il carcinoma microcistico annessiale mostra una prevalente aggressività locale essendo state riscontrati, a tutt'oggi, solo 8 casi con metastasi loco-regionali e a distanza. Tale aggressività locale ne determina una elevata morbilità^{6,7}. In un lavoro di Rotter N. et al., è stato sottoposto ad intervento chirurgico un paziente con una lesione di dimensioni di circa 3 cm quadrati. La breccia chirurgica, dopo escissione della neoplasia e tecnica di Mohs, è stata di 18 cm quadrati. Questo dato mette in risalto la discrepanza tra obiettività clinica ed effettiva estensione del tumore, che dimostra una tendenza all'invasione occulta⁸.

POROCARCINOMA

È il più frequente dei carcinomi sudoripari.

La maggior parte di queste neoplasie si verifica sulle estremità inferiori, meno frequente è l'insorgenza a livello della testa e del collo; predilige l'età avanzata. L'evoluzione maligna da un poroma benigno non è rara.⁹ È probabilmente più comune di quanto non appaia ed è uno dei tumori solidi tra i più aggressivi. Il porocarcinoma e l'idradenocarcinoma possono essere inquadrati in uno stesso gruppo di lesioni maligne sotto il termine unico di porocarcinoma, considerato che i tumori mostrano un profilo clinico simile e mancano criteri certi per differenziarli. Negli anni 1998-2004 presso la Sezione Dermatopatologia dell'Ospedale S. M. Annunziata di Firenze sono stati diagnosticati 43 porocarcinomi a fronte di 356 carcinomi squamocellulari cutanei, con un rapporto tra i due tumori di 1:8. Una possibile causa di sottostima è da ricercare nella somiglianza istologica. Gli elementi istologici che possono differenziare il porocarcinoma dal carcinoma

squamocellulare sono l'epidermide adiacente senza danno solare, minore cheratinizzazione, assenza di perle cornee e discheratosi, presenza di cellule chiare, di cavità cistiche, di differenziazione duttale, con secreto P.A.S. positivo, CEA positivo.

Clinicamente si presenta come una placca verrucosa o ulcerata (*porocarcinoma orizzontale*) o come un nodulo, talora polipoide (*porocarcinoma verticale*), e mostra comportamento aggressivo con recidiva locale nel 20% dei casi, metastasi linfonodali nel 20% e a distanza nel 10%.^{10,11}. La chirurgia tramite tecnica di Mohs rappresenta l'approccio di scelta associato a trattamento linfonodale regionale. Le recidive sono comunque alte. Neoformazioni maggiori di 7 mm in spessore, con un numero di mitosi superiore a 14 per campo, presenza di invasione linfovaskolare sono associate ad una prognosi peggiore¹². Trattamenti radianti e chemioterapici hanno scarso beneficio sia sulle lesioni primitive, sia sulle metastasi e sono riservati a scopi palliativi^{13,14}.

CARCINOMA DELLE GHIANDOLE SEBACEE

Il Carcinoma sebaceo è un tumore cutaneo non comune, descritto per la prima volta nel 1891 da Allaire. Questo tumore presenta un decorso clinico aggressivo, con una significativa tendenza alla recidiva locale ed alle metastasi linfonodali. Si localizza in prevalenza in regione testacollo. Circa il 75% di questi tumori insorge nella regione perioculare, una zona ricca di una molteplice varietà di ghiandole sebacee. Questo tipo di tumori annessiali colpisce con maggiore frequenza la palpebra superiore rispetto la palpebra inferiore con rapporto di 2-3 volte superiore. Presenta l'1-5,5% dei tumori maligni della palpebra, quarto dopo il ca basocellulare, il ca squamocellulare ed il melanoma. Altre sedi di insorgenza sono: la ghiandola parotide, il canale uditivo e la cavità intraorale². Il 40% dei pazienti con sindrome di Muir-Torre sviluppa un tumore sebaceo spesso in contemporanea all'insorgenza della patologia maligna viscerale tipica di questa sindrome. Le donne tendono ad essere colpite maggiormente rispetto agli uomini, con un rapporto tra i due sessi di 1,5/1.

La comparsa di tali neoplasie avviene maggiormente, verso la sesta o settima decade di vita.

In uno studio retrospettivo su pazienti di nazionalità Cinese, popolazione con un'alta frequenza per questa neoplasia, il carcinoma delle ghiandole sebacee è stato trovato essere il secondo tumore più comune in regione perioculare dopo il carcinoma basocellulare, raggiungendo il 33% dei tumori maligni della palpebra. L'eziologia rimane poco chiara. Non sono state riportate associazioni con i raggi ultravioletti⁸. È più comune nelle popolazioni asiatiche, è stato suggerito il coinvolgimento con il papillomavirus umano (HPV) come un possibile fattore eziologico.

Uno studio condotto negli Stati Uniti non ha rilevato l'HPV, ma ha trovato iperespressione di TP53.

Fattori genetici giocano un ruolo importante nell'insorgenza dei carcinomi delle ghiandole sebacee, come appare per la sindrome di Muir-Torre. La presentazione più comune è un nodulo fisso, a lenta crescita della palpebra superiore, di colore dal rosa al giallo-rosso, spesso scambiata per un calazio o una blefarite associate spesso ad eritema roseolare. La perdita di ciglia è un indizio di malignità della lesione. Alcuni pazienti hanno presentato un aspetto "tigroide" della congiuntiva, cioè presenza di striature di colore giallo (lipidi di derivazione meiboniale) all'interno di una zona di ipertrofia papillare. La presentazione clinica può mimare una cheratocongiuntivite, un carcinoma a cellule squamose, un carcinoma basocellulare, o ancora una sarcoidosi. Al microscopio si apprezzano lobuli di cellule basofile che si estendono nel tessuto circostante e presentano a volte una differenziazione sebacea con presenza di lipidi intracitoplasmatici.¹⁵ L'esecuzione di una biopsia è indispensabile per una corretta diagnosi. L'aspetto distintivo di questa neoplasie è l'invasione "a macchia" delle aree circostanti la lesione primaria. Questo particolare tipo di diffusione locale viene chiamato: diffusione pagetoide e si manifesta particolarmente a livello della congiuntiva, arrivando ad interessare la cornea nel 40-80% dei casi. Per le ragioni suddescritte, si rende necessaria l'esecuzione di una mappa bioptica della regione palpebrale o dell'area colpita dal tumore. Metastatizza ai linfonodi regionali con una frequenza che varia in letteratura dal 17/25 %. Sono rare le metastasi a distanza ai Polmoni, al fegato ed al SNC. Correlati con una prognosi infausta sono i seguenti parametri: dimensioni > ad 1 cm, l'invasione tipo pagetoide, il coinvolgimento dell'orbita nel caso di interessamento palpebrale.¹⁶

L'approccio chirurgico resta il caposaldo della terapia mediante tecnica di Mohs. L'alta percentuale di metastatizzazione ai linfonodi regionali riportata in letteratura, rende ragione di associare al trattamento di T in regione cervico-facciale, la parotidectomia totale e lo svuotamento linfoghiandola del collo.

CARCINOMI DEL FOLLICOLO PILIFERO

Queste neoplasie possono derivare da una dedifferenziazione di cellule di ogni area germinativa del follicolo pilifero. Si riconoscono in questo gruppo il:

Pilomatrixoma maligno

Tumore raro. La letteratura ne riporta circa 90 casi. È opinione comune far derivare questa neoplasia dai cheratinociti della matrice del follicolo pilifero. La sede più frequente d'insorgenza è la cute del collo e del cuoio capelluto prediligendo il sesso maschile di età avanzata a differenza del

corrispettivo tumore benigno che predilige invece la giovane età. Non è infrequente la trasformazione maligna di pilomatrixomi benigni. La diagnosi differenziale tra pilomatrixoma benigno e maligno può essere difficile; entrambi i tumori presentano molteplici cellule in attività mitotica come del resto la normale matrice del pelo da cui derivano. Nella controparte maligna sono visibili cellule atipiche, con grossi nuclei, mitosi più frequenti, segni di infiltrazione locale, pervasale e perineurale; in aggiunta indagini immunoistochimiche mettono in luce una sovraespressione dell'antigene Ki 67 cellulare assente nel tessuto normale e nei tumori benigni¹⁷. Le metastasi locoregionali ed a distanza sono riportate in pochi casi, per questa ragione la terapia chirurgica, terapia d'elezione, viene approntata solamente sulla lesione primitiva¹⁸.

Carcinoma trichilemmale

Proposto come nuovo sottotipo nel 1976 da Headington. Grazie all'aiuto di anticorpi specifici, oggi si è propensi ad identificare tale neoplasia come una dedifferenziazione di cellule della guaina esterna del follicolo pilifero¹⁹. È stata riscontrata una maggiore insorgenza di questo tumore in aree cutanee esposte alla luce solare: il viso, le guance, lo scalpo sono infatti, le sedi più frequenti. Non ha una predilezione per il sesso. Può comparire su di una preesistente cisti trichilemmale²⁰. Macroscopicamente appare come nodulo esofitico, a volte polipoide o come lesione nodulare ipercheratosica, di colore marrone chiaro o rosa. È composto da cellule chiare poligonali con citoplasma ricco di glicogeno riunite in lobuli; questi gruppi globulari di cellule sono a loro volta circondate da altre cellule disposte a palizzata. Il carcinoma trichilemmale presenta la peculiarità di avere una aggressività locale ed un neurotrofismo importante. Per contro non risultano essere conosciuti casi clinici in cui tali neoplasie hanno mostrato una aggressività a distanza con metastasi linfonodali o ad altri organi. La terapia prevalentemente usata è quella chirurgica solo sul T; associata a tecnica di Mohs per le spiccate caratteristiche di aggressività locale²¹.

Tumore trichilemmale proliferante maligno

È un raro tumore degli annessi cutanei che mima il carcinoma squamocellulare con un'evoluzione biologica che spesso risulta non predittibile²². Descritto in letteratura per la prima volta da Saida et al. nel 1983. Ne sono stati descritti circa 40 casi in letteratura. Spesso compare in aree cutanee esposte alla luce solare, in soggetti di mezza età o in donne anziane. Colpisce con prevalenza il sesso femminile. Il cuoio capelluto è la regione maggiormente interessata. Altre aree di insorgenza sono: la fronte, il naso, la schiena, il torace, l'addome, i glutei, il gomito, il polso, ed anche la vulva. Si caratterizza dal punto di vista anatomopatologico in grandi cellule con guaina follicolare, ricche di atipie, con attività mitotica cellulare ed accrescimento infiltrante il derma²³. Rispetto al carcinoma squamocellulare ha però una maggiore tendenza alla recidiva ed alla metastatizzazione²⁴.

CASO CLINICO

Donna di 38 aa, di razza asiatica con tumefazione della regione temporo-occipitale destra del cuoio capelluto sospetta per recidiva di tumore trichilemmale maligno. In anamnesi riferisce di aver già subito per due volte, ed in altra struttura Ospedaliera, intervento chirurgico di asportazione di neoformazione sottocutanea in regione temporo-parietale destra. La prima volta nel 12\07; nel 02\08 a causa di referto istologico positivo per infiltrazione di uno dei margini di resezione, revisione chirurgica con ampliamento dei margini di resezione ed estesa escissione della galea-capitis. Gli esami istologici dei due interventi refertano entrambi tumore trichilemmale maligno. I margini di resezione del secondo intervento risultano indenni da infiltrazione neoplastica. Una prima RNM testa-collo di controllo, effettuata il 05\08, risulta negativa per lesioni ripetitive; mentre nella seconda RMN del 10\08 si evidenzia la presenza di una "neoformazione sottocutanea di 18X11 mm che subisce potenziamento periferico paramagnetico. Linfonodi laterocervicali omolaterali ingrossati leggermente con caratteristiche di aspecificità" (Fig. 1-2). All'atto dell'arruolamento la neoformazione misura circa 4-5 cm di diametro, aderente ai piani profondi, coperta da cute senza ulcerazioni con gli esiti cicatriziali dei pregressi interventi (Fig. 3). Durante l'intervento l'estemporanea conferma la presenza di tumore trichilemmale maligno. L'escissione viene estesa in superficie al piano cutaneo, ed in profondità all'osso compatto diploico della teca cranica, lasciando un'area di tessuto apparentemente sano di circa 1,5-2 cm intorno alla lesione. Si associa a tale tempo demolitivo, svuotamento linfonodale laterocervicale funzionale dei livelli I-V a destra (Fig. 4, 5, 6). Il tempo ricostruttivo si affronta con approntamento di lembo cutaneo di scorrimento locale (Fig. 7). L'esame istologico definitivo è stato ancora una volta di tumore trichilemmale maligno e ripetizione metastatica ad un linfonodo con estensione

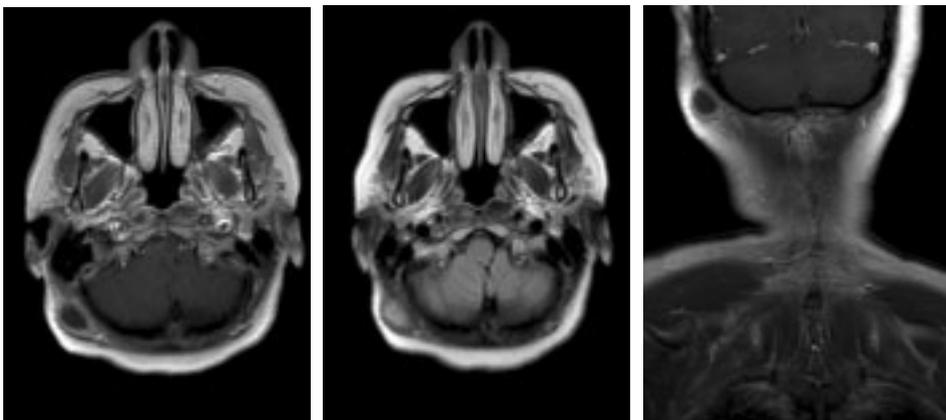


Fig. 1-2-3: RMN che referta recidiva di neoformazione occipito-parietale destra. (ACO S.Filippo Neri-Roma)



Fig. 4 : Obiettività clinica



Fig. 5



Fig. 5-6-7: Tempi chirurgici di asportazione della neoplasia, svuotamento ed approntamento di lembo di scorrimento.

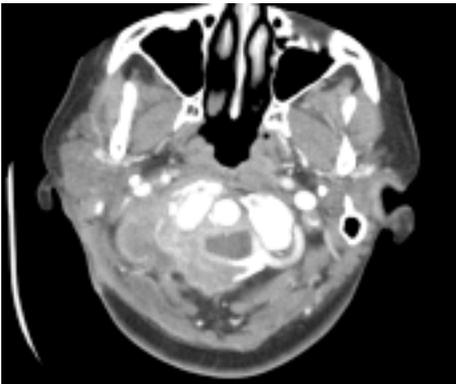


Fig. 8-9: Tc dove si apprezza lesione ripetitiva ossea in T1eT2 e successiva stabilizzazione con placche di titanio.

extracapsulare. Esenti da infiltrazione sia i margini di estensione sia l'area del tessuto osseo in profondità: pT3N1Mx. Inviata per trattamento RT, dopo tre mesi dall'intervento chirurgico una TC total body di controllo evidenzia la presenza di una neoformazione della densità dei tessuti molli a carico delle prime due vertebre cervicali (Fig. 8). Viene effettuato agoaspirato bioptico della neoformazione il cui esame istologico risulta essere di metastasi a distanza di tumore trichilemmale maligno. Essendoci un pericolo imminente di frattura patologica vertebrale, viene organizzato ed approntato un trattamento di stabilizzazione vertebrale mediante placche di titanio. (Fig. 9)

TUMORE DI MERKEL

Descritto per la prima volta da Toker nel 1972 come carcinoma trabecolare cutaneo, ipotizzandone la derivazione dalle cellule sudoripare. La successiva dimostrazione con la microscopia elettronica di granuli neurosecretori ha suggerito la derivazione della neoplasia dalle cellule dei meccanocettori intradermici di Merkel. Attualmente si ritiene che la cellula di Merkel derivi da una cellula epiteliale totipotente in grado di differenziarsi sia in senso neuroendocrino, sia come cheratinocita. La presenza di cellule transizionali simili sia ai cheratinociti, sia alle cellule di Merkel dà supporto a questa teoria ²⁵.

Epidemiologia

La reale incidenza del tumore a cellule di Merkel è sconosciuta (un migliaio i casi descritti in letteratura). Interessa più frequentemente pazienti anziani ultrasessantenni, con una predilezione per il sesso femminile. La sede più comune del tumore è la cute della testa e del collo (50% dei casi) e le zone fotoesposte. Sono stati anche riportati casi di sedi multiple della malattia. È molto comune nelle popolazioni caucasiche. Negli USA l'incidenza è pari allo 0.23/100.000 nei bianchi ²⁶, con 470 nuovi casi ogni anno ²⁷. I marcatori normalmente espressi da questo tumore sono l'enolasi neurone specifica (NSE), le cromogranine e la sinaptofisina.

Obiettività

La neoplasia si presenta tipicamente come un nodulo solitario, rilevato o a placca, di colore rosso-violaceo, a superficie lucida talvolta associata a vicine teleangectasie a rapida crescita con invasione del grasso e dei tessuti sottostanti, raramente ulcerato con alta frequenza di metastasi loco regionali e in associazione con altre neoplasie come lo squamocellulare della cute, il linfoma di Hodgking, la leucemia linfatica cronica, l'immunosoppressione, l'infezione da HIV. Occasionalmente il tumore può essere peduncolato ²⁸.

Trattamento

Fattori prognostici negativi sono legati alla presenza di dimensioni superiori ai 2 cm, focalizzazione regione testa-collo, istotipo a piccole cellule, metastasi già all'esordio clinico, alta angioinvasività, alto indice mitotico e importante proliferazione cellulare²⁹. Allo stato attuale delle conoscenze, la corretta strategia terapeutica del tumore a cellule di Merkel consiste nella radicale, aggressiva e precoce asportazione della neoplasia al suo stadio iniziale, allo scopo di ridurre la percentuale di recidive a distanza e di migliorare la prognosi, comunque spesso infausta. Ciò è affidato principalmente alla chirurgia e alla radioterapia sequenziale. Il trattamento della malattia avanzata è invece affidato ai chemioterapici con i limiti di una eccessiva tossicità, di brevi periodi di remissione e di uno scarso impatto sulla sopravvivenza. I pazienti affetti da tumore a cellule di Merkel possono essere classificati in 3 gruppi diversi, ciascuno dei quali rappresenta uno stadio della malattia :

- I° stadio (malattia localizzata),
- II° stadio (metastasi linfonodale regionale)
- III° stadio (malattia sistemica).

I° stadio. In letteratura questi pazienti presentano una percentuale di recidiva pari al 41%, ed un rischio maggiore per la sede primitiva testa-collo (62.5%). Il trattamento di scelta è quello chirurgico, rappresentato da un'ampia escissione della lesione primitiva con margini di sicurezza di almeno 3 cm. All'escissione chirurgica deve seguire il trattamento radiante (40-60 Gy) il cui campo dovrà comprendere le stazioni linfatiche di riferimento. Nel II stadio è presente una disseminazione metastatica dei linfonodi regionali. Questo staging della malattia prevede l'escissione della lesione primitiva, l'asportazione delle catene linfonodali regionali e la radioterapia, la sopravvivenza a 5 anni sembra inferiore al 50% . La recidiva locale può essere cutanea o a carico dei linfonodi regionali.

La radioterapia come trattamento primario è necessaria nel caso di tumori localmente avanzati o con invasione di strutture critiche non resecabili. Non esistono dati sufficienti riguardo alla incidenza di recidiva dopo trattamento radiante primario³⁰. Al III stadio la malattia è caratterizzata dalla presenza di metastasi che possono interessare prevalentemente fegato, polmoni, osso e cute. In questo stadio il trattamento di scelta è quello RT e CHT con intenti palliativi^{31, 32}.

CASO CLINICO

Perviene alla nostra osservazione donna di 86 anni con neoformazione nodulare della guancia destra, delle dimensioni di circa 1,5 cm., di colorito violaceo non ulcerato. Viene effettuata FNAB per indagine istologica ed il

reperto citologico risulta essere di neoplasia maligna di tipo annessiale o tipo Merkel.

La paziente viene sottoposta ad indagini strumentali e radiologiche mediante ecografia collo e regione parotidea e TC total body. Entrambi gli esami sono negativi sia per linfadenomegalie sospette, sia per ripetizioni toraciche ed a distanza.

La paziente dovrà essere sottoposta ad intervento chirurgico della lesione con associato trattamento linfonodale o RT .

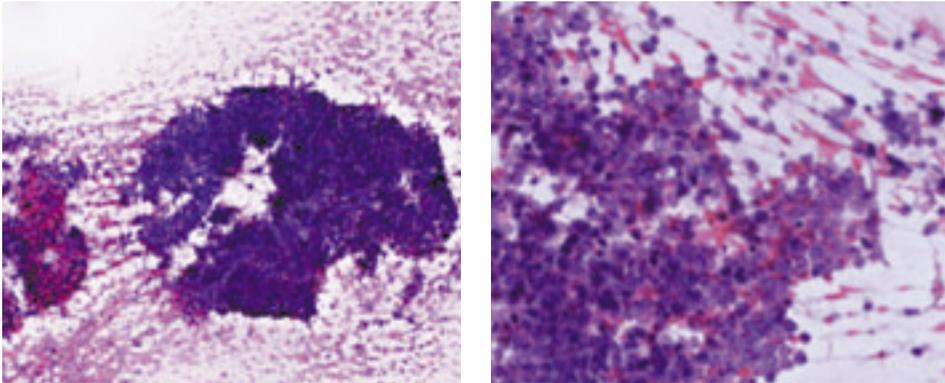


Fig 10, 11: FNAC della lesione

METASTASI CUTANEE A DISTANZA DA TUMORE PRIMITIVO INCOGNITO

Il carcinoma metastatico della cute è un evento raro (0,2-9% dei pazienti affetti da tumore maligno) sebbene vi sia una predilezione di alcune neoplasie per il distretto cutaneo ³³. I tumori maligni che maggiormente metastatizzano alla cute, oltre al melanoma, sono quelli che originano da polmone, mammella, stomaco, trachea, rene, colon, parotide, utero ed ovaio. La metastasi cutanea rappresenta, in ogni caso, un segno fortemente infausto perché si manifestano, in genere, nello stadio terminale di una neoplasia; circa il 20% dei pazienti decede dopo un mese, il 45% dopo sei mesi, il 61% dopo un anno.

La modalità di diffusione alla cute può essere ematogena o più spesso linfatica. La localizzazione cutanea, è sovente contemporanea a metastasi in altri distretti, più rara è la localizzazione isolata. In uno studio su 7.316 pazienti affetti da neoplasia maligna, le metastasi cutanee sono state la prima manifestazione del tumore nello 0,8% dei casi ³⁴.

Nella maggior parte dei casi le metastasi cutanee si presentano come noduli duro-elastici non dolenti, singoli o multipli, talvolta confluenti, dal colore carnosso oppure rosso-violaceo, con iperemia perilesionale per reazione infiammatoria circostante. Noduli di tipo angiomatico orientano per

Sedi metastasi cute	%	Sede tumore primitivo	Metastasi cute come primo segno
Testa e collo	28%	Polmone	60%
Tronco	40%	Rene	53%
Estremità arti	18%	Ovaio	40%
Altre aree	14%		

Tab. 1: Sedi coinvolte e metastasi cutanee

un carcinoma epatico o renale. Quadri caratteristici nella regione testa e collo sono: "l'alopecia neoplastica": placca liscia, glabra indurita del cuoio capelluto in rapporto a metastasi da carcinoma mammario o da carcinoma della cervice uterina; "l'erisipela carcinomatosa": placca eritematosa, calda, dolente, a margini netti che può simulare un processo infiammatorio acuto, riscontrata in pazienti con carcinoma polmonare, della mammella, ovaio, pancreas; il "naso del clown", papula nodulare di colore rosso a livello della punta o delle ali del naso, orienta per una neoplasia del polmone³⁵. Le metastasi cutanee colpiscono principalmente l'età compresa tra la 5° e 7° decade, rarissime nel bambino. L'approccio diagnostico allo studio delle metastasi cutanee si avvale di due momenti fondamentali che condizionano l'atto chirurgico: l'accertamento clinico e la diagnosi anatomico-patologica. Presso il Dipartimento di patologia della University of South Florida di Tampa, sono stati esaminati 453 casi di metastasi cutanee da neoplasie primitive da altri organi (Tab. 2)^{36,37}.

L'immunoistochimica è di aiuto nel determinare l'origine primaria di una sospetta metastasi cutanea nell'83,33% dei pazienti, soprattutto nei tumori con aspetto epitelioide come i carcinomi e i melanomi.

La valutazione dell'immunoreattività avviene utilizzando un anticorpo, Ab D2-40, presente in tutti i carcinomi primitivi della cute e nella maggior parte dei tumori benigni degli annessi. La presenza di questo anticorpo è patognomonica, perché non è stato riscontrato in nessuna delle metastasi

Sede tumore primitivo	%
Polmone	28,6%
Melanoma	18,2%
App. Gastro-intestinale	14,2%
App. Genito-urinario	10,4%
Testa collo	9,1%
App. Emopoietico	5,2%
Mammella	5,2%
Altre sedi	< 2%
Sede sconosciuta (Tx)	7,8%

Tabella 2: sede del tumore primitivo.

cutanee da tumore viscerale. Questo marcatore specifico, utilizzato in uno studio di 35 casi di tumore sconosciuto, ha mostrato una sensibilità del 94,5% e una specificità del 97,2%³⁸. La Radioterapia è efficace nel controllare i sintomi e ritardare la progressione locale della malattia, mentre a causa della scarsa efficacia e della prognosi infausta, il trattamento chirurgico è indicato soltanto nei casi in cui si possa alleviare la sintomatologia dolorosa o migliorare la qualità di vita del paziente.

Bibliografia

1. Susan A. et al.: Facial skin malignancy. *Otolaryngol CI North Am* 1993; 26,1: 87-111.
 2. Urso C, Bondi R, Paglierani M, et al. Carcinoma of sweat glands. Report of 60 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2001.
 3. Abenozza P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia and London: Lea & Febiger 1990.
 4. Requena L, Kiryu H., Ackerman AB. Tubular adenoma. En: Neoplasms with apocrine differentiation. 1.^a ed. Filadelfia: JB Lippincott-Raven; 1998. p.163.
 5. Robyn W. Et Al.: Microcystic adnexal carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Dermat. Therapy* 2008, 21: 452-458.
 6. Bier-Lansing CM, et al.. Microcystic adnexal carcinoma: management options based on long-term follow-up. *Laryngoscope*. Nov 1995;105(11):1197-201.
 7. Carroll P, et al.: Metastatic microcystic adnexal carcinoma in an immunocompromised patient. *Dermatol Surg*. Jun 2000;26(6):531-4.
 8. Rotter N, Wagner H, Fuchshuber S, Issing WJ. Cervical metastases of microcystic adnexal carcinoma in an otherwise healthy woman. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. May 2003;260(5):254-7.
 9. Clarence W.B. Jr et al.: Eccrine porocarcinoma. *Dermat. Therapy* 2008;21. 433-438.
 10. Cauchi C., Visca P., Donati P., Lopez M. Tumori degli annessi cutanei. *Clinica terapeutica* 157:44, 363-376, Universo, 2006.
 11. Scrivener Y, Cribier B. Morphologie des glandes sudorales. *Morphologie* 2002; 86: 5-17.
 12. Robinson A. et Al.: Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine porosa): a clinicopathologic study of 21 cases. *J Clin. Pathos*. 2008: 61: 361-365.
 13. Giorni V. et al.: Eccrine porocarcinoma: a rare but sometimes fatal malignant neoplasm. *Dermatol surg* 2007: 33: 371-377.
 14. Ameen m. et al.: Metastatic eccrine porocarcinoma presenting with lymphoedema. *Br J Dermatol* 2004;150: 607-609.
 15. Scrivener Y, Cribier B. Morphologie des glandes sudorales. *Morphologie* 2002; 86: 5-17.
 16. Di Giovanni Giordano Lanza G.G. Istopatologia dei tumori. 84-90 Testo-atlante Pubblicato da Piccin, 1980.
 17. Noel JA et al.: Pilomatrix carcinoma presenting a san extra axial mass: clinicopathological features. *Diagn Path* 2008, 3:47, 1-5.
 18. Goul e. et al.: Pilomatrix carcinoma with pulmonary metastases. Report of a case. *Cancer* 1984; 54:370-2.
 19. Allee J. Et al.: Multiply recurrent Trichilemmal carcinoma with perineural invasion and cytokeratin 17 positivity. *Dermat Surg* 2003; 29: 886-9.
 20. Billingsley et al.: Trichilemmal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 107-9.
 21. Algin B. et Al.: Trichilemmal Carcinoma: A Rare Cutaneous Malignancy: A Report of Two Cases. *2004 Dermatol Surg* 30:1:Jan 113-5.
 22. Anita K. S et Al.: Proliferating Trichilemmal Tumors: A Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2007, 33: 1102-8.
 23. Amel T. et Al.: Malignant proliferative trichilemmal tumor of the scalp: A case report. *Derm on line*, 2008; 14 (8), 1-6.
 24. T. Yotsuyanagi et al.: A malignant proliferating trichilemmal tumor simulating a squamous cell carcinoma. *Eur. J. Plast. Surg* 1997; 20 (6), 320-322.
-

25. Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B, Smith W, Payne CM. Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* Oct 1988;12(10):768-72.
 26. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* Jan 1 2005;89(1):1.
 27. Walfram G. et al.: Merkel cell carcinoma.2002. *J Cl. Oncol.* 20 (2), 588-98.
 28. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, Grisotti A. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* Dec 1988;6(12):1863-73.
 29. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* Mar 2004;31(3):217-23.
 30. Decker RH, Wilson LD. Role of radiotherapy in the management of merkel cell carcinoma of the skin. *J Natl Compr Canc Netw.* Aug 2006;4(7):713-8.
 31. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* Aug 1995;21(8):669-83.
 32. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg.* Dec 1997;174(6):688-93.
 33. Resnik K.S.,Di leonardo M.Metastatic Tumors to the skin J. Am.Acad.Dermatol.1999,19-22.
 34. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J.* Feb 2003;96(2):164-7.
 35. G.P. Fanelli et al.: Le metastasi cutanee: aspetti clinici ed ecografici. 2004 *Giornale It. Di Ecografia*; 7 (3): 257-62
 36. Saeed S.,Keehn Ca.,Morgan MP. Metastatic Tumors to the skin J. Cutan.Pathol.2004 Jul;31(6):419-30)100.
 37. Resnik KS, DiLeonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol.* Dec 2006;55(6):1044-7.
 38. Brasanac D.,Boric I.: Epidermotropic metastases from breast carcinoma showing different clinical and histopathological features on the trunk and on the scalp in a single patient. *J Cutan Pathol* Giugno 2003; 30 : 641-646.
-
-

IL LINFONODO SENTINELLA

M.G. VIGILI, A. CAGGIATI, C. POTENZA, G. TARTAGLIONE, S. RAHIMI

Il Carcinoma a Cellule Squamose (CCS) del labbro rappresenta il 2% circa di tutti i tumori del distretto cervico facciale ed il 25-30 % dei tumori del cavo orale. Insorge più frequentemente sul labbro inferiore (95%), mentre labbro superiore o commissura labiale sono coinvolti solo nel 5% dei casi. Altre forme tumorali che possono coinvolgere il labbro sono il carcinoma a cellule basali (labbro superiore soprattutto), tumori delle ghiandole salivari minori, come il carcinoma adenoide cistico, l'adenocarcinoma ed il carcinoma mucoepidermoide, ma sono forme occasionali. L'età media di insorgenza è di 55 anni e dopo i 75 anni il rischio di malattia aumenta di 35 volte. Il sesso maschile ha una netta predominanza (95%)¹.

I fattori di rischio sono quelli del CCS cutaneo in generale: la pelle chiara, l'eccessiva esposizione agli ultravioletti, la prolungata attività all'aperto, la diminuzione dello strato d'ozono, l'esposizione ad agenti chimici cancerogeni (oli, catrame, arsenico), la presenza di ferite, cicatrici o di zone precedentemente esposte ai raggi X (per trattamenti anti acne in uso intorno al 1950)². Si ritiene che il fumo di tabacco (pipa, sigaro) irritando le mucose costituisca un importante fattore di rischio, insieme alla scarsa igiene orale, alle irritazioni croniche da protesi dentarie mal confezionate od usurate. I pazienti immunodepressi, sottoposti a trapianto d'organo, i malati di AIDS o affetti da infezioni da Papillomavirus hanno un rischio aumentato di sviluppare un CCS.

La sede iniziale di insorgenza più frequente è la linea cutaneo mucosa a livello del terzo medio dell'emilabbro. Data la localizzazione, il carcinoma del labbro è generalmente diagnosticato in fase precoce e l'incidenza di metastasi ai linfonodi del collo è globalmente scarsa, attestandosi di media intorno al 10%³.

Il rischio di metastasi linfonodali è strettamente legato alle dimensioni del tumore primitivo (T3-T4), al grado di differenziazione, ed alla sede mucosa piuttostochè solo cutanea; prevale nei tumori del labbro superiore ed in quelli che coinvolgono la commissura labiale (23%)^{4,5}.

Come per i CCS del cavo orale la metastasi linfonodale rappresenta un fattore prognostico sfavorevole nell'evoluzione di questa malattia: se la sopravvivenza a 5 anni dei tumori labiali in I e II stadio si aggira intorno al 90%, la presenza di metastasi latero cervicali la abbassa al di sotto del 50%. Questo dato enfatizza l'importanza del trattamento dei linfonodi come un fattore decisivo nel controllo di questa patologia⁴. Carvalho et

al.⁶ ritengono indicato uno svuotamento selettivo I-III nei pazienti a rischio (T2-3 commissurali), anche se altri autori^{7,8} riportano una comparsa di metastasi in percentuale variabile dal 5.6% al 35.7% nei pazienti sottoposti a svuotamento sopra-omoioideo. Il trattamento del collo in assenza di adenopatie clinicamente e radiologicamente evidenti è tutt'ora controverso⁹. Poiché il rischio di micrometastasi è stimato fra 8 e 20%¹⁰, uno svuotamento d'elezione od un trattamento radioterapico vengono considerati un overtreatment in una percentuale di pazienti superiore all'80%. D'altro canto una politica di "wait and see" può comportare un grave ritardo nel trattamento delle micrometastasi.

Lo studio del linfonodo sentinella, metodica già consolidata nel trattamento dei carcinomi della mammella e dei melanomi ed in corso di validazione definitiva nei tumori del cavo orale, si basa sull'assunto che se il linfonodo cosiddetto sentinella è libero da metastasi, lo sono, a maggior ragione, anche tutti quelli a valle rispetto alla sua posizione. Essa consente pertanto di identificare i linfonodi con micrometastasi permettendo una stadiazione accurata dello stato linfonodale che risparmi alla maggior parte dei pazienti uno svuotamento inutile, ma consenta di intercettare e trattare precocemente il collo in caso di metastasi occulte.

L'idea innovativa di ottenere una "mappatura del sistema linfatico" utilizzando la biopsia del linfonodo sentinella si deve a Donald Morton negli anni 80' nel trattamento del melanoma¹¹. Viene iniettato un colorante vitale, il Blue Dye nel tessuto sede del tumore primitivo; il tracciante passa successivamente attraverso i canali della rete linfatica di drenaggio del tumore ed il primo linfonodo che assume il colore blu costituisce il "linfonodo sentinella." La più recente definizione di Linfonodo Sentinella è riportata nelle BNMS Guidelines (Ottobre 2004): "Il linfonodo sentinella è quel linfonodo che riceve il drenaggio linfatico direttamente dal tumore. Linfonodi di seconda e terza linea ricevono il drenaggio in una fase successiva"¹².

È importante, per una accurata mappatura del sistema linfatico, conoscere la sua disposizione anatomica. Nel distretto cervico facciale infatti vi sono più di 300 linfonodi (circa 1/5 di tutti i linfonodi del corpo), posizionati all'interno di una ricca rete di capillari che raccolgono la linfa di vari organi o tessuti¹³. I capillari linfatici sono abbondanti nel derma, dove hanno numerose anastomosi e sono privi di valvole; nell'epidermide e nel tessuto sottocutaneo non vi sono capillari linfatici. Un elaborato sistema di vasi collettori spinge la linfa dai capillari alle più larghe vene del collo. Nei vasi linfatici cervico-facciali, le valvole sono più numerose e sono site più vicine tra loro, rispetto ed esempio, a quelle degli arti inferiori.

L'esame linfo-scintigrafico dinamico è in grado di evidenziare chiaramente il Linfonodo Sentinella. Esso dettaglia e mostra tutte le possibili varianti morfologiche della rete di drenaggio ed appare spesso che questi modelli sono diversi dai modelli anatomici classici, quali ad esempio le linee di Sappey. Si può pertanto affermare che esista un drenaggio linfatico personalizzato per ogni soggetto e che la linfo-scintigrafia correttamente eseguita, sia in grado

di mostrarcelo, superando di fatto il concetto delle “skip metastases”¹⁴. Nella biopsia del linfonodo sentinella nei tumori del labbro ci si avvale, oltre che dell'esame linfoscintigrafico, della identificazione intraoperatoria del linfonodo con sonda radioguidata. Per migliorare l'accuratezza della stadiazione alcuni autori^{17,18} hanno proposto anche l'impiego della colorazione con il Blue Dye, ma la rapidità del deflusso linfatico nel distretto cervico-facciale ed il rischio di lasciare tatuaggi permanenti sul viso ne ha reso difficoltoso il ricorso.

La individuazione delle metastasi occulte o delle micrometastasi all'interno dei linfonodi sentinella è resa possibile dall'esecuzione di un protocollo istopatologico molto dettagliato: il linfonodo viene fissato in formalina tamponata al 10% per 12-24 ore. L'intero linfonodo sentinella viene tagliato in due lungo l'ilo o, se questo non è reperibile, lungo il suo asse maggiore. Se lo spessore delle emiparti è superiore a 2 mm., vengono tagliate ulteriori sezioni per ottenere altri blocchetti dello spessore di 2 mm. Se non si riscontra presenza di metastasi all'esame istologico di routine sulle sezioni iniziali, verranno allestite ulteriori 6 sezioni seriate dal blocchetto, con intervallo di taglio di 150 micron. Ognuna delle sezioni a ciascun livello verrà colorata con Ematosilina-Eosina (E&E). Se non si reperta metastasi, la sezione istologica immediatamente adiacente verrà esaminata con esame immunoistochimico utilizzando anticorpi anti-citocheratine (AE1/AE3). Il primo caso riportato in letteratura di linfonodo sentinella positivo in un paziente con patologia cervico-facciale si deve ad Alex e Krag (1996) in un tumore sovraglottico¹⁶. Negli anni successivi sono stati pubblicati molti altri lavori sull'uso della metodica nel trattamento dei tumori T1-T2 del cavo orale. Negli studi riportati in letteratura l'incidenza di metastasi occulte intercettate con la biopsia del linfonodo sentinella nei tumori del cavo orale si attesta attorno al 37% (range 12%-55%) e la sensibilità della metodica è risultata superiore al 95%^{17, 24}.

Gli studi sui Tumori del labbro e linfonodo sentinella riportati nella Letteratura in lingua inglese in una revisione su Pub Med effettuata a febbraio 2009 sono relativamente scarsi (Tab. 1)^{15,25,27,31}.

Autore	Aa	N.	TNM	Timing LSG	Blu Dye	% SNB identificati	SNB+
H. ALTINYOLLAR	2002	20	T2	NO	20/20	18/20 (90%)	3/20 (16.6%)
C. RENZI	2007	13	T2	SD	NO	13/13 (100%)	0/13
CHING YU YEN	2006	3	T1-T2	SD	NO	3/3 (100%)	1/3 (33%)
F.CIVANTOS	2006	4	T1-T3	SD	NO	4/4 (100%)	0/4
H.H. KHALIL	2007	14	T1-T2	SD	13/14	14/14 (100%)	1/14
TOTALE		54				53/54 (98.2%)	5/54 (9.2%)

Tab. 1

I casi studiati sono 54, la stadiazione tumorale è variabile fra T1 e T3, con una prevalenza di casi T2. Nella maggior parte dei casi la linfoscintigrafia è stata usata nel protocollo "same day", vale a dire qualche ora prima dell'intervento chirurgico, nella stessa giornata; la colorazione con il Blue Dye è stata usata solo in due studi. Nel 98.2% dei casi (53/54) la biopsia del linfonodo sentinella è stata effettuata con successo. Sono stati individuati 5 linfonodi con micrometastasi consentendo un upstaging dell'9.2% dei casi. I casi con linfonodo sentinella positivo sono stati sottoposti a svuotamento latero cervicale entro 20 giorni dalla biopsia linfonodale. Nei 49 casi con biopsia del linfonodo sentinella negativa è stato evitato uno svuotamento latero cervicale inutile (91%) e non viene riportato in letteratura alcun caso di comparsa tardiva di una metastasi nei linfonodi del collo.

Per quanto riguarda la nostra specifica esperienza in questa sede ^{27,30} nel periodo 1999-2005 13 Pazienti (9 m. 4 f.), affetti da SCC del labbro in stadio T2N0 dopo studio ecografico e TC dei linfonodi del collo, sono stati sottoposti presso la Divisione di Chirurgia Plastica dell' IDI al protocollo del linfonodo sentinella, già comunemente adottato per i melanomi (Fig. 1). Tre ore prima dell'intervento chirurgico (Same-Day protocol) è stata effettuata la linfoscintigrafia. Previa anestesia locale con lidocaina spray al 10%, una dose di 30-50 MBq (volume 0.4 mL) di Siero Albumina Umana Nanocolloidale-Tc99m (Nanocoll ®, GE Healthcare) veniva iniettata per via intradermica in 2-4 punti perilesionali ³². L'acquisizione scintigrafica statica e dinamica planare veniva iniziata immediatamente dopo l'iniezione (128x128, 5 min, 140 KeV +/-20%, zoom 1,5) usando un colli-



Fig. 1: Carcinoma squamoso del labbro che interessa la commissura labiale dx.

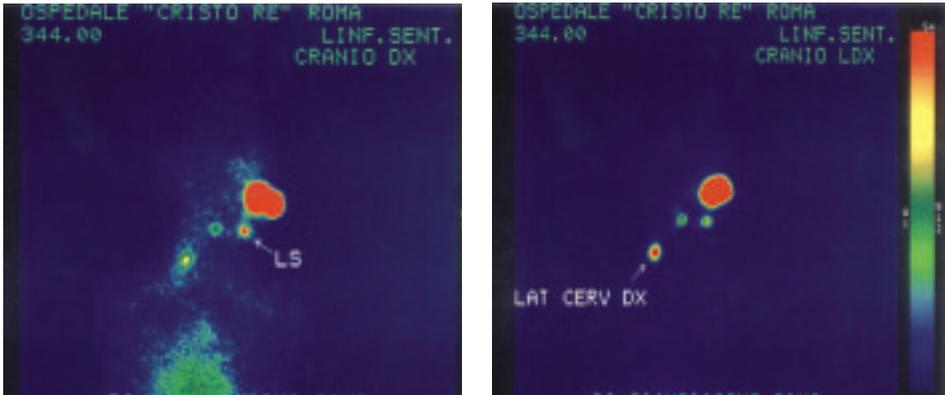


Fig. 2 a - b: Studio linfo-scintigrafico a 5 e 15 minuti dall'iniezione del Nanocol® nell'area peritumorale (area rossa più grande) in un caso di carcinoma del labbro in sede commissurale. In A si vede chiaramente il primo linfonodo sentinella al I livello. Dopo alcuni minuti (B) la radioattività si estende ad un linfonodo del II livello.

matore LEGP in proiezione laterale e anteriore. Utilizzando un marker venivano segnate sulla pelle le aree di proiezione del SN. Tre ore dopo circa iniziava la chirurgia radioguidata del Linfonodo sentinella, utilizzando una sonda gamma probe (Neoprobe 2000) che ha permesso la localizzazione intraoperatoria estremamente precisa dei linfonodi sentinella, allorché la radioattività del linfonodo risultasse almeno tre volte superiore al valore basale (Fig.3). I linfonodi asportati venivano esaminati secondo il proto-



Fig. 3: Ricerca del linfonodo sentinella con sonda Neoprobe. Viene testata la radioattività nel punto marcato dopo la linfo-scintigrafia al II livello.

collo istopatologico già enunciato. I pazienti risultati positivi venivano immediatamente avviati allo svuotamento chirurgico latero-cervicale, mentre quelli negativi sono stati seguiti nei 5 anni seguenti con follow up basato su esami ecografici e clinici ogni 3 mesi per i primi 3 anni ed ogni 6 mesi dal terzo al quinto anno.

L'acquisizione linfoscintigrafica effettuata immediatamente dopo l'iniezione ha consentito di evidenziare le vie di drenaggio linfatico del tumore ed il SN in tutti pazienti, entro il 5° minuto dall'iniezione del radiofarmaco (Fig. 2). In 12/13 pazienti i linfonodi sentinella erano localizzati ai livelli Ia-Ib (92.3%); in tre casi proseguendo l'acquisizione scintigrafica per alcuni minuti successivi all'iniezione, si è evidenziata una seconda stazione linfonodale al II livello. Complessivamente sono stati asportati e sottoposti ad esame istologico 24 linfonodi (media 1.6 per paziente). Nel nostro studio non sono state evidenziate micrometastasi.

L'intervallo medio libero da malattia nei pazienti sottoposti a studio del linfonodo sentinella è attualmente 3 anni. Un paziente ha presentato una recidiva locale e 3 sono deceduti per cause non direttamente correlate con il tumore (stroke, ca polmone).

La nostra esperienza, in parziale contrasto con quanto presentato nella letteratura non ha evidenziato micrometastasi, probabilmente per una diversa selezione dei casi a rischio.

L'applicazione del protocollo del linfonodo sentinella consente globalmente di intercettare le micrometastasi precocemente in circa il 10 % dei casi evitando il ricorso ad uno svuotamento latero cervicale profilattico nel 90% dei casi. La metodica si presenta molto sensibile, in grado di intercettare il linfonodo sentinella praticamente sempre, di semplice attuazione, con la necessità di una learning curve di almeno 10 casi per ottenere risultati ripetibili, considerando che si tratta di coordinare e standardizzare il lavoro di tre equipe, medico nucleare, chirurgo e istopatologo, che devono condividere il processo e lavorare in pieno accordo.

L'applicazione della metodica del linfonodo sentinella nei tumori del labbro vale anche per i tumori della cute cervico facciale. Una revisione della Letteratura effettuata da Renzi e coll.²⁷ riporta 14 casi di linfonodo sentinella positivo su 81 pazienti affetti da carcinoma squamoso della cute in varie sedi, con un upstaging del 17%. Sia nei tumori labiali, che in quelli cutanei in genere, il vero problema da focalizzare sono le indicazioni. Essendo comunque una metodica costosa (linfoscintigrafia, probe, esami istopatologici) l'utilizzo deve essere limitato ai casi considerati a rischio di metastasi.

Dalla disamina della letteratura sui casi di linfonodo sentinella positivo emerge come un tumore superiore a 2 cm di diametro comporti un aumento del rischio di sviluppare metastasi 3 volte superiore³³ rispetto a tumori piccoli. Il rischio di linfonodi sentinella positivi è 0% nei tumori <2 cm, 15.8% nei tumori fra 2.1 e 3 cm e 30.4% in quelli di diametro > 3 cm (Fisher's exact p=0.058), indipendentemente dalla infiltrazione vascolare, perineurale, ossea o muscolare o dall'età del paziente. È tuttavia dimostrato da altri recenti studi sui

carcinomi squamosi cutanei del distretto cervico-facciale [34] che anche lesioni relativamente piccole sono a rischio di metastasi linfonodali, in particolare se il T ha uno spessore >4 mm.³⁰ Lo spessore di infiltrazione tumorale sembra infatti essere il criterio predittivo più sensibile di metastatizzazione. In conclusione, la ricerca del linfonodo sentinella appare una metodica utile ed affidabile anche nei tumori cutanei labiali e del distretto cervico facciale, soprattutto nei casi ritenuti a rischio di sviluppo di metastasi, vale a dire tumori di dimensioni superiori a 2 cm con spessore di infiltrazione > di 4 mm, infiltrazione perineurale o vascolare e sede labiale superiore o paracommissurale. Per confermare questi dati preliminari sono tuttavia necessari studi multicentrici longitudinali con casistiche più ampie ed omogenee ed una valutazione del costo beneficio della metodica in pazienti affetti da carcinomi squamosi cutanei ad alto rischio del labbro, ma anche di altre sedi cervico facciali.

Bibliografia:

1. K.J.Lee Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. VI p.543-544 Appleton&Lange, 1995.
 2. The American Academy of Dermatology's Committee: Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. American Academy of Dermatology Association, 2001.
 3. Liu M, Weynand B, Delos M et al : Prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. Acta Otorhinolaryngol Belg 53:155-160, 1999.
 4. Vartanian JC, Carvalho AL, De Arayo Filho MJ et al. Predictive factors and distribution of lymph node metastases in lip cancer patients and their implication on the treatment of the neck. Oral Oncol 40 (2): 223-7, 2004.
 5. De Visscher JG., Schaapveld M et al. Epidemiology of cancer of the lip in Netherlands. Oral Oncol. 34 (5): 421-26, 1998.
 6. Carvalho AL, Kowalski LP et al.: Ipsilateral neck cancer recurrence after elective supraomohyoid dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126 (3):410-2, 2000.
 7. Byers RM., El Naggar AK et al: Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue? Head Neck 20: 138-44, 1998.
 8. Chikamatsu K., Kamada H.: A preliminary study on sentinel lymph node biopsy: feasibility and predictive ability in oral cancer. Ann Nucl Med 18:257-62, 2004.
 9. Guney E., Yigitbasi OG.: Functional surgical approach to the level I for staging early carcinoma of the lower lip . Otolaryngol. Head Neck Surg 131(4) 503-08, 2004.
 10. Van den Brekel MWM, van der Waal I., Meijer CJLM, et al. The incidence of micro-metastases in neck dissection specimen obtained from elective neck dissections. Laryngoscope , 106:987-91, 1996.
 11. Morton DL, Wen DR, Wong JH: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg;127:392-99,1992.
 12. British Nuclear Medicine Society: Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in breast carcinoma. www.bnmsonline.com.uk.
 13. Gray H: The Lymphatic System. Anatomy of the Human Body. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 2000.
 14. Tartaglione G, Potenza C, Caggiati G, Gabrielli F, Pagan M: Sentinel node radiolocalization and predictive value in lip squamous cell carcinoma. Radiol Med 106: 3. 256-261, 2003.
 15. Altinyollar H, Berberoğlu U, Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. Eur J Surg Oncol. 28 (1):72-4, 2002.
 16. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin North Am 5: 33-41, 1996.
 17. Chiesa F, Mauri S, et al. Is there a role for sentinel node biopsy in early N0 tongue tumors? Surgery 128: 16-21, 2000.
 18. Ross GL, Shoaib T, et al The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann Surg Oncol 9 (4):406-10, 2002.
 19. Ross GL, Soutar DS, et al Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol. Feb;11(2):213-8. 2004.
-

20. Shoaib T, Soutar DS et al. The accuracy of head and neck Carcinoma Sentinel lymph node biopsy in clinical NO neck., *Cancer*, 91,11:2077-83, 2001.
 21. Shoaib T, Soutar DS et al. The accuracy of head and neck Carcinoma Sentinel lymph node biopsy in clinical NO neck., *Cancer*, 91,11:2077-83, 2001.
 22. Stoeckli SJ, Steinert H, et al Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 221-226, 2001.
 23. Stoeckli SJ: Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Laryngoscope* 117,1539-51, 2007.
 24. Vigili MG, Tartaglione G, Rahimi S. et al. Lymphoscintigraphy and radioguided sentinel node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma: same day protocol. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 264(2):163-7, 2007.
 25. Civantos F.J., Moffat F. et al.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions : contrast between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope* 116, 1-15, 2006.
 26. Werner JA, Dunne AA et al. The sentinel node concept in Head and Neck Cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head & Neck* 26:603-11, 2004.
 27. Renzi C; Caggiati A; et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *European J Surg. Oncol.*: 33(3):364-9, 2007.
 28. Ching-Yu Y., Sheng-Yang L. et al.. Radiolocalized Sentinel Lymph Node Biopsy in Squamous Cell Carcinoma of the oral cavity and analysis of various parameters. *Annals of Surgical Oncology* 13(8), 1130-35, 2006.
 29. Khalil H.H., Elaffandi A.H., Afifi A. et al. : Sentinel node biopsy (SNB) in management of N0 stage T1-T2 lip cancer as a "Same Day" procedure. *Oral Oncology* 44:608-12, 2008.
 30. Tartaglione G., Potenza C., Caggiati A., et al.: Sentinel node radiolocalisation and predictive value in lip squamous cell carcinoma. *Radiol Med* 106: 3. 256-261, 2003.
 31. Tartaglione G., Potenza C, Caggiati A et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in squamous cell carcinoma and melanoma of the head and neck. *Tumori*; 88: S39-41, 2002.
 32. Tartaglione G, Vigili M.G., Rahimi S. et al. The impact of superficial injection of radiocolloids and dynamic lymphoscintigraphy on sentinel node identification in oral cavity cancer : a same day protocol. *Nuclear Medicine Comm* 29(4) 318-322, 2008.
 33. Rowe D., Carroll R. and Day C. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol*; 26: 976 –990, 1992.
 34. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 106: 2389-2396, 2006.
 35. Reschly M.J., Messina J.L., Zaulyanov L.L. et al. Utility of sentinel Lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma *Dermatol Surg.* 29:135-40, 2003.
-
-

IL TRATTAMENTO LINFONODALE

A. CAMAIONI, V. DAMIANI, A. CASELLI, M. RADICI, C. VITI

INTRODUZIONE

I tumori cutanei maligni sono certamente, come evidenziato in altri capitoli di questo volume, i tumori maligni più frequenti nelle popolazioni di razza bianca, il che ci farebbe supporre una ampia messe di lavori e linee guida sulla gestione di questa patologia, come accade per altre simili entità nosologiche.

In realtà, alcune peculiarità di questa neoplasia, ne rendono controversa la gestione terapeutica, in particolare per quanto concerne il management delle metastasi linfonodali.

In particolare, la bassa letalità, unitamente all'insorgenza in pazienti in età avanzata (che spesso non ricorrono alle cure mediche per tale patologia), e alla tendenza a far ricorso a procedure chirurgiche ambulatoriali per il trattamento della prima insorgenza di queste neoplasie (il più delle volte in strutture private), rendono difficile l'identificazione dei sottogruppi di pazienti "ad alto rischio" di metastatizzazione linfonodale (parotidea o laterocervicale) e quindi a prognosi sfavorevole.

In linea generale, sono da considerarsi "ad alto rischio" i pazienti che, per caratteristiche sfavorevoli della lesione primaria, hanno un significativo rischio clinico di metastasi occulte, i pazienti con metastasi linfonodali clinicamente evidenti ed, infine, i pazienti immunocompromessi.

Il carcinoma basocellulare è l'istotipo di tumore cutaneo maligno più frequente (circa il 65-75% dei carcinomi cutanei); in letteratura sono, tuttavia, descritti meno di 250 casi di carcinomi basocellulari, il che corrisponde ad un tasso di metastatizzazione compreso tra lo 0.0028 % e lo 0.01% in base alle diverse casistiche ¹. Si tratta, quindi, di una neoplasia a progressione prevalentemente locale e con esito, generalmente, favorevole. Quando è, invece, evidente una progressione metastatica, la prognosi è sempre infausta, con una sopravvivenza a 6 mesi e ad un anno rispettivamente pari al 50 e al 20 % ².

In realtà, studi istopatologici, hanno dimostrato che i carcinomi basocellulari con tendenza alla metastatizzazione linfonodale presentano sempre delle aree di metaplasia squamosa, tanto da venir definiti carcinomi basosquamosi, e da doversi considerare come una forma intermedia tra i carcinomi basocellulari e gli squamocellulari ³.

Il carcinoma squamo cellulare rappresenta il 20-30% dei carcinomi cutanei, con un'incidenza annuale, negli Stati Uniti, di circa 40/100000 abitanti e con una mortalità variabile tra 1500 e 2500 decessi/anno ⁴.

Tutti i pazienti affetti da carcinoma cutaneo squamocellulare infiltrante sono potenzialmente a rischio di metastatizzazione linfonodale regionale. In pratica, nella popolazione generale, solo una minoranza (circa il 5%) dei pazienti affetti da tale patologia sviluppano metastasi laterocervicali o parotidiche ⁵; l'incidenza di adenopatie aumenta (10-15%) in popolazioni selezionate come tra i pazienti inviati agli ospedali di riferimento a causa di caratteristiche sfavorevoli della neoplasia primaria ⁶ o per la presenza di specifici fattori di rischio, quale, ad esempio, l'insorgenza della neoplasia su tessuto cicatriziale (% di metastatizzazione: 37.9%) ⁷.

Il tasso di metastatizzazione linfonodale risulta, inoltre, fortemente influenzato dalla modalità terapeutica utilizzata per la gestione della neoplasia primaria.

Nell'esperienza di Rowe e coll., l'utilizzo della tecnica di Mohs espone ad un recidiva linfonodale del 3.1% vs l'8.7% ottenuto con l'escissione chirurgica senza fare ricorso all'esame istologico intraoperatorio; la radioterapia primaria sul T espone, invece, ad un rischio di metastatizzazione per via linfatica pari al 10% ⁷.

LA GESTIONE DEL COLLO N0

Partendo dall'evidenza epidemiologica che solo un numero ristretto di pazienti affetti da carcinoma cutaneo del distretto cervico-cefalico è, effettivamente, a rischio di sviluppare metastasi linfonodali laterocervicali, diviene essenziale, quando si valuta il management terapeutico ed, in particolare, la "gestione del collo" di tali pazienti, l'identificazione delle sottoclassi ad alto rischio di metastatizzazione sub-clinica o occulta. Questo sforzo diagnostico-classificativo trova un suo razionale sia al fine di evitare, nei casi ad "alto rischio", una progressione di malattia spesso ad esito infuosto, sia per scongiurare, nei pazienti a "basso rischio" la morbilità ed i costi assistenziali di uno svuotamento laterocervicale non indispensabile. Purtroppo, le evidenze della letteratura in tale ambito sono abbastanza limitate e, spesso, non sufficienti a guidare il clinico nelle decisioni terapeutiche.

Tra i fattori di rischio descritti dai vari autori, possiamo ricordare le dimensioni della neoplasia, la sede, la profondità dell'invasione tissutale, lo spessore del tumore, il grading, la presenza di invasione perineurale ⁸.

Nessuno dei parametri analizzati ha, però, dimostrato una forza statistica tale da poter essere considerato una variabile predittiva indipendente di esito su cui basare una raccomandazione di condotta clinica evidence based ⁹. Come accade in molti altri scenari clinici, sarà, quindi, la co-presenza di più fattori di rischio, unita alle caratteristiche specifiche del singolo

paziente (età, stato di salute generale, patologie concomitanti, abitudini di vita, necessità sociali, ecc) ed alla volontà dello stesso, a guidare il medico nelle scelte terapeutiche.

In tale contesto, è, poi, quanto mai opportuna una stretta collaborazione con il patologo, che dovrà fornire non solo la diagnosi istologica e la valutazione delle dimensioni, del grading e dello spessore della neoplasia, ma anche altri elementi fondamentali per il decision-making quali la distanza del fronte tumorale dal margine di exeresi e la presenza/assenza di infiltrazione perineurale.

In tale contesto, vari studi suggeriscono che la profondità di invasione tissutale e lo spessore della neoplasia possono rappresentare degli importanti fattori predittivi di metastatizzazione occulta.

Più specificamente, la soglia di 4-5 mm sembra da considerarsi il cut-off oltre cui il rischio di sviluppare metastasi linfonodali aumenta significativamente ¹⁰. Guardando il problema da un altro punto di vista, Rodolico e coll. hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nel valore medio di profondità di invasione dei tessuti del labbro inferiore nei carcinomi cutanei con linfonodi negativi rispetto a quelli con metastasi laterocervicali accertate (4.2 vs 11.2 mm; $p < 0.001$) ¹¹.

In un altro studio su pazienti affetti da carcinoma cutaneo metastatico del distretto testa-collo, solo il 17% dei pazienti con lesioni infiltranti per < 4 mm avevano sviluppato metastasi, rispetto all' 83% di quelli con lesioni più profonde di 4 mm ¹².

Similmente, un diametro della lesione > 2cm è risultato correlabile con una aumentata tendenza alla metastatizzazione. Cherpelis e Coll. hanno riportato una differenza statisticamente significativa nel tasso di metastatizzazione linfonodale dei carcinomi cutanei del testa-collo utilizzando 2 cm come valore di diametro soglia (13 vs 68 %; $p < 0.005$) ⁶. Kraus e coll. hanno evidenziato, sempre usando il valore di 2 cm come cut-off, una differenza ancor più evidente in tali percentuali di metastatizzazione (19 vs 81%) ¹².

Vi sono, inoltre, evidenze in letteratura che alcune localizzazioni, quali l'orecchio ed il labbro, siano associate ad un più alto tasso di metastasi linfonodali ¹³.

Inoltre, gli istotipi scarsamente differenziati hanno dimostrato, come prevedibile, una marcata propensione all'invasione linfatica; in un ampio studio su 571 pazienti con carcinomi cutanei squamo cellulari (di tutti i distretti corporei), è stata dimostrata una differenza statistica, in termini di metastasi linfonodali, tra i carcinomi scarsamente differenziati e gli altri istotipi (17 vs 4%; $p < 0.005$) ¹⁴.

Infine, l'invasione perineurale, evenienza in realtà non molto frequente, è, anch'essa associabile ad un aumento dell'incidenza di metastasi linfonodali. In particolar modo, uno studio del MD Anderson Cancer Center su un ampio campione di pazienti ha evidenziato un aumento statisticamente significativo sia delle metastasi locoregionali (35 vs 15%; $p < 0.0005$) che

di quelle a distanza (15 vs 3.3%; $p < 0.0005$) nei pazienti con invasione perineurale rispetto a quelli senza invasione ¹⁵.

In conclusione, nei pazienti in cui sia stata eseguita una prima escissione completa (in margini di sicurezza) di un carcinoma cutaneo squamocellulare del distretto testa-collo non recidivante e non localizzato in sottosedi a rischio (orecchio, labbro), e in cui non vi sia evidenza clinica di un coinvolgimento linfonodale, uno svuotamento laterocervicale, o un approccio radioterapico, elettivo non trovano, alla luce delle odierne conoscenze mediche, una chiara indicazione.

Al contrario, i pazienti con lesioni recidivanti, o con lesioni localizzate in aree a rischio, o che presentino più di uno dei precedentemente citati fattori di rischio (infiltrazione $> 4-5$ mm, diametro > 2 cm, invasione perineurale) sono da considerarsi ad alto rischio di metastatizzazione occulta e, pertanto, dovranno essere sottoposti ad uno svuotamento laterocervicale elettivo (livelli I-III se T a localizzazione antero-laterale, livelli II-V se T a localizzazione posteriore) associato ad una parotidectomia sovran neurale.

LA GESTIONE DEL COLLO N+

I pazienti con adenopatie metastatiche clinicamente confermate rappresentano, ovviamente, un sottogruppo ad alto rischio di esito infausto. Sebbene sia intuitiva l'esistenza una pregressa patologia neoplastica in questi pazienti, in circa il 20% di essi l'anamnesi e l'esame obiettivo non riescono a svelare la sede di origine della patologia primaria. Tipicamente, essi sono maschi di razza caucasica di età avanzata, con adenopatie laterocervicali che possiamo, schematicamente, distinguere in intraparotidiche e laterocervicali propriamente dette. In tale contesto, è molto raro il riscontro di ripetizioni di malattia a distanza in assenza di un interessamento linfonodale parotideo o laterocervicale.

Chu e Osguthorpe hanno stimato un tempo medio di insorgenza di metastasi laterocervicali dopo il trattamento del T di circa 9-12 mesi nel 80% dei pazienti affetti da carcinoma cutaneo metastatico ¹⁶, anche se sono presenti in letteratura segnalazioni di recidive linfonodali tardive dopo i tre anni dall'intervento iniziale ^{17,18}.

Del tutto recentemente (2006), Vauterin e coll. hanno condotto una revisione Evidence Based delle casistiche di tre istituzioni sanitarie Australiane, ottenendo una ampia coorte di pazienti (al momento la più estesa presente in letteratura) per un totale di 209 soggetti affetti da carcinoma cutaneo metastatico e sottoposti ad intervento chirurgico per tale patologia ¹⁹.

Dall'analisi istologica dei pezzi operatori è emerso un coinvolgimento dei linfonodi intraparotidici in assenza di metastasi laterocervicali nel 68.4% dei pazienti, un coinvolgimento sia della parotide che dei linfonodi cervicali nel 13.4% dei casi, ed un interessamento dei soli linfonodi del collo in assenza di interessamento parotideo nei rimanenti 13.4% dei pazienti. In

altre parole, oltre l'80% dei carcinomi cutanei del distretto cervico-cefalico metastatizza, come collettore primario, ai linfonodi intraparotidei.

Un'altra analisi molto interessante condotta da Vauterin e coll. è stata la identificazione del pattern di metastatizzazione preferenziale in base alla localizzazione della neoplasia iniziale (Tab. 1). Tale valutazione, seppur viziata dalla dispersione dei dati nelle varie sedi anatomiche (il che implica una riduzione dei numeri su cui fondare le riflessioni), da un lato ci conferma che i linfonodi intraparotidei rappresentano la principale stazione efferente per tutte le localizzazioni neoplastiche cutanee del distretto cervico-cefalico, dall'altro porta alla luce il drenaggio preferenziale verso i livelli I-III per le neoplasie ad iniziale localizzazione antero-laterale e verso i collettori dei livelli IIb e V per i tumori a localizzazione posteriore.

Sede	Parotide	Liv. I	Liv. II	Liv. III	Liv. IV	Liv. V
Guancia	81.8%	12.1%	27.3%	12.1%	3%	12.1%
Pad. Auricolare	90.3%	6.4%	25.8%	16.1%	9.6%	9.6%
Tempia	75%	4.1%	37.5%	0%	0%	8.3%
Fronte	87.5%	4%	8.3%	4.1%	0%	0%
Retroauricolare	66.6%	0%	66.6%	11.1%	0%	0%
Cuoio capelluto (ant)	75%	12.5%	50%	12.5%	0%	12.5%
Cuoio capelluto (post)	40%	0%	0%	0%	0%	40%
Collo	62.5%	0%	87.5%	0%	0%	0%
Periorbita	60%	20%	0%	40%	0%	0%
Naso	0%	75%	50%	0%	0%	0%

Tab. 1: carcinomi cutanei squamo cellulari–metastatizzazione per sedi (da Vauterin T.J., 2006)

In linea generale, i pazienti con ripetizioni metastatiche solo laterocervicali sembrano avere una prognosi migliore rispetto a quelli che presentano metastasi parotidiche²⁰. Una spiegazione per questa peculiarità può essere ricercata nell'alta percentuale di margini positivi o "close" identificabili nei pezzi operatori di parotidectomia con conservazione del nervo facciale (fino al 70%)²¹.

Khurana e coll. hanno, inoltre, confermato l'esistenza di una associazione statisticamente significativa tra "vicinanza" dei margini chirurgici e tendenza alla recidiva ($p < 0.05$)²²; allo stesso modo, come per i carcinomi mucosali del testa collo, la presenza di adenopatie multiple o di invasione extracapsulare sono associate ad una prognosi infausta.

D'altro canto, al momento non sono presenti in letteratura evidenze a favore di un approccio chirurgico aggressivo nella forma della parotidectomia

mia totale con sacrificio del nervo facciale, rispetto alla parotidectomia sovranurale con conservazione del facciale associata a radioterapia post-operatoria. Il sacrificio del nervo facciale rimane indicato solo nei casi di deficit clinico o di evidenza di infiltrazione massiva dello stesso in sede intraoperatoria ⁹.

Un altro aspetto certamente controverso del management di un collo N+ nei pazienti con carcinomi cutanei del distretto testa-collo è l'approccio ad un collo clinicamente N0 in presenza di metastasi parotidiche accertate. In tal senso, Jackson e Ballantyne hanno riportato un 24% di metastasi occulte nei svuotamenti laterocervicali elettivi condotti in pazienti clinicamente N0 ²³. L'esperienza del Royal Prince Alfred Hospital (Australia) ci offre una percentuale di metastasi occulte addirittura del 35% ²⁴.

Alla luce di queste alte percentuali di meta statizzazione occulta e in considerazione dei pattern di distribuzione linfonodale precedentemente esposti, riteniamo di suggerire il seguente approccio chirurgico:

- carcinomi cutanei con parotide clinicamente + e collo cN0:
 - localizzazione del T antero-laterale (al davanti del margine posteriore del padiglione auricolare): parotidectomia e svuotamento laterocervicale selettivo livelli I-III;
 - localizzazione del T posteriore (posteriormente del margine posteriore del padiglione auricolare): parotidectomia e svuotamento laterocervicale selettivo livelli II-V;
- carcinomi cutanei con parotide clinicamente + e collo cN+: parotidectomia e svuotamento laterocervicale radicale modificato.

L'analisi esaustiva della tecnica chirurgica e dei dettagli dei vari tipi di svuotamenti laterocervicali esula dagli obiettivi di questo capitolo e rimandiamo, pertanto, ai manuali di tecnica chirurgia ORL per la trattazione di questo argomento.

Riteniamo, tuttavia, meritevole di interesse la segnalazione di Brown e coll. della necessità, in alcuni casi, di includere di principio nella dissezione la vena giugulare esterna ed i tessuti ad essa limitrofi ²⁵.

In particolar modo, l'area cutanea della porzione infero-posteriore della guancia e della regione supero-mediatale del collo ha un drenaggio linfatico e venoso che fa capo ai collettori linfatici ed ematici che afferiscono alla vena giugulare esterna. Per tale ragione, carcinomi cutanei che si originano in tale area possono bypassare le classiche stazioni linfonodali cervicale e metastatizzare sfruttando l'asse linfatico/venoso che scorre tra lo strato superficiale della fascia cervicale profonda e la fascia cervicale superficiale (cioè tra faccia superficiale del muscolo sternocleidomastoideo ed il muscolo platisma) fino a giungere al celluloso-adiposo del triangolo cervicale posteriore in sede sovra-clavicolare per accedere, da lì, direttamente al circolo linfatico che fa capo alla vena succlavia.

Pertanto la gestione chirurgica di carcinomi cutanei che originano dalla

porzione infero-posteriore della guancia e dalla regione supero-mediale del collo deve prevedere l'allargamento dello svuotamento laterocervicale ad includere la vena giugulare esterna, la porzione di muscolo platisma che si localizza al di sopra di questa struttura (la dissezione della sola fascia del platisma è resa difficoltosa dalla estrema sottigliezza della stessa), la fascia superficiale del muscolo sternocleidomastoideo ed il celluloso-adiposo del triangolo cervicale posteriore, inferiormente all'undicesimo nervo cranico.

Infine, da un'analisi condotta da Chua e coll. nel 2003, emerge che circa il 20-25% dei pazienti affetti da carcinoma cutaneo non melanomatoso metastatico svilupperanno, indipendentemente dal tipo trattamento eseguito, una recidiva loco-regionale o a distanza ²¹. In tale ambito, uno studio condotto da Veness e coll. ²⁰ su 74 pazienti australiani affetti da carcinoma cutaneo metastatico ai linfonodi cervicali (non intraparotidei) ha evidenziato un minor tasso di recidiva (15 vs 77%) ed una miglior disease free survival a 5 anni (75 vs 18%) nei pazienti sottoposto a chirurgia più radioterapia adiuvante rispetto a quelli sottoposti alla sola procedura chirurgica sui linfonodi laterocervicali. Anche nell'esperienza di Jol e coll. la radioterapia adiuvante migliora significativamente il controllo locoregionale a 5 anni della patologia rispetto alla sola chirurgia (83 vs 56%) ²⁶.

Bibliografia

1. Malone JP, Fedok FG, Belchis DA, Maloney ME. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2000 Jul;79(7):511-5, 518-9.
 2. Gavin E., Persky MS., Jacob J. Metastatic basal cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 814-7.
 3. Lowe JS., Snow SN., Reizner GT. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 715-9.
 4. Hayden RC. Cutaneous squamous carcinoma and related lesions. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 57-70.
 5. Czarnecki D., Staples M., Mar A., Giles G., Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994; 189: 52-4.
 6. Cherpelis BS., Marcusen C., Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28: 268-73.
 7. Rowe DE., Carroll RJ., Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and serviva rate in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 976-90.
 8. Motley R., Kersey P., Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br. J Dermatol* 2002; 146: 18-25.
 9. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol* 2005; 49:365-76.
 10. Stein AL., Tahan SR. Histologic correlates of metastasis in primary invasive squamous cell carcinoma of the lip. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 16-21.
 11. Rodolico V., Barresi E., Di Lorenzo R. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27kip1 protein expression. *Oral Oncol* 2004; 40: 92-8.
 12. Kraus DH., Carew JF., Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 582-7.
 13. Tavin E., Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996; 106: 156-8.
 14. Brueuninger H., Black B., Rassner G. Brief scientific statement: microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 624-7.
 15. Goepfert H., Dichtel WJ, Medina JE., Lindberg RD., Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984; 148: 542-7.
 16. Chu A., Osguthorpe JD. Non melanoma cutaneous malignancy with regional metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 108: 663-73.
 17. Talmi YP., Horowitz Z., Wolf M., Kronenberg J. Delayed metastases in skin cancer of the head and neck: the case of the known primary. *Ann Plast Surg* 1994; 42: 289-92.
 18. Netterville JL., Sinard RJ., Bryant GL., Burkey BB. Delayed regional metastasis from midfacial squamous cell carcinomas. *Head Neck* 1998; 20: 328-33.
 19. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2006;28(9):785-91
 20. Veness MJ., Palme CE., Smith M., Cakir B., Morgan GJ., Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (non parotid):
-

- a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope* 2003; 113: 1827-33.
21. Chua M., Veness MJ., Morgan G., et al. Parotid lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinomas: treatment outcome and prognostic factors following surgery and adjuvant radiotherapy. *Australas Radio* 2002; 46: 174-9.
 22. Khurana VG., Mentis DH., O'Brien CJ., Hurst TL., Stevens GN., Packham NA. Parotid and neck metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1995; 170: 446-50.
 23. Jackson GL., Ballantyne AJ. Role of parotidectomy for skin cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1981; 142: 464-9.
 24. O'Brien CJ., McNeil EB., McMahon JD., Pathak I., Lauer CS. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck* 2001; 23: 744-8.
 25. Brown RO., Osguthorpe JD. Management of the neck in nonmelanocytic cutaneous carcinomas. *Otolaryng Clin North Am* 1998; 31: 841-56.
 26. Jol JAD., van Velthuysen MLF., Hilgers FJM., Keus RB., Neering H., Balm AJM. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 29: 81-6.
-
-

NEOPLASIE CUTANEE LOCALMENTE AVANZATE

G. SPRIANO, V. MANCIOCCO, B. PICHI, R. PELLINI
G. CRISTALLI, P. RUSCITO, P. MARCHESI

INTRODUZIONE

I tumori cutanei non melanoma (Non Melanoma Skin Cancer NMSC) sono i tumori più frequenti nella popolazione mondiale con più di 1 milione di nuovi casi l'anno ^{2,7,8}. Possono insorgere su qualunque sede cutanea, anche se in circa l'80% dei casi si presentano nel distretto testa-collo, in relazione al grado di esposizione alla luce solare quale principale fattore implicato nell'eziopatogenesi di queste neoplasie ¹⁵. I tumori cutanei del distretto testa-collo non differiscono dal punto di vista epidemiologico ed istologico dai corrispondenti epitelomi basocellulari e squamocellulari degli altri distretti corporei. In linea di massima si tratta di tumori a prognosi favorevole che si presentano perlopiù nello stadio iniziale con una probabilità di controllo locale tra il 96% ed il 99% dopo accurata exeresi ^{12,14,19,25}. Sebbene la mortalità dovuta ai tumori cutanei testa-collo sia estremamente bassa, intorno all'1% nelle varie casistiche della letteratura internazionale ⁵, un numero non trascurabile di pazienti si presenta con malattia in stadio localmente avanzato. In tale sottogruppo di pazienti, la morbilità in termini di costi medici e danni estetico/funzionali dovuti alla necessità di una chirurgia demolitiva ed una fase ricostruttiva, è molto elevata. Negli Stati Uniti il costo medio annuale per il trattamento di questa patologia risulta maggiore di 500 milioni di UD ^{2,5}.

In base alla classificazione TNM proposta dall'American Joint Committee on Cancer nel 2002 ²² si classificano come "forme avanzate" i carcinomi cutanei non melanoma con dimensioni maggiori di 2 cm, o con invasione di strutture limitrofe (osso, muscoli, nervi, e cartilagine), o con metastasi linfonodali o con metastasi a distanza (Tab. I-II). Come per gli altri distretti corporei la classificazione clinica TNM dei tumori cutanei consente di ottenere una descrizione ragionevolmente precisa dell'estensione della neoplasia in termini di dimensione di T, ma non tiene in alcun conto fattori prognostici di ormai provata importanza quali la localizzazione del tumore primitivo, il livello delle adenopatie nel collo ed il loro numero ¹. In particolare, nei carcinomi cutanei del distretto testa-collo, la sede della lesione cutanea condiziona notevolmente la storia naturale e la prognosi della malattia. Non vi sono dubbi, infatti, che l'accrescimento loco-regionale, l'invasione di strutture limitrofe, il tipo di trattamento chirurgico su T ed N

T1	Tumore < 2 cm nella sua dimensione massima
T2	Tumore fra 2-5 cm nella sua dimensione massima
T3	Tumore > 5 cm nella sua dimensione massima
T4	Tumore che invade strutture profonde extradermiche (cartilagine, muscolo, osso)
N0	Assenza di linfonodi regionali metastatici
N1	Presenza di linfonodi regionali metastatici

Tab. I: Classificazione TNM proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) per i tumori cutanei non melanoma.

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2 T3	N0 N0	M0 M0
Stadio III	T4 ogni T	N0 N1	M0 M0
Stadio IV	ogni T	ogni T	M1

Tab. II: Classificazione TNM proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) per i tumori cutanei.

ed il tipo di ricostruzione, tra un tumore cutaneo della palpebra, uno del cuoio capelluto ed uno della cute del dorso o dell'ala del naso, non solo sono diversi tra loro, ma sono estremamente diversi da un tumore cutaneo insorto sulla cute del dorso. Pertanto, come già proposto per i carcinomi rinofaringei, sarebbe opportuna l'introduzione un sistema classificativo specifico che tenga conto per la stadiazione di T le differenze legate alle peculiarità anatomiche di ciascuna singola sottosedede del distretto testa-collo e nella stadiazione di N le differenze della diffusione linfatica legate alla localizzazione del tumore primitivo ed il numero di linfonodi coinvolti. L'introduzione di tale sistema descrivendo in modo più accurato la prognosi e la storia naturale della malattia, favorirebbe il precoce riconoscimento delle forme neoplastiche ad alto potenziale di malignità permettendo di pianificare strategie di prevenzione e terapeutiche atte a ridurre morbilità e recidive di tali neoplasie.

STORIA NATURALE DELLE FORME LOCALMENTE AVANZATE DI CARCINOMA CUTANEO DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

La distribuzione dei tumori cutanei nelle diverse sottosedede dell'estremo cefalico prevede, secondo le casistiche riportate in letteratura, circa il 15% delle lesioni sulla cute frontale, il 4% a carico del cuoio capelluto, il 25% del naso, l'11% nella regione geniena, il 18% in regione palpebrale,

il 12% in regione perilabiale, ed il rimanente 15% in altri distretti cutanei del volto⁹.

Le forme istologiche più frequenti sono rappresentate dai carcinomi basocellulari (Basal Cell Carcinoma BCC) che rappresentano l'80% dei casi e dai carcinomi squamocellulari (Squamous Cell Carcinoma SCC) che rendono conto del rimanente 20%^{8,11}.

Nel caso di malattia localmente avanzata bisogna considerare che il pattern di invasione loco-regionale che determina sia l'estensione alle strutture anatomiche contigue che la presenza di metastasi ai linfonodi regionali, varia considerevolmente a seconda della sottosede interessata (labbro, palpebra, orecchio, scalpo, naso, regione frontale) e del tipo istologico¹². Lo sviluppo della neoplasia nel caso delle forme basocellulari è prevalentemente locale, con scarsa probabilità di metastatizzazione sia ai linfonodi che a distanza e percentuali di controllo locale superiori al 90% dopo accurata exeresi¹⁴. Malgrado ciò, quando insorge nella regione centro-facciale, in considerazione delle peculiarità morfo-strutturali e biologiche dei tessuti e della ricchezza di strutture funzionalmente nobili (occhio, bocca, naso, orecchio) dell'estremo cefalico, il carcinoma basocellulare può assumere caratteristiche di particolare aggressività locale anche in presenza di lesioni di piccole dimensioni rendendo conto di forme localmente avanzate sin dall'esordio clinico. La diffusione per contiguità implica l'interessamento progressivo dei tessuti molli adiacenti e anche di quelli sottostanti, attraverso le linee di minore resistenza rappresentate dagli spazi perivasali e perineurali. Inoltre, può presentarsi con varianti istologiche particolarmente aggressive, sclerodermiforme o morfea-like e l'adenocistica, caratterizzate da crescita locale invasiva, sin dall'esordio, con rapida infiltrazione delle strutture anatomiche immediatamente sottostanti alla cute. La prima in particolare infiltra profondamente il derma attraverso "colate sotterranee" sovrastate da epidermide apparentemente sana. Nei tumori di maggiori dimensioni che datano da molti anni, poco mobili sui piani o con presenza di fissità al periostio, la diffusione per contiguità della neoplasia si può verificare attraverso i linfatici periarteriosi e gli spazi perineurali. L'invasione dei piani profondi è più frequente nei tumori del canto interno dell'occhio. Seppure di ridotte dimensioni, in questa sede essi possono infiltrare la caruncola lacrimale, la congiuntiva, i canalicoli lacrimali, ed estendersi al terzo mediale delle palpebre ed in profondità fino al periostio. Se non si tiene conto di queste premesse di natura anatomico-strutturale, l'escissione del tumore può risultare insufficiente e costellata da frequenti recidive. Di conseguenza, l'intervento chirurgico deve essere condotto con criterio di ampia radicalità sia in superficie che in profondità. Il protocollo di follow-up, inoltre, impone frequenti ed accurati controlli postoperatori. Nonostante in tali forme localmente infiltranti, il sottocute e i tessuti molli sottostanti vengano invasi, ivi compresa la rete linfatica, il carcinoma basocellulare ha comunque una scarsa tendenza alla diffusione ai linfonodi regionali e alla metastatizzazione a distanza di-

stanza. In letteratura vengono descritti non più di 300 casi con metastasi, in maggioranza linfonodali, seguite da rarissime localizzazioni polmonari, ossee ed epatiche. L'incidenza di metastasi linfonodali è riportata nelle varie casistiche tra lo 0.0028% e 0.015% dei casi ^{10,25,26}. La loro comparsa viene riferita alla possibile coesistenza di aree di carcinoma spinocellulare così detti carcinomi metatipici ^{25,26}. Le rare metastasi a distanza sono state osservate dopo innumerevoli recidive ed ampia invasione ossea in caso di carcinomi basocellulari dello scalpo infiltranti la diploe delle ossa frontali e parietali (Fig. 1). Le metastasi secondo Kord ¹⁰, si localizzano nel 70% dei casi ai linfonodi loco-regionali, ma è stata riferita, seppure con carattere di eccezionalità, la diffusione metastatica agli organi interni.

I carcinomi squamocellulari del distretto testa-collo presentano una aggressività maggiore rispetto ai basocellulari che si esprime come una maggiore tendenza sia alla rapida crescita locale che alla metastatizzazione ai linfonodi regionali o ad organi a distanza ^{25,26}. Per tali motivi, vanno considerati come tumori che impongono non solo un accurato studio anamnestico e clinico ai fini della diagnosi precoce, ma soprattutto una corretta stadiazione clinica pre-trattamento, che tenga in considerazione soprattutto la sotto-sede di insorgenza, al fine di determinare la migliore strategia terapeutica.



Fig. 1: Carcinoma basocellulare della cute frontale con ampia erosione ossea e metastasi ulcerata parotidea.

ca. Anche in questo caso la crescita locale è fortemente condizionata dalla sede della neoplasia primaria. I carcinomi squamocellulari del versante cutaneo della palpebra insorgono più frequentemente sulla palpebra inferiore e sul canto interno. È abbastanza tipica l'insorgenza lungo il margine libero della palpebra con aspetti particolarmente destruenti ed infiltranti sin dall'esordio (Fig. 2). Altrettanto caratteristico è il comportamento delle forme localizzate presso il contorno orbitario che, se trascurate, tendono ad invadere precocemente le strutture ossee contigue, determinando condizioni assai sfavorevoli dal punto di vista terapeutico e prognostico.

L'evoluzione dei carcinomi squamocellulari dell'orecchio esterno avviene per lo più nel senso di un'invasione della parte cartilaginea del condotto, con formazione di una tumefazione nella parte inferiore del solco retroauricolare ed in seguito di ulcerazione cutanea (Fig. 3). La lesione si estrin-



Fig. 2: Carcinoma squamoso cute canto interno dell'occhio



Fig. 3: Carcinoma squamoso del padiglione auricolare con ampia erosione della cartilagine e della cute.

seca più o meno rapidamente sollevando il padiglione auricolare nella sua parte inferiore ed affiorando con vegetazioni sanguinanti della conca. Nello stesso tempo può spingersi in profondità fino alla cassa timpanica.

I carcinomi squamocellulari del naso presentano una evoluzione abbastanza rapida. Spesso insorgono su cute con danno attinico o aree leucoplasiche o su aree cicatriziali. Quando insorgono sulla cute che riveste le cartilagini alari o il lobulo che si presenta particolarmente aderente ai piani sottostanti, hanno la tendenza ad infiltrare rapidamente la cartilagine (Fig. 4).

L'incidenza generale di metastasi linfonodali di un carcinoma spinocellulare cutaneo del distretto testa-collo varia tra il 5% ed il 20.7%²³. La frequenza delle metastasi a distanza varia dal 5% al 15%-20% secondo le casistiche della letteratura internazionale²³. La mortalità dei pazienti con metastasi è elevata con una sopravvivenza di circa il 25% a 5 anni e solo dell'8% a 15 anni²⁶. L'incidenza e la sede delle metastasi linfonodali sono in stretta relazione con la sede della neoplasia, la dimensione, la profondità di invasione, il grado di differenziazione cellulare, la variante istologica, la presenza o meno di invasione perineurale, l'immunocompetenza del paziente, le forme recidive (Tab. III)¹⁷⁻²⁰. Le metastasi linfonodali regionali precedono di solito le metastasi sistemiche a polmone, osso, encefalo, che avvengono tardivamente nel corso della malattia.

I tumori localizzati al labbro, cuoio capelluto, orecchie, palpebre, e naso presentano una maggiore probabilità di metastasi linfonodali regionali e di recidiva locale. Per il carcinoma di zone fotoesposte in generale, la percentuale di metastasi è del 5,2% con, specificamente, il 13,7% per lo spinalioma del labbro e l'11% per lo spinalioma dell'orecchio come riportato da Vauterin et al.²³ Spriano et al.²¹ riportano una percentuale di metastatizzazione linfonodale del 11% per i carcinomi del padiglione auricolare rispetto al 5.2% dei carcinomi localizzati nelle rimanenti sottosed



Fig. 4: Carcinoma squamoso del dorso naso con erosione ossea.

testa-collo. Inoltre i tumori del cuoio capelluto, del padiglione auricolare, delle labbra, del naso e delle palpebre tendono ad invadere rapidamente i tessuti sottocutanei ed hanno un rischio maggiore di estensione subclinica che giustifica l'alta percentuale di recidiva locale legata ad exeresi incomplete.

La maggior parte dei pazienti con lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm possono essere considerati a basso rischio di metastatizzazione linfonodale. Viceversa i pazienti con lesioni maggiori di 2 cm presentano una maggiore incidenza di metastasi linfonodali. Non vi è accordo in letteratura sul cut-off dimensionale associato ad un maggior rischio di metastasi linfonodali nei carcinomi squamosi cutanei. Alcuni suggeriscono che il potenziale metastatico aumenti notevolmente per lesioni maggiori di 2 cm altri per lesioni maggiori di 4 cm ¹⁶. Rowe et al. riportano una percentuale di metastasi del 9,1% in casi di tumori inferiori a 2 cm e di 30,3% in tumori maggiori di 2 cm. Clayman et al. ⁵ riportano una differenza statisticamente significativa della sopravvivenza libera da malattia tra pazienti con lesione superiore ed inferiore a 4 cm (p 0.002). Spriano et al. ²¹ riportano una percentuale di metastatizzazione linfonodale del 23,4% per i tumori maggiori di 2 cm rispetto ad una del 7,6% per tumori inferiori a 2 cm. Dall'analisi dei dati riportati possiamo affermare che tumori di diametro > 2 cm hanno una alta probabilità di metastatizzazione rispetto a tumori di dimensioni minori.

Viceversa è ampiamente riconosciuto che la profondità di invasione condiziona la metastatizzazione linfonodale nei carcinomi squamosi cutanei così come nel melanoma. I dati riportati in letteratura sono molto eterogenei ^{5,21,23,25,26}. In generale è uniformemente accettato che lesioni con spessore di infiltrazione inferiori a 3-4 mm presentano una bassa percentuale di metastasi linfonodali. I dati estrapolati dalle principali casistiche della letteratura riportano una percentuale di metastasi linfonodali del 17% per lesioni con spessore di infiltrazione inferiore a 4 mm e del 83% per lesioni con spessore di infiltrazione superiore a 4 mm ⁵. Altri riportano una percentuale di metastasi linfonodali dello 0% in caso di tumori con spessore

- Sede
- Dimensione
- Spessore di infiltrazione
- Grado di differenziazione
- Varianti istologiche aggressive
- Invasione perineurale
- Immunocompetenza del paziente

Tabella III: Indicatori del potenziale metastatico nei carcinomi squamosi cutanei non melanoma del distretto testa-collo.

di infiltrazione inferiore a 2-2,5 cm, del 4.5% per spessore di infiltrazione compreso tra 2-6 mm ed infine del 15% per spessore di infiltrazione superiore a 6 mm ²¹.

Istologicamente si distinguono forme ben differenziate, moderatamente differenziate ed indifferenziate, indistinguibili dal punto di vista clinico, ma con una diversa rapidità di evoluzione. In generale, i carcinomi squamocellulari ben differenziati hanno una prognosi migliore rispetto a quelli scarsamente differenziati. Per tumori ben differenziati in letteratura riportano una percentuale di metastasi del 6%, per gli scarsamente differenziati del 16.4% ²¹.

Alcune varianti istologiche hanno un potenziale metastatico maggiore che si aggira tra il 10% ed il 30% ²⁶. Tra queste ricordiamo l'ulcera Marjolin, e il carcinoma adenosquamoso.

L'ulcera di Marjolin è un carcinoma spino cellulare che insorge su aree di cute cronicamente traumatizzata: cicatrici da ustione, tragitti fistolosi, specie da osteomielite. L'incidenza media è del 2% sulle cicatrici da ustione ²⁶. Il tempo medio di latenza dall'evento traumatico all'insorgenza della neoplasia è di 32,5 anni, di solito inversamente proporzionale all'età del paziente al momento del trauma. Il tumore si sviluppa di solito preceduto da ulcerazioni croniche e ricorrenti, iniziando alla periferia dell'ulcera. È quindi essenziale un alto grado di sospetto clinico in ogni situazione di ulcerazione su ferite croniche. Le biopsie devono essere plurime e opportunamente disposte, vista la possibilità di escludere la specifica area neoplastica. Il trattamento di elezione è l'exeresi chirurgica con controllo dei margini. La percentuale di metastasi linfonodali è > 30%, con sopravvivenza a 5 anni < 10%, probabilmente sia per l'alta aggressività che per il frequente ritardo diagnostico ²⁶. In presenza di linfonodi palpabili si impone lo svuotamento regionale. Il ruolo dello svuotamento profilattico è discutibile.

La malattia di Bowen si presenta come una placca eritematosa a bordi definiti ma irregolari, a crescita progressiva, con scaglie e croste in superficie, spesso confusa con un basocellulare superficiale, del cui bordo rilevato però manca.

Istologicamente, si tratta di un carcinoma spinocellulare in situ. La maggior parte delle lesioni restano localizzate, divenendo invasive solo nel 10% dei casi. Il trattamento chirurgico è di scelta.

L'invasione perineurale è un'altra caratteristica associata a maggior rischio di metastatizzazione linfonodale e recidiva locale ²⁶. La presenza di invasione perineurale è rilevata nel 2%-15% dei pazienti con forme localmente avanzate di malattia ²⁶. La percentuale di metastasi per i carcinomi cutanei squamocellulari con invasione perineurale trattati chirurgicamente varia tra il 34% ed il 50% dei casi ²¹. In caso di invasione dei tronchi nervosi principali (V e VII nervo cranico) il controllo locale di malattia riportato in letteratura desce a circa il 30% ²¹. I carcinomi squamosi localizzati sul vermiglione sono noti per la loro tendenza alla metastatizzazione lungo il nervo alveolare inferiore, quelli ad insorgenza dalla parete laterale del

naso e nella regione sopra-orbitaria possono diffondersi lungo la prima e la seconda branca di divisione del V nervo cranico. L'invasione perineurale può portare a metastasi cerebrale anche in assenza di metastasi loco-regionali.

Per quanto riguarda le caratteristiche legate al paziente l'immunodepressione rappresenta uno stato associato a maggiore incidenza di forme localmente avanzate ed aggressive. In tal senso si spiegherebbe anche la maggiore incidenza di tali neoplasie in età avanzata legata al calo dei poteri immunitari e quindi della immunosorveglianza tipica dell'età senile ².

Esistono dati solo relativamente concordi nelle numerose serie in letteratura concernenti la recidiva locale ^{21,22, 25,26}. Le recidive locali avvengono di solito entro 2-3 anni dal primo trattamento, anche se il follow-up deve continuare per la vita intera. Per il carcinoma spinocellulare della cute in generale, la percentuale di recidiva locale a 5 anni è del 8,1%, con, specificamente, il 10,5% per lo spinalioma del labbro ed il 18,7% per lo spinalioma dell'orecchio ²¹. Come per le metastasi linfonodali, anche per la recidiva locale possono essere identificate delle caratteristiche legate al tumore che ne condizionano l'incidenza. Tra queste le maggiormente significative come riportato da vari Autori nelle più ampie casistiche della letteratura internazionale sono dimensione, grado di differenziazione cellulare, profondità di invasione neoplastica, e presenza di invasione perineurale ^{17,20,21,23}. Tumori di diametro <2 cm hanno percentuale di recidiva locale del 7,4%, se > di 2 cm, del 15,2% ^{17,21}. Il grado di differenziazione cellulare è indicatore significativo di prognosi: dopo trattamento adeguato, 7,13% di recidive per tumori ben differenziati, 23% se moderatamente differenziati, 28% se scarsamente differenziati. Aumentando la profondità' di invasione neoplastica fino a livelli Clark IV o V aumenta esponenzialmente il rischio di recidiva: 5,3% per tumori di spessore < 4 mm, 17,2% se di spessore > 4 mm ^{17,20,21,23}. L'invasione perineurale spesso non dà sintomi, talvolta si accompagna a parestesie, dolore, paresi. Dal 2.5% al 10% di tutti i carcinomi spinocellulari si diffondono su piani perineurali. Soprattutto in testa e collo, qualsiasi spinalioma situato su un tronco nervoso significativo deve essere considerato ad alto rischio di invasione perineurale, e quindi studiato con indagini radiologiche (TAC, RMN) Per qualsiasi carcinoma recidivo si deve presupporre invasione perineurale finchè dimostrato altrimenti. La percentuale di recidive locali per tumori con invasione perineurale trattati chirurgicamente è del 47,2%.

TRATTAMENTO DI T

La terapia chirurgica rappresenta senza dubbio il trattamento elettivo dei tumori cutanei localmente avanzati del distretto testa-collo, offrendo elevate percentuali di guarigione e più ridotti indici di recidive. L'obiettivo principale per assicurare la guarigione definitiva nei soggetti affetti da

carcinoma cutaneo localmente avanzato è quello della escissione radicale. In tal senso, l'intervento chirurgico pur richiedendo ampie demolizioni, condotto da mani esperte, consente la radicalità dell'escissione e la ricostruzione ottimale estetica e funzionale. Gli Autori ritengono che la terapia chirurgica convenzionale con bisturi freddo o elettrocauterio con ampi margini di sicurezza sia il trattamento di scelta nelle lesioni maligne localmente avanzate. Inoltre è bene considerare che la strategia terapeutica più idonea all'escissione radicale della neoplasia, potrebbe richiedere competenze tecniche multidisciplinari (neurochirurgica, oculistica, chirurgia plastica etc...) data la necessità nelle forme localmente avanzate di procedere ad ampie resezioni che comportano necessariamente il sacrificio di strutture funzionalmente importanti sia del massiccio facciale che dell'endocranio. In caso di lesioni estese occorre sempre tener presente l'utilità di combinare la chirurgia con la radioterapia, nella preferibile sequenza chirurgia + radioterapia post-operatoria, questa guidata anche dal controllo istologico dei margini di resezione.

La valutazione chirurgica iniziale deve necessariamente prevedere la sede di T, la biopsia della lesione, un accurato staging radiologico, ed infine la pianificazione dell'exeresi e della ricostruzione. L'approccio chirurgico nelle forme avanzate è vincolato ad alcuni aspetti legati alla localizzazione del tumore che, come accennato in precedenza, condiziona l'estensione della malattia e la presenza di fissità o invasione delle strutture profonde adiacenti in relazione alle caratteristiche strutturali diverse nelle varie sottosedì dell'estremo cefalico. Pertanto, ai fini della programmazione terapeutica, è bene distinguere quattro sottosedì principali di localizzazione tumorale: orecchio esterno, piramide nasale, volto e scalpo.

La biopsia, che in ogni caso deve precedere l'intervento chirurgico, deve essere sempre di tipo incisionale. La tipologia istologica evidenziata condiziona sia l'ampiezza dei margini di resezione che il trattamento di N. Viceversa, sia in caso di carcinomi basocellulari che squamocellulari, il trattamento del tumore primario, richiede, comunque, l'exeresi in blocco di tutte le strutture coinvolte dalla neoplasia: cute, muscoli, osso, nervi.

In caso di forme avanzate l'entità della resezione deve necessariamente essere programmata con appropriato imaging preoperatorio al fine di accertare l'estensione, l'infiltrazione sottocutanea, l'aderenza o il franco coinvolgimento delle strutture limitrofe (Tab. IV). A tal proposito la TC rappresenta l'indagine di scelta per valutare l'estensione alle strutture ossee limitrofe, l'ecografia a definire la presenza ed il grado di coinvolgimento delle strutture linfonodali regionali, mentre la RMN risulta particolarmente utile nel delimitare il tumore dai tessuti molli circostanti e trova principale indicazione nelle localizzazioni orbitarie per evidenziare l'infiltrazione dei muscoli oculari e del grasso endo-orbitario. Quan-

do si suppone l'invasione ossea endocranica, orbitaria, mandibolare o del massiccio-facciale, è opportuno eseguire una TC per evidenziare la presenza e l'entità dell'infiltrazione, i limiti profondi della neoplasia, ed i rapporti che essa contrae con le strutture anatomiche e le cavità adiacenti.

L'escissione è da considerarsi adeguata solo in presenza di ampi margini indenni confermati da esame istologico estemporaneo. Il margine di sicurezza oncologica dipende dalla tipologia, dalla dimensione del tumore, e dalla considerazione che la neoplasia sia primitiva o recidiva a trattamento chirurgico o radiante. Esistono dati difformi in letteratura per ciò che riguarda l'ampiezza dei margini di resezione, per quanto sia univoca la necessità di margini esponenzialmente maggiori con l'accrescersi della dimensione del tumore ^{5,25,26}. La probabilità di cura discende con l'aumentare della dimensione e con la presenza di varianti istologiche aggressive. I tumori infiltranti e morfeiformi sono quelli con la più alta incidenza di neoplasia residua dopo exeresi chirurgica con margini positivi nel 20-30% dei casi e pertanto richiedono una exeresi che impone ampi margini di resezione. Per alcuni Autori, dato che in oltre il 90% dei casi la conferma istologica dei margini risulta essere entro 1 mm dal giudizio visivo, è necessario un margine di 2 mm ^{25,26}. Per altri è necessario un margine minimo di 4 mm per eradicare il tumore nel 95% dei casi con lesione di dimensioni sotto i 2 cm ⁵. Appare logico, in pratica, proporre margini di 3 mm per lesioni nodulari sotto 1 cm e di 5 mm se tra 1 e 2 cm. I tumori infiltranti e morfeiformi poichè sono quelli con la più alta incidenza di neoplasia residua dopo exeresi chirurgica richiedono una escissione che impone margini di resezione >5 mm. Per tumori > 2 cm, è buona pratica l'accertamento istologico prima della copertura con lembi, mediante esame al congelatore normale su sezioni multiple. Il carcinoma basocellulare in caso di margini positivi o close può essere trattato, ove possibile, con una chirurgia di ampliamento. Comunque nei casi avanzati soprattutto se primitivamente la lesione era periorbitaria o dello scalpo è indicata la radioterapia adiuvante.

Diffusione locale
<ul style="list-style-type: none"> • Esame obiettivo (fissità ai piani profondi) • TC • RMN
Diffusione loco-regionale e/o metastatica
<ul style="list-style-type: none"> • Esame obiettivo • Linfoscintigrafia • TC • RMN • Ecografia

Tabella IV: Tumori cutanei localmente avanzati: criteri di valutazione dell'invasività

TRATTAMENTO DI N

Il trattamento di N viene considerato per le forme squamocellulari. L'incidenza di metastasi linfonodali dei carcinomi cutanei squamocellulari del distretto testa collo varia secondo i dati riportati nelle casistiche internazionali tra il 5% e il 27%¹⁷⁻²³. Quando si presentano, le metastasi si manifestano entro 2 anni dalla diagnosi in oltre il 90% dei casi. La presenza di metastasi linfonodali comporta una sopravvivenza a 5 anni del 35% dei pazienti nonostante lo svuotamento linfonodale¹⁷. I livelli linfonodali più a rischio dipendono dalla sede del tumore primitivo. Occasionalmente, in pazienti con lesioni cutanee multiple, l'esatta sede della lesione primitiva da cui sono originate le metastasi è incerta o perché il paziente non riferisce di essere stato sottoposto ad exeresi o perché è avvenuta senza conferma istologica. In questi casi la localizzazione delle metastasi darà informazioni sulla sede del tumore primitivo. Il drenaggio linfatico cutaneo del distretto testa collo è schematizzato nella tabella V. I gruppi linfonodali a rischio di metastasi sono rappresentati per i tumori della regione anteriore del volto e della testa dai linfonodi peri ed intra-parotidei, pre-auricolari, e dai linfonodi dei livelli I-IV laterocervicali. I tumori della regione posteriore della testa tipicamente metastatizzano nei linfonodi retroauricolari occipitali e nei linfonodi dei livelli II-V laterocervicali. Schematicamente è possibile tracciare due linee immaginarie che identificano due piani orizzontale e verticale. Le neoplasie cutanee che insorgono sopra il piano orizzontale metastatizzano preferibilmente ai

LINFONODI	AREE DI DRENAGGIO
LINFONODI PERIAURICOLARI <ul style="list-style-type: none"> • Preauricolari e parotidei • Retroauricolari 	<ul style="list-style-type: none"> • Regione parietale ant e temporale, fronte, zigomo e ala nasale • Regione parietale post, padiglione auricolare e condotto uditivo est, regione mastoidea
LINFONODI SUBOCCIPITALI	Regione occipitale, collo post e condotto uditivo esterno
LINFONODI DELLA V.GIUGULARE ESTERNA	Regione facciale laterale, collo superiore e orecchio
LINFONODI BUCCINATORI E DELL'A. FACCIALE	Ala nasale, labbro superiore, solco nasogenieno
LINFONODI SOTTOMENTONIERI	Labbro sup e inf, vestibolo nasale e mento
LINFONODI CERVICALI POSTERIORI	Collo, orecchio e cuoio capelluto
LINFONODI SOTTOMANDIBOLARI	Guancia, mento, naso e solco nasolabiale
LINFONODI DELLA V.GIUGULARE INTERNA	Tutte le sedi del distretto testa-collo
LINFONODI SOVRACLAVICOLARI	Collo inferiore, torace superiore

Tabella V: Drenaggio linfatico cutaneo del distretto testa collo.

linfonodi parotidei, quelle che insorgono sotto ai linfonodi cervicali. Rispetto la piano verticale, le neoplasie cutanee che insorgono anteriormente ad esso metastatizzano ai linfonodi parotidei e cervicali e quelle che originano posteriormente ai linfonodi occipitali e mastoidei (Fig. 5).

Il trattamento delle metastasi linfonodali non clinicamente evidenti, nella malattia avanzata è controverso. I linfonodi intraparotidei comunemente sono sede di metastatizzazione nelle forme avanzate di carcinomi squamosi cutanei del distretto testa-collo. In uno studio di Moore¹⁶ su 40 carcinomi squamocellulari metastatici del distretto testa-collo nel 35% dei casi le metastasi erano a carico dei linfonodi parotidei, nel 30% nei linfonodi laterocervicali e nel 35% nei linfonodi parotidei e laterocervicali, globalmente il coinvolgimento dei linfonodi parotidei era presente nel 70% dei casi. Analogamente Vauterin et al.²³ su 209 casi di carcinoma squamoso cutaneo metastatico riscontra nel 68.4% dei casi metastasi linfonodali parotidee, nel 18.2% metastasi linfonodali laterocervicali e nel 13.4% metastasi linfonodali parotidee e laterocervicali con il coinvolgimento dei linfonodi parotidei globale nel 81.8% dei casi. Pertanto gli Autori concludono che nei tumori infiltranti a carico della regione preauricolare o nelle forme avanzate con massiva infiltrazione delle strutture limitrofe, il trattamento chirurgico della lesione primitiva deve prevedere necessariamente la parotidectomia. Pisani et al.¹⁸ hanno dimostrato che le metastasi linfatiche intraparotidee colpiscono in egual misura i linfonodi del lobo profondo e quelli del lobo superficiale: in 61 linfonodi esaminati su 10 pazienti con tumore parotideo sottoposti a parotidectomia totale, su 21 linfonodi metastatici 11 erano nel lobo superficiale e 10 nel lobo profondo. In base a tale considerazione alcuni Autori suggeriscono che la parotidectomia totale garantisce maggiore radicalità oncologica rispetto alla superficiale^{18,21}.

Il trattamento elettivo dei linfonodi regionali raramente è indicato ed usualmente viene riservato ai casi plurirecidivi, agli istotipi particolarmente aggressivi e ai casi localmente avanzati con infiltrazione profonda di muscoli, ossa, cartilagine o nervi o nelle lesioni maggiori di 2 cm localizzate in sedi

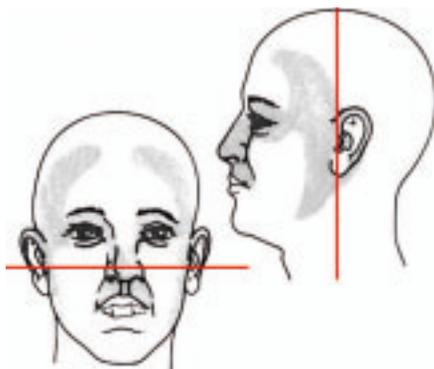


Fig. 5: Piani di metastatizzazione linfonodale nei carcinomi cutanei del distretto testa-collo

specifiche come labbro inferiore e padiglione auricolare che hanno maggiore tendenza a metastasi precoci^{5,17,21,22,25,26}. Come riportato in letteratura, i pazienti con linfonodi intra o peri parotidei positivi dopo parotidectomia hanno un'incidenza di circa il 25% di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi laterocervicali e dal 30% al 42% di probabilità di avere malattia subclinica nel collo. Pertanto è indicato in questi casi oltre alla parotidectomia, lo svuotamento linfonodale radicale modificato o selettivo sovraomioideo. In caso di N+ clinico il trattamento del collo consiste in uno svuotamento di tipo radicale modificato allargato "a la demande" alle strutture del collo eventualmente coinvolte.

Il trattamento radioterapico adiuvante sul collo è indicato in presenza di linfonodi patologici multipli (>2) o in presenza di ECS+.

RICOSTRUZIONE

Alla fase demolitiva segue la ricostruzione che varia in relazione all'entità della perdita di sostanza residua, prevedendo la chiusura diretta del difetto, la chiusura per seconda intenzione, l'uso di innesti e lembi di cute di vicinanza, di lembi peduncolati locali o regionali ed infine di lembi liberi. La scelta della tecnica di riparazione della perdita di sostanza residua alla exeresi chirurgica varia in rapporto alla valutazione di diversi fattori (Tab. VI) che di volta in volta fanno optare il chirurgo per la tecnica più idonea. Il piano di ricostruzione non deve influenzare mai la radicalità di exeresi. Se la neoplasia ha grandi dimensioni e, malgrado lo scollamento dei margini, non è possibile l'affrontamento per prima, si fa ricorso all'uso di innesti o di lembi cutanei di vicinanza variamente allestiti. I lembi, approntati nelle regioni contigue, offrono il vantaggio, soprattutto nelle regioni del viso, di apportare cute con caratteristiche di colore e trofismo più idonee, al contrario di quanto avviene negli innesti che invece sono necessari nelle perdite

Fattori generali

- Età
- Performance status", condizioni cardio-circolatorie
- Malattie endocrine, malnutrizione, anemia, ecc.
- Deficit acquisiti o congeniti della coagulazione
- Trattamenti precedenti (che mio/radio terapia)

Fattori loco-regionali

- Sede del tumore (via d'accesso)
- Livello di infiltrazione
- Entità della resezione (area di superficie, spessore, volume, componenti osteo-mio-cutanee)
- Obiettivi funzionali ed estetici

Tabella VI: Fattori che influenzano la scelta ricostruttiva

di sostanza più estese. In alcuni casi (sede favorevole dove non avvenga distorsione anatomica, ad es. aree concave con cute lassa) è adeguata la guarigione per seconda intenzione con medicazioni locali. Particolari problemi pongono infine le perdite di sostanza residue a neoplasie estese ed infiltranti, la cui riparazione richiede l'uso contemporaneo di tecniche più complesse (innesti d'osso, innesti compositi), o l'allestimento di lembi pedunculati compositi mio-cutanei o di lembi microvascolari (cutanei, mio-cutanei, osteomiocutaneo).

Nel distretto testa-collo, la metodica più usata è un lembo locale di rotazione, avanzamento o trasposizione. In questa sede è appropriato soltanto un breve elenco di pochi lembi più comunemente scelti per specifici distretti:

- **CUOIO CAPELLUTO:** ampi lembi di rotazione, lembi di trasposizione, lembi di galea e di pericranio.
 - **FRONTE e TEMPIA:** lembi di avanzamento, di rotazione, romboidi, lembi ad isola sulla temporale superficiale.
 - **ORECCHIO:** resezione a cuneo modificata, lembo condro-cutaneo di Antia Buch, lembo tipo "revolving door" di Mason, lembi retroauricolari a peduncolo inferiore o superiore, anche ad isola, lembi di fascia temporo-parietale con innesti di cartilagine. In caso di amputazione del padiglione auricolare la ricostruzione può essere effettuata successivamente, in condizioni di sicurezza oncologica, mediante epitesi osteo-integrate. In caso di estensione alle regioni contigue, mastoidea, parotidea, cervicale, la riparazione può essere effettuata in unico tempo alla demolizione mediante lembi mio-cutanei di grande pettorale o lembi liberi muscolo cutanei di retto addominale che secondo la nostra esperienza nonostante gli inestetismi morfologici consentono la ricostruzione anatomica ottimale in unico tempo.
 - **NASO:** le tecniche sino ad oggi descritte per la ricostruzione della piramide nasale sono numerose. Lembi di avanzamento e di rotazione trovano una giusta applicazione in questa sede: lembi glabellari, lembi di avanzamento ad isola a V-Y, lembo bilobato, lembo nasogenieno, lembo frontale, con lembi mucosi di setto per fodera ed innesti ossei e cartilaginei per supporto. La demolizione parziale o totale della piramide nasale a tutto spessore richiede sempre il rifacimento del rivestimento interno, delle strutture ossee, nonché del mantello cutaneo. L'utilizzo di protesi che riproducono la piramide nasale e le eventuali zone contigue mancanti può rappresentare un'alternativa a complesse e non sempre soddisfacenti ricostruzioni ed offre inoltre il vantaggio non trascurabile di consentire un miglior controllo nel follow-up. Seppur l'epitesi abbia avuto dei consistenti miglioramenti dal punto di
-

vista costruttivo con l'utilizzo di siliconi anallergici, pigmentati bisogna comunque considerare che almeno nella popolazione sud Europea la ricostruzione della piramide nasale con tessuti omologhi è preferita. L'epitesi può essere fissata al volto con due sistemi a) utilizzando delle viti in titanio (fixture) alle quali viene poi applicato un sistema di ancoraggio che può essere meccanico ad incastro o magnetico b) utilizzando delle colle. Il primo sistema introdotto da Branemark quale evoluzione della chirurgia odontoiatrica offre il vantaggio di poter disporre di un ancoraggio stabile, di contro vanno considerate, nel caso specifico, la difficoltà nel posizionamento ottimale degli impianti in rapporto alle caratteristiche dell'osso residuo (vascolarizzazione, spessore, densità ossea) e l'incidenza di mancate osteointegrazioni che sale nel tessuto osseo radiotrattato. Le cosiddette Bio-colle offrono il vantaggio di non dover effettuare alcun intervento chirurgico, minore costo (intervento/componentistica) di contro il fissaggio della protesi può essere più critico specialmente in alcuni pazienti con pelle particolarmente grassa, non è sempre prevedibile la tollerabilità del materiale da incollaggio.

- **LABBRO SUPERIORE:** l'estensione dell'exeresi ed i criteri di riparazione devono tener conto del livello di infiltrazione della neoplasia nei tre piani cutaneo, muscolare e mucoso e anche della sede di localizzazione, centrale o laterale. Nella riparazione va data preferenza ai lembi di vicinanza per le caratteristiche analoghe della cute asportata. Nelle perdite di sostanza di maggiori dimensioni localizzate nella parte laterale del labbro è utile il lembo naso-genieno a peduncolo inferiore, mentre quello a peduncolo superiore può essere utilizzato nelle perdite di sostanza mediane. L'amputazione totale del labbro comporta tecniche di ricostruzione complesse che hanno lo scopo di ricreare la continuità anatomica. In proposito sono utili i lembi naso-genieni, mentre nelle ampie perdite di sostanza o in presenza di cicatrici o esiti di terapia radiante, possono essere presi in considerazione lembi a distanza. Nelle vaste demolizioni del labbro superiore, della guancia, del palato e del mascellare, è possibile ricorrere all'uso di lembi osteo-cutanei anastomizzati ai grossi vasi del collo.
 - **LABBRO INFERIORE:** lembi di avanzamento miomucoso per vermiglioneectomia, lembi "elastici" sec. Goldstein, resezioni a V e W variamente modificate, lembo di Karapandzic, lembi tipo "fan flaps" variamente modificati, uni o bilaterali, lembi di avanzamento di guancia, lembi di lingua
 - **DIFETTI COMPLESSI:** lembi plurimi in combinazione, in un solo tempo. Lembi di fascia temporoparietale e di muscolo temporale. Lembi sottomentonieri sec. Martin. Lembi cervicali estesi. Lembi a distanza: pettorale, gran dorsale, assai meno il deltopettorale. Lembi microchi-
-

rurgici muscolari, miocutanei, osteomiocutanei, osteofasciocutanei e fasciali (radiale, scapolare, retto addominale, gran dorsale, serrato). Talora, casi complessi richiedono oblitterazione del difetto con lembi a distanza o liberi e, in tempi successivi, la definizione di dettagli anatomici con lembi locali.

In ultimo è bene ricordare che, in mani di tecnici prostodontisti maxillofaciali esperti, i vari polimeri di silicone impiegabili offrono eccellenti risultati per vasti difetti del terzo medio della faccia (naso, orbita, orecchio) non duplicabili con metodiche ricostruttive plurifase in pazienti anziani con difetti complessi. Prerequisito è una buona preparazione chirurgica del difetto per renderlo atto a ritenere la protesi. Talora è necessario comunque l'impiego preliminare di lembi regionali o liberi, evitandone massa eccessiva per ottenere superficie concava d'appoggio. Spesso l'osseointegrazione con impianti è preferibile alla semplice ritenzione convenzionale con adesivi.

CASISTICA

Nel periodo Settembre 2002 – Maggio 2009 sono stati operati presso la Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale dell'Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" di Roma 36 pazienti (32 uomini e 4 donne) affetti da carcinoma cutaneo in stadio localmente avanzato. In 17 casi la sede primitiva è stato l'orecchio esterno, in 4 casi la piramide nasale e nei rimanenti 15 la cute di altri distretti del volto. I risultati sono riportati schematicamente in Tabella VII. Riportiamo di seguito in dettaglio i dati relativi al gruppo di carcinomi squamosi localmente avanzati dell'orec-

SEDE	Follow-up
ORECCHIO ESTERNO 17 CASI	DFS 73,3% a 5 aa OS 75,6% a 5 aa
PIRAMIDE NASALE 4 CASI	3 vivi NED, 1 vivo rec su T
ALTE SEDI 15 CASI 6 labbro 6 cute frontale/cuoio capelluto 1 palpebra 2 regioni zigomatica/preauricolare	9 vivi NED, 2 vivo rec su T, 4 morti (2 rec su T+N, 2 altre cause)

Tabella VII Risultati: casistica IRE T4 cutanei Settembre 2002- Maggio 2009

chio esterno trattati presso la nostra Divisione e recentemente pubblicati su rivista internazionale ⁶. Dal 2002 al 2007, 17 pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orecchio esterno esteso all'orecchio medio sono stati trattati chirurgicamente. In accordo con la classificazione dei tumori cutanei dell'orecchio adottata dall'Università di Pittsburg, i pazienti sono stati classificati in 5 casi come stadio II (T2 N0), in 6 casi come stadio III (5, T3 N0 and 1, T1 N1) e nei rimanenti 6 casi come in stadio IV (5, T3 N2b and 1, T4 N0). In tutti i pazienti, dopo accurato imaging preoperatorio, è stata eseguita una petrosectomia laterale subtotale (allargata in 5 casi) associata a parotidectomia e svuotamento laterocervicale; in 1 caso è stato possibile eseguire una resezione parziale del condotto uditivo esterno. Il tempo ricostruttivo è stato realizzato con lembo pedunculato di muscolo gran pettorale in tutti i casi. La radioterapia complementare è stata utilizzata in 12 pazienti e di questi 8 hanno iniziato il trattamento radioterapico durante il tempo chirurgico (Intraoperative Radiation Therapy IORT) con 12 Gy nel campo della petrosectomia. La dose cumulativa media radioterapia è stata di 6275 cGy su T e 4985 cGy su N. Il periodo di follow-up medio è stato di 29.5 mesi ed è stato realizzato con l'integrazione di RMN-CT associata in 4 casi a PET-CT. Non sono state osservate complicanze maggiori nei pazienti sottoposti a radioterapia intraoperatoria ove si eccettui la paresi del nervo facciale. La sopravvivenza libera da malattia è la sopravvivenza globale sono state rispettivamente del 73.3% e 75.6%.

In base a tali dati gli Autori concludono che la positività dei margini chirurgici condiziona negativamente tanto la prognosi quanto il successo del trattamento radioterapico. La radioterapia intraoperatoria non aggiunge morbilità significativa se non quella riferibile alla durata ed al grado di paresi del nervo facciale mentre sembra condizionare in modo significativo le curve di sopravvivenza.

Bibliografia

1. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer*. 2006, 1;106(5):1078-83.
 2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1992, 42: 19.
 3. Brown RO et al. Management of the neck in nonmelanocytic cutaneous carcinomas. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:841-856.
 4. Ch'ng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST Parotid metastasis—an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(12):1288-93.
 5. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005, 1;23(4):759-65.
 6. Cristalli G, Manciocco V, Pichi B, Marucci L, Arcangeli G, Telera S, Spriano G. Treatment and Outcome of Advanced External Auditory Canal and Middle Ear Squamous Cell Carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009. [Epub ahead of print]
 7. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, et al. *Cancer of the Skin*. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
 8. Garth Colse L, Larson DL, Shah JP. *Essentials of head and neck oncology*. New York. Thieme, 1998 pp 118-120.
 9. Kopf AW, Bart RS, Andrade R: *Atlas of tumors of the skin*. WB Saunders, 1978
 10. Kord JP, Cattel WI, Proper S. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982 ;8(7):604-8.
 11. Lever WF, Schaumburg-Lever G: *Histopathology of the skin*. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
 12. Levine HL, Ratz JL, Bailin P. Squamous cell carcinoma of the head and neck. Selective management according to site and stage-skin. *Otolaryngol Clin North Am*. 1985;18(3):499-503.
 13. Levine H. Cutaneous carcinoma of the head and neck: management of massive and previously uncontrolled lesions. *Laryngoscope*. 1983 ;93(1):87-105.
 14. Johnson TM, Tromovitch TA, Swanson NA: Combined curettage and excision: a treatment method for primary basal cell carcinoma. *J Am Acad dermatol* 24: 613-617, 1991.
 15. Marks R, Rennie G, Selwood T: The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol* 124: 1039-1042, 1988.
 16. Moore BA. et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; 115:1561-1567.
 17. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland *Head Neck*. 2002;24(5):417-22.
 18. Pisani P, Ramponi A, Pia F. The deep parotid lymph nodes: an anatomical and oncological study. *J Laryngol Otol*. 1996;110(2):148-50.
 19. Richmend JD, Davie RM: The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 40:63-67, 1987.
 20. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976-90.
-
-

21. Spriano G, Roselli R Lymph node problem in cutaneous head and neck carcinomas *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995;15(3):159-62; discussion 163.
 22. TNM Classification of Malignant Tumours. Manual for staging of cancer, 6th ed. Editors: L.H. Sobin, Ch. Wittekind Publisher: John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2002.
 23. Vauterin TJ et al. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 28 : 785-791, 2006
 24. Weber RS, Miller MJ. et al. Basal and squamous cell skin cancers of the head and neck. Williams & Wilkins, 1996.
 25. Weber RS, Lipman SM et al. Advanced basal and squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck. In Jacobs C, editor: *Carcinomas of the head and neck: evaluation and management*, Boston 1990, Kluwer Academic Publishers.
-

L'USO DELLE EPITESI FACCIALI E DELL'IMPLANTOLOGIA EXTRAORALE NELLA RICOSTRUZIONE DEL PADIGLIONE AURICOLARE

R. PISTILLI, A. NISII, F.A. GOVONI, E. MIGLIANO, F. BOZZA
M. DE CINTI, L.R. D'OTTAVI

INTRODUZIONE

I difetti cranio facciali, quali postumi di traumi devastanti, di malformazioni congenite o di amplissime demolizioni oncologiche, sono attualmente suscettibili di ricostruzioni estetico-funzionali impensabili sino a qualche decennio fa. Le tecniche chirurgiche micro vascolari, che consentono di utilizzare estese aree tissutali di altri distretti corporei, hanno consentito un allargamento delle possibilità chirurgiche oncologiche, favorendo demolizioni sempre più ampie. Tuttavia, quando non è possibile utilizzare le tecniche offerte dalla chirurgia ricostruttiva, per limiti legati alla tecnica o per limiti legati alle condizioni del paziente, bisogna ricorrere a tecniche alternative.

L'introduzione di nuovi materiali siliconici e di tecniche innovative di impianti di peli e capelli nella pelle artificiale, associate alla possibilità di disporre di sistemi di ancoraggio diretto all'osso rappresentati dalle fixturies extraorali, figlie dell'implantologia orale tradizionale, ha consentito la ricostruzione tridimensionale di deficit di particolare gravità coinvolgenti estese regioni del volto.

INDICAZIONI ED APPLICAZIONI

Un'unità estetica estremamente difficile da ricostruire, anche con le tecniche microchirurgiche più sofisticate, è il padiglione auricolare. La vera problematica è la stabilizzazione di una epitesi facciale perfettamente realizzata. La realizzazione di impianti endoossei di dimensioni estremamente ridotti consente di sfruttare il pur sottile osso presente a livello della regione mastoidea. La procedura chirurgica è molto simile a quella usata per gli impianti dentari; il trapano e lo strumentario di base sono gli stessi.

È stata realizzata una "fixture" flangiata speciale della lunghezza di 3-4 mm che consente di sfruttare l'osso mastoideo che viene precedentemente studiato mediante una TC3D. Sono necessari due tempi chirurgici distanziati di tre mesi tra loro. Il primo tempo chirurgico consiste nel po-

sizionamento di due o tre fixtures nell'osso mastoideo, ricoperte a fine intervento dal lembo cutaneo per mantenerle sommerse e consentire il normale processo di osteointegrazione; il secondo tempo chirurgico consiste nella scopertura delle fixtures ormai integrate, nella connessione di pilastri di guarigione e, a distanza di trenta giorni, di pilastri definitivi a cui verranno connessi dei sistemi di ancoraggio per l'epitesi auricolare. Il Paziente, di 22 anni di età, presentava un difetto auricolare unilaterale, caratterizzato da un'assenza congenita completa del padiglione auricolare di destra con associata atresia del canale, mentre l'orecchio controlaterale era normale (Fig. 1).

Esiste uno schema di posizionamento ideale di due impianti in regione mastoidea. Se noi disegniamo un ipotetico orologio con al centro il con-



Fig. 1: pz. affetto da assenza del padiglione auricolare sinistro.

dotto uditivo esterno, i due impianti di destra vanno posizionati ad ore 9 ed ore 11, a 18-22 mm dal centro, mentre se dovessimo ricostruire il padiglione auricolare sinistro andrebbero posizionati ad ore 1 ed ore 3. L'incisione cutanea viene eseguita a 35 mm dal condotto uditivo esterno in forma circolare a concavità anteriore. Il lembo di cute e periostio a cerniera anteriore viene scollato per esporre la mastoide. Si marca sull'osso la posizione esatta dei due impianti e si preparano i fori con delle frese idonee a calibro crescente e fornite di scudo che consente una penetrazione massima di 4 mm. Il foro viene filettato delicatamente con un maschiatore e si inserisce l'impianto in titanio. Dopo aver avvitato una vite di copertura (cover screw) interna all'impianto si sutura il periostio sopra l'impianto e si chiude l'incisione cutanea rispettando i piani.

A distanza di tre mesi si esegue il secondo tempo chirurgico incidendo a livello della precedente cicatrice. Si scolpisce un lembo di cute sopraperiosteale. Attraverso il periostio si identificano i due impianti ormai integrati, si rimuove con un bisturi circolare il periostio sopraimplantare, si rimuove la vite di copertura e si avvita un pilastro cilindrico (abutment) di 4-5 mm di altezza.

Cosa importante è rimuovere il tessuto sottocutaneo del lembo che viene quindi assottigliato, sgrassato, liberato dagli esiti fibrotici del precedente intervento e perforato con un bisturi circolare nel punto esatto da dove devono fuoriuscire i pilastri di guarigione transcutanei (Fig. 2).

Ciò consente di ridurre al minimo le problematiche infiammatorie perimplantari. A distanza di 5 settimane, quando l'edema post-chirurgico si è completamente risolto, inizia la fase protesica. Sui pilastri vengono montati i transfer di impronta utilizzando dei perni guida lunghi 20 mm e viene posizionato il materiale da impronta ad avvolgere i transfer ed a rilevare l'anatomia dei tessuti molli. Dopo l'indurimento del materiale, i perni guida vengono svitati e si rimuove l'impronta. Sui transfer vengono quindi avvitati gli analoghi dei pilastri e l'impronta viene colata in gesso duro realizzando un modello master con le repliche in posizione corretta (Fig. 3).



Fig. 2: area chirurgica dopo l'avvitamento dei pilastri.

Sarà su questo modello master che in laboratorio verrà realizzata una barra di ritenzione in oro-platino saldata a degli anelli in oro bianco che a loro volta verranno connessi ai pilastri utilizzando delle viti d'oro. La barra di ritenzione così fissata costituirà il supporto tipo "overdenture" su cui si applicherà la protesi in silicone personalizzata. Per la realizzazione della

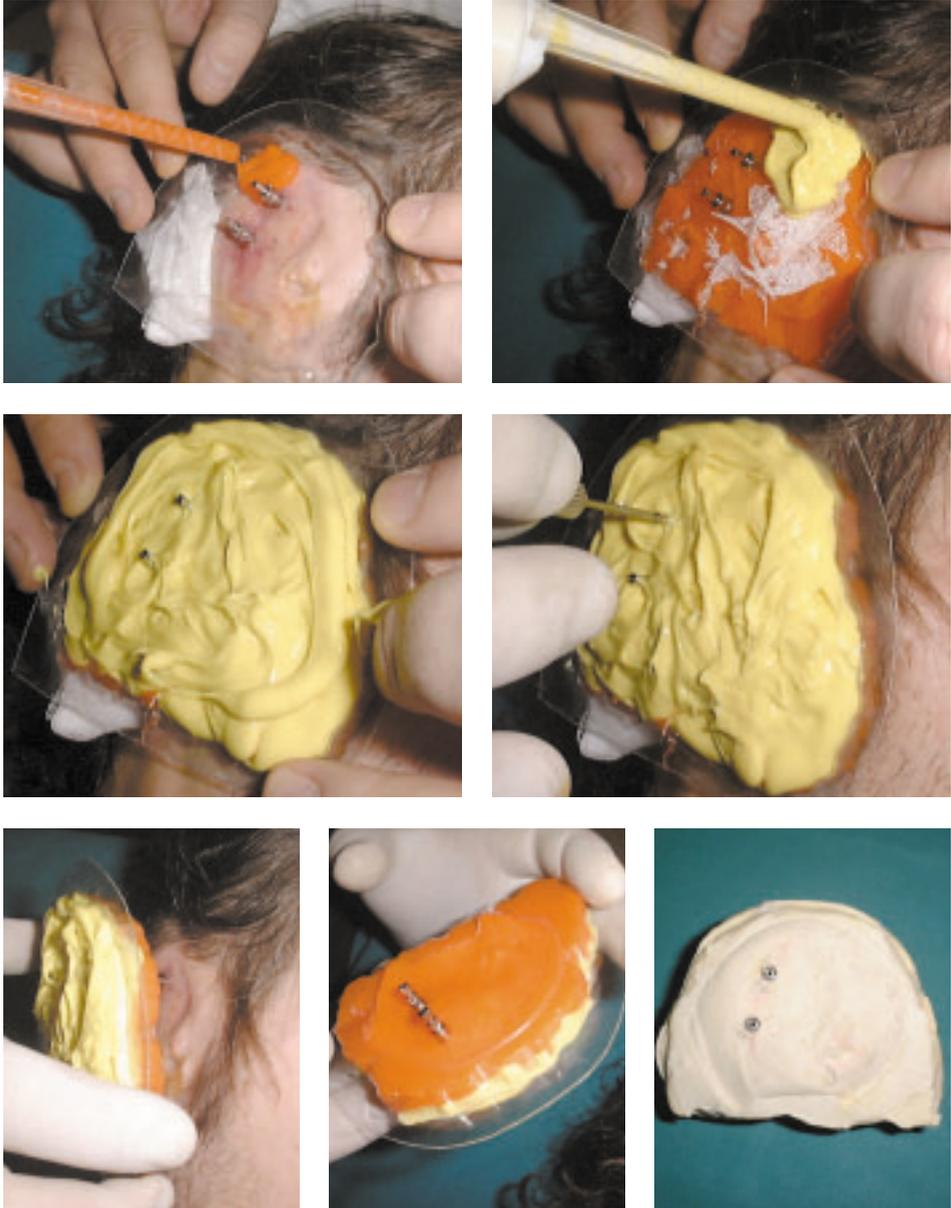


Fig. 3: presa dell'impronta dell'area da sostituire con la epitesi e modello master in gesso

protesi, la ceratura dell'orecchio viene eseguita tenendo conto della forma e della posizione del padiglione sano contro laterale (Fig. 4).

La protesi siliconica viene colorata e provata sino alla realizzazione di un manufatto il più preciso possibile tale da sembrare naturale (Figg. 5, 6, 7).



Fig. 4: impronta del padiglione auricolare sano contro laterale e modellazione in cera della epitesi.

DISCUSSIONE

Di fronte a problemi complessi di carattere ricostruttivo del padiglione auricolare, assente per una malformazione congenita o per l'amputazione post-traumatica o conseguente a resezione oncologica, si cerca di valutare quali siano le difficoltà delle più usate tecniche di chirurgia plastica.

La tecnica di Brent, che rappresenta la tecnica ricostruttiva di prima scelta nelle malformazioni auricolari congenite e negli esiti di traumi, è comunque una tecnica di difficile realizzazione e non sempre di grande soddisfazione per il paziente. Nel caso di pazienti oncologici, anche quando sia possibile una ricostruzione chirurgica è preferibile non attuarla subito, perché diventa necessario un monitoraggio clinico post-operatorio del sito chirurgico per rilevare eventuali recidive e pertanto diventa ideale una copertura con una epitesi sempre facilmente rimovibile.

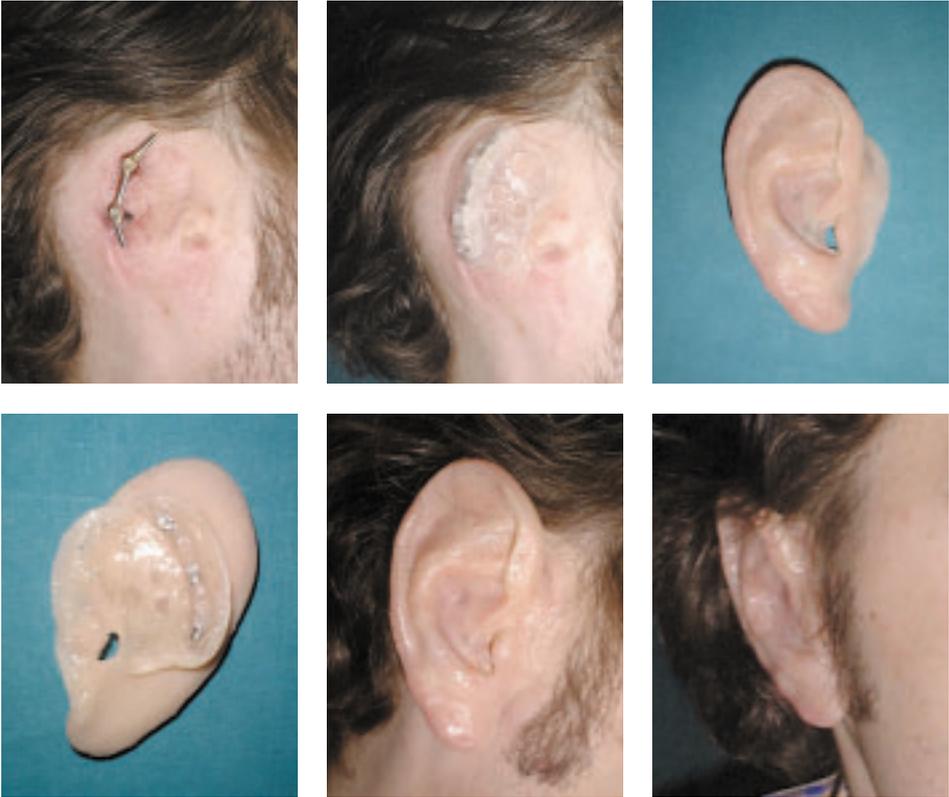


Fig. 5: fissazione della barra in oro-platino, prova della componente acrilica fissata con clips alla barra e sua successiva solidarizzazione alla epitesi in silicone che viene poi posta in situ con conseguente risultato finale.



Fig. 6: controllo a 1 mese.



Fig. 7: controllo a 1 mese

CONCLUSIONI

Tutte le mutilazioni del volto hanno risvolti psicologici importanti e più è rapido il recupero fisico e più facile sarà il recupero psicologico. Questi pazienti ritardano o rinunciano al reinserimento sociale e lavorativo, isolandosi dai loro stessi familiari, riferendo un sentimento di vergogna, inettitudine e auto-rifiuto.

Le tecniche chirurgiche ricostruttive comportano la necessità di sottoporre il paziente a numerosi e non sempre predicibili interventi in anestesia generale. Ciò comporta inevitabilmente un drastico e doloroso allungamento dei tempi di recupero fisico e psicologico del paziente. Oggi, con i moderni materiali plastici e di silicone si può realizzare rapidamente una protesi che sembri molto naturale; tuttavia, il grande problema della ritenzione della protesi permane.

L'attacco agli occhiali è il metodo più comunemente impiegato, ma in tale caso il paziente non può mai rimuovere gli occhiali in pubblico. Inoltre, la posizione della epitesi è spesso insicura ed è molto difficile ottenere un perfetto adattamento alla cute sottostante. L'uso di adesivi può non essere efficace per la sua scarsa efficacia su pelli che sudano e quindi umide ed inoltre sono molto comuni le reazioni negative della pelle all'adesivo.

L'introduzione ormai totalmente predicibile dell'implantologia extraorale, grazie alla realizzazione di mini-impianti finalizzati a sfruttare la scarsa quantità di osso presente a livello mastoideo, ha risolto brillantemente le problematiche relative alla stabilità di una epitesi auricolare altrimenti difficilmente stabilizzabile con i comuni adesivi dermici. Il controllo clinico a distanza di 3 anni (Fig. 8) dimostra che l'utilizzo dell'implantologia extraorale rappresenta una scelta terapeutica alternativa estremamente valida e stabile nel tempo.



Fig. 8: controllo clinico a 3 anni

Bibliografia

- Cervelli V., Migliano E. et al.: L'uso dell'implantologia extraorale nella ricostruzione chirurgica del massiccio facciale: nostra esperienza. *Attualità odontostomatologiche*, XI(3):13-17, 1995.
- Eriksson E., Branemark P. I.: Osseointegration from the perspective of the plastic surgeon. *Plast. Reconstr. Surg.*, 93(3): 626-637, 1994.
- Foussadier F. Menard P. et al.: Prothèse auriculaire fixée sur implants intra-mastoidiens. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 5:312-317, 1993.
- Holgers K. M., Thomsen P. et al.: Persistent irritation of the soft tissue around an osseintegrated titanium implant. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 28:225-230, 1994.
- Parel S. M., Holt R.: Osseointegration and facial prosthetics. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 1:27-29, 1986.
- Probster L., Bootz F., Weber H. et al.: Miglioramento funzionale delle epitesi auricolari impianto-ritenute con magneti e gancio di ritenzione. *Riv. Int. Odont. Protesica*, 1:56-6-, 1995.
- Tjellstrom A.: Osseointegrated implants for replacement of absent or defective ear. *Clin. Plast. Surg.*, 17(2):355-366, 1990.
-

LA TERAPIA FOTODINAMICA

L. DE CAMPORA

LA TERAPIA FOTODINAMICA

La terapia fotodinamica, di superficie o interstiziale, è una terapia basata sulla fotosensibilizzazione farmaco-indotta dell'organismo da trattare, procedura nota sin dagli anni 60-70, ma che recentemente ha trovata nuova vita grazie ai progressi delle tecnologie applicate.

La terapia fotodinamica (PDT) è indicata in linea di massima nel trattamento delle lesioni tumorali solide. Si avvale di un farmaco, la temoporfina, in grado di fotosensibilizzare l'organismo intero con accumulo selettivo nella lesione tumorale da trattare. L'illuminazione successiva è effettuata mediante laser a diodi con lunghezza d'onda di 652 nm., che riesce a penetrare per circa 1 centimetro in profondità nei tessuti (illuminazione di superficie), per lesioni più profonde è preferibile effettuare la terapia fotodinamica interstiziale (IPDT), con fibre laser di lunghezza variabile, modulabili in base allo spessore tumorale.

È una terapia sede-specifica, non termica, minimamente invasiva.

In breve si può così riassumere: è una terapia che necessita di un farmaco fotosensibilizzante elettivamente assorbito dalle cellule neoplastiche, di una fonte di luce ed ossigeno.

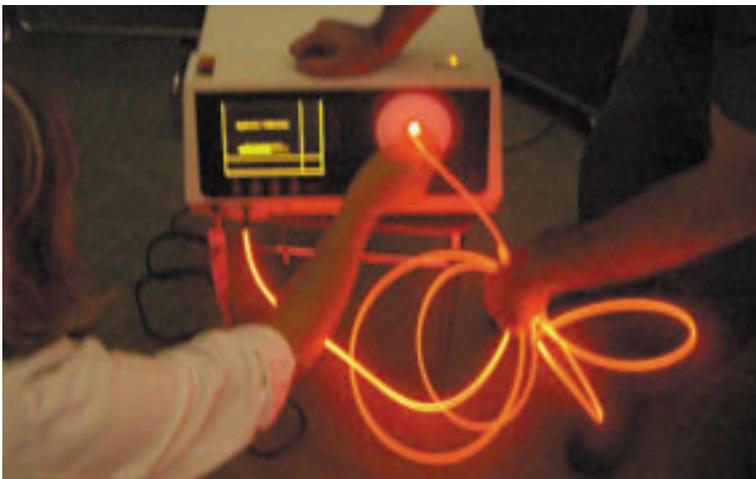


Fig. 1: Taratura del laser.

Il farmaco viene attivato da una luce di lunghezza d'onda specifica, la maggiore possibile per aumentare la penetranza nei tessuti, e interagisce con l'ossigeno producendo ossigeno singoletto con effetto citotossico diretto o indiretto tramite danno micro vascolare.

MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FOTOSENSIBILIZZAZIONE

Il farmaco viene inoculato per via endovenosa, calcolando un utilizzo di circa 0.15mg. per kg di peso corporeo: ad es. su di un paziente di circa 70kg si utilizzano 10,5 mg di farmaco. Proteggendo accuratamente il sito d'inoculo, si somministra il quantitativo necessario in un periodo di tempo mai inferiore ai 6 (sei) minuti.

In caso di stravasamento occorre proteggere la zona cutanea interessata per almeno tre mesi.

A distanza di circa 96 ore, con range compreso tra le 90 e le 100 ore è possibile "illuminare" il paziente.

La fotosensibilizzazione è in realtà una problematica molto limitata: la prima settimana si deve evitare l'esposizione diretta al sole ed a forti fonti di luce, ma è possibile stare in una stanza illuminata con 40watt, purché rivolte verso l'alto. Dalla seconda settimana in poi è necessario evitare unicamente l'esposizione solare diretta, dal 15° giorno in poi si può effettuare lo skin test, esponendo al sole l'estremità dell'arto superiore per qualche minuto e verificare un'eventuale fotosensibilizzazione cutanea.

ILLUMINAZIONE

L'illuminazione di superficie ha come parametro unico il calcolo dell'estensione dell'area tumorale, cui in genere si addiziona 0.5cm. Prima di procedere con l'illuminazione è necessaria la protezione di tutte le aree, mu-



Fig. 2: Protezione mucosa ed illuminazione

cose o cutanee, non interessate dalla neoplasia, al fine di evitare edemi, necrosi o algie derivanti. Indispensabile inoltre la protezione oculare con lenti schermate dell'operatore e collaboratori.

L'illuminazione di superficie ha una durata di circa 200 secondi, il laser illuminante deve essere il più ortogonale possibile alla superficie da illuminare, la procedura si conclude con l'infiltrazione di anestetico locale a scopo analgesico, del sito trattato. Tale procedura può essere effettuata in concomitanza con trattamenti chemioterapici, è ripetibile con intervallo minimo di 4 settimane.

La fototerapia interstiziale, è indicata qualora lo spessore della neoplasia superi il centimetro, si effettua mediante trocar di dimensione variabile, indispensabile la mappatura con griglia della lesione da trattare, con distanze tra un sito d'inserzione e l'altro di almeno 1.5 cm. La procedura è completata da illuminazione di superficie.

Il trocar (disponibile in diverse misure) viene introdotto nella neoplasia in base alla griglia disegnata, successivamente, con tecnica pull-back, viene estratto fermandosi ad ogni point-distance previsto dall'operatore in base alla lunghezza del manipolo ed illuminata la zona tumorale.



Fig. 3: Griglia per trattamento interstiziale

Esistono poche controindicazioni, ma determinanti, alla fototerapia, e sono:

- Porfirie
- Interventi chirurgici programmati coincidenti con il periodo di fotosensibilizzazione
- Oftalmopatia per cui sia previsto l'esame del fundus
- Nel caso della PDT interstiziale, l'interessamento tumorale di vasi sanguigni.

Gli effetti collaterali derivanti dall'utilizzo di tale tecnica sono diversi, tuttavia il più significativo è sicuramente la sintomatologia algica post-procedura, per la quale utilizziamo sia infiltrazioni locali con anestetici locali,

sia confezioniamo elastomeri con analgesici in genere per periodi non inferiori alle 48 ore.

Altri possibili effetti collaterali sono:

- Edemi cutanei/mucosi
- Emorragie
- Trisma
- Cicatrici
- Iperpiressia
- Necrosi cutanee.

Attualmente la procedura prevede l'inoculo del farmaco ambulatoriale, l'osservazione del paziente per circa 2 ore e la sua dimissione. E' previsto successivamente il ricovero a 90 ore dall'inoculo, con trattamento in giornata. Il paziente viene quindi trattenuto mediamente 2 giorni, in base alle condizioni generali e locale ed al controllo analgesico del dolore. Il primo controllo è previsto a distanza di circa 14 giorni, tempo utile per monitorare l'andamento della lesione tumorale trattata, ed allo stesso tempo per non interferire troppo con il periodo di fotosensibilizzazione.

Nella nostra esperienza, i risultati migliori si sono sicuramente ottenuti con il trattamento di lesioni esofitiche cutanee o mucose del cavo orale, probabilmente proprio per la facilità con cui si può aggredire la lesione. Differentemente, i risultati clinici/oncologici peggiori hanno riguardato nella maggior parte dei casi il trattamento di lesioni non totalmente dominabili quali lesioni sottocutanee, le quali attualmente rientrano nelle contro-indicazioni alla terapia fotodinamica.

Presso l'U.O. di Otorinolaringoiatria, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma e la Clinica Otorinolaringoiatrica AOUC di Firenze, dal Dicembre 2004 al Gennaio 2009 sono stati trattati complessivamente 24 pazienti (28 trattamenti)

- SCC o Carcinoma verrucoso del cavo orale o displasia grave
- dicembre 2004–31 Gennaio 2009
- 16 donne e 8 uomini con età media di 80 anni (range 48-94)
 - 13 pazienti carcinoma a cellule squamose
 - 1 paziente metastasi linfonodale da T labiale
 - 6 pazienti carcinoma verrucoso
 - 4 pazienti displasia severa/Tis

□ TNM

- 8 T1N0 cavo orale (1 Tis, 4 T1 (1rT1), 2 T1 multipli (2rT1))
 - 5 T2N0 (3rT2)
-

- 5 T3N0 (1rT3)
- 1 T4N0 (1rT4)
- 1 N+
- 4 displasia severa/Tis

9 già precedentemente trattati con chirurgia e/o radioterapia

RISULTATI

24 pazienti, 28 trattamenti

Illuminazione di superficie: 25

Illuminazioni interstiziali: 23

Il follow-up è compreso tra i 2 ed i 51 mesi.

Abbiamo avuto una risposta completa (CR) in 12 pz. (50%), una risposta parziale (PR) in 10 pazienti (41.6%), e nessuna risposta (NR) in 2 pazienti (8.4%)

Attualmente 6 pazienti li abbiamo persi per causa specifica (DOD 25%), 2 sono deceduti per altre cause (DOC 8.4%), 11 sono vivi senza evidenza di malattia (NED 45.8%), 3 sono vivi con malattia (LWD 12.5%)

Riassunti in questo schema gli effetti collaterali

- DOLORE	++++ (max 7°-15° giorno)
- EDEMA	+++
- DISFAGIA	+
- REAZIONE IN SEDE DI INOCULO	+
- REAZIONE ALLERGICA	-
- FEBBRE	-
- SOVRAINFEZIONE BATTERICA	-

Mentre le complicanze sono state rappresentate da:

- 1 emorragia in 20a giornata
- 1 necrosi commissura labiale e trisma
- 1 necrosi cutanea (metastasi ulcerata collo)
- 3 osteiti
- 1 ustione cutanea in 27a giornata.

CONCLUSIONI

I primi casi trattati hanno ormai 4 anni di anzianità, la casistica e la sua eterogeneità, i risultati preliminari, oncologici e funzionali della terapia fotodinamica-PDT appaiono incoraggianti soprattutto negli early stages,



Fig. 4: Lesione verrucoide della guancia



Fig. 5: Trattamento interstiziale,



Fig. 6: Necrosi conseguente al trattamento.



Fig. 7: Significativa riduzione con persistenza di malattia.

Programmato il trattamento a 4 settimane.

tenuto conto soprattutto della scarsa invasività della procedura e della tipologia dei pazienti.

Nei casi avanzati la PDT sembra essere tuttavia utile nel debulking della massa tumorale, ma l'importanza del sintomo dolore, difficilmente trattabile domiciliariamente, pone dei dubbi sul miglioramento della qualità di vita. Come per tutte le possibilità terapeutiche, la PDT offre semplicemente, con le corrette indicazioni, un'arma in più ed una possibilità ulteriore di poter migliorare la qualità di vita in pazienti cui, nella maggior parte dei casi, sono state proposte ed utilizzate le consuete formulazioni terapeutiche radio-chemio-chirurgiche.

LA RADIOTERAPIA: INDICAZIONI E LIMITI

M.A. MIRRI, A. CIABATTONI, V. CICCONE, A. DI MARZO
F. FABRETTI, T. PALLONI, A. SINISCALCHI, F. VIDIRI

Come per tutte le neoplasie, anche nel caso dei tumori cutanei non melanoma l'obiettivo della terapia è, in primo luogo, l'eliminazione del tessuto neoplastico con il massimo risparmio dei tessuti sani, ottenendo in questo modo la riduzione delle recidive e assicurando nello stesso tempo un buon risultato funzionale ed estetico.

La chirurgia rappresenta ancora oggi il trattamento di prima scelta; la radioterapia può essere una valida alternativa nei casi dove la radicalità chirurgica non sia possibile o sia gravata da risultati funzionali ed estetici non soddisfacenti o, ancora, vi sia il rifiuto del paziente a sottoporsi al trattamento chirurgico.

Un trattamento radiante complementare post-operatorio trova indicazione dopo una chirurgia non radicale o con margini "close" quando non sia possibile un ampliamento, nelle recidive o in situazioni che, per istologia, dimensioni e/o sede della lesione, risultino a maggior rischio di recidiva locale o linfonodale.

La letteratura riporta una prognosi eccellente per la maggior parte dei pazienti affetti da neoplasie della cute non-melanoma, specie se in fase iniziale e localizzate. La sopravvivenza dei pazienti appare fortemente condizionata dalla presenza e dalla entità dell'interessamento linfonodale e/o di metastasi a distanza ¹.

O'Brien riporta una sopravvivenza a 4 anni dell'80%, 50% e 28% in pazienti con linfonodi del collo rispettivamente negativi, con singolo interessamento omolaterale o con multiple adenopatie metastatiche del collo ².

Da queste considerazioni emerge la necessità di una valutazione preliminare alla terapia, con apporto di competenze specialistiche specifiche, sulla base di un'attenta stadiazione ed un'approfondita valutazione dei fattori di prognosi oggi noti.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori che influenzano la storia naturale, l'andamento clinico e la prognosi delle neoplasie cutanee non melanoma sono simili a quelli di altre patologie neoplastiche a prevalente sviluppo loco regionale. In particolare ricordiamo:

- La sede e dimensioni del tumore primitivo
- Lo stato dei margini alla chirurgia
- L'interessamento perineurale
- Il grado di differenziazione
- L'istologia

Sede e dimensioni del tumore primitivo

Le sedi a maggior rischio di recidiva e metastasi sono il labbro e l'orecchio (Fig. 1) con un tasso variabile dal 10% al 30% ¹.

Vengono considerate a rischio intermedio le lesioni dello scalpo, della tempia, della fronte e del naso.

Riguardo alle dimensioni: lesioni maggiori di 2 cm hanno una probabilità maggiore di recidiva e di metastatizzazione con percentuali rispettivamente del 15% e 30% ³.

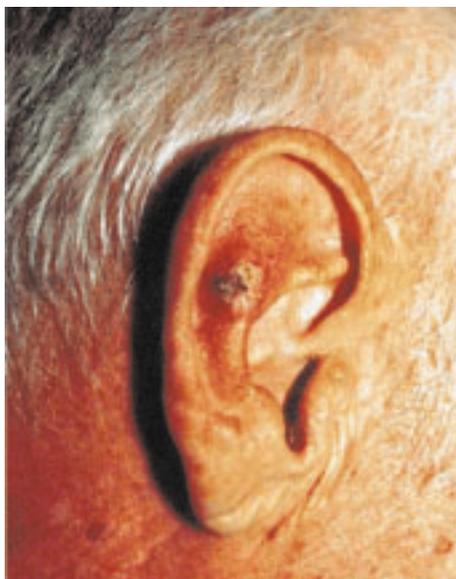


Fig. 1: Neoplasia spino-cellulare del padiglione auricolare.

Stato dei margini

In letteratura vi è unanime accordo nel ritenere che il rischio di recidiva è maggiore se i margini sono positivi, mentre i dati sono discordanti in presenza di margini *close*, minimo interessamento e/o infiltrazione focale. Alcuni lavori hanno dimostrato, in pazienti con margini non negativi, una incidenza di recidiva locale sovrapponibile a quella descritta nei casi con margini negativi, somministrando al letto tumorale dosi elevate di radioterapia, ma tale dato, non confermato da altri, è oggi fortemente dibattuto³. Tutti i tumori recidivi sono, per definizione, tumori ad alto rischio di recidiva locale o linfonodale.

Interessamento perineurale

Sebbene insolito nei tumori cutanei non melanoma l'interessamento perineurale (PNI) è più frequente nei carcinomi squamocellulari (2.5%–14%) rispetto ai basocellulari (3%).

Le forme con interessamento perineurale tendono ad essere più grandi, ad avere una estensione sub-clinica maggiore e ad avere un maggior rischio di recidiva locale e di metastasi ^{4,5}.

Grado di differenziazione

Rowe et Al. riportano che i pazienti con tumori ben differenziati hanno una prognosi significativamente migliore dei pazienti con tumore poco differenziato³.

Istologia

Nel gruppo dei **carcinomi cutanei** i carcinomi spinocellulari hanno un potenziale di recidiva e di metastatizzazione a 5 anni maggiore dei carcinomi basocellulari che nelle diverse casistiche si attesta intorno all'8% e 5% rispettivamente ¹.

I Linfomi cutanei primitivi sono malattie poco frequenti e molto eterogenee dal punto di vista della aggressività. Si distinguono in linfomi cutanei a cellule B e a cellule T.

I linfomi cutanei a cellule T (CTCL) sono i più frequenti (75% dei casi) e più aggressivi. La Micosi Fungoide, la forma più comune di linfoma cutaneo a cellule T, è caratterizzata inizialmente dalla presenza di placche cutanee eritematose che progressivamente possono generalizzarsi in un quadro noto come "eritrodermia generalizzata"; la malattia può diffondere ai linfonodi regionali e/o dare interessamento viscerale.

I Linfomi cutanei primitivi a cellule B (CBLC), generalmente a comportamento meno aggressivo dei CTCL, vengono distinti in tre gruppi principali: i primi due "linfomi della zona marginale (PCMZL) e linfomi centro follicolari(PCFCL)", con andamento indolente e il terzo "linfomi diffusi a grandi cellule B- leg type (PCLBCL-LT)", con comportamento aggressivo.

Il **Sarcoma di Kaposi** è una forma di neoplasia rara fino a prima dell'avvento dell'infezione da HIV, oggi certamente più diffusa a causa delle sue manifestazioni, spesso cutanee, nelle fasi conclamate dell'AIDS. Si tratta di un tumore che origina dalle cellule endoteliali, caratterizzato dallo sviluppo di papule cutanee che successivamente evolvono in placche e poi in noduli blu/rosso che colpiscono la cute e le mucose. Nelle fasi avanzate la malattia può diffondersi ai polmoni, al fegato e ad altri organi interni, e talvolta avere esito letale. Essa è correlata all'azione di un virus appartenente alla famiglia degli Herpesvirus, l'HHV-8, noto anche come KSHV ("virus del sarcoma di Kaposi").

In Europa si riscontra prevalentemente nei pazienti immunodepressi o nei pazienti anziani.

Il **Carcinoma a cellule di Merkel (MCC)** è un tumore neuroendocrino cutaneo primario raro, ad alto rischio di recidiva dopo chirurgia e ad alto potenziale di diffusione metastatica. Recenti studi hanno provato l'efficacia della radioterapia post-operatoria nel ridurre le recidive loco regionali post-chirurgiche ^{6,11}.

TECNICA RADIOTERAPICA

La radioterapia è una modalità di cura delle neoplasie, basata sulla somministrazione di radiazioni ionizzanti ad un volume definito bersaglio (volume neoplastico), in dosi generalmente frazionate, con la finalità di distruggere le cellule tumorali, risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti.

La morte cellulare è legata primariamente al danno del DNA, in particolare al danno cosiddetto indiretto, mediato cioè dai radicali liberi prodotti durante l'irradiazione. Esso si manifesta soprattutto nel momento della replicazione cellulare, con progressiva riduzione della popolazione durante il trattamento.

La radioterapia viene effettuata generalmente con tecnica **Trans-cutanea**, attraverso l'utilizzo di fasci di fotoni o elettroni veloci o, in casi particolari, con **Brachiterapia Interstiziale o di Contatto**.

Nella scelta della tecnica bisogna tener conto di innumerevoli fattori che possono influenzare il buon esito del trattamento; in particolare la sede, le dimensioni, lo spessore della lesione, la conformazione della superficie cutanea, la vicinanza ad eventuali organi o tessuti cosiddetti critici perché caratterizzati da precisi limiti di dose ed il numero delle lesioni.

Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, l'identificazione dei Volumi di Interesse costituisce un momento di fondamentale importanza nella Pianificazione Terapeutica, perché su tale base viene impostato un trattamento più o meno congruo ed efficace in termini di distruzione tumorale, ed eventuale insorgenza di effetti collaterali e sequele al trattamento stesso.

Per assicurare la esatta riproducibilità giornaliera del trattamento è necessario immobilizzare la parte da irradiare con dispositivi personalizzati (maschere termoplastiche, cuscini a vuoto spinto modellabili sulla zona corporea da irradiare) e marcare il campo di irradiazione sulla cute del paziente. Di solito vengono preferiti, per consentire l'applicazione di creme e la corretta igiene del paziente, 2-3 tatuaggi puntiformi permanenti corrispondenti al centro e agli angoli dell'area da irradiare.

Attualmente i trattamenti di **Radioterapia Trans-cutanea**, abbandonati gli ortovoltaggi (Plesio e Roetgen-terapia), vengono effettuati principalmente con fasci di **elettroni veloci**, radiazioni corpuscolate a carica negativa, che hanno il vantaggio di una rapida caduta della dose in profondità e quindi una maggior capacità di risparmiare le strutture normali eventualmente presenti nel *target* o nelle sue strette vicinanze.

I moderni acceleratori lineari producono fasci di elettroni con energia da 4 a 20 MeV.

I più utilizzati, in considerazione della sede superficiale dei tumori cutanei, sono quelli di bassa energia (6-9 MeV).

L'energia degli elettroni da utilizzare per l'irradiazione, infatti, viene scelta in base allo spessore del tumore, sapendo che l'isodose dell' 80-90 %, considerata utile ai fini terapeutici, è situata a una profondità in centimetri pari approssimativamente a un terzo dell'energia del fascio espressa in MeV (Fig. 2).

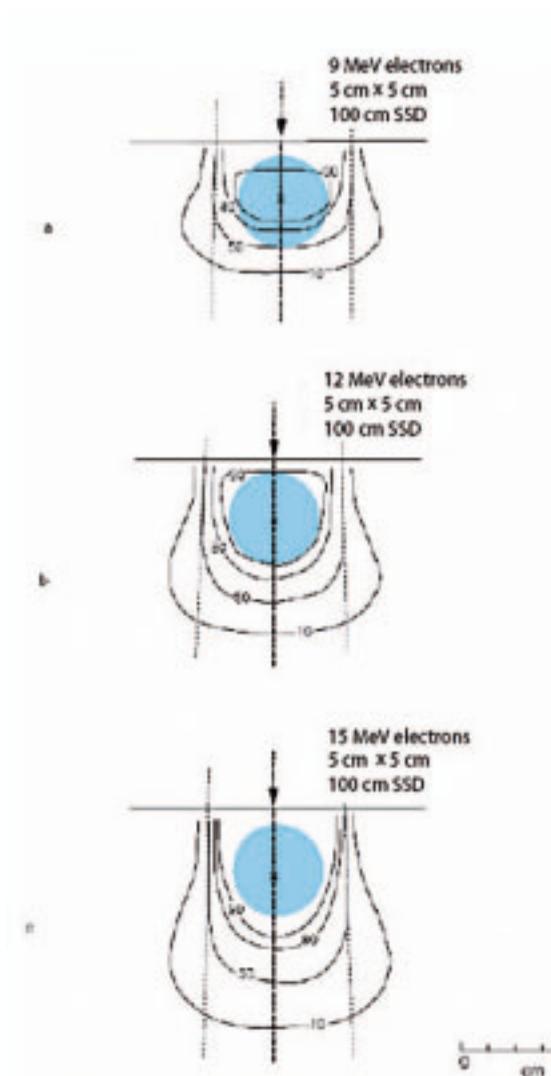


Fig. 2: distribuzione di dose in profondità per elettroni di differente energia.

Per offrire al paziente una irradiazione corretta, è necessario ricordare due peculiarità della distribuzione di dose degli elettroni:

a) il significativo restringimento delle curve di isodose in profondità che fa sì che la zona compresa in profondità nell'isodose dell'80% sia ridotta rispetto al campo superficiale: ad es. un campo che in superficie è definito da un cerchio del diametro di 6 cm avrà in corrispondenza dell'isodose dell'80% un diametro effettivo di 4.5 cm con dosi alla periferia variabili dal 70% al 50% (zona di penombra). Per coprire adeguatamente il bersaglio in profondità con elettroni di bassa energia è quindi necessario utilizzare campi più ampi della estensione superficiale di malattia (Fig. 3).

b) Gli elettroni di bassa energia (6-9 MeV), rilasciando il massimo della dose a una profondità di 1.9-2.5 cm, determinano un sottodosaggio dei primi millimetri della cute, dove generalmente si trova la lesione neoplastica, che ricevono non oltre il 90% della dose massima.

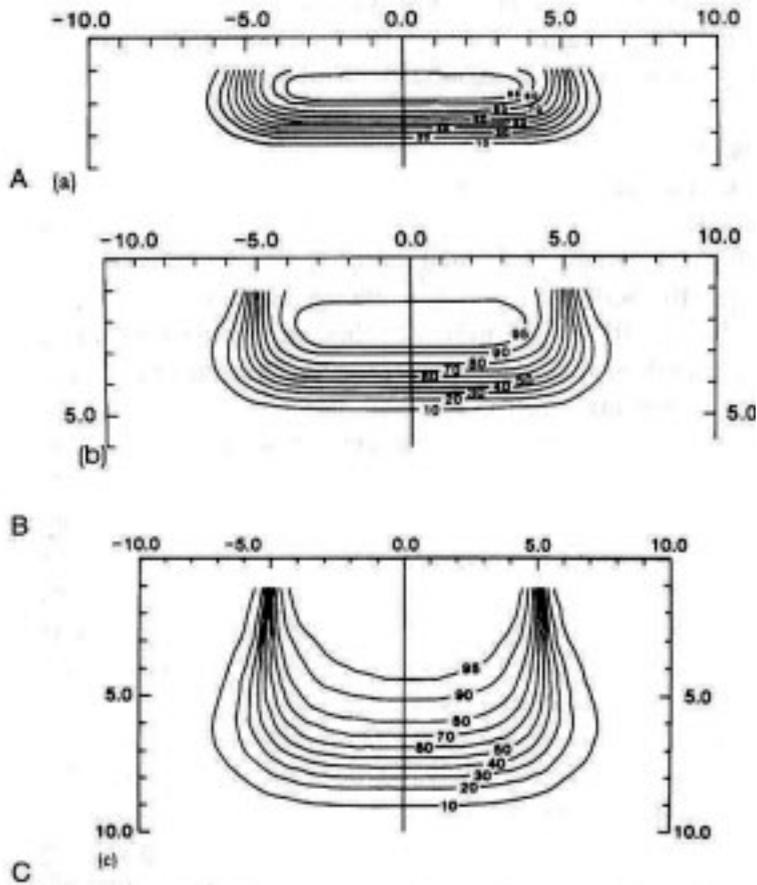


Fig. 3: Restringimento delle curve di isodose degli elettroni in profondità.

Quindi per somministrare al tumore il 100% della dose sia necessario superficializzare le isodosi applicando sulla zona da trattare uno strato di materiale plastico tessuto-equivalente chiamato "bolus" (Fig. 4).

L'utilizzo dei **fotoni** viene riservato alle lesioni di maggior spessore o nei casi in cui si renda necessario il trattamento delle stazioni linfonodali di drenaggio.

I trattamenti con fotoni vengono realizzati con tecnica 3D-conformazionale che, grazie alla ricostruzione volumetrica del target e degli organi sani limitrofi e al calcolo computerizzato della dose, riesce a realizzare distribuzioni di dose conformate sul tumore (Fig. 5).



Fig. 4: Bolus.

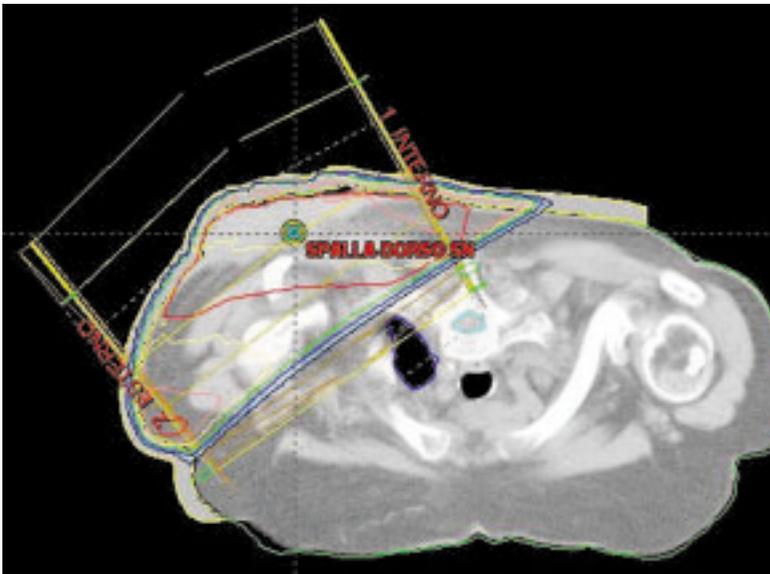


Fig. 5: Distribuzioni di dose ottenute utilizzando Fotoni da 6 MV e 3D-CRT

Di questi ultimi anni l'esperienza di irradiare ampie superfici cutanee curve come lo scalpo utilizzando la Radioterapia con Intensità Modulata (IMRT), capace di adattare la dose anche alle superfici convesse, con ulteriore risparmio del tessuto cerebrale sano sottostante.

Anche la **Brachiterapia** trova indicazione nel trattamento delle lesioni neoplastiche primitive della cute. Si tratta di una tecnica radioterapica che prevede il posizionamento di sorgenti radioattive sigillate a contatto con il tessuto da irradiare; essa viene definita " **interstiziale** "quando le sorgenti sono infisse nel tessuto tumorale o di " **contatto** " quando i preparati radioattivi sono posti a contatto del tumore tramite calchi plastici o resine modellate sulla superficie cutanea sede di malattia. Questa modalità di radioterapia viene utilizzata quando la compliance del paziente non consente un frazionamento standard o per il trattamento di sedi particolari quali il dorso della mano, il padiglione auricolare e la piramide nasale.

In particolare la Brachiterapia "Interstiziale" con aghi di Iridio 192 (Ir^{192}), definita **brachiterapia ad alto dose-rate (BRT-HDR)**, consente, grazie alla elevata dose erogata nell'unità di tempo, trattamenti ambulatoriali, di breve durata con 1-3 sedute.

Il caricamento delle sorgenti con tecniche "after-loading" offre un notevole vantaggio per la protezione degli operatori sanitari, poiché l'introduzione delle cariche radioattive viene fatta a distanza sulla guida di vettori non radioattivi preventivamente infissi nei tessuti.

Nell'ambito dei trattamenti con Brachiterapia "di contatto" risulta interessante la tecnica con resina sintetica contenente l'isotopo *Renio 188* (Re^{188}), utilizzata da Sedda et Al., per trattare un gruppo di 53 pazienti con tumori cutanei recidivi, multipli o troppo estesi per una chirurgia. Gli autori riportano, con una dose media di 40-60 Gy, erogata in una o più sedute e un follow-up di 20-72 mesi, un tasso di remissione completa del 100% senza dolore o effetti collaterali significativi ⁷.

VOLUMI, DOSI E FRAZIONAMENTI

I Volumi di trattamento vengono definiti secondo le direttive dell'**ICRU** (International Commission on Radiation Units and Measurements) (8-9 7-8):

Gross Target Volume (GTV): lesione clinicamente o radiologicamente evidenziabile (T+N>1 cm o PET+).

Clinical Target Volume (CTV): volume ottenuto aggiungendo intorno al GTV un margine tale da includere la possibile diffusione locale microscopica; in genere il CTV comprende anche le aree di drenaggio linfatico regionale. Nei trattamenti post-operatori, in assenza del GTV, viene definito solo il CTV.

Planning Target Volume (PTV): volume geometrico ottenuto aggiungendo un ulteriore margine intorno al CTV tenendo in considerazione even-

tuali movimenti del paziente o errori nel posizionamento giornaliero dello stesso.

Organs at Risk (OAR): tessuti normali adiacenti al tumore dotati di una radiosensibilità tale da influenzare significativamente il piano di trattamento e la dose al bersaglio (*target*).

Nei tumori cutanei l'identificazione del target viene effettuata mediante acquisizione di scansioni TC nei tumori più voluminosi o che necessitano di trattamento dei linfonodi loco-regionali oppure solo da un punto di vista clinico nelle forme di piccole dimensioni e dopo escissione chirurgica basandosi sulla diagnostica preoperatoria, la cicatrice chirurgica e la conoscenza degli eventuali fattori prognostici già descritti.

Il margine di tessuto sano da aggiungere al volume tumorale varia in funzione delle dimensioni, della sede anatomica, dell'istologia e del grading della lesione: *0,5-1 cm per piccole lesioni fino a 2 cm di diametro e 1,5-2 cm per lesioni più estese.*

Per i tumori cutanei di istologia squamocellulare poco differenziati il margine da includere nel volume di irradiazione deve essere almeno di 2 cm, anche per lesioni di piccole dimensioni (10-11 9-10); in questo tipo istologico inoltre, indipendentemente dal grado di differenziazione, è buona norma includere nel bersaglio definitivo anche i linfonodi di drenaggio.

I linfonodi più frequentemente interessati dai carcinomi cutanei del viso, dello scalpo e del padiglione auricolare sono quelli dell'area parotidea. Anche la scelta della dose totale è guidata dal tipo istologico, dalle dimensioni, dallo spessore e dalla sede della lesione.

Riguardo alla sede le aree anatomiche e i distretti a maggior rischio di danno funzionale (p.e. dorso della mano) possono risultare dose-limitanti.

Riguardo alla istologia in generale per i tumori basocellulari di dimensioni non troppo estese si consigliano dosi dell'ordine dei 30-50 Gy, mentre per gli squamocellulari e per i basaliomi di dimensioni superiori a 5 cm si consigliano dosi di 50-60 Gy. Nei trattamenti post-operatori la dose consigliata è di 60 Gy al tumor-bed con sovradosaggio fino a 66-70Gy in caso di residui macro o microscopici.

Il frazionamento generalmente utilizzato è quello classico, con dosi di 1,8-2 Gy per frazione; in particolare nei trattamenti con finalità curativa vengono sconsigliate dosi per frazione superiori a 2.5 Gy in quanto potrebbero essere responsabili di significativi esiti post-attinici.

Nel paziente anziano o in condizioni generali mediocri o nei trattamenti con finalità palliativa la terapia può essere opportunamente modulata utilizzando schemi ipofrazionati composti da poche frazioni di elevato dosaggio.

In Brachiterapia le dosi variano dai 18-22 Gy in singola somministrazione ai 50 Gy in più frazioni. La durata totale del trattamento dipende dall'attività e dal numero delle sorgenti utilizzate, dal volume irradiato e ovviamente dalla dose che si vuole somministrare.

INDICAZIONI DELLA RADIOTERAPIA

Nei **Carcinomi basocellulari e spinocellulari** la radioterapia appare indicata:

- Come trattamento adiuvante dopo asportazioni chirurgiche non radicali, con margini *close* o dopo asportazione di neoplasie recidivanti.
- Come trattamento esclusivo:
 - in pazienti non operabili per età, condizioni generali, patologie concomitanti o rifiuto.
 - in lesioni troppo grandi e profonde per una chirurgia radicale.
 - in tumori situati in sedi anatomiche particolari e di difficile approccio chirurgico: piramide nasale, palpebre, padiglione auricolare, contorno orbitario.
 - nel trattamento delle recidive loco- regionali.
 - nel trattamento delle metastasi linfonodali.
 - a scopo palliativo, per alleviare i sintomi correlati a neoplasie in fase avanzata, quali emorragie, dolore e sintomi da compressione.

Nei **Carcinomi a cellule di Merkel** una radioterapia adiuvante è indicata in caso di:

- tumori > 2 cm
- margini di resezione positivi o residui macroscopici
- invasione angio-linfatica
- interessamento linfonodale

Vengono utilizzate dosi di 45-50 Gy ad un frazionamento di 1,8-2.5 Gy per frazione sulla malattia sub-clinica con dosi addizionali fino a 60-70 Gy sui residui micro o macroscopici.

Per i **Linfomi cutanei** occorre distinguere tra forme a Cellule T o a Cellule B. Nei Linfomi cutanei T (CTCL), oggi, con la diffusione delle terapie mediche sistemiche, l'**Irradiazione cutanea totale con elettroni-Total Skin Irradiation (TSI)** è riservata alle forme con coinvolgimento generalizzato della cute, con sintomi cutanei severi (prurito, dolore) e/o in caso di mancata risposta alle terapie sistemiche¹².

La l'**Irradiazione cutanea totale con elettroni** prevede l'irradiazione di tutta la cute e il derma sottocutaneo, con il paziente in posizione eretta, impiegando 6 campi di elettroni (alternativamente tre campi al giorno): 1° giorno ANT, OBL POST DX, OBL POST SN / 2° giorno POST, OBL ANT DX, OBL ANT SN¹² (Fig. 6).

La dose consigliata è di 36 Gy in 10 settimane con una settimana di pausa dopo 18-20 Gy. Aree cutanee come ascelle, perineo e piante dei piedi, inevitabilmente sottodosate, richiedono un supplemento di dose mediante piccoli campi accessori.

I risultati della TSI sono buoni nelle forme limitate alla cute, con tassi di risposta globale che risultano correlati all'entità dell'interessamento cuta-

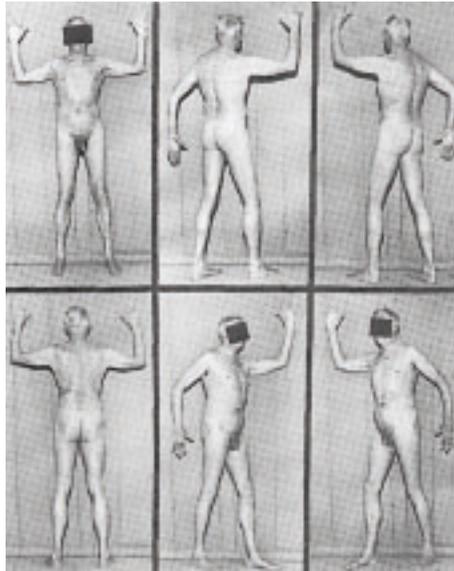


Fig. 6: Irradiazione cutanea totale con elettroni (Total Skin Irradiation)

neo (tassi di risposta completa variabili dal 100% nei T1 al 60% nei T4) e al coinvolgimento linfonodale (tassi di risposta completa variabili dal 87% negli N0 al 73% nei N3) ¹².

La TSI è una tecnica altamente complessa, impegnativa come tempo-macchina e come tempo personale e, come tale, andrebbe effettuata solo da centri selezionati e con un numero minimo di 10 trattamenti/anno, necessario per mantenere la confidenza tecnica con la metodica e giustificare la complessità dell'organizzazione richiesta.

Per tutte le altre forme di Linfoma T è indicata, come nei B, **l'irradiazione con campi limitati** alla/e lesione/i più un margine di tessuto sano con dosi dai 30-50 Gy a seconda della finalità.

Nei Linfomi cutanei primitivi a cellule B, secondo le raccomandazioni del 2006 del EORTC /ISCL (European Organization for Research and Treatment of Cancer /International Society for Cutaneous Lymphoma), la radioterapia può essere considerata il trattamento di scelta in alternativa alla chirurgia nei "linfomi della zona marginale (PCMZL) e centro follicolari (PCFCL)" con lesione unica o con poche lesioni diffuse; l'approccio sistematico rappresenta invece il trattamento di scelta nei "linfomi diffusi a grandi cellule B-Leg- type (PCLBCL-LT)" e nelle forme con lesioni diffuse.

I dosaggi consigliati sono di 20-36 Gy in frazioni da 2-2,5 Gy su campi limitati alla/e lesione/i, con l'aggiunta di un margine di cute sana di 1-1,5 cm ¹³⁻¹⁴.

Nel **Sarcoma di Kaposi** la scelta della terapia (immunoterapia, chemioterapia, crioterapia, asportazione chirurgica, radioterapia) dipende dal tipo di malattia, dall'età e dalle condizioni generali del paziente. La radiote-

rapia viene utilizzata in associazione alla chirurgia e alla chemioterapia nelle forme localizzate o come trattamento palliativo nelle lesioni dolenti o emorragiche.

Il trattamento viene effettuato solitamente con elettroni da 4-6 MeV, con dosi inferiori rispetto alle neoplasie epiteliali (20-30 Gy in 3-4 settimane) e abitualmente con campi più estesi.

RISULTATI DELLA RADIOTERAPIA

I risultati del trattamento radiante esclusivo sono simili a quelli della chirurgia con un tasso di controllo a 5 anni approssimativamente del 90%.

Il trattamento radiante adiuvante dopo una chirurgia non radicale riduce il rischio di recidiva locale dal 50% al 20-25%.

Lovett et al. hanno riportato i risultati del trattamento con RT in un gruppo di 339 tumori cutanei baso o spino cellulari, riportando un tasso di controllo locale complessivo dell'86% . In questa esperienza il tasso di risposta locale è risultato correlato alla istologia del tumore e alla sua grandezza: rispettivamente 97% e 91% per lesioni basocellulari e squamocellulari di dimensioni inferiori ad 1 cm, 87% e 76% per lesioni di dimensioni tra 1 e 5 cm, 87% e 56% per lesioni superiori a 5 cm ¹⁵.

In contrasto con l'esperienza di Lovett, Griep et al non riscontrano invece significative differenze di tassi di controllo locale tra tumori baso e spinocellulari trattati con la radioterapia ¹⁶.

In tutti i lavori citati, la risposta, specie nelle forme più estese, si ottiene in un intervallo temporale di 4-8 settimane. Sotto il profilo cosmetico, considerando tutte le possibili localizzazioni, risultati estetici almeno soddisfacenti si ottengono nel 90% dei casi irradiati ^{15, 16}.

EFFETTI COLLATERALI DELLA RADIOTERAPIA

L'effetto secondario più importante è costituito dalla dermatite attinica che compare nell'arco di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento. Il grado di reazione varia da soggetto a soggetto e dipende dalla sede irradiata e dal tipo di cute. La zona irradiata appare dapprima secca, poi arrossata e quindi inizia a desquamare con perdita dello strato cutaneo superficiale, contemporaneamente possono comparire prurito e dolore. Occasionalmente, in caso di reazione cutanea severa, può essere necessario interrompere il trattamento per un breve periodo in modo da consentire alla zona interessata di recuperare trofismo ed integrità. Per limitare le reazioni cutanee vengono in genere consigliate creme altamente idratanti, da applicare prima dell'inizio e poi durante la radioterapia, più volte al giorno; particolarmente utili a questo scopo risultano le creme a base di estratti del tè verde, il cui effetto curativo sembra essere legato alle proprietà an-

tiossidanti dei polifenoli che agiscono con una marcata riduzione dei processi infiammatori. Oltre alle creme sono opportune misure profilattiche, quali evitare l'esposizione della zona irradiata al sole o a lampade a raggi UV, evitare detergenti aggressivi, profumi alcolici, ed indumenti stretti o sintetici. Una volta comparsa la reazione cutanea può essere opportuno, per alleviare dolore e prurito, consigliare l'applicazione di creme a base di cortisone. Le reazioni acute, anche severe, se ben gestite, tendono a guarire rapidamente e a scomparire nell'arco di due-quattro settimane dopo la conclusione del trattamento. Gli esiti tardivi del trattamento radiante sulla cute sono rappresentati essenzialmente da una iperpigmentazione (colorazione brunastra) cutanea, associata talvolta a teleangectasie (piccole macchie rosse dovute a dilatazioni vascolari superficiali). Il tasso delle complicazioni maggiori (necrosi, teleangectasie gravi, fibrosi retraenti) è notevolmente diminuito con l'introduzione degli elettroni e nella maggior parte delle casistiche non supera il 6% ¹⁶.

Bibliografia

1. C. Perez, L. Brady et Al. "Principles and Practice of Radiation Oncology".
2. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon, JD, Pathak I, Lauer CS. Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland. *Head Neck Sep*;23(9): 744-8.
3. Rowe DE, Carrol RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implication for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Feb;28(2Pt 1): 281-2.
4. Geist D.E, Garcia-Moliner M., Fitzek M.M, Cho H, Rogers GS.- Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg.* 2008 Dec;34(12):1642-51.
5. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, et Al. – Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.*1992 Mar;26:467-484.
6. O'Brien Pc, Denham JW, Leong AS. Merkel cell carcinoma: a review of behaviour patterns and management strategies. *Aust N Z J Surg* 1987 Nov; 57(11): 847-50.
7. Sedda AF, Rossi G, Cipriani C, Carrozzo AM, Donati P. Dermatological High-dose-rate brachytherapy for the treatment of basal and squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol Nov*;33(6); 745-9, Epub 2008 Aug 2.
8. ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon beam therapy. Supplement to ICRU Report 50. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, Journal of the ICRU 1999.
9. ICRU Report 71. Prescribing, Recording, and Reporting Electron beam therapy . Bethesda, MD The International Commission on Radiation Units and Measurements, Journal of the ICRU 2004.
10. E. Calitchi-Radiotherapie des cancers cutanes. Definition du volume tumoral macroscopique et du volume-cible anatomoclinique. Implications pratiques- *Cancer/Radiother* 2001 ;5:691-4
11. "Practice Guidelines in Oncology" NCCN v. 3. 2008
12. Angela Funk et Al.- Palliative total skin electron beam therapy(TSEBT)for advanced cutaneous T-cell lymphoma- *Eur J Dermatol* 2008;18 (3):308-12.
13. Nancy J. Senff et Al-European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of Cutaneous B-cell Lymphomas- *Blood*, 2008 112:1600-1609
14. Grange F., Bekkenk MW et Al- Prognostic factors in primary cutaneous large cell B-Lymphomas: A European multicenter study. *JCO* 2001;19:3602-3610.
15. Lovett RD et Al.–External irradiation skin cancer-*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19: 235-242.
16. Griep C., Davelaar J., Scholten An et Al. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma- *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 1347-1350.

LA CHEMIOPREVENZIONE DEI TUMORI CUTANEI NON-MELANOMA

G. GASPARINI, M.R. D'ANDREA

I tumori cutanei non-melanoma sono delle neoplasie estremamente comuni e per tale motivo, sebbene gravate da basso rischio di mortalità, rappresentano un fenomeno ad elevato impatto sociale. Si calcola che circa uno su cinque americani svilupperà nel corso della sua vita un tumore cutaneo e che più del 97% di questi sono non-melanoma. L'incremento costante dell'incidenza di detti tumori è probabilmente dovuta alla combinazione di fattori "contingenti" (assottigliamento dello strato di ozono atmosferico, aumentata longevità) e di modificazioni negli stili di vita (aumentata esposizione alla luce solare e raggi UV artificiali, modificazioni nel modo di coprirsi/abbigliamento). L'importanza dell'elevata incidenza dei tumori cutanei (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma) è legata in parte anche al fatto che la loro presenza è stata associata ad un aumento significativo del rischio di sviluppare tumori viscerali ¹, anche se una precisa correlazione non è stata ancora definita.

In alcuni Paesi, dove l'incidenza di tali patologie è particolarmente elevata, sono state condotte delle politiche sanitarie mirate ad una prevenzione primaria con procedimenti atti a modificare gli stili di vita (abbronzatura naturale/artificiale, uso di protezioni solari) o ad anticiparne la diagnosi con campagne di screening ^{2,4}. Parallelamente l'analisi dei dati derivati da estesi studi epidemiologici ha portato alla individuazione di categorie di soggetti a maggiore rischio (incluse le lesioni precancerose) cui ha fatto seguito la ricerca di fattori nutrizionali, ambientali e/o familiari (genetici) che potessero giocare un ruolo nel processo di carcinogenesi. L'idea di individuare sostanze naturali o artificiali dall'effetto "protettivo" ovvero in grado di interferire con il processo di trasformazione neoplastica ha da sempre affascinato il mondo scientifico e alcune di queste sostanze sono state impiegate in un numero limitato di studi clinici di fase III con tale scopo, ma sinora si sono dimostrati inconclusivi anche a causa dei limiti intrinseci a tale tipo di studio (elevato numero di pazienti da osservare per un elevato periodo di tempo, bias interpretativi, elevato numero di variabili) ⁵.

CHEMIOPREVENZIONE

L'idea di prevenire, bloccare o far regredire lo sviluppo di un tumore invasivo mediante l'uso di una sostanza naturale o sintetica, azione definita come di *chemioprevenzione*, si basa fundamentalmente sul fatto che il processo di carcinogenesi viene considerato come un processo multi-step e che questo può interessare un territorio ben più esteso di quanto può venir definito istologicamente (field carcinogenesis).

Difatti, la trasformazione neoplastica avviene dopo un prolungato periodo di latenza e le manifestazioni morfologiche dell'avvenuta trasformazione rappresentano solo l'evento finale di una serie di precoci irreversibili mutazioni genetiche e di altre epigenetiche potenzialmente reversibili. Queste modificazioni irreversibili e reversibili possono influire sulla attività di centinaia-migliaia di geni e/o trascritti regolatori. Ciò fa sì che teoricamente si possa intervenire nelle varie fasi del processo di carcinogenesi e su più eventi critici cellulari della cellula tumorale. Alcuni tipi di tumore, tra cui quelli cutanei, sono inoltre caratterizzati da multifocalità cioè dalla presenza di più lesioni primitive in sedi e tempi diversi indicando così una sorta di "cancerogenesi di campo" (field carcinogenesis). Tale dato è suffragato anche da recenti studi molecolari che hanno rilevato in tessuto istologicamente normale la presenza di modificazioni genetiche comparabili a quelle delle neoplasie. Tale effetto "campo" rende ovvia la necessità di un intervento che non sia limitato alla sola lesione macroscopica ma che possa agire anche sulle cellule che hanno già le caratteristiche delle cellule tumorali ma esprimono un fenotipo ancora normale.

Tuttavia, quelli che sembrano essere i punti di forza del concetto di chemioprevenzione ne costituiscono anche i limiti, o per lo meno per come è stato sinora sviluppato. Infatti, proprio perché il processo carcinogenetico è un processo lento, occorre che il soggetto a rischio assuma costantemente e per un lunghissimo periodo di tempo la sostanza in oggetto. Come già dimostrato in precedenti studi condotti in pazienti ad alto rischio (soggetti affetti da xeroderma pigmentosum, pazienti soggetti a trapianto d'organo) che dopo essere stati sottoposti con beneficio a specifici agenti, alla sospensione del farmaco (retinoidi) il rischio di insorgenza di BCC e SCC ritornava ai valori pre-trattamento^{6,7}. Questo implica che si debbano monitorare periodicamente lo stato di salute del soggetto (possibile tossicità acuta e/o ritardata), la aderenza alla terapia (assunzione cronica protratta della sostanza), l'impatto sull'incidenza del tumore (lungo periodo di osservazione in migliaia di persone) e una adeguata conoscenza su base molecolare dei fattori predisponenti nonché di tutti quei fattori ambientali, di stile di vita e genetici (epigenetici, cromosomici, genici) che possono interferire con l'azione della sostanza.

Nello sviluppo di un tumore cheratinocitico (BCC, SCC) il fattore chiave è comunque rappresentato dal danno del DNA da raggi UV. Studi inizialmente solo epidemiologici e in seguito anche prospettici hanno valutato

la co-partecipazione di alcuni fattori dietetici (retinolo, carotenoidi, selenio, Vit. C e Vit. E) nel processo cancerogenetico UV-indotto riportando risultati talvolta contrastanti (effetto favorente versus protettivo), talora un diverso effetto per BCC e SCC, ma in ogni caso inconclusivi. Tale difficoltà nel definire un ruolo di detti fattori è stata confermata in una recente review di 26 studi clinici dove tuttavia si sottolineava la difficoltà nell'identificare e quantificare il peso dei fattori dietetici proprio per i limiti intrinseci del disegno degli studi stessi e del soverchiante ruolo degli UV⁸. Più recentemente è stato rilevato un aumentato rischio di sviluppo di SCC, ma non di BCC, nei soggetti beta-HPV sieropositivi rispetto ai negativi. Tale associazione è ancora più forte per i tumori SCC che originano da sedi cronicamente esposte al sole (testa-collo) rispetto alle altre sedi corporee⁹ e per le lesioni precancerose come la cheratosi attinica¹⁰. Il dato è di particolare rilievo se si considera che alcuni HPV producono proteine (E6, E7) in grado di interferire con i normali processi di riparo del DNA da UV-B¹¹ così come di inibire la apoptosi cellulare mediata dal gene oncosoppressore p53¹², quest'ultimo comunemente mutato nelle cellule dei tumori cutanei e in quelle a lungo esposte ai raggi UV¹³. Piccole aree di cellule esprimenti p53 mutato (p53 patches) sono state inoltre rinvenute nell'epidermide interfollicolare in soggetti che poi hanno sviluppato successivamente tumori cutanei. Queste aree, che vengono ritenute dei precursori dei SCC, presentano un caratteristico profilo di alterazioni a carico del sistema di riparo del DNA e più precisamente del complesso nucleotide excision repair¹⁴. Le radiazioni ionizzanti e non, ricoprono un ulteriore ruolo nel processo carcinogenetico dal momento che favorirebbero l'espansione clonale delle lesioni preneoplastiche che così andrebbero ad occupare gli spazi lasciati vuoti dalla morte delle adiacenti cellule staminali normali. Queste lesioni, anche se fenotipicamente ancora non trasformate, presentano generalmente un blocco della apoptosi Bcl-2 mediata, probabilmente correlato alla risposta infiammatoria ai UV. Bcl-2 è una proteina che agisce come inibitore chiave della apoptosi. La sua espressione è essenziale per la crescita "in vitro" di linee cellulari tumorali, mentre una over-espressione è stata trovata in una ampia varietà di tumori sia "in vivo" che in "vitro". L'osservazione comune di effetti benefici per la salute derivanti dal consumo di tè verde e nero (polifenoli: catechine, teaflavine) è stata dimostrata in studi di laboratorio, impieganti anche esami strumentali come la RMN funzionale, dipendere dal legame di queste molecole al Bcl-2. Tale effetto di blocco funzionale (inibitorio) è stato osservato indurre l'apoptosi in cellule tumorali sia in vitro che in studi clinici di fase I-II¹⁵. Bcl-2 ricoprirebbe anche un ruolo critico come fattore proangiogenetico inducendo non solo un aumento dell'espressione del vascular endothelial growth factor (VEGF), fattore principale nel processo di neoangiogenesi (neoformazione di vasi tumorali), ma anche di altre chemochine proangiogenetiche endoteliali. Questi dati, unitamente a quello del ruolo svolto dalla angiotensina II nel processo di neoangiogenesi tumorale, spiegherebbe perché l'uso di ACE

inibitori abbia indotto in uno studio di coorte, coinvolgente oltre 1000 soggetti, una riduzione di insorgenza di tumori cutanei ¹⁶.

Pertanto, la conoscenza della complessità dei meccanismi molecolari interessati dal processo di trasformazione suggeriscono come possa non essere sufficiente l'arresto di un singolo sistema critico molecolare per indurre il blocco o addirittura la regressione del processo di cancerogenesi, ma che molto probabilmente sarà da una più dettagliata segregazione delle categorie di rischio (predisposizioni soggettive) e dallo studio delle caratteristiche biologiche che sottendono allo sviluppo stesso del tumore che potranno derivare maggiori risultati consentendo di fatto la personalizzazione della chemio-prevenzione.

TRATTAMENTO (NON CHIRURGICO) DEI TUMORI CUTANEI NON-MELANOMA DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

Malgrado i tumori cutanei non-melanoma del distretto cervico-facciale abbiano una propensione a diffondere ai linfonodi regionali e alla parotide così come ad una invasione perineurale e ossea, la chirurgia continua a rappresentare la prima scelta terapeutica. Esistono però situazioni in cui questa non può venir effettuata con intento radicale a causa di limitazioni anatomiche legate alla sede della malattia, alla sua estensione/diffusione, plurirecidività locale o per le condizioni cliniche del paziente. Per queste situazioni nel tempo sono state sperimentate diverse opzioni terapeutiche alternative di tipo loco-regionale e sistemico: radioterapia, terapia intralasionale con antiblastici e citochine (interferone α), terapia fotodinamica, uso topico di antiblastici e immunomodulatori e chemioterapia sistemica. Allo stesso tempo, soprattutto per specifici istotipi a maggiore aggressività e ad elevato rischio di ricaduta dopo chirurgia, è stata valutata l'efficacia di trattamenti adiuvanti ad azione locale (immunomodulatori e radioterapia) così come trattamenti antiblastici sistemici. Tuttavia, elemento comune di tutte queste proposte terapeutiche è la scarsità di studi clinici controllati, la mancanza di una suddivisione per tipologia di tumore (stadio, istotipo) così come di studi di comparazione tra le varie forme di terapia.

Tra i tumori cutanei non-melanoma del distretto cervico-facciale, il *tumore di Merkel* è quello gravato dal più alto tasso di mortalità (sopravvivenza a 5 anni: 23-80%) (Henness S, Curr Opin Oncol 2008), con un tasso di recidiva locale riportato sino al 77% (Gillenwater AM, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001). Da una revisione retrospettiva degli studi condotti in diverse istituzioni, si è visto che il più rilevante fattore predittivo di sopravvivenza per questo tumore è la presenza o meno di malattia linfonodale all'esordio (Bichakjian CK, Cancer 2007). Per tale motivo la valutazione immunoistochimica del linfonodo sentinella, nei casi con linfonodi clinicamente negativi, viene proposto come momento obbligatorio del percorso diagnostico/terapeutico (Allen PJ, J Clin Oncol 2005). Di fatto, per i pazien-

ti anche con sola presenza di micrometastasi linfonodale, il trattamento chirurgico di linfadenectomia completa rappresenta la prima indicazione terapeutica; tuttavia, qualora questa non risultasse praticabile per morbidità o perché ritenuta inaccettabile dal paziente, si potrebbe ricorrere al trattamento radiante esterno cui sono stati attribuiti risultati paragonabili a quelli della chirurgia (9 pazienti, stadio I: tasso di recidiva a 3 anni comparabile a quello di un campione di controllo trattato con chirurgia) (Mortier L, Arch Dermatol 2003). La radioterapia deve essere però contemplata come completamento terapeutico locale anche in caso di margini chirurgici non liberi o di linfonodi patologici con estensione extracapsulare. Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato che un trattamento radioterapico adiuvante, sul letto del primitivo e sui linfonodi regionali, si associa ad una riduzione dei tassi di recidiva locale e ad un prolungamento della mediana di sopravvivenza. Sebbene gravati da diversi bias metodologici, solo studi retrospettivi con campioni eterogenei per stadio di malattia e numerosità del campione, l'insieme di tutti questi studi è stato raccolto in una meta-analisi (1254 pazienti) che ha dimostrato un impatto significativo della radioterapia su recidive (12% vs 39%) e un trend positivo sulla mortalità a 5 anni (Lewis KG, Arch Dermatol 2006). In considerazione dell'elevato tasso di mortalità caratterizzante la ricaduta di malattia e della chemiosensibilità propria dei tumori neuroendocrini, la chemioterapia è stata impiegata con intento precauzionale in alcuni studi clinici, da sola (King MM, Am J Clin Oncol 2005) o in associazione con la radioterapia (Poulsen M, J Clin Oncol 2003). Sebbene in questi studi venisse suggerito un potenziale effetto positivo sull'outcome, una successiva re-analisi dello studio con chemio-radioterapia concomitanti, basata sulla stratificazione dei pazienti in funzione dello stadio (I vs II, con 53 pazienti arruolati in 5 anni), non ne ha confermato il beneficio clinico (Poulsen M, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006). Non solo, ma in uno studio retrospettivo basato su un sottogruppo di 76 pazienti stadio II (N+) trattati al MSKCC la sopravvivenza mediana a 4 anni risultava inferiore nei pazienti trattati con chemioterapia (Allen PJ, J Clin Oncol 2005). Tale dato, sebbene non significativo statisticamente, è bastato per scoraggiarne l'uso in adiuvante (Garneski KM, J Am Acad Dermatol 2007), ancor più perché gravato da rilevante tossicità e con una mortalità elevata (3.4%) (tai PT, J Clin Oncol 2000) che aumenterebbe sino al 16% in pazienti con oltre 65 anni (Voog E, Cancer 1999). Ovviamente, si tratta di studi non solo non randomizzati ma addirittura basati su analisi retrospettive di casistiche in genere mono-istituzionali con popolazioni eterogenee per stadio di malattia e sistema di classificazione del rischio di ricaduta, senza una valutazione distintiva della sede del primitivo o delle comorbidità del paziente. Inoltre, i valori di mortalità riportati fanno riferimento a studi datati (per la maggiore degli anni '80) dove la mancanza di adeguati presidi di supporto è risultata fondamentale; di fatto, delle 9 morti su 107 pazienti trattati in 37 diversi centri, tra l'altro con 42 diversi schemi di chemioterapia, 7/107 in prima linea (7%) e 2/23 in seconda linea (9%),

5 sono avvenute per stato setticemico, 1 per insufficienza renale acuta e altre 3 per cause non precisate (Voog E, Cancer 1999). Pertanto i risultati proposti non solo debbono esser valutati con attenzione ma non possono essere considerati conclusivi; futuri studi clinici randomizzati adeguatamente disegnati sono necessari. Sorvolando sull'uso nella malattia metastatica, dove rappresenterebbe comunque l'unica opzione terapeutica, la chemioterapia (response rate in prima linea $\geq 70\%$) può trovare un impiego importante come terapia primaria per quelle lesioni che per T (dimensioni primitivo) o N (interessamento linfonodi regionali) non sono trattabili con intento radicale con la chirurgia o in alternativa dalla radioterapia. Tra l'altro, la validità della sola radioterapia come terapia esclusiva basa solo su un'analisi retrospettiva di 9 casi trattati in una singola istituzione. Restano tuttavia da definire quale sia la migliore combinazione di agenti antiblastici (combinazione o monoterapia), se somministrare la chemioterapia da sola o in concomitanza con la radioterapia (nel caso di trattamento esclusivo) o se inserirla, per tutti i casi con T > 2cm di diametro e/o N+, nell'ambito di una strategia terapeutica multidisciplinare con chemioterapia primaria seguita dalla chirurgia e, nei casi ad alto rischio o poco responsivi, successiva radioterapia adiuvante.

Per quanto riguarda il *Basal Cell Carcinoma (BCC)*, malgrado la elevata incidenza di questo tumore, la situazione in termini di adeguatezza degli studi clinici sinora condotti risulta estremamente bassa, tanto da non poter produrre degli algoritmi terapeutici, così come documentato da una recente review (Bath-Hextall F, BMJ 2004). Registrata la significativa superiorità in termini di controllo locale della chirurgia escissionale sulla radioterapia in BCC del viso con diametro < 4 cm, cui si associa un superiore outcome cosmetico (Avril M, Br J Cancer 1997), l'attenzione dei ricercatori si è maggiormente focalizzata sui trattamenti locali. Tra le opzioni proposte per il trattamento delle lesioni superficiali e nodulari, malgrado esistano solo uno studio comparativo di fase III con la crioterapia (Wang I, Br J Dermatol. 2001) e uno non positivo con la chirurgia escissionale (Rhodes LE, Arch Dermatol 2007), particolare menzione merita la terapia fotodinamica (discussa in altro capitolo). Questa offrirebbe, limitatamente alle sole lesioni superficiali così come sottolineato nelle linee guida della International Society for Photodynamic Therapy (Braathen LR, J Am Acad Dermatol 2007), il vantaggio di poter trattare simultaneamente tumori multipli, estese aree tumorali e ottenere una buona cosmesi con minima morbilità (sanguinamento, cicatrici, infezioni) (Fien SM, J Natl Compr Canc Netw. 2007). La recente approvazione della somministrazione per via sistemica di due nuovi fotosensibilizzanti rende però ancora più interessante la sua integrazione in una strategia terapeutica che ne preveda l'uso sia con intento primario che adiuvante alla chirurgia, soprattutto per lesioni con residuo microscopico che per sede anatomica non sono trattabili con la radioterapia (rischio difetti cosmetici e funzionali). La somministrazione intralesionale di agenti vari (cisplatino, bleomicina,

5-fluorouracile, interferone α) eventualmente associata a impulsi di corrente elettrica (solo per gli antiproliferativi), mirante a favorire la penetrazione intracellulare del farmaco (elettrochemioterapia) (Byrne CM, export Rev Anticancer Ther 2006), non può venir oggi contemplata tra le opzioni terapeutiche consigliate per mancanza di studi clinici dimostranti un beneficio clinico e per le complicazioni connesse. L'uso di pomate al 5% di 5-fluorouracile ha per lungo tempo rappresentato l'unico trattamento disponibile per le metastasi cutanee e per i tumori cutanei BCC non trattabili chirurgicamente anche se studi di confronto con placebo non sono mai stati eseguiti; gli unici studi di confronto sono stati eseguiti comparando tra loro diversi veicoli per il 5-fluorouracile (Romagosa R, Dermatol Surg 2000) o diverse dosi e schedule di farmaco (Punjabi S, Eur Acad Dermatol Venereol 2000). Risultati molto più interessanti sono stati riportati sotto forma di esperienze monoistituzionali o casi clinici l'uso locale di Imiquimod, un modulatore della risposta immunitaria inducente una risposta cellulosa mediata. Due studi clinici di fase III, confronto con placebo in pazienti con BCC superficiale, hanno dimostrato un 80% circa di risposte complete patologiche con l'uso di imiquimod (1 applicazione al giorno per 5 o 7 giorni/settimana per 6 settimane) (Geisse J, J Am Acad Dermatol 2004; Schulze HJ, Br J Dermatol 2005). Dopo 2 anni di osservazione, nello studio con 5 giorni di terapia/settimana, il 79,4% dei pazienti risultava ancora libero da malattia (Gollnick H, Eur J Dermatol 2005). Questi dati di confronto con placebo confermano l'efficacia del farmaco, resta da valutare il confronto con la chirurgia ma sarebbe molto più interessante studiare l'integrazione con la chirurgia nell'ottica di un trattamento multimodale mirato ad ottenere un risultato utile e valido dal punto di vista anche cosmetico.

Per il *carcinoma cutaneo squamoso* (SCC) valgono un po' le indicazioni riportate per i tumori di Merkel e i BCC, di fatto non esistono studi randomizzati che consentano di verificare la validità di trattamenti diversi dalla chirurgia. Di certo per i pazienti ad alto rischio, dopo chirurgia, viene consigliata la radioterapia sulla base di una revisione della letteratura su oltre 2.000 casi (Jambusaria-Pahlajani A, Dermatol Surg 2009) ma restano ancora da definire quali siano i criteri di rischio così come resta forte la necessità di definire un nuovo sistema di stadiazione (invasione perineurale, interessamento delle parotidi e dei linfonodi regionali) (Veness MJ, Head Neck 2007; Ch'ng S, J Surg Oncol 2008). Ad integrazione della radioterapia, limitatamente ai pazienti ad alto rischio, in Australia e Nuova Zelanda sono tuttora in corso studi che prevedono l'aggiunta della chemioterapia ma i risultati di questi studi non sono ancora maturi.

In conclusione, sulla scorta della poca letteratura disponibile, il trattamento multimodale rappresenta l'unica opzione terapeutica alternativa alla sola chirurgia e la scelta del trattamento che a questa deve essere associata dipenderà dalle specifiche del singolo caso, finché studi specifici non determineranno delle linee guida di condotta.

Bibliografia

1. Chen J, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1215-22.
 2. Falk M, Anderson C. Prevention of skin cancer in primary healthcare: an evaluation of three different prevention effort levels and the applicability of a phototest. *Eur J Gen Pract* 2008;14:68-75.
 3. Gilaberte Y, et al. Evaluation of a health promotion intervention for skin cancer prevention in Spain: the SolSano program. *Health Promot Int* 2008;23:209-19.
 4. Hillhouse J, et al. A randomized controlled trial of an appearance-focused intervention to prevent skin cancer. *Cancer* 2008;113:3257-66.
 5. Bath-Hextall F, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high risk groups. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005414.
 6. Kraemer KH, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988;318:1633.
 7. Bouwes Bavinck JN, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:1933.
 8. Mc Naughton S, et al. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1596-607.
 9. Karagas MR, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(6):389-95.
 10. Struijk L, et al. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):529-35.
 11. Iftner T, et al. Interference of papillomavirus E6 protein with single-strand break repair by interaction with XRCC1. *EMBO J* 2002;21:4741-28.
 12. Giampieri S, et al. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br J Cancer* 2004;90:2203-9.
 13. Giampieri S, et al. Human papillomavirus type 77 E6 protein selectively inhibits p53-dependent transcription of proapoptotic genes following UVB irradiation. *Oncogene* 2004;23:5864-70.
 14. de Gruijl FR, Rebel H. Early events in UV carcinogenesis - DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):382-7.
 15. Zeitlin BD, Zeitlin IJ, Nör JE. Expanding circle of inhibition: small-molecule inhibitors of Bcl-2 as anticancer cell and antiangiogenic agents. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4180-8.
 16. Christian JB, et al. Association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers with keratinocyte cancer prevention in the randomized VATTC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(17):1223-32.
-

INDICE



PRESENTAZIONE	<i>pag.</i>	3
PREFAZIONE	“	5
AUTORI	“	7
INQUADRAMENTO GENERALE DEGLI NMSC		
L.R. D’OTTAVI	“	13
EPIDEMIOLOGIA		
G. CAVANIGLIA	“	49
ONCOGENESI E BIOLOGIA MOLECOLARE		
M.T. MANCUSO, D. TIRINDELLI DANESI	“	59
GENETICA DEI TUMORI CUTANEI MALIGNI		
A. COLOSIMO	“	73
ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA CUTE DELLA TESTA E DEL COLLO		
G. SPAZIANI, V. AZZARÀ, M.N. PERICOLI	“	103
ANATOMIA PATOLOGICA		
L. PALMA, D. BALDINI	“	125
LA CHERATOSI ATTINICA: LESIONE PRE-CANCEROSA?		
G. ANNESSI	“	141
STADIAZIONE DEI TUMORI NON MELANOCITICI		
R. CIPRI, F. RASO	“	145
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI		
D. PANTOLI	“	155
NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE AURICOLARE		
L.R. D’OTTAVI, F. TAURO, A. COSENZA, M. TILLI F. GALATI, P. BEVILACQUA, A. LORETI, F. PADUANO	“	163
NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO: REGIONE NASALE		
L.R. D’OTTAVI, A. LORETI, F. GALATI, F. TAURO, A. COSENZA P. BEVILACQUA, F. PADUANO, M. TILLI	“	181

**NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO:
REGIONE LABIALE**

L.R. D'OTTAVI, A. LORETI, P. BEVILACQUA, F. TAURO, F. PADUANO
M. TILLI, F.M GALATI, A. COSENZA “ 207

**NMSC DELLE AREE CRITICHE DEL VOLTO:
REGIONE ORBITO-PALPEBRALE**

F.A. GOVONI, E. MIGLIANO, A. NISII, R. PISTILLI, V.A. MARCELLI
V. DEL DEO, S. BUCHER “ 229

TUMORI RARI E METASTASI CUTANEE

L.R. D'OTTAVI, F.M. GALATI, P. BEVILACQUA, M. TILLI, A. COSENZA
F. PADUANO, A. LORETI, F. TAURO “ 267

IL LINFONODO SENTINELLA

M.G. VIGILI, A. CAGGIATI, C. POTENZA, G. TARTAGLIONE, S. RAHIMI “ 283

IL TRATTAMENTO LINFONODALE

A. CAMAIONI, V. DAMIANI, A. CASELLI, M. RADICI, C. VITI “ 293

NEOPLASIE CUTANEE LOCALMENTE AVANZATE

G. SPRIANO, V. MANCIOCCO, B. PICHI, R. PELLINI G. CRISTALLI
P. RUSCITO, P. MARCHESI “ 303

**L'USO DELLE EPITESI FACCIALIE
DELL'IMPLANTOLOGIA EXTRAORALE
NELLA RICOSTRUZIONE DEL PADIGLIONE AURICOLARE**

R. PISTILLI, A. NISII, F.A. GOVONI, E. MIGLIANO, F. BOZZA
M. DE CINTI, L.R. D'OTTAVI “ 323

LA TERAPIA FOTODINAMICA

L. DE CAMPORA “ 331

LA RADIOTERAPIA: INDICAZIONI E LIMITI

M.A. MIRRI, A. CIABATTONI, V. CICCONE, A. DI MARZO
F. FABRETTI, T. PALLONI, A. SINISALCHI, F. VIDIRI “ 337

**LA CHEMIOPREVENZIONE
DEI TUMORI CUTANEI NON-MELANOMA**

G. GASPARINI, M.R. D'ANDREA “ 351

torgraf

Finito di stampare nel mese di settembre 2009
presso lo stabilimento tipografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it