

# Linee guida tumori cutanei

## Linee guida generali per la diagnosi e trattamento degli epitelomi cutanei

I più frequenti tumori maligni della cute sono i carcinomi baso-cellulari e i carcinomi spino-cellulari, anche definiti genericamente “epiteliomi”. Il comportamento biologico di tali neoplasie varia da un decorso relativamente benigno della malattia all'estremo opposto di una elevatissima morbilità e mortalità. E' quindi particolarmente utile la definizione di linee guida a riguardo.

I dati riportati nelle presenti linee guida, fondamentali perché alla base di scelte corrette basate su evidenze omogenee, sono tratti dalle serie più consistenti presenti in letteratura, di Autori di diverse Specialità.

Per quanto non sempre univoci, tali dati risultano sufficientemente concordi per orientare appropriatamente il comportamento clinico.

## 1 Fattori di rischio riconosciuti

Possono essere legati allo stesso ospite o a elementi ambientali

### 1.1 fattori di rischio legati all'ospite

**FENOTIPO.** Il danno attinico è fattore primario nello sviluppo del carcinoma cutaneo. La maggior parte degli epitelomi si manifestano su cute chiara fotoesposta. La capacità (difensiva) di abbronzarsi è direttamente correlata alla quantità di melanina geneticamente presente nella cute, che non può essere manipolata e che ne determina la “fotosensibilità.” La classificazione di Fitzpatrick (1988) comprende sei fenotipi, da I a VI, dei quali il I° presenta il minimo contenuto di melanina.

E' importante la modalità di esposizione solare. E' dimostrato che il rischio di sviluppare un carcinoma baso cellulare è minore in chi si espone regolarmente al sole rispetto a chi lo fa irregolarmente, che la possibilità di sviluppare un carcinoma spino cellulare cresce in proporzione al numero di scottature solari sostenute nella vita, e che una significativa esposizione solare in età giovanile predispone a carcinomi cutanei in età adulta.

**SINDROMI.** Alcune malattie genetiche diminuiscono la protezione all'esposizione attinica: Xeroderma Pigmentoso (difetto nel meccanismo di riparazione del DNA da raggi UV, con epitelomi multipli ed estesi ed evoluzione spesso fatale), Sindrome del Nevo BasoCellulare o di Gorlin, Albinismo.

**LESIONI PRE-NEOPLASTICHE.** Cheratosi Attinica: detta anche “cheratosi solare” o “senile”, è la lesione precancerosa più comune. Legata ad esposizione solare cronica e consistente in displasia dell'epidermide con membrana basale intatta, ha rischio del 10% circa di trasformazione in carcinoma spino cellulare. E' raccomandabile trattare le cheratosi attiniche per: a)eliminare rischio neoplastico b)ridurre prurito-bruciore associato c)ringiovanire la cute. Metodiche: exeresi chirurgica, exeresi tangenziale, laser, peeling chimico, curettage, 5-fluorouracile topico. La

biopsia è indicata se esiste sospetto di trasformazione neoplastica avvenuta o in corso: lesioni grandi, lesioni con erosione, lesioni refrattarie a trattamento dermatologico. Diagnosi differenziale con cheratosi seborroiche: untuose, simili a cera, al tatto le seborroiche, ruvide, irregolari, “a scaglie” le attiniche.

Leucoplachia: placca biancastra, cheratosica della mucosa orale, presenta displasia all'esame istologico in media nel 16% dei casi, e fino al 24% per leucoplachie del labbro. Dal 3 al 5% delle lesioni progrediranno a divenire carcinomi spinocellulari. E' raccomandabile trattare le leucoplachie soprattutto per eliminare il rischio neoplastico. Il trattamento può essere chirurgico o exeresi tangenziale laser. L'impiego topico di acido 13-cis-retinico è associato a ottima risposta locale, che però perdura solo per la durata del trattamento.

Nevo Sebaceo di Jadassohn (dalla nascita, su viso o cuoio capelluto, placca giallastra verrucosa ben circoscritta): 10% di trasformazione in carcinoma baso cellulare

Corni Cutanei (massa cheratosica esofitica) : sono essenzialmente cheratosi attiniche avanzate. In circa il 10% è presente un carcinoma spino cellulare sottostante.

**FATTORI IMMUNOLOGICI.** La cute cronicamente fotoesposta ha reattività immunitaria alterata (possibile influenza su cellule Natural Killer, T, T helper e gene p53 ). Inoltre, esiste evidente correlazione della maggior incidenza di carcinomi cutanei, specie spinocellulari, con agenti immunosoppressivi usati per diverse patologie e nei trapianti. (ad es, 250 volte maggior rischio di spinalioma nei trapiantati di rene da più di 10 anni). Circa il 30% dei carcinomi cutanei sviluppatosi in pazienti immunodepressi sono altamente aggressivi. Immunosoppressione avviene anche in portatori di altre neoplasie, di infezione HIV, oltre che nella senescenza stessa.

### *1.2 fattori di rischio ambientali*

**RAGGI UV.** Sono la causa più importante del carcinoma cutaneo. E' dimostrato difatti che questo è più frequente a latitudini decrescenti e ad altitudine crescente, è malattia tipica della popolazione caucasica, è inversamente proporzionale alla quantità presente di melanina ed è raro in gruppi etnici a pelle scura. I raggi UVB sono i più carcinogenetici per a) danno diretto al DNA, b) danno al meccanismo di riparazione del DNA c) parziale soppressione dell'immunità cellulo-mediata. I raggi UVA, un tempo considerati innocui, potenziano l'effetto degli UVB ed agiscono come co-carcinogeni.

**RADIAZIONI IONIZZANTI.** L'insorgenza di carcinomi cutanei dipende prevalentemente dalla dose totale accumulata (radiologi, piloti di linea, pazienti radiotrattati)

**SOSTANZE CHIMICHE.** Possono agire come carcinogeni diretti o co-carcinogeni in combinazione ai raggi UV: idrocarburi aromatici e dimetil benzantracene (inquinanti atmosferici), mostarda azotata e nitrosurea (farmaci antineoplastici), psoraleni, arsenico.

## **2 Prevenzione**

E' possibile attraverso filtri solari, abbigliamento ed educazione ai pazienti. L'efficacia delle metodiche di protezione dal sole è esprimibile nel “fattore di protezione” (rapporto tra quantità di radiazione UVB necessaria per produrre eritema su cute protetta e quantità di UVB necessaria per produrre lo stesso eritema su cute non protetta)

**FILTRI SOLARI.**(*chimici*, es PABA, che assorbono la radiazione UV, o *fisici*, che la riflettono, es l'ossido di zinco) Sono fondamentali specie in età pediatrica, dato che il danno attinico è cumulativo. Per essere efficaci, devono avere fattore di protezione di almeno 15

**ABBIGLIAMENTO:** offre fattore di protezione modesto (ad es, 10 per una maglietta di cotone asciutta) **EDUCAZIONE AL PAZIENTE** Deve essere informato sul danno attinico, deve evitare le ore “picco” della giornata, riapplicare filtri solari (almeno fattore 15) ogni 2 ore e dopo bagni, ricordare che le lampade abbronzanti forniscono quantità di UVA (co-carcinogeni) maggiore che la luce solare, e che il cielo nuvoloso filtra solo il 20-40% degli UV

### **3 Diagnosi**

Procedura di scelta per diagnosi di carcinoma cutaneo: una biopsia incisionale o una escissione tangenziale (a differenza dal melanoma, dove la biopsia deve essere a tutto spessore). Se dopo biopsia positiva la lesione appare guarita, è inutile una seconda biopsia (nel 60% dei casi asportati nonostante seconda biopsia negativa c'è tumore residuo sul pezzo chirurgico) e bisogna comunque procedere ad asportazione chirurgica.

In presenza di lesioni piccole ma clinicamente evidenti (di solito sotto il diametro di 0.5 cm) è lecito effettuare da subito biopsia escissionale, specie in sedi anatomiche laddove l'escissione chirurgica completa ab initio non comprometta dei reperi anatomici di rilevanza cosmetica. (ad es., sì sul dorso, no al bordo dell'ala nasale).

## **CARCINOMA BASOCELLULARE**

### **1 Biologia**

Il carcinoma baso cellulare origina da cellule immature indifferenziate dello strato basale o da cellule epiteliali pluripotenti dell'epidermide e dei follicoli piliferi. Benchè il ciclo cellulare sia di circa 9 giorni (quindi alcune settimane per raddoppiare di volume), la crescita di massa è ben più lenta, anche mesi ed anni, dato che sono solo le cellule più periferiche del nodulo a dividersi. Ciò spiega la maggior aggressività dei tumori recidivi, dove residua al primo intervento la parte più attiva del tumore.

### **2 Epidemiologia**

A latitudini temperate, il basalioma è assai più comune dello spinalioma (rapporto di 3-4 volte negli USA). Per ragioni legate alla fotoesposizione, è tipico di pazienti a cute chiara. Il 95% dei casi avviene tra i 40 e gli 80 anni. Il 85-90% dei basaliomi ha sede nel distretto testa-collo, con la massima incidenza sul naso (25-30%)

### **3 Tipi istologici**

Si correlano generalmente ai tipi clinici, e comprendono:

SUPERFICIALE, NODULARE, MICRONODULARE, CISTICO, ADENOIDE, PIGMENTATO, INFILTRATIVO, MORFEIFORME (“SCLEROSANTE”), ATIPICO. Spesso è presente un quadro misto. Questi “tipi” di neoplasia sono così descritti secondo l’aspetto sia istologico che clinico, non secondo differenze di biologia tumorale, attività cellulare e prognosi. Peraltro, questa classificazione è utile perché ben si correla con differenti margini chirurgici e differenti percentuali di recidiva.

Il nodulare è il più frequente (>50%). I tumori più aggressivi sono più ulceranti che infiltranti, ed i tumori sclerosanti (morfeiformi) hanno una ancor maggiore aggressività. Tumori infiltranti e morfeiformi sono quelli con la più alta incidenza di neoplasia residua dopo exeresi chirurgica.

## 4 Tipi clinici

**SUPERFICIALE:** resta nell’epidermide senza invadere il derma, è eritematoso, a scaglie, talora con crosta o ulcera superficiale, o con cicatrice atrofica. Spesso viene confuso con eczema o infezione da funghi

**NODULARE:** inizialmente simile ad un nevo dermico, tende poi a ingrandirsi e presentare teleangectasie alla superficie. Nella sua variante ulcerata, si presenta come ulcera centrale a lento accrescimento circondata da bordo perlaceo

**PIGMENTATO:** di colorito brunoastro, talora intenso, legato alla melanina, è spesso confuso con un melanoma

**INFILTRATIVO:** estendendosi in profondità, è più difficile da rilevare in superficie, dove la cute può appena essere indurita e fibrotica

**MORFEIFORME O SCLEROSANTE:** placca biancastra, dura, atrofica e fibrotica a margini indistinti, non ulcerato, ha l’aspetto di una cicatrice a lento accrescimento, senza un trauma alla sua origine. I margini effettivi sono più estesi rispetto a quanto appaia visivamente.

Non esiste alcun “basalioma multicentrico”: i nidi di cellule tumorali in un basalioma “multifocale”, in apparenza separati all’esame della superficie, sono in realtà connessi all’esame istologico.

E’ altresì entità controversa il “carcinoma basosquamoso”, termine usato quando l’anatomopatologo ravvisa nel pezzo elementi tipici sia del basalioma che dello spinalioma. Velocità di crescita e potenziale metastatico sono spesso quelli di uno spinalioma, cioè della più anaplastica delle due popolazioni cellulari. Per quanto la diagnosi finale più probabile resti quella di un basalioma con cheratinizzazioni focali o di uno spinalioma a piccole cellule, in pratica la lesione è da trattarsi come un carcinoma spinocellulare.

## 5 Trattamento

Prima di decidere il trattamento definitivo, è indicata biopsia incisionale nelle lesioni più grandi. Per le frequenti lesioni di piccole dimensioni, una biopsia escissionale è preferibile da subito.

Esistono tre categorie di trattamento: a) chirurgico, b) distruttivo, c) medico

### 5.1 trattamento chirurgico

Appropriato nella grande maggioranza dei casi, consente l'esame istologico del pezzo

### **5.1.1 exeresi chirurgica**

E' la metodica più usata, con percentuali di cura > 90%. La probabilità di cura discende con l'aumentare della dimensione. L'excisione è da considerarsi adeguata solo in presenza di margini liberi all'istologico.

MARGINI: esistono dati relativamente difforni nelle serie presenti in letteratura. 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. 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. Il giudizio visivo deve comunque avvenire con mezzi ottici di ingrandimento (loupes) ed il disegno d'incisione deve essere fatto prima dell'infiltrazione con anestetico locale.

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. La percentuale di cura decresce marcatamente con tumori grandi, morfeiformi, o a carattere infiltrativo (margini positivi nel 20-30% dei casi). Si impongono qui margini > 5 mm e, se opportuno, ricostruzione differita o dopo tecnica di Mohs

MARGINI PROFONDI: il margine profondo di resezione deve includere parte del sottocute per basaliomi superficiali. Se l'infiltrazione tumorale si estende al sottocute, deve essere incluso tutto il sottocute e la fascia sottostante.

Per lesioni difficili (margini indistinti, tumori infiltrativi e morfeiformi, tumori recidivi, tumori perinasali e periorbitari), e' opportuna verifica istologica prima della copertura, quindi: a)esame al congelatore, o b)tecnica di Mohs, o c)copertura differita di alcuni giorni in attesa di istologico definitivo (in 3-4 giorni non avviene contrattura significativa/distorsione del difetto). Nella nostra realtà quotidiana, spesso questa ipotesi è la meglio praticabile. (vedere 9 "exeresi incompleta" e 10 "recidiva locale")

### **5.1.2 tecnica di Mohs**

Comporta l'exeresi di tutto il tumore visibile a strati, "mappando" nel contempo dimensione e forma esatta della lesione. Laddove si riscontri tumore alle sezioni al congelatore, il punto viene riportato sulla "mappa", l'area reseca ed il processo ripetuto fino alla rimozione di tutta la neoplasia. Vantaggi: l'alta percentuale di cura (99%), e la massima conservazione di tessuto. Svantaggi: tempi prolungati, logistica, costi

Indicazioni specifiche alla Mohs: basaliomi morfeiformi, tumori in siti critici (es periorbitari e palpebre), tumori recidivi..

## **5.2 trattamento distruttivo**

Distruggendo il pezzo, non ne consente l'esame istologico. La guarigione avviene per seconda intenzione. E' preferita dal Dermatologo per lesioni piccole e superficiali o per pazienti non candidati alla chirurgia.

ELETTROCOAGULAZIONE e CURETTAGE (percentuale di cura riportata del 100% per lesioni < 2mm, 85% per lesioni tra 2 e 5 mm, 50% per lesioni > 3 cm)

CRIOCHIRURGIA (morbidity protratta di 4-6 settimane, ipopigmentazione, cicatrici atrofiche, percentuali di cura simili a quelle suddette)

Laser CO2 (vaporizzazione superficiale, controllata, dei tessuti, con discutibile vantaggio cosmetico rispetto all'exeresi chirurgica, data la frequenza di cicatrici atrofiche e ipopigmentate )

### **5.3 trattamento medico**

RADIOTERAPIA Per quanto la letteratura dedicata riporti una percentuale di cura fino al 92%, la radioterapia comporta, oltre a costi e requisiti logistici (apparecchiatura, personale), una durata prolungata del trattamento di diverse settimane. I risultati di solito deteriorano con il tempo: fibrosi, ulcerazioni, ectropion. La metodica è quindi da riservarsi a pazienti anziani non candidati alla chirurgia

CHEMOTERAPIA TOPICA: 5FU. La durata del trattamento è lunga (3-6 settimane), la morbidity significativa, e la percentuale di cura bassa. La metodica resta comunque indicata per le cheratosi attiniche.

INIEZIONE INTRALESIONALE DI INTERFERONE : è trattamento ad oggi sperimentale. Le percentuali di cura sulle serie presenti in letteratura sono basse.

## **6 Ricostruzione (per tutti gli epitelioni)**

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. Di solito si richiede ricostruzione con innesti o con lembi. La ricostruzione immediata con lembi locali è preferibile nella grande maggioranza dei casi. Problemi dell'innesto: colore e consistenza inadeguata (effetto "toppa"), deficit di contorno, ipertrofia dei bordi, contrattura secondaria con deformità tardiva. Indicazioni: pazienti eccessivamente defedati per procedure più complesse, copertura temporanea in situazioni di particolare rischio (es, tumori morfeiformi plurirecidivi) con attesa di diversi mesi per escludere recidiva.

Difetti particolarmente complessi richiedono lembi a distanza o lembi liberi, preferibilmente in un solo stadio. In taluni casi, è di scelta la ricostruzione protesica

### **6.1 Timing (per tutti gli epitelioni)**

Per qualsiasi tecnica ricostruttiva usata, nella grande maggioranza dei casi è possibile la ricostruzione immediata definitiva. La verifica dei margini preliminare alla chiusura con esame al congelatore o tecnica di Mohs o la copertura differita è necessaria per estese demolizioni richiedenti lembi a distanza o liberi, ed è indicata in altri casi già descritti (tumori vasti, morfeiformi, infiltrativi, recidivi).

### **6.2 Metodiche (per tutti gli epitelioni)**

Nel distretto testa-collo, la metodica più usata 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 necessitano lembi plurimi e lembi microvascolari. L'espansione tissutale ha

spazio occasionale in ricostruzioni complesse differite dopo copertura temporanea con innesti. La radicalità dell'exeresi deve sempre essere l'obiettivo primario, prioritario rispetto al piano tecnico della ricostruzione che deve restare flessibile. Il principio di unità e subunità estetiche deve essere applicato, tranne quando comporterebbe eccesso inappropriato della dimensione del difetto.

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 condrocuteo di Antia Buch, lembo tipo "revolving door" di Masson, lembi retroauricolari a peduncolo inf.re o sup.re, anche ad isola, o di intasamento, lembi di fascia temporoparietale con innesti di cartilagine

**NASO:** 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.

**AREA PERI-NASALE:** lembo di avanzamento perialare a semiluna, lembi ad isola a V-Y

**PALPEBRA SUP.RE:** lembi di avanzamento-rotazione laterali, lembi di avanzamento tipo Cutler-Beard dalla palpebra inf.re, lembi "lid switch" tipo Abbe dalla palpebra inf.re

**PALPEBRA INF.RE:** lembi di avanzamento con lisi legamento laterale del canto, lembi di rotazione di guancia più innesto condromucoso di setto per fodera e supporto, lembi di Tripier uni o bilaterali dalla palpebra sup.re.

**GUANCIA:** lembi romboidi, lembi di trasposizione, lembi di avanzamento ad isola a V-Y, ampi lembi di avanzamento della plica nasogeniena per difetti alti, ampi lembi di rotazione a base sup.re o inf.re, lembi bilobati

**LABBRO SUP.RE:** lembo di avanzamento perialare a semiluna (Webster), lembi di Abbe, lembi di lingua

**LABBRO INF.RE:** 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

**TRONCO ED ARTI:** lembi di trasposizione e rotazione, frequentemente innesti

**MANO:** innesti, lembi locali e regionali (cinese reverse, interosseo, di Foucher, cross-finger, lembi ad isola omo ed eterodigitali, lembi intermetacarpali dorsocommissurali)

**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 microchirurgici 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.

### **6.3 Ricostruzione protesica (per tutti gli epitelioni)**

Non deve essere dimenticata. In mani di tecnici prostodontisti maxillofacciali 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.

## **7 Exeresi incompleta**

Circa il 30% dei carcinomi baso cellulari incompletamente escissi recidivano. La recidiva si manifesta entro 3 anni nel 66%-85% dei casi. Una recidiva precoce può confondersi con una normale cicatrice in via di guarigione.

In presenza di margine/i positivi all'esame istologico le possibilità sono: a)re-exeresi b)osservazione c)radioterapia

RE-EXERESI: è consigliata da molti autori, non appena la ferita chirurgica è guarita, specie per sedi quali canto interno, columella, perialare (difficoltà di discriminare recidiva precoce da cicatrice chirurgica, maggior massa tumorale presente allorché la recidiva diventi evidente, possibile compromissione futura di strutture vitali o cosmeticamente primarie, motivi medico-legali,). Converte in media la suddetta percentuale del 30% di recidiva di basaliomi incompletamente escissi in una percentuale di recidiva ulteriore del 12%. La presenza di margini profondi interessati si correla con incidenza più alta di recidiva, e costituisce ulteriore indicazione alla re-exeresi, specie se è stato già impiegato un lembo di copertura. L'esame del pezzo operatorio dopo re-exeresi dà positività istologica in percentuali variabili dal 5 al 50% dei casi: il dato istologico ha quindi significato essenzialmente solo quando dà ancora residuo interessamento dei margini (necessità di ulteriore re-exeresi).

OSSERVAZIONE STRETTA: problemi: la frequenza dei controlli, durata del follow-up, costo, necessità di biopsie multiple, considerazioni medico-legali. Appare indicata osservazione ogni 3 mesi per 5 anni. L'osservazione stretta è meglio giustificata nel paziente anziano, con interessamento "focale" di margini laterali

RADIOTERAPIA: possibile qualora si preferisca evitare il re-intervento, pur desiderandosi ulteriore provvedimento. Per lesioni "difficili" per sede, dimensione e tipo, la percentuale di ulteriore recidiva è del 60%. I problemi della radioterapia, oltre all'assenza di una diagnosi istologica definitiva, sono già stati elencati.

## **8 Recidiva locale**

Non è sempre correlabile a margini interessati. Recidivano maggiormente tumori di estesi, di tipo infiltrativo e morfeiforme e di alcune sedi del terzo medio del volto: periorbitaria, perinasale (solco nasogenieno, base ala nasale), periauricolare. (possibile estensione lungo piani di fusione embriologici, lungo il periostio-pericondrio prima di invaderli, e maggior "conservativismo" chirurgico in quelle sedi anatomiche.).

Per quanto l'impressione clinica sia quella di un tumore sempre più aggressivo man mano che recidiva, probabilmente il basalioma che recidiva è aggressivo dall'inizio. La recidiva dopo radioterapia appare

correlarsi con alta aggressività. Il trattamento chirurgico è il più indicato per tumori recidivi, con copertura dopo verifica dei margini (congelatore, Mohs, differita).

## **9 Nuovi tumori**

Il rischio di sviluppare nuovi epitelomi, baso o spinocellulari nello stesso soggetto è del 35% a 3 anni e del 50% a 5 anni. La nuova neoplasia tende ad essere dello stesso tipo istologico della precedente. Il rischio aumenta con il numero degli epitelomi precedenti e con il danno attinico cumulato.

## **10 Metastasi**

L'incidenza di metastasi (linfonodali, polmoni, ossa) è minore del 0,1%.

# **CARCINOMA SPINOCELLULARE**

## **1 Biologia**

A provenienza dallo strato malpighiano dell'epidermide, origina solo di rado da cute normale, sviluppandosi di solito su cute con danno attinico, cheratosi attiniche, leucoplachie, aree irradiate, cicatrici, ulcerazioni, ulcere venose da stasi, fistolizzazioni croniche. Il ciclo cellulare di uno spinolioma è di solo 50,2 ore, quindi ben più veloce del basalioma. Non c'è comunque correlazione precisa tra ciclo cellulare e crescita clinica, visto che non è l'intera massa neoplastica a proliferare (in uno specifico momento, alcune cellule si dividono, altre muoiono).

## **2 Epidemiologia**

Il carcinoma spino cellulare è ancor più correlabile al danno attinico che il basalioma. Il rischio di svilupparlo cresce proporzionalmente con il tempo di avvenuta esposizione al sole e con l'età. Per le ragioni legate alla fotoesposizione, è tipico di pazienti a pelle chiara, e predilige il distretto testa collo (> 70% dei casi)

## **3 Tipi istologici**

Tutti i carcinomi spino cellulari della cute sono istologicamente simili, con masse irregolari di cellule epiteliali squamose che proliferano fino al derma. Il grado di differenziazione cellulare determina il "grading" del tumore: più è alto, più differenziazione cellulare, e quindi cheratinizzazione, sono bassi, in presenza di evidenti mitosi e cellule anaplastiche di aspetto atipico. La microscopia convenzionale deve talora essere integrata con procedimenti immunohistochimici (immunoperossidasi) ed anticorpali per far diagnosi di alcuni spinoliomi altamente anaplastici (alta malignità). I carcinomi spino cellulari originati su cicatrici (ulcera di Marjolin) sono tutti ad alta aggressività.

## **4 Tipi clinici**

Inizialmente i carcinomi spino cellulari possono apparire lisci o verrucosi, per divenire poi di aspetto più “infiammatorio” ed “indurato”, crescere più rapidamente, ed ulcerarsi assai prima rispetto ai baso cellulari.

## **5 Trattamento**

E' indicata biopsia preliminare a tutto spessore, incisionale o escissionale per le lesioni più piccole. Biopsie tangenziali non sono accettabili. Anche la biopsia incisionale deve comunque includere una porzione di cute normale circostante.

Come per i basaliomi, esiste trattamento: a)chirurgico, b)distruttivo, c)medico. Criteri di scelta: sede, dimensione, estensione alle strutture circostanti, età, condizioni.

### **5.1 trattamento chirurgico**

Appropriato nella grande maggioranza dei casi, consente l'esame istologico del pezzo.

#### **5.1.1 exeresi chirurgica**

E' la metodica più usata. Essendo il carcinoma spino cellulare più aggressivo del basocellulare, sono necessari margini chirurgici più ampi. Il piano di ricostruzione non deve influenzare la radicalità di exeresi, e deve quindi contemplare possibili alternative. La probabilità di cura discende marcatamente con l'aumentare della dimensione del tumore.

**MARGINI:** Esistono dati difformi in letteratura, per quanto sia univoca la necessità di margini esponenzialmente maggiori, e troppo di frequente sottostimati, con l'accrescersi della dimensione del tumore. Per lesioni entro i 2 cm, appaiono indicati margini di 5 mm per ottenere una percentuale di cura del 95%. Per lesioni più grandi, indifferenziate, o recidive, e comunque laddove è possibile, il margine deve essere di 1 cm. Per lesioni estese, i margini necessari per garantirne l'exeresi completa diventano eccessivamente larghi (es. 3,5 cm per avere percentuale di cura del 95% in tumori di diametro > 3 cm.). Il giudizio visivo deve sempre avvenire con mezzi ottici di ingrandimento (loupes).

Per tumori > 2 cm, è buona pratica l'accertamento istologico prima della copertura con lembi, mediante esame al congelatore normale su sezioni multiple, tecnica di Mohs o ricostruzione differita.

#### **5.1.2 tecnica di Mohs**

E' stata descritta per il basalioma. Nel carcinoma spino cellulare ha percentuali di cura medie del 95% con il vantaggio della massima conservazione di tessuto, a fronte di problemi di organizzazione logistica e costi. Ove è possibile attuarla, appare consentire la massima percentuale di cura soprattutto nel caso di tumori con interessamento perineurale, di tumori recidivi, e, in genere, di tumori scarsamente differenziati.

## 5.2 trattamento distruttivo

Distruendo il pezzo, non ne consente l'esame istologico. Per gli spinaliomi ha qualche indicazione solo per lesioni piccole e superficiali in sedi non critiche e per pazienti non candidati alla chirurgia. La percentuale di recidiva è più alta rispetto al trattamento chirurgico, più che per il basalioma. Per la maggior parte degli autori di provenienza da Specialità chirurgiche, le metodiche distruttive non sono di scelta nel trattamento degli epitelomi spinocellulari.

ELETTROCOAGULAZIONE e CURETTAGE

CRIOCHIRURGIA

LASER CO2

## 5.3 trattamento medico

RADIOTERAPIA Ha una percentuale di cura riportata dalla letteratura dedicata del 90% a 5 anni per il carcinoma spino cellulare. Oltre ai problemi attinenti già descritti per i basaliomi, il suo impiego comporta il grave problema della difficoltà di evidenziare e trattare le recidive, oltre al rischio potenziale di nuovo tumore radioindotto. L'impossibilità di verifica della radicalità dei margini è, per lo spinalioma, di significato particolarmente rilevante. La radioterapia trova quindi indicazione per pazienti anziani non candidati alla chirurgia, oltre che indicazione adiuvante in tumori grandi o recidivi richiedenti protocolli terapeutici multimodali.

Se il paziente è operabile, non appare giustificato preferire la radioterapia al reintervento, né per il basalioma, né, ancor meno, per lo spinalioma.

CHEMOTERAPIA SISTEMICA: 5FU. Trova indicazione adiuvante solo per grosse neoplasie e malattia metastatica .

## 6 Linfonodi

L'esame dei linfonodi nello spinalioma è necessario, visto l'elevato potenziale metastatico. Quando avvengono, le metastasi si manifestano entro 2 anni dalla diagnosi in oltre il 90% dei casi. Il rischio di metastasi per spinaliomi del tronco e delle estremità è del 2-5%, del distretto testa-collo e del dorso della mano del 10-20%. Altre serie danno una incidenza generale di metastasi del 2%. L'85% delle metastasi sono esclusivamente linfonodali regionali.

L'incidenza di metastasi linfonodali nel carcinoma spino cellulare della cute è comunque minore che in quello delle mucose, dove la linfoadenectomia profilattica ha ruolo specifico. La presenza di linfonodi palpabili impone una biopsia, seguita, se positiva, da svuotamento linfonodale. Per pazienti con malattia metastatica si richiede di solito, dopo linfoadenectomia, terapia multimodale, comprendente radioterapia e chemioterapia sistemica.

Il ruolo della linfoadenectomia profilattica in assenza di linfonodi palpabili resta ad oggi discutibile e poco chiaro. Di solito non si esegue svuotamento profilattico data la bassa incidenza generale di metastasi. Eccezioni possono essere lesioni > 3 cm. direttamente situate in corrispondenza di stazioni linfonodali regionali, es. parotide, tempia, orecchio.

## **7 Ricostruzione**

Vale quanto detto per il carcinoma basocellulare, tenendo conto che il difetto è solitamente maggiore.

## **8 Exeresi incompleta**

Rispetto al basalioma, in presenza di margine/i positivi all'esame istologico per un carcinoma basocellulare è obbligatoria la re-exeresi chirurgica, dato l'alto rischio di metastasi. (25-45%).

## **9 Recidiva locale**

Esistono dati solo relativamente concordi nelle numerose serie in letteratura concernenti recidiva locale e metastasi. Tali dati sono peraltro utili per evitare situazioni pericolose di sottostima clinica. Recidive e metastasi avvengono di solito entro 2-3 anni dal primo trattamento, anche se il follow-up deve continuare per la vita intera.

Per il carcinoma spino cellulare 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.

Quattro sono i fattori predittivi di recidiva: a)dimensione b)grado di differenziazione cellulare, c)profondità di invasione neoplastica, d)invasione perineurale

**DIMENSIONE:** tumori di diametro < 2 cm hanno percentuale di recidiva locale del 7,4% ; se > di 2 cm, del 15,2%

**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

**profondità' di invasione neoplastica:** aumentando 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

**invasione perineurale:** spesso non dà sintomi, talvolta si accompagna a parestesie, dolore, paresi. Dal 2.5% al 10% di tutti i carcinomi spino cellulari 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%.

Il trattamento chirurgico è necessario per tumori recidivi, con copertura solo dopo verifica dei margini (congelatore, differita, o, se possibile, tecnica di Mohs). La percentuale di ulteriore successiva recidiva è del 23,3%, da confrontarsi al 10% con Mohs.

## **10 Nuovi tumori**

Vedere quanto detto per il basalioma

## 11 Metastasi

L'incidenza generale di metastasi linfonodali regionali di un carcinoma spino cellulare cutaneo è di circa il 2%. Questo dato è peraltro poco significativo, vista la stretta relazione con la sede della neoplasia, dimensione, differenziazione, profondità di invasione, invasione perineurale, e recidiva locale. Le metastasi linfonodali regionali precedono di solito metastasi sistemiche a polmone, osso, encefalo, che avvengono tardivamente nel corso della malattia.

SEDE: metastatizzano più facilmente spinaliomi del cuoio capelluto, orecchio, ala nasale, vestibolo ed area peri-ala, e delle estremità. 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. La presenza di metastasi linfonodali comporta sopravvivenza a 5 anni del 35% dei pazienti nonostante svuotamento linfonodale.

DIMENSIONE tumori di diametro < 2 cm hanno una percentuale di metastasi del 9,1%; se > di 2 cm, del 30,3%

GRADO DI DIFFERENZIAZIONE tumori ben differenziati hanno percentuale di metastasi del 9,2%, se scarsamente differenziati del 33%

profondità di invasione neoplastica: la percentuale di metastasi è del 6,7% per tumori di spessore < 4 mm, del 45,7% per tumori di spessore > 4 mm  
invasione perineurale la percentuale di metastasi per tumori con invasione perineurale trattati chirurgicamente è del 47,3%

RECIDIVA LOCALE La percentuale di metastasi per tumori recidivati dopo trattamento adeguato è del 30,3%

## 12 “Varianti” del carcinoma spino cellulare

UICERA 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. 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. E' 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.

Trattamento: 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. In presenza di linfonodi palpabili si impone lo svuotamento regionale. Il ruolo dello svuotamento profilattico è discutibile.

MALATTIA DI BOWEN: è 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, preferibile all'uso di 5FU topico.

CARCINOMA VERRUCOSO è un carcinoma spino cellulare ben differenziato con invasione locale e possibile invasione ossea, ma quasi mai metastasi. E' discussa la sua relazione con il papillomavirus. Di solito si manifesta su palmo della mano e pianta del piede ("carcinoma cuniculatum"), con aspetto ulcerativo, polipoide, e fistolizzazioni alla cute. Istologicamente, è possibile confonderlo con iperplasia pseudoepiteliomatosa dell'epitelio, dato il basso grado di malignità. Il trattamento chirurgico è di scelta

### 13 diagnosi differenziale

CHERATOACANTOMA: compare su volto e dorso delle mani, come lesione papulosa con massa cheratinica centrale. Di solito, dopo crescita rapida in 6-8 settimane fino a dimensioni medie di 1-1,5 cm, va incontro a regressione per altrettanto tempo fino a riassorbimento pressochè totale (ciclo completo: 4-6 mesi) Trattamento raccomandato: exeresi chirurgica con biopsia escissionale, vista la possibilità di confusione con un carcinoma spino cellulare altamente anaplastico (a rapida crescita) e visto che comunque la cicatrice esito al riassorbimento spontaneo è spesso peggiore di quella chirurgica.

IPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA DELLA CUTE: processo proliferativo di assoluta benignità, accompagna infezione da funghi, fistolizzazioni croniche, ulcere in generale. E' di solito una diagnosi istologica.

#### BIBLIOGRAFIA (è attinente, in ordine sequenziale, agli argomenti trattati)

- 1 Schusterman MA (Ed): *Nonmelanoma Skin Cancer* Clin Plast Surg 24:4, 1997
- 2 Renner GJ, Clark D: *Facial Skin Malignancy* Otolaryngol Clin North Am 26: 1, 1993
- 3 American Cancer Society: *Cancer Facts & Figures 1998*. New York, American Cancer Society, 1998.
- 4 Miller DL, Weinstock MA: Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. J Am Acad Dermatol 30:774, 1994.
- 5 Strom SS, Yamamura Y: Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin Plast Surg 24(4):627, 1997.
- 6 Epstein JH: Photocarcinogenesis, skin cancer, and aging. J Am Acad Dermatol 9:487, 1983.
- 7 Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sunreactive skin types I through VI. Arch Dermatol 124:869, 1988.
- 8 Urbach F: Geographic distribution of skin cancer. J Surg Oncol 3:219, 1971.

- 9 Kricger A, Armstrong BK, English DR, et al: Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma?. *Int J Cancer* 60:489, 1995.
- 10 Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ: Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer-A case control study. *Int J Cancer* 48:650, 1991.
- 11 Shumrick KA, Coldiron B: Genetic syndromes associated with skin cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 117, 1993.
- 12 Gherardini G, Bhatia N, Stal S: Congenital syndromes associated with nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 24(4):649, 1997.
- 13 Marks R, Rennie G, Selwood TS: Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1:795, 1988.
- 14 Graham JH: Selected precancerous skin and mucocutaneous lesions. In: *Neoplasms of Skin and Malignant Melanoma*. Chicago, Year Book, 1976, pp 69-121.
- 15 20. Schwartz RA: The actinic keratosis: a perspective and update. *Dermatol Surg* 23: 1009, 1997.
- 16 Callen JP, Bickers DR, Moy RL: Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 36:650, 1997.
- 17 Bart RS, Andrade R, Kopf AW: Cutaneous horns: a clinical and histopathologic study. *Acta Dermatol Venereol (Stockholm)* 48:507, 1968.
- 18 Garmyn M, Degreef H, Gilchrist BA: The effect of acute and chronic photodamage on gene expression in human keratinocytes. *Dermatology* 190:305, 1995.
- 19 Habets IM, Tank B, Vuzevski VD, et al: The detection of basal cell determinants in human basal cell carcinomas using two different monoclonal antibodies. *Acta Derm Venereol* 67:391, 1987.
- 20 Habets M et al: Characterization of the mononuclear infiltrate in basal cell carcinoma: A predominantly T cell mediated immune response. *Invest Dermatol* 90:289, 1988.
- 21 Bostwick J III, Pendergrast WJ Jr, Vasconez LO: Marjolin's ulcer: An immunologically privileged tumor? *Plast Reconstr Surg* 57:66, 1976.
- 22 Pollack SV et al: The biology of basal cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 7:569, 1982.
- 23 Kripke ML: Immunology and photocarcinogenesis. New light on an old problem. *J Am Acad Dermatol* 14:149, 1986.
- 24 Beatty ME, Habal MB: De novo cutaneous neoplasm: Biologic behavior in an immunosuppressed patient. *Plast Reconstr Surg* 66:623, 1980.
- 25 Marshall V: Premalignant and malignant skin tumors in immunosuppressed patients. *Transplantation* 17:272, 1974.
- 26 Buzzell RA: Carcinogenesis of cutaneous malignancies. *Dermatol Surg* 22:209, 1996.

- 27 Poh-Fitzpatrick MB: The biologic actions of solar radiation on skin with a note on sunscreens. *J Dermatol Surg*
- 28 *Oncol* 3: 199, 1977.
- 29 Gafa L, et al: Risk factors of nonmelanoma skin cancer in Ragusa, Sicily: A case control study. *Cancer Causes Control* 2:395, 1991.
- 30 Romerdahl CA, Kripke ML: Advances in the immunobiology of the skin: implications for cutaneous malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 5: 167, 1986.
- 31 Strickland PT: Photocarcinogenesis by near-ultraviolet (UVA) radiation in Sencar mice. *J Invest Dermatol* 87:2 72, 1986.
- 32 Shore RE: Overview of radiation-induced skin cancer in humans. *Intl J Radiat Biol* 57:809, 1990
- 33 Ron E et al: Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res* 125:318, 1991.
- 34 Guercio-Hauer C, Macfarlane DF: Photodamage, photoaging and photoprotection of the skin. *Am Fam Physician* 50:327, 1994.
- 35 McLean DI, Gallagher R: Sunscreens: use and misuse. *Dermatol Clin* 16(2):219, 1998.
- 36 Farmer KL, Goller M, Lippman SM: Prevention of nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 24:663, 1997.
- 37 Levy SB: How high the SPF? *Arch Dermatol* 131:1463, 1995.
- 38 Sayre RM, Hughes SNG: Sun protective apparel: advancements in sun protection. *Skin Cancer J* 8: 1, 1993.
- 39 70. Gies HP, Roy CR, McLennan A, et al: UV protection by clothing: an intercomparison of measurements and methods. *Health Phys* 73:456, 1997.
- 40 72. Burke KE: The value of sunscreens. *Intl J Dermatol* 38:88, 1999.
- 41 Grin CM, Pennoyer JW, Lehrich DA, Grant-Kels JM: Sun exposure of young children while at daycare. *Pediatr Dermatol* 11(4):304, 1994.
- 42 Torres A et al: The reliability of a second biopsy for determining residual tumor. *J Am Acad Dermatol* 27:70, 1992.
- 43 Lever WF: *Histopathology of the Skin*, 4th Ed. Philadelphia, Lippincott, 1967.
- 44 Lever WF: Pathology of common skin tumors. *J Surg Oncol* 3:235, 1971.
- 45 Weinstein GD, Frost P: Cell proliferation in human basal cell carcinoma. *Cancer Res* 30:724, 1970.
- 46 Grimwood KE et al: Proliferating cells of human basal cell carcinoma are located on the periphery of tumor nodules. *J Invest Dermatol* 86: 191, 1986.

- 47 Miller S1: Biology of basal cell carcinoma (Part I and II). *J Am Acad Dermatol* 24: 1, 1991.
- 48 Shanoff LB, Spira M, Hardy SB: Basal cell carcinoma: A statistical approach to rational management. *Plast Reconstr Surg* 39:619, 1967.
- 49 Kopf AW: Computer analysis of 3.53 1 basal cell carcinomas of the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 6:267, 1979.
- 50 Koplín L, Zarem HA: Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 65:656, 1980.
- 51 1 03 . Roenigk RK et al: Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 12:860, 1986.
- 52 Wade TR, Ackerman AB: The many faces of basal-cell carcinoma. *I Dermatol Surg Oncol* 4:23, 1978.
- 53 Pollack SV, Goslen J B, Sherertz EF, Jegasothy BV: The biology of basal cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 7(5):569, 1982.
- 54 Jacobs CH, Rippey JJ, Altini M: Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer* 49:533, 1982.
- 55 Sexton M, Jones DB, Maloney ME: Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 23: 1118, 1990
- 56 Kimura S: Three-dimensional architecture of epithelial skin tumors:. *J Dermatol* 8: 13, 1981.
- 57 Zackheim HS: Origin of the human basal cell epithelioma. *J Invest Dermatol* 40:283, 1963.
- 58 Bart RS et al: Scalpel excision of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 114:739, 1978.
- 59 Dubin N, Kopf AW: Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 119:373, 1983.
- 60 Epstein E: How accurate is the visual assessment of basal carcinoma margins? *Br J Dermatol* 89:37, 1973.
- 61 Burg G et al: Histographic surgery: Accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg* 1: 21, 1975.
- 62 Wolf DJ, Zitelli JA: Surgical margins for BCC. *Arch Dermatol* 123:340, 1987.
- 63 Cattel WI, Proper S: Mohs' surgery, fresh-tissue technique. Our technique with a review. *J Dermatol Surg*
- 64 *Oncol* 8:576, 1982.
- 65 Barton FE Jr, Cattel WI, Walker B: The principle of chemosurgery and delayed primary reconstruction in the management of difficult basal cell carcinomas. *Plast Reconstr Surg* 68:746, 1981.
- 66 Salasche SJ: Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. *J Am Acad*
- 67 *Dermatol* 8:496, 1983.

- 68 Zacarian SA: Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 9:947, 1983.
- 69 Humphreys TR, Malhotra R, Scharf MJ, et al: Treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ with a high-energy pulsed carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 134: 1247, 1998.
- 70 Cornell RG et al: Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 23:694, 1990.
- 71 Grob JJ et al: Treatment of large basal-cell carcinomas with intralesional interferon-alpha-2a. *Lancet* 1:878, 1988.
- 72 Stenquist B et al: Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: Evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 27: 65, 1992.
- 73 Mohs FE, Jones DL, Bloom RF: Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 114: 1021, 1978.
- 74 Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al: Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 76:100, 1997.
- 75 Bernstein PE: Mohs '98: single procedure Mohs' surgery with immediate reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 184, 1999.
- 76 Hauben Dj et al: The biologic behavior of basal cell carcinoma: Analysis of recurrence in excised basal cell carcinoma (Part I and II). *Plast Reconstr Surg* 69: 103, 1982.
- 77 Pascal RR et al: Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 41:328, 1968.
- 78 Gooding CA, White G, Yatsunami M: Significance of marginal extension in excised basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 273:923, 1965.
- 79 Taylor GA, Barisoni D: Ten years' experience in the surgical treatment of basal cell carcinoma. A study of factors associated with recurrence. *Br J Surg* 60:522, 1973
- 80 Hayes H: Basal cell carcinoma: The East Grinstead experience. *Plast Reconstr Surg* 30:273, 1962.
- 81 Lauritzen RE, Johnson RE, Spratt JS Jr: Pattern of recurrence in basal cell carcinoma. *Surgery* 57:813, 1965.
- 82 Liu FF et al: A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Intl Radiat Oncol Biol Phys* 20:423, 1991.
- 83 Dellon AL: Histologic study of recurrent basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 75:853, 1985.
- 84 Dellon AL et al: Prediction of recurrence in incompletely excised basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 75:860, 1985.
- 85 Griffiths RW: Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision. *Br J Plast Surg*: 52:24, 1999.

- 86 Sussman LA, Liggins DF: Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg* 66:276, 1996.
- 87 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Long term recurrence rates in previously treated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 15:315, 1989.
- 88 Dixon AY, Lee SH, McGregor DH: Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 11:222, 1989.
- 89 Silverman MK et al: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. (Part 1: overview, Part 2: curettage-electrodesiccation) , *J Dermatol Surg Oncol* 17:713, 1991.
- 90 Silverman MK et al: Recurrence rates of treated basal cell carcinomas (Part 3: surgical excision. Part 4: X-ray therapy), *J Dermatol Surg Oncol* 18:471, 1992.
- 91 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 75:315, 1989.
- 92 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Mohs' surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 15:424, 1989.
- 93 Smith SP, Grande DJ: Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: A unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17:26, 1991.
- 94 Dixon AY, Lee SH, McGregor DH: Histologic evolution of basal cell carcinoma recurrence. *Am J Dermatopathol* 73:241, 1991.
- 95 Karagas MR et al: Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA* 267(24): 3305, 1992.
- 96 Robinson JK: Risk of developing another basal cell carcinoma. *Cancer* 60: 118, 1987.
- 97 Von Domarus H, Stevens PJ: Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 10: 1043, 1984.
- 98 Brownstein MH, Rabinowitz AD: The precursors of cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 18: 1, 1979.
- 99 Kwa RE, Campana K, Moy RL: Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 26:1, 1992.
- 100 Urbach F: Incidence of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin* 9:751, 1991.
- 101 Vitaliano PP, Urbach F: The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol* 116:454, 1980.
- 102 Gallagher RP et al: Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. – Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131:164, 1995.
- 103 Freeman RG, Knox JM: Treatment of skin cancer: Recent Results *Cancer Res* 2, 1967.
- 104 Kahn H, Baumal R, From L: Role of immunohistochemistry in the diagnosis of undifferentiated tumors involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 14: 1063, 1986.

- 105 Luce EA: Oncologic considerations in nonmelanotic skin cancer. *Clin Plast Surg* 22:39, 1995.
- 106 Brodland DG, Zitelli JA: Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 27: 108, 1992.
- 107 Roth JJ, Granick MS: Squamous cell and adnexal carcinomas of the skin. *Clin Plast Surg* 24(4):687, 1997.
- 108 Mohs FE: Chemosurgery. *Clin Plast Surg* 7:349, 1980.
- 109 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. *J Am Acad Dermatol* 26:976, 1992.
- 110 Khansur T, Kennedy A: Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 67:2030, 1991.
- 111 North JH, Spellman JE, Driscoll D, et al: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 64:212, 1997.
- 112 Immerman SC, et al: Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 51: 1537, 1983.
- 113 Ballantyne AJ, McCarten AB, Ibanez ML: The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg* 106:651, 1963.
- 114 Lawrence N, Cotel WI: Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 31:30, 1994.
- 115 Cotel WI: Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 8:589, 1982.
- 116 Goodwin W1, Jesse RH: Malignant neoplasms of the external auditory canal and temporal bone. *Arch Otolaryngol* 106:675, 1980.
- 117 Goepfert H et al: Squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Arch Otolaryngol* 100:8, 1974.
- 118 Grier WRN: Squamous Cell Carcinoma of the Body and Extremities. In: Andrade R et al (Eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders, 1976. Vol 2, pp 916-932.
- 119 Hickey RC: Squamous cell carcinoma of the skin of the extremities. *Int Adv Surg Oncol* 3: 179, 1980.
- 120 Ames FC, Hickey RC: Metastasis from squamous cell skin cancer of the extremities. *South Med J* 75:920, 1982.
- 121 Dzubow LM, Rigel DS, Robins P: Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. Treatment by microscopically controlled excision. *Arch Dermatol* 118:900, 1982.
- 122 Moeller R, Reymann F, Hou-Jensen K: Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 115:703, 1979.
- 123 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* 26:467, 1992.

- 124 Bartle EJ, Sun JH, Wang XW, et al: Cancers arising from burn areas: a literature review of twenty-one cases. *J Burn Care Rehab* 11:46, 1990.
- 125 Phillips TJ, Salman SM, Rogers GS: Burn scar carcinoma: diagnosis and management. *Dermatol Surg* 22:561, 1998.
- 126 Stromberg BV, Kligman R, Shluter WW: Basal cell burn carcinoma. *Ann Plast Surg* 24: 186, 1990.
- 127 Novick M et al: Burn scar carcinoma: A review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 17:809, 1977.
- 128 Sedlin ED, Fleming JL: Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitis foci. *J Bone Joint Surg* 45-A:827, 1963.
- 129 Akoz T, Erdogan B, Gorgu M, Aslan G: The necessity for aggressive treatment with Marjolin's ulcers of the scalp. *Plast Reconstr Surg* 100:805, 1997.
- 130 Crawley WA, Dellon AL, Ryan JJ: Does host response determine the prognosis in scar carcinoma? *Plast Reconstr Surg* 62:407, 1978.
- 131 220. Stromberg BV et al: Scar carcinoma: Prognosis and treatment. *South Med J* 70:821, 1977.
- 132 Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al: Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *Natl Cancer Inst* 88(24): 1848, Dec 18, 1996.
- 133 Pinkus H, Mehregan AH: Premalignant skin lesions. *Clin Plast Surg* 7:289, 1980.
- 134 Paletta F: Squamous cell carcinoma of the skin (and Bowen disease) *Clin Plast Surg* 7:313, 1980.
- 135 Andersen SLC, Nielsen A, Reymann F: Relationship between Bowen disease and malignant tumors. *Arch Dermatol* 108:367, 1973.
- 136 Kao GF, Graham JH, Helwig EB: Carcinoma cuniculatum (verruccous carcinoma of the skin). A clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 49:2395, 1982.
- 137 Hutchinson – in Kopf AW: Keratoacanthoma: Clinical aspects. In: Andrade R et al (eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders, 1976.
- 138 Rook A, Whimster I: Keratoacanthoma- A thirty year retrospect. *Br J Dermatol* 100:41, 1979.
- 139 Kingman J, Callen JP: Keratoacanthoma- A clinical study. *Arch Dermatol* 120:736, 1984.
- 140 Kern WH, McCray MK: The histopathologic differentiation of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 7:318, 1980.
- 141 Iverson RE, Vistnes LM: Keratoacanthoma is frequently a dangerous diagnosis. *Am J Surg* 126:359, 1973.
- 142 Johnston WH, Miller TA, Frileck SP: Atypical pseudoepitheliomatous hyperplasia and squamous cell carcinoma in chronic cutaneous sinuses and fistulas. *Plast Reconstr Surg* 66:395, 1980.