

ALMA MATER STUDIORUM- UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**DOTTORATO DI RICERCA IN:
SCIENZE CHIRURGICHE
CICLO 27°**

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D4

Settore Scientifico disciplinare: MED/35

**CARCINOMA A CELLULE BASALI:
L' ESPERIENZA DELLA DERMATOLOGIA
DELL'UNIVERSITA' DI BOLOGNA DAL 1990
AL 2014**

Presentata da: Dr.ssa GASPARI VALERIA

Coordinatore del Dottorato:

PROF. A. STELLA

Relatore:

PROF.SSA A. PATRIZI

Esame finale anno: 2013-2014

INTRODUZIONE

Definizione

Il carcinoma basocellulare (BCC o basalioma) è una neoplasia maligna, costituita da cellule epiteliali che da un punto di vista morfologico sono simili alle cellule germinative del follicolo: la crescita di tali cellule è lenta, ma può causare importanti distruzioni delle regioni colpite; le metastasi viscerali rappresentano un evento eccezionale.

Da un punto di vista terminologico, la denominazione di “Carcinoma basocellulare” è quella più utilizzata da tutta la letteratura internazionale; il termine “epitelioma basocellulare” si ritrova ancora, talvolta, nella letteratura francese, italiana e tedesca, mentre quello di “ulcus rodens” viene utilizzato solo per indicare le forme a rapida evoluzione ulcerativa e gravemente destruenti, localizzate prevalentemente nelle diverse regioni del capo.

Nella pratica dermatologica, sovente, viene ancora utilizzato il termine di “basalioma” che, seppur vago e poco aderente alle reali caratteristiche istopatologiche del tumore, ha il vantaggio di rendere la diagnosi meno severa e, di conseguenza, meno allarmante per il paziente.

La dizione di “carcinoma basocellulare” dovrebbe comunque essere l’unica a venire adottata, nonostante la pressoché esclusiva malignità locale della neoplasia ed il suo lento decorso clinico; tale denominazione è, infatti, quella di gran lunga più accettata sia dai clinici di differenti discipline, sia dagli anatomopatologi.

Cenni storici

Con grande probabilità questa neoplasia è sempre esistita, ma si pensa che in origine venisse confusa con le molteplici malattie a carattere ulcerativo che colpivano la cute. Infatti, la prima segnalazione clinica la ritroviamo soltanto nel 1827 ed è dovuta a Jacob, ma deve passare quasi un altro secolo prima che il carcinoma basocellulare venga differenziato dagli altri tumori a

derivazione epiteliale. E', infatti, al 1903 che risale la prima definizione di tale neoplasia, proposta da Krompecher.

Epidemiologia

Secondo la Società Oncologica Americana i tumori cutanei costituiscono la neoplasia più comune, ammontando alla metà circa di tutti i tumori diagnosticati negli Stati Uniti. In particolare, il carcinoma basocellulare costituisce l'80% dei tumori cutanei non-melanoma, rappresentando dunque il più comune tumore maligno della cute: negli Stati Uniti nel 2005 sarebbero stati diagnosticati e trattati più di 1.200.000 casi, nel Regno Unito è stato segnalato un aumento di incidenza pari al 238% negli ultimi quattordici anni, in Australia, paese a più alta incidenza di carcinoma basocellulare, è stato documentato un incremento di incidenza del 2% per anno. E' molto verosimile che anche in Italia vi sia stato un significativo incremento di incidenza di tale neoplasia, ma questo dato non è ancora stato confermato da un'indagine epidemiologica condotta su scala nazionale. L'incidenza assoluta del carcinoma basocellulare è, infatti, difficile da stabilire con precisione, poiché i tumori cutanei non-melanoma sono esclusi dai registri di statistica dei tumori.

Il carcinoma basocellulare è più frequente nei soggetti di razza bianca e cute chiara, con una lieve prevalenza nel sesso maschile. E' di rara osservazione nelle popolazioni asiatiche e in quelle di colore. Nonostante i tassi di incidenza più elevati si annoverino ancora tra i soggetti anziani, sono sempre più in aumento i casi nei soggetti giovani, in particolare di sesso femminile.

Ricordiamo come il carcinoma basocellulare possa comunque manifestarsi prima dei quaranta anni, associato ad alterazioni congenite o acquisite delle difese immunitarie e ad alcune genodermatosi.

Eziopatogenesi

Le cause del carcinoma basocellulare sono tuttora sconosciute. Tuttavia, gli studi epidemiologici e clinici, uniti alle ricerche di biologia molecolare, hanno consentito di individuare alcuni fattori che possono indurre o favorire l'insorgenza di tale neoplasia. Tra di essi, è ormai oggi ampiamente accettato che il più importante fattore di rischio è rappresentato dall'esposizione solare. Tabella 1.

Nello specifico la comparsa del carcinoma basocellulare è influenzata dai seguenti fattori:

❖ *radiazioni ultraviolette*

E' documentato come le ustioni solari in età pediatrica, il danneggiamento cutaneo dovuto alla prolungata esposizione solare o a trattamenti ripetuti con raggi UV, a scopo cosmetico o terapeutico, facilitino la comparsa di questa neoplasia nelle zone foto esposte, inducendo, tramite il foto invecchiamento, una alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA cellulare. Tuttavia, circa 1/3 dei carcinomi basocellulari insorge su cute normalmente non foto esposta. In tali casi, dunque, non è ipotizzabile alcuna influenza diretta delle radiazioni ultraviolette nell'insorgenza del tumore.

❖ *radiazioni ionizzanti*

Le radiazioni ionizzanti favoriscono la comparsa di carcinoma basocellulare, singoli o multipli, la cui latenza di comparsa, nelle sedi trattate, può essere fino a 20-30 anni. Le prime segnalazioni di carcinoma basocellulare insorti a seguito di radioterapia, risalgono alla metà del secolo scorso, e questa correlazione è ormai universalmente accettata.

❖ *esposizione cronica ad agenti chimici*

In passato l'esposizione a sali arsenicali nei luoghi di lavoro o la somministrazione di composti dell'arsenico a scopo terapeutico, sono stati considerati responsabili dell'insorgenza di carcinoma basocellulare, soprattutto nella varietà di basaliomi multipli superficiali. Oggi, tuttavia, il miglior controllo a cui vengono sottoposti gli ambienti di lavoro e l'abbandono di queste terapie, ha determinato un netto decremento

dell'importanza di tali fattori eziologici. Allo stato attuale vengono studiati altri fattori di rischio, quali l'esposizione alle sostanze pesticide, ai derivati del petrolio, alle fibre di vetro, e ai catrami minerali e vegetali utilizzati per il trattamento cronico della psoriasi.

❖ ***microtraumi ripetuti, cicatrici, ulcerazioni croniche degli arti inferiori***

La comparsa di carcinoma basocellulare in sede di pregressi traumi meccanici ripetuti, su lesioni cicatriziali, ustioni e su ulcerazioni croniche vascolari degli arti inferiori è stata segnalata in letteratura. Il meccanismo tramite il quale il traumatismo cronico sia in grado di indurre la comparsa della neoplasia resta ancora non del tutto chiarito.

❖ ***affezioni genetiche localizzate o sistemiche*** in grado di ridurre la capacità riparativa dell'epidermide.

E' noto come nello xeroderma pigmentoso e nell'albinismo vi sia una maggiore incidenza di carcinomi basocellulari. Nel primo caso ciò si verifica per una assenza o una severa compromissione delle capacità della cellula di riparare i danni al DNA indotti dalle radiazioni ultraviolette e da altri agenti chimici. Nell'albinismo, invece, è la mancata protezione del pigmento melanico ad aumentare i danni della fotoesposizione.

❖ ***alterazioni genetiche***

Nei pazienti affetti da carcinoma basocellulare l'alterazione genetica di più frequente riscontro è la delezione del braccio lungo del cromosoma 9. In tale regione è situato il gene chiamato *patched* (*ptc*), noto per essere responsabile della Sindrome di Gorlin. Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che l'inattivazione di questo gene oncosoppressore, dovuta per lo più a mutazioni puntiformi, rivestirebbe un ruolo determinante nell'insorgenza di questo tumore, inducendo sia la comparsa precoce del carcinoma basocellulare, sia l'insorgenza di lesioni multiple, sia il manifestarsi di forme familiari.

Tabella 1. Fattori di rischio eziologici per il carcinoma basocellulare

Fattori di rischio per il carcinoma basocellulare
Caratteristiche fisiche del soggetto Capelli biondi-rossi Occhi azzurri-verdi Cute chiara
Esposizione prolungata a sostanze chimiche/fisiche Arsenico Catrame Radiazioni ionizzanti Fumo di sigaretta Lettini solari Raggi ultravioletti
Genodermatosi Albinismo Xeroderma Pigmentosum Sindrome Rombo Sindrome di Bazex Sindrome di Gorlin
Immunosoppressione Trapianto di organi solidi

Aspetti istopatologici

Come accennato all'inizio di questa tesi, il carcinoma basocellulare è una neoplasia maligna costituita da cellule epiteliali morfologicamente somiglianti alle cellule germinative del follicolo. Ciò permette di spiegare sia l'origine della proliferazione neoplastica dallo strato basale dell'epidermide o

dell'infundibolo pilifero, sia la grande capacità delle cellule neoplastiche di differenziare verso strutture di tipo follicolare, sebaceo ed apocrino.

Nonostante vi siano molteplici varianti di questa neoplasia, vi sono alcuni caratteri istologici che le accomunano. Tutti i carcinomi basocellulari sono costituiti dalla presenza di aggregati, variabili per forma e dimensioni, di cellule simil-germinative follicolari che dall'epidermide, si approfondano nel derma papillare e/o reticolare. Alla periferia di alcuni aggregati, i nuclei ovoidali delle cellule si allineano a formare un aspetto cosiddetto a "palizzata". Un variabile contenuto di melanina può essere presente all'interno dei melanociti intrappolati negli aggregati di cellule neoplastiche e nei melanofagi dermici. In genere lo stroma è scarsamente rappresentato, rispetto alla quota epiteliale del tumore.

Quadri clinici-istopatologici

La maggioranza dei carcinoma basocellulare origina dalle cellule dello strato basale dell'epidermide o dallo strato basale di infundiboli piliferi di cute foto esposta. Sulla base di criteri di correlazione clinico-patologica si riconoscono fondamentalmente 4 varietà morfologiche di carcinoma basocellulare:

- *carcinoma basocellulare nodulo-ulcerativo*
- *carcinoma basocellulare morfeiforme o sclerodermiforme*
- *carcinoma basocellulare superficiale eritematoso*
- *carcinoma basocellulare di Pinkus (o fibroepitelioma)*

Ciascuno di questi sottotipi può presentare aspetti clinici leggermente diversi a seconda dell'età e del sesso del paziente e della sede colpita. Inoltre, non bisogna dimenticare come la varietà superficiale e il fibroepitelioma possono trasformarsi talora in una forma nodulare o ulcerativa, a sottolineare la stretta relazione che intercorre tra i diversi tipi di tale neoplasia.

Decorso e prognosi

Il carcinoma basocellulare è caratterizzato da una crescita lenta, ma continua. L'assenza di una vera e propria sintomatologia soggettiva, che si manifesta con bruciore e dolore solo nelle fasi ulcerative, non consente sempre di stabilire con esattezza il periodo di insorgenza della lesione. Pertanto, di solito, la diagnosi viene posta quando la neoplasia supera i 5 mm di diametro, quando si erode causando un sanguinamento, oppure quando induce un disturbo estetico o funzionale.

E' raro assistere a crescite più rapide e ad un decorso ulcerativo e distruttivo. La prognosi è fondamentalemente legata alla varietà clinico-istologica, alle dimensioni e alla sede coinvolta. Possiamo, tuttavia, affermare che è solitamente favorevole quando viene diagnosticato rapidamente e trattato in modo corretto. Più seria può dimostrarsi la prognosi per le forme ulcerative della regione del testa-collo, per i tumori che superano i 2 cm di diametro, per i tumori di lunga durata, per quelli escissi in modo incompleto, o con un pattern di crescita istologicamente aggressivo o con interessamento perineurale o perivascolare. Infine, ricordiamo come i carcinoma basocellulare morfeiformi debbano essere trattati con particolare scrupolo: molte delle sue recidive dipendono da asportazioni o ablazioni incomplete.

I casi di carcinoma basocellulare metastatico sono rarissimi: in letteratura sono riportati tassi che vanno dallo 0.0028% allo 0.55%. I fattori di rischio sono gli stessi delle recidive. Le metastasi sono infatti più comuni per le forme primitive del capo-collo, con un periodo di latenza di comparsa di circa 9 anni rispetto al tumore primitivo. Il carcinoma basocellulare più spesso metastatizza ai linfonodi, seguiti dalle ossa, dai polmoni e dal fegato. La prognosi in caso di malattia metastatica è infausta, comportando una sopravvivenza media compresa tra gli otto mesi e i tre anni e mezzo.

Diagnosi differenziale

La diagnosi clinica di carcinoma basocellulare è solitamente agevole, ed è facilitata dal riscontro delle cosiddette perle cornee translucide. Tuttavia, la varietà superficiale eritematosa può entrare in diagnosi differenziale con il morbo di Bowen, con le cheratosi attiniche e con alcune malattie infiammatorie croniche. La varietà pigmentata talvolta deve essere differenziata dal melanoma maligno o da una cheratosi seborroica flogosata. Infine la varietà nodulo-ulcerativa o vegetante deve essere differenziata dal carcinoma spinocellulare o da altri tumori annessiali maligni.

Terapia

In virtù del basso potenziale metastatico della patologia, l'approccio terapeutico del carcinoma basocellulare si focalizza sul controllo locale della malattia. La scelta del tipo di trattamento dipende da diversi fattori quali la sede colpita, l'età del paziente e il suo stato di salute generale, il tipo di neoplasia e il numero di lesioni. La precocità della diagnosi è molto importante, e il trattamento che dà, ancor oggi, le maggiori garanzie di guarigione è l'exeresi chirurgica, seguita da un attento controllo istologico. Va sconsigliato l'utilizzo della crioterapia, del curettage, della diatermocoagulazione e della laser terapia: infatti questi trattamenti sono frequentemente seguiti da recidive locali e sono controindicati nelle forme infiltranti e nelle recidive [1].

Per quanto concerne il trattamento del volto, delle regioni periorbitarie e del padiglione auricolare, sedi in cui gli interventi ricostruttivi possono porre complesse problematiche, viene oggi utilizzata la chirurgia microscopicamente controllata di Mohs. Essa prevede il controllo e la guida istologica proprio in corso di l'intervento chirurgico, migliorando notevolmente le possibilità di successo e riducendo l'invasività delle manovre chirurgiche nelle sedi "nobili" del corpo.

La radioterapia viene tutt'oggi utilizzata quando le condizioni di salute generale del paziente e la sede della neoplasia non consentono la terapia

chirurgica. E' indicata anche per la terapia di focolai multipli, per i quali la sola chirurgia non è sufficiente, e può essere la cura elettiva nei soggetti molto anziani.

Sovente utilizzato per il trattamento delle forme superficiali, di piccole dimensioni, è l' immunomodulatore topico imiquimod. Il suo utilizzo è stato approvato nel Luglio del 2004 per la terapia delle forme primitive, di dimensioni inferiori ai 2 cm di diametro, superficiali, localizzate sul tronco, sul collo e sugli arti in soggetti immunocompetenti. Nonostante il meccanismo di azione della molecola non sia ancora noto con precisione, si sa che l'imiquimod lega il toll-like receptor 7 e induce l'attivazione del sistema immunitario innato ed acquisito attraverso l'attivazione di citochine pro-infiammatorie. Applicato una volta al giorno per cinque giorni alla settimana per sei settimane, ha dimostrato una percentuale di clearance istologica dell'82% a dodici settimane. L'imiquimod non va utilizzato per le forme sclerodermiformi, per quelle nodulari, per quelle del capo e per le recidive. La terapia fotodinamica è un altro trattamento indicato per la varietà superficiale di carcinoma basocellulare, con un tasso di risposta che va dal 79 al 100%. Il principale ostacolo che limita l'utilizzo di tale terapia è rappresentato dall'alto tasso di recidive. La percentuale di recidive a breve termine va dal 6 fino al 44%, ma pare ridursi incrementando il numero di sedute di terapia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è analizzare in senso retrospettivo la casistica del BCC della Clinica Dermatologica di Bologna, in un periodo compreso tra il 1990 ed il 2014. Inoltre, in tale contesto, valuteremo i seguenti fattori: l'età ed il sesso del paziente, la sede di presentazione del tumore, se foto-esposta o non foto-esposta, il numero di lesioni osservate nello stesso paziente, se singole o multiple, la comparsa di recidive o di nuovi basaliomi nello stesso paziente ed l'interessamento dei margini da parte della neoplasia una volta escissa.

Infine ci siamo posti come obiettivo quello di condurre un'analisi univariata per stabilire se sussiste una correlazione statisticamente significativa tra i diversi fattori analizzati e la comparsa di tale neoplasia cutanea.

MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti, dall'archivio del Laboratorio di Istopatologia della Clinica Dermatologica dell'Università di Bologna, tutti i casi di BCC osservati dal 1990 al 2014. In tale coorte sono stati inclusi sia gli esami istopatologici provenienti dai diversi ambulatori della Clinica Dermatologica stessa, sia i casi provenienti dagli ambulatori del territorio ed inviati ad analizzare presso il Laboratorio della nostra Unità Operativa. Il criterio di inclusione è stato la positività per BCC all'esame istologico, sia in caso di biopsia semplice, sia in caso di asportazione radicale. Le exeresi chirurgiche radicali sono state effettuate presso l'ambulatorio di chirurgia oncologica della nostra Clinica, così come il follow-up dei pazienti nei casi di recidività multiple o di comparsa di nuovi tumori cutanei.

Oltre alla registrazione del numero dei casi, per ogni paziente sono state raccolte le seguenti caratteristiche: l'età (suddividendo le diverse età in fasce di dieci anni ciascuna; data l'esiguità dei casi al di sotto dei 25 anni, è stato creato un unico gruppo per i soggetti di età inferiore ai 25 anni; non essendoci casi al di sopra dei 100 anni, la fascia dai 95 ai 105 è stata ridotta di 5 anni,

dai 95 ai 100 anni), il sesso, la sede anatomica di presentazione del tumore (suddividendo l'area corporea in cinque sottogruppi: la regione del testacollo, le estremità superiori comprese le spalle, il tronco, l'arto inferiore compresa l'anca, ed infine la regione genitale), specificando a parte se fotoesposta o non foto-esposta, il numero di lesioni al momento della diagnosi, se singole o multiple, la comparsa di una o più recidive, lo sviluppo di nuovi BCC nel contesto dello stesso paziente, il coinvolgimento dei margini all'asportazione chirurgica. Le proporzioni sono state descritte numericamente sia in valore tal quale, sia in percentuale.

Tramite il test di significatività del chi quadrato (χ^2) abbiamo poi analizzato sia se sussisteva una relazione statisticamente significativa tra i diversi fattori analizzati (età, sesso, sede, fotoesposizione) ed il numero di casi di BCC, sia se era possibile stabilire una associazione tra recidiva e comparsa di nuovi basaliomi rispetto alla sede, e rispetto alla fotoesposizione. Quest'ultima analisi è stata condotta allo scopo di quantificare il rischio della esposizione cronica alle radiazioni solari, e di conseguenza del danno attinico cumulativo, considerato il fattore di rischio più significativo nell'induzione di tale neoplasia. Per stabilire, invece, la correlazione tra l'insorgenza di BCC e l'età, essendo quest'ultima una variabile continua, è stato utilizzato il test F di Fisher. Per ciò che concerne il coinvolgimento dei margini all'asportazione chirurgica abbiamo innanzitutto stabilito in quale sede anatomica essi risultavano maggiormente interessati. In un secondo momento, tramite regressione logistica multipla, abbiamo analizzato se sussisteva una correlazione statisticamente significativa tra il rischio di positività dei margini e una specifica sede anatomica.

A completamento dell'analisi statistica, nonché a scopo epidemiologico, abbiamo valutato la prevalenza della malattia relativamente alla nostra coorte di casi, ovvero il numero di BCC diagnosticati per anno. Data l'eseguità del numero di casi registrati in archivio fino al 1998, l'osservazione è stata fatta partire appunto dal 1998, fino ad arrivare al 2014.

41%

RISULTATI

Negli ultimi ventiquattro anni, sono stati sottoposti ad esame istopatologico 6337 casi di carcinoma a cellule basali in 4967 pazienti. Di questi casi, 2611 (41%) provenivano dal sesso femminile, 3726 (59%) dal sesso maschile. L'età variava in un range compreso dai 12 ai 100 anni di età, con una media di 68.5 anni di età alla presentazione del primo BCC per i entrambi i sessi. In particolare, di età inferiore ai 25 anni sono stati riscontrati 11 casi, ovvero lo 0.33% (4 donne e 7 uomini); tra i 25 ed i 34 anni 74 casi, 2.5% (45 donne e 29 uomini); tra i 35 ed i 44 anni 301 casi, 10.1% (181 donne, 120 uomini); tra i 45 ed i 54 anni 565 casi, 18.3% (280 donne, 285 uomini); tra i 55 ed i 64 anni 1047 casi, 33.1% (433 donne, 614 uomini); tra i 65 ed i 74 anni 1748 casi, 54% (622 donne, 1126 maschi); tra i 75 e gli 84 anni 1878 casi, 58.7% (729 donne, 1149 uomini); tra gli 85 ed i 94 anni 680 casi, 21.5% (294 donne, 386 uomini); tra i 95 ed i 100 anni 33 casi, 1% (23 donne e 10 uomini).

Tabella 2 e 3. Grafico 1, 2, 3 e 4.

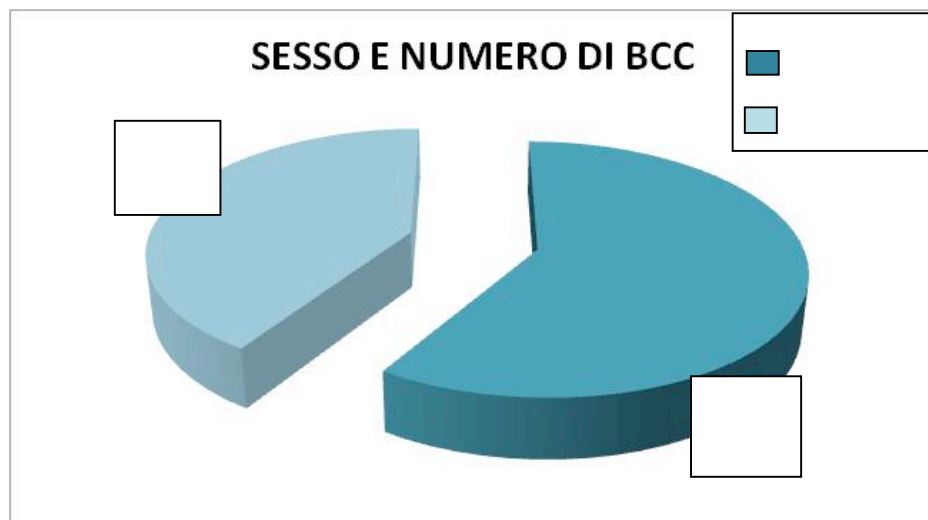


Grafico 1. Sesso e numero di BCC

NUMERO TOTALE DI BCC PER ETA'

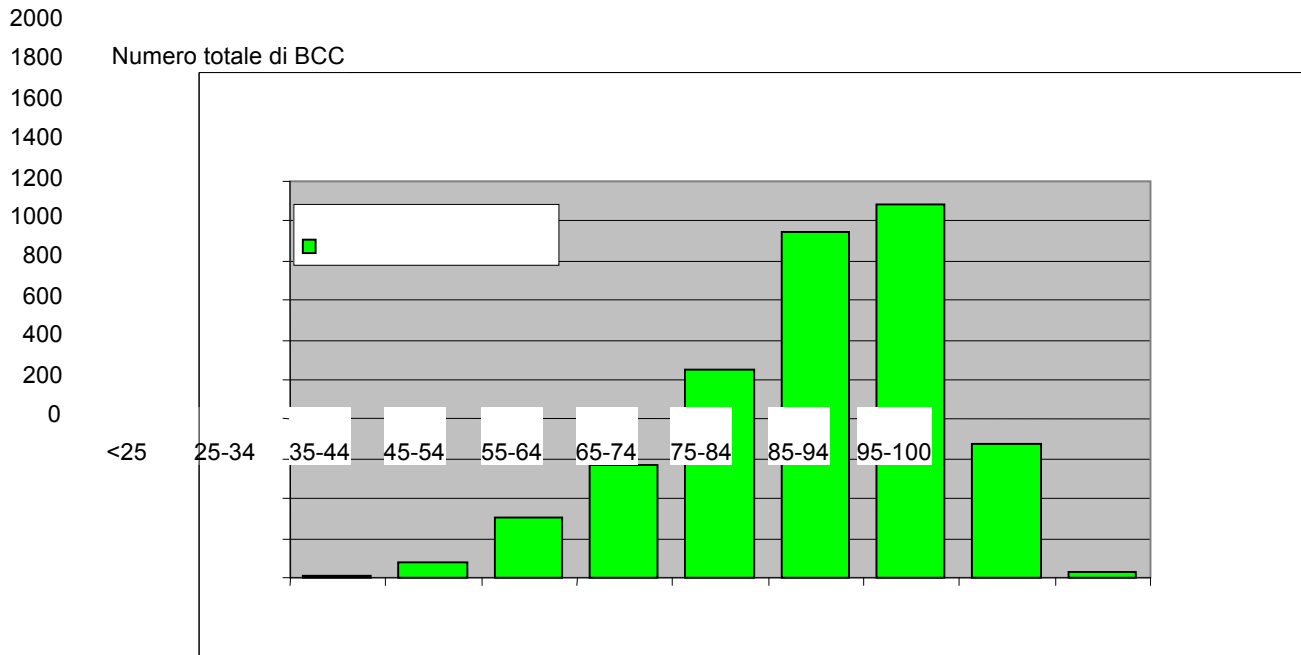


Grafico 2. Numero totale di BCC per fasce di età

Tabella 2. Numero di BCC per fasce di età e per sesso

NUMERO BCC FASCE DI ETA'	SESSO		TOTALE BCC
	Femmine	Maschi	
<25	4	7	11
25-34	45	29	74
35-44	181	120	301
45-54	280	285	565
55-64	433	614	1047
65-74	622	1126	1748
75-84	729	1149	1878
85-94	294	386	680
95-100	23	10	33
Numero totale di BCC	2611	3726	6337

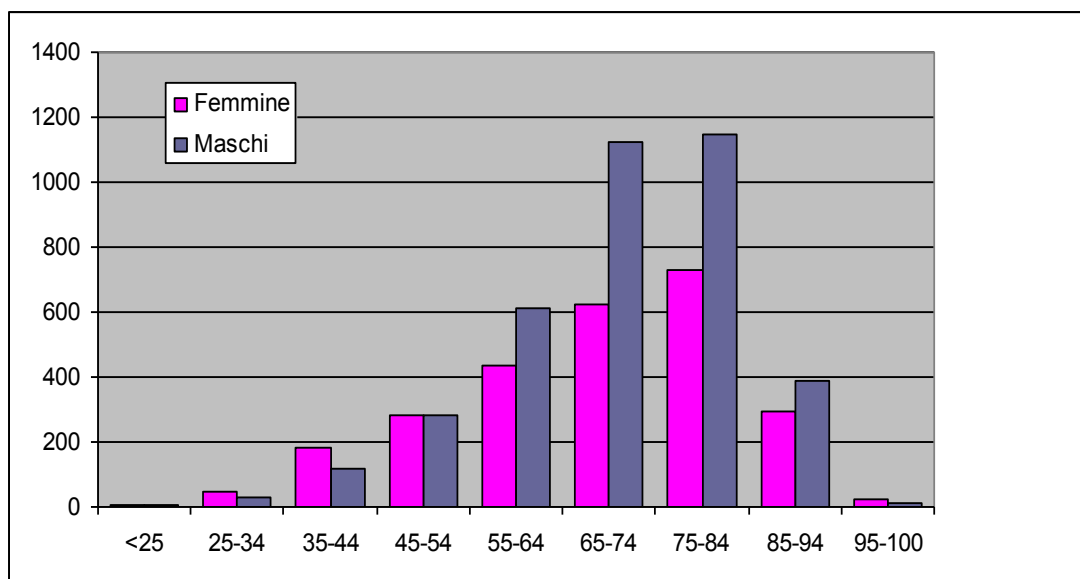


Grafico 3. Numero di BCC per fasce di età e per sesso

Tabella 3. Percentuali di BCC per fasce di età e per sesso

NUMERO	SESSO	
	Femmine	Maschi
Fasce di età'		
20	0,2	0,2
30	1,7	0,8
40	6,9	3,2
50	10,7	7,6
60	16,6	16,5
70	23,8	30,2
80	27,9	30,8
90	11,3	10,4
100	0,9	0,3

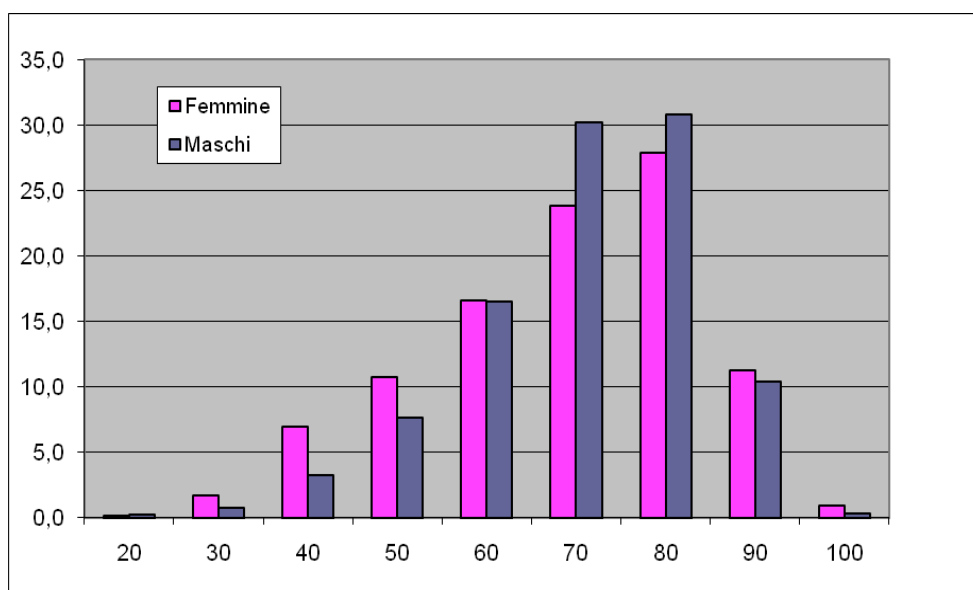


Grafico 4. Percentuale di BCC per età e sesso

L'età del primo BCC è in media di 68 anni per la donna e di 69 anni per l'uomo. L'età minima riscontrata è stata di 12 anni per il maschio (1 caso) e di 20 anni per la femmina (1 caso). L'età massima è stata di 100 anni per il sesso femminile (2 casi) e di 98 anni per il maschio (3 casi). Tabella 4.

Tabella 4 . Età della prima comparsa di BCC per sede e per sesso

SESSO		SEDE					Totale
		Estr.sup.	Arto inf.	Gen.	Testa	Tronco	
Femmine	Media di ETA'	61,7	70,7	65,9	70,3	62,1	67,8
	Dev. standard di ETA'	16,4	15,2	13,7	13,5	16,5	15,1
Maschi	Media di ETA'	67,7	72,9	60,5	70,7	66,4	69,5
	Dev. standard di ETA'	13,4	10,9	16,0	12,4	13,9	13,0
Media di ETA' totale		65,6	71,9	64,1	70,5	64,6	68,8
Dev. standard di ETA'		14,8	13,1	14,5	12,9	15,2	13,9

Per ciò che concerne la sede, quella più colpita è risultata essere la regione del testa-collo, con un riscontro di 3703 casi (59%), di cui 1565 (42.2%) appartenenti al sesso femminile, e 2138 (57.8%) al sesso maschile; a seguire abbiamo il tronco con 1410 casi (22%) di cui 575 donne e 835 uomini; 717

casi (11%) sono risultati a carico dell'estremità superiore, di cui 235 erano donne e 482 erano uomini; 467 casi (7%) interessavano l'arto inferiore, di cui 211 erano donne e 256 uomini, infine 40 (1%) colpivano i genitali, di cui 25 erano a carico del sesso femminile, e 15 a carico di quello maschile. Tabella 5, 6 e 7. Grafico 5, 6 e 7.

Tabella 5. Numero di BCC per sede

Numero di BCC per sede	
SEDE	Totale
Genitali	40
Estremità superiore	717
Arto inferiore	467
Testa-collo	3703
Tronco	1410
Totale complessivo	6337

BCC E SEDE

Tabella 6. Numero di BCC per sede e sesso

SESSO	SEDE	NUMERO TOTALE
Femmine	Genitali	25
	Estremità superiore	235
	Arto inferiore	211
	Testa-collo	1565
	Tronco	575
Femmine Totale		2611
Maschi	Genitali	15
	Estremità superiore	482
	Arto inferiore	256
	Testa-collo	2138
	Tronco	835
Maschi Totale		3726
Totale complessivo		6337

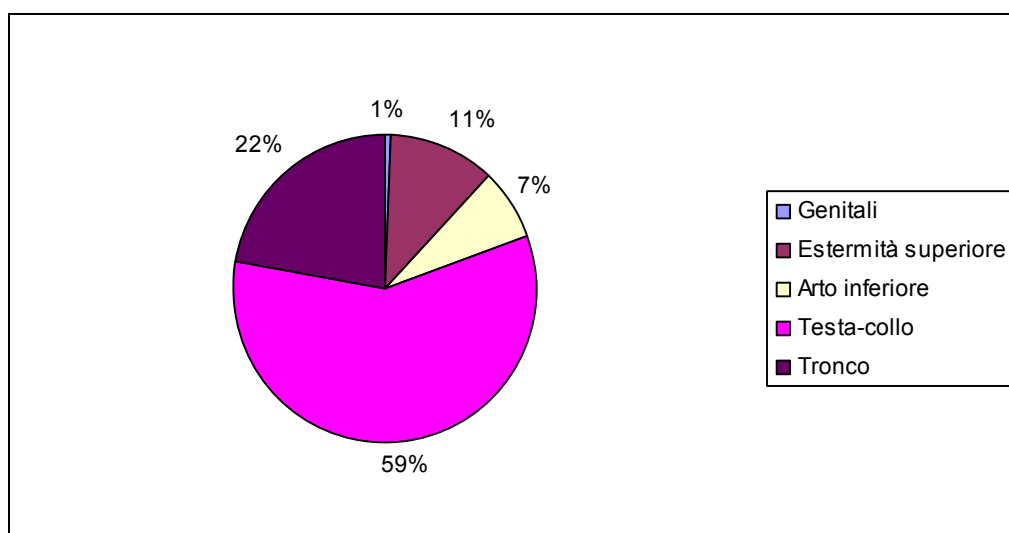


Grafico 5. Percentuali di BCC per sede

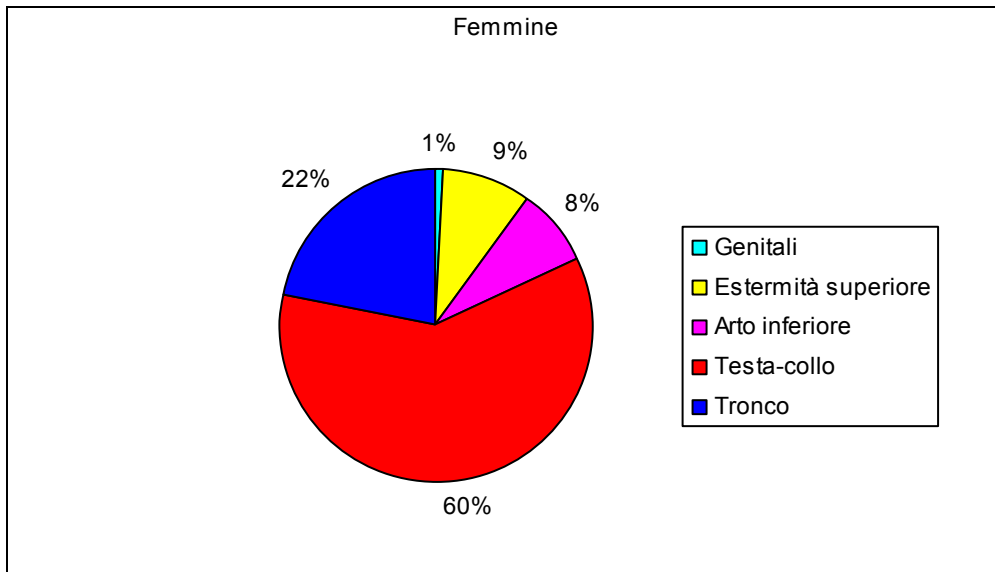


Grafico 6. Percentuali di BCC per sede e sesso femminile

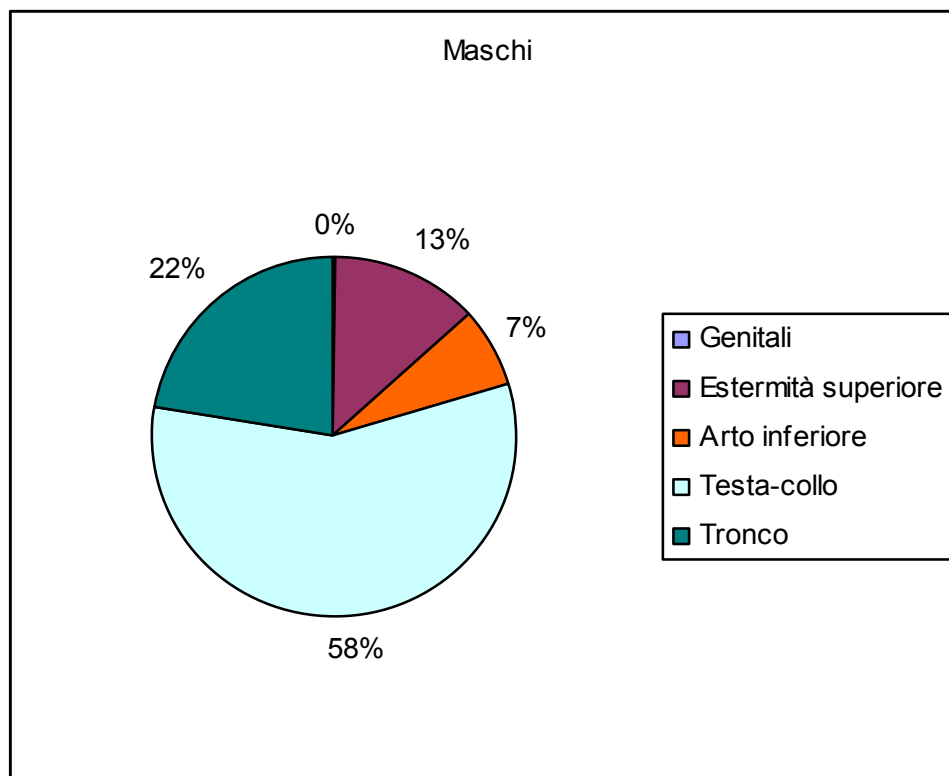


Grafico7. Percentuali di BCC per sede e sesso maschile

Tabella 7. Numero di BCC per sede ed età

NUMERO DI CASI SEDE	FASCE DI ETA' ^(a)									Totale
	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
Genitali	0	0	3	10	6	7	11	3	0	40
Estremo superiore	0	14	54	78	127	209	159	72	4	717
Arto inferiore	2	2	11	25	71	132	152	66	6	467
Testa-collo	6	23	117	272	572	1017	1253	430	13	3703
Tronco	3	35	116	180	271	383	303	109	10	1410
Totale complessivo	11	74	301	565	1047	1748	1878	680	33	6337
^(a) valore centrale delle singole classi										

Per ciò che riguarda il numero dei casi di BCC per fotoesposizione, abbiamo riscontrato che le sedi foto-esposte sono le più colpite, coprendo 5439 casi (84.6%) del totale. Nello specifico, 3703 casi erano del testa collo (1565 donne e 2138 uomini), seguiti da 909 di alcune aree tronco (112 donne e 797 uomini), 643 di alcune zone dell'estremo superiore (178 donne e 465 uomini), 184 (171 donne e 13 uomini) di alcune parti dell'arto inferiore. Nelle regioni non foto-esposte sono stati, invece, osservati 898 casi, di cui 501 a livello del tronco (463 donne e 38 maschi), 283 a livello dell'arto inferiore (ad esempio a livello della regione inguinale) (243 uomini e 40 donne), 74 a livello dell'estremo superiore (857 donne e 17 uomini) e 40 a livello dei genitali (25 donne e 15 uomini). Tabella 8, 9 e 10. Grafico 8, 9 e 10.

Tabella 8. Numero di BCC per sede foto-esposta e sesso

SEDE	SESSO		NUMERO TOTALE
	Femmine	Maschi	
Genitali	0	0	0
Estremo superiore ^(a)	178	465	643
Arto inferiore ^(b)	171	13	184
Testa-collo	1565	2138	3703
Tronco	112	797	909
Fotoesp. Totale	2026	3413	5439

(a) ad es. braccia e mani.

(b) ad es. gambe per le donne, e caviglie per entrambi i sessi.

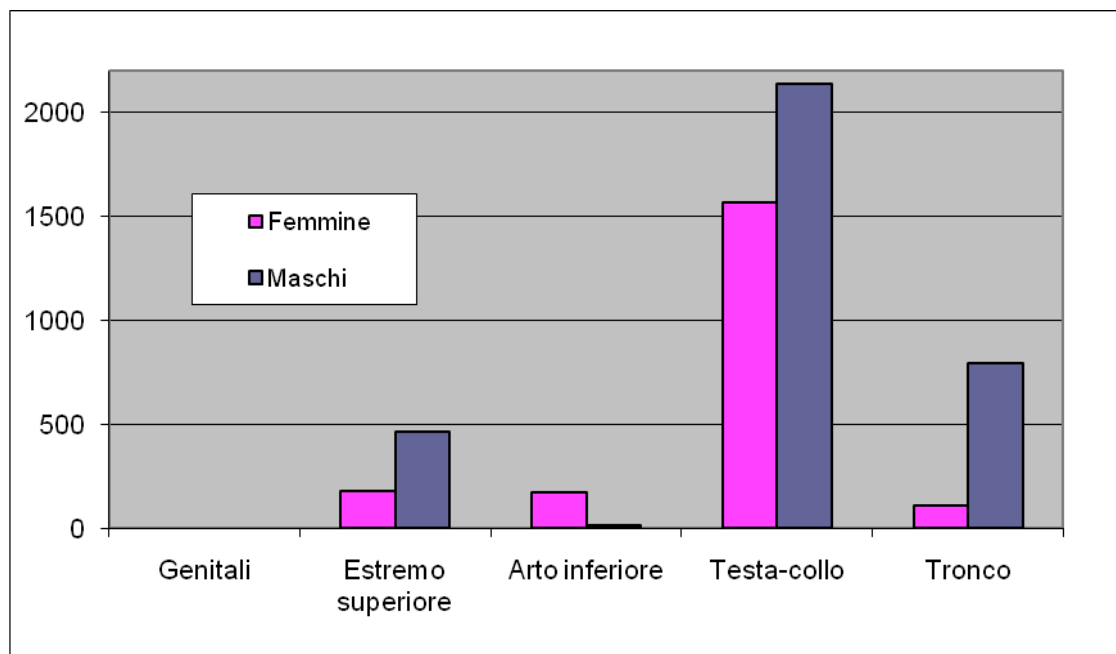


Grafico 8. Numero di BCC in sede foto-esposta per sesso

Tabella 9. Numero di BCC in sede non foto-esposta per sesso

SEDE	SESSO		NUMERO TOTALE
	Femmine	Maschi	
Genitali	25	15	40
Estremo superiore^(a)	57	17	74
Arto inferiore^(b)	40	243	283
Testa-collo	0	0	0
Tronco^(c)	463	38	501
Non foto-esposta totale	587	313	898

(a) ad es. ascelle

(b) ad es. inguine

(c) ad es. mammelle e glutei

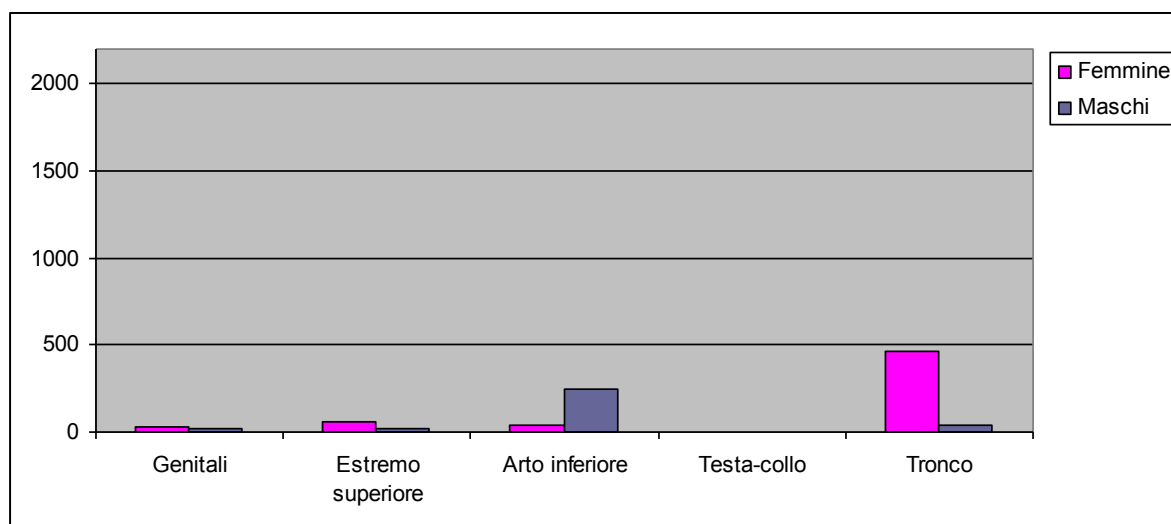


Grafico 9. Numero di BCC per sede non fotoesposta e sesso

Tabella 10. Percentuale di BCC in sede foto-esposta per sesso

FOTOESPOSTI IN PERCENTO DEL TOTALE

SEDE	Femmine	Maschi	MEDIA
Genitali	0,0	0,0	0,0%
Estremo superiore	75,7	96,5	86,1%
Arto inferiore	81,0	5,1	43,1%
Testa-collo	100,0	100,0	100,0%
Tronco	19,5	95,4	57,5%
MEDIA	77,5	91,6	84,6%

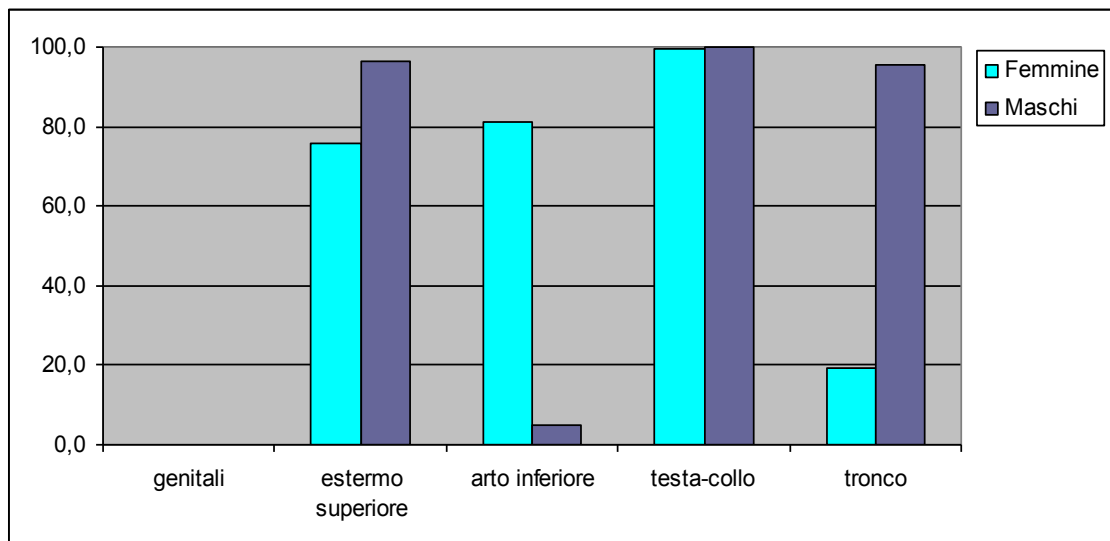


Grafico 10. Percentuale di BCC in sede fotoesposta per sesso

Abbiamo, inoltre, valutato il numero dei pazienti che, al momento della diagnosi, si presentavano con BCC multipli. Su 6337, 978 erano multipli (608 donne e 370 uomini), mentre 5359 risultavano singoli (2312 donne e 3047 uomini). La percentuale media dei casi multipli è, pertanto, risultata essere il 20,5% del totale, di cui un 16,3% rappresentato dal sesso maschile ed il

14.2% da quello femminile. Abbiamo poi osservato come, dei tumori multipli, il 15.4% (847 casi, contro i 130 in sede non foto-esposta) risultava essere in sede foto-esposta. Tabella 11 e 12.

Tabella 11. Percentuale di BCC multipli in sede foto- esposta e non foto-esposta

PERCENTUALE DI CASI MULTIPLI RISPETTO AI CASI TOTALI IN SEDE FOTOESPOSTA E NON FOTOESPOSTA							
SEDE							
	Fasce di eta'	Estr. sup.	Arto inf.	Gen.	Testa- collo	Tronco	Totale
FOTOESPOSTO	30	7,1	0,0	0,0	8,7	7,1	7,8
	40	23,3	50,0	0,0	4,3	14,8	11,3
	50	13,6	0,0	0,0	10,3	8,9	10,1
	60	24,1	23,5	0,0	13,0	12,1	14,6
	70	19,8	33,3	0,0	12,4	22,1	15,6
	80	18,1	24,5	0,0	14,6	28,1	17,0
	90	29,4	22,2	0,0	17,0	15,9	18,5
	100	100,0	100,0	0,0	15,4	50,0	46,2
TOT. FOTOESPOSTO		20,9	25,5	0,0	13,3	19,0	15,6
NON FOTOESPOSTO	40	9,1	11,1	0,0	0,0	7,3	7,7
	50	0,0	11,1	0,0	0,0	15,6	12,5
	60	21,4	10,8	16,7	100,0	3,7	8,6
	70	0,0	30,1	0,0	0,0	17,2	20,1
	80	20,0	15,2	18,2	50,0	16,1	16,3
	90	0,0	33,3	0,0	0,0	7,5	17,1
	100	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3
TOT. NON FOTOESPOSTO		9,5	20,8	7,9	50,0	11,8	14,4
Totale complessivo		19,7	22,7	7,5	13,4	16,5	15,4

Femmine

Maschi

Tabella 12. Numero di BCC multipli in sede foto-esposta e non foto-esposta

NUMERO		SEDE					Totale
Fotoesposizione	Fasce di eta'	Estremo sup.	Arto inf.	Gen.	Testa-collo	Tronco	
Fotoesposta	30	1	0	0	2	1	4
	40	10	1	0	5	9	25
	50	9	0	0	28	8	45
	60	27	8	0	74	23	132
	70	37	13	0	126	59	235
	80	27	13	0	183	59	282
	90	20	8	0	73	11	112
	100	3	4	0	2	3	12
Totale Fotoesp.		134	47	0	493	173	847
Non Fotoesposta	40	1	1	0	0	4	6
	50	0	1	0	0	14	15
	60	3	4	1	1	3	12
	70	0	28	0	0	20	48
	80	2	15	2	1	15	35
	90	0	10	0	0	3	13
	100	1	0	0	0	0	1
Totale Non fotoesp.		7	59	3	2	59	130
Totale complessivo		141	106	3	495	232	977

Infine, per ciò che concerne il numero dei basaliomi al momento della diagnosi, abbiamo anche calcolato la media di tumori per ogni caso, rispetto alla sede di insorgenza. In questi casi il numero dei tumori osservati è 1.2 circa (1/5 dei casi sono multipli), senza rilevanti differenze tra maschi e femmine e tra sedi. Grafico 11.

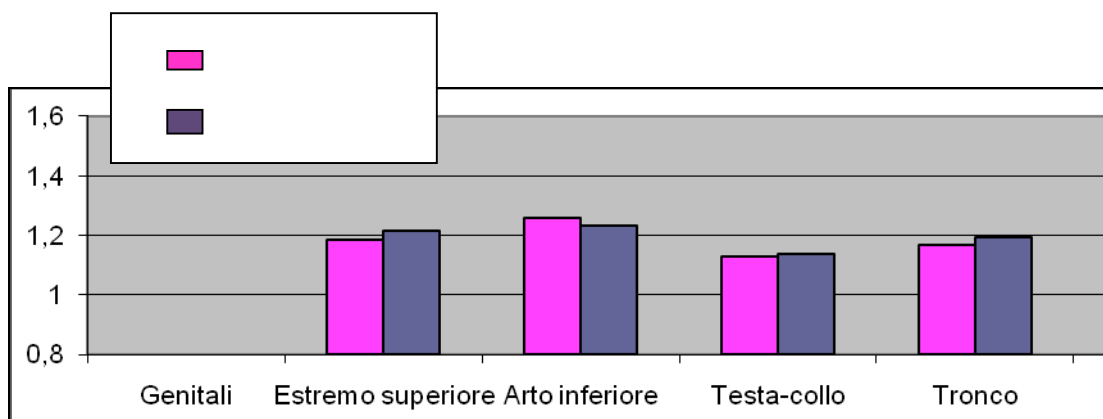


Grafico 11. Media dei tumori singoli o multipli per ogni caso, rispetto alla sede

Per quanto concerne l'insorgenza di recidive o di nuovi basaliomi nello stesso paziente, i risultati sono i seguenti: in 4968 casi (78%) non c'è stata la comparsa alcuna recidiva, né nuovi BCC; in 1369 (22%) casi ci sono state o recidive o nuovi BCC. In particolare, in 339 casi (5.4%) si è sviluppata 1 recidiva; in 43 casi (1%) è insorta più di una recidiva; infine in 987 casi (15.6%) si sono manifestati nuovi BCC in pazienti che avevano già presentato tale tumore in passato. Non sono state documentate metastasi da BCC.

Abbiamo, in seguito, valutato la correlazione tra recidiva o insorgenza di nuovi BCC rispetto alla fotoesposizione. Tabella 13.

Tabella 13. Numero di recidive e nuovi basaliomi in funzione della fotoesposizione e della sede

NUMERO RECIDIVE			SEDE					
Recidiva	NUOVO BCC	Foto- esposizione	Est. sup.	Arto inf.	Gen .	Testa- collo	Tronco	Totale
0	0 RECIDIVE	Fotoesp.	501	139	2	2865	709	4216
		Non fotoesp.	64	225	34	2	425	752
	Totale		565	364	36	2867	1134	4968
Totale 0	RECIDIVE		565	364	36	2867	1134	4968
1	1 RECIDIVA	Fotoesp.	19	15	0	271	13	318
		Non fotoesp.	3	14	0		4	21
	Totale		22	29	0	271	17	339
Totale 1	RECIDIVA		22	29	0	271	17	339
2	2 RECIDIVE	Fotoesp.	1	0	0	42	0	
		Non fotoesp.	0	0	0	0	0	43
	Totale		1	0	0	42	0	43
Totale 2			1	0	0	42	0	43
3	NUOVO BCC	Fotoesp.	121	30	0	520	187	858
		Non fotoesp.	7	44	4	2	72	129
	Totale		128	74	4	522	259	987
Totale complessivo			716	467	40	3702	1410	6337

Del 5.4% dei casi con 1 recidiva, il 5% era in sede foto-esposta; dei casi con 2 o più recidive (0.7%) tutte erano in sede foto-esposta; dei casi di insorgenza di nuovi BCC il 13.5% è risultato in sede foto-esposta, contro il 2% in sede non foto-esposta.

Abbiamo calcolato il numero di recidive o nuovi tumori rispetto al sesso, risultando il sesso maschile nettamente più esposto a recidive rispetto a quello femminile. Ricordiamo, comunque, che il numero assoluto dei maschi, nella nostra coorte, è superiore a quello delle femmine.

Per ciò che concerne il coinvolgimento dei margini, essi sono risultati maggiormente interessati nelle lesioni del testa-collo (7% versus 2%; $p < 0.01$; test di Fisher). La sede anatomica, tramite regressione logistica multipla, è risultata essere associata in modo indipendente al rischio di positività dei margini ($p < 0.05\%$).

Test di significatività

Avvalendoci del test di significatività del chi quadrato (χ^2) abbiamo riscontrato la sussistenza di una correlazione altamente significativa ($p < 0,01\%$) tra l'insorgenza di recidive o di nuovi basaliomi e la fotoesposizione (valore di Chi quadrato 260,2035); tra il sesso ed l'insorgenza di BCC (valore di chi quadrato 196,1851), essendo l'uomo (3726 casi) maggiormente colpito della donna (2611 casi); tra la sede e la comparsa del tumore (chi quadrato 6629,77), con la sede cefalica maggiormente interessata ($p < 0.01\%$). Il coinvolgimento dei margini è risultato maggiore a livello del capo ($p < 0.01\%$). Inoltre è stato osservato come tutte le differenze tra una sede e l'altra siano statisticamente significative.

Per quanto concerne l'età, se suddivisa in fasce, costituisce una variabile discontinua e può pertanto essere analizzata per mezzo del chi quadrato. In questo caso, il numero di BCC è risultato essere statisticamente associato all'età: all'aumentare di questa si osserva, infatti, un aumento del numero di BCC fino ad un numero massimo osservato ad una media di 80 anni (il numero maggiore di BCC, 1878 casi, si riscontra tra i 75 e gli 84 anni), per poi diminuire tra gli 80 ed i 100 anni.

Per quanto concerne l'età, trattata come variabile continua, non abbiamo utilizzato il test di significatività del chi quadrato, bensì il test esatto F di

Fischer. In questo caso correlando l'età al sesso ed alla sede, non si osserva significatività statistica. Tabella 14.

Tabella 14. Deviazione standard per l'età rispetto al sesso e alla sede

		SEDE					
SESSO		Estremo superiore	Arto infer.	Genit.	Testa-collo	Tronco	Totale
Femmine	Media di ETA'	61,7	70,7	65,9	70,3	62,1	67,8
	Conteggio di ETA'	206,0	183,0	24,0	1388,0	487,0	2288,0
	Dev. standard di ETA'	16,4	15,2	13,7	13,5	16,5	15,1
Maschi	Media di ETA'	67,7	72,9	60,5	70,7	66,4	69,5
	Conteggio di ETA'	383,0	210,0	12,0	1793,0	664,0	3062,0
	Dev. standard di ETA'	13,4	10,9	16,0	12,4	13,9	13,0
Media di ETA' totale		65,6	71,9	64,1	70,5	64,6	68,8
Conteggio di ETA' totale		589,0	393,0	36,0	3181,0	1151,0	5350,0
Dev. standard di ETA' totale		14,8	13,1	14,5	12,9	15,2	13,9

Come accennato nelle premesse dello studio, a completamento dell'analisi statistica, nonché per interesse epidemiologico, abbiamo calcolato la prevalenza della malattia (numero dei casi per anno) nella coorte dei casi raccolti. L'analisi è stata fatta partire dal 1998 data l'esiguità dei casi registrati fino a tale anno. Dal grafico 12 è possibile osservare come la prevalenza, dopo essersi assestata attorno ad un plateau di 430 casi all'anno circa fino al 2005 (con un lieve decremento nel 2004, 380 casi registrati), subisca un costante incremento dal 2006 in poi, fino ad arrivare ad un massimo di casi (821) nel 2014, in aumento rispetto al 2013 (801 casi) ed al 2012 (798 casi). Grafico 12.

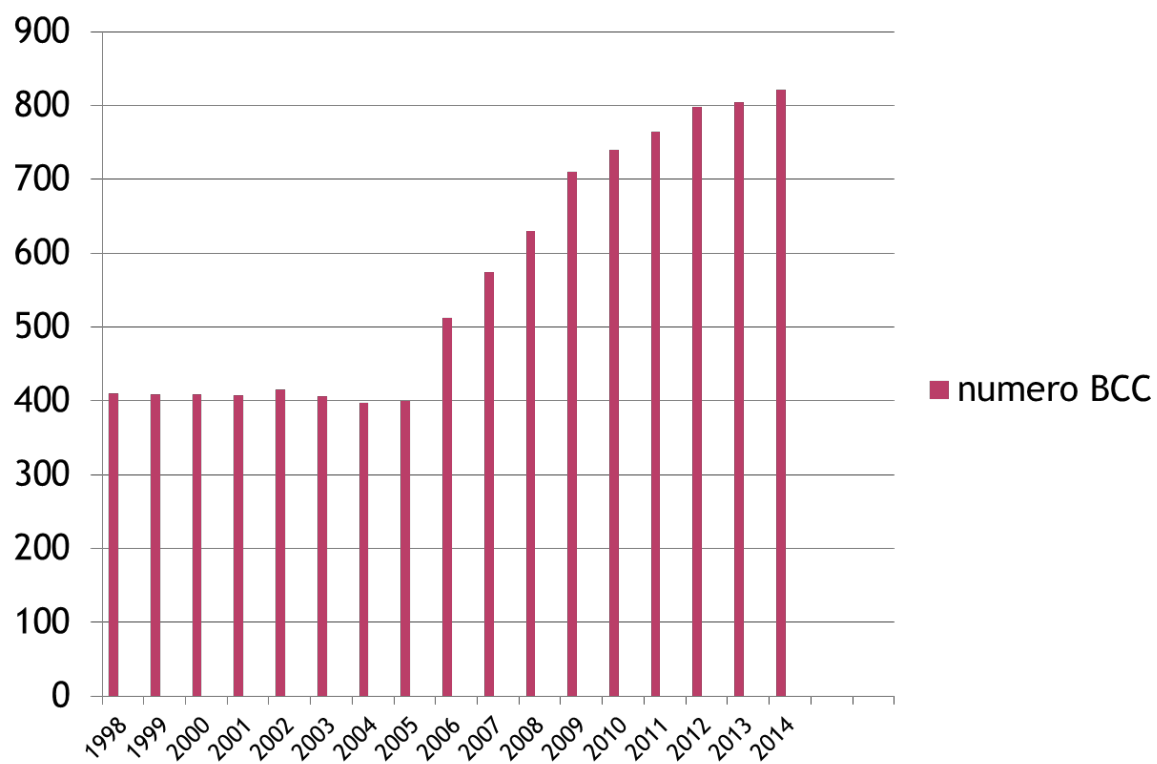


Grafico 12. Prevalenza di BCC per anno di osservazione (1998-2014)

DISCUSSIONE

Alla luce dei dati sopra riportati, possiamo evincere innanzitutto che, in assoluto, rispetto a tutti gli altri tumori cutanei, il carcinoma a cellule basali rappresenta quello di più frequente osservazione nella Clinica dell'Università di Bologna. Non solo, la nostra casistica rappresenta anche quella più numerosa fino ad ora riportata in tutta Italia negli ultimi venti anni. In Italia, infatti, nel 2010 è stata raccolta, dal gruppo di Scuderi N. della Chirurgia Plastica dell'Umberto I di Roma, una casistica degli ultimi 10 anni, ma essa annovera al suo interno solo 1123 pazienti [2]. Un altro studio epidemiologico viene riportato dal Gruppo di Studio Oncologico per la Ricerca Epidemiologica in Dermatologia. Anche quest'ultimo riporta una coorte di dimensioni inferiori, registrando un gruppo di soli 528 pazienti [3]. Per quanto concerne la letteratura europea, esiste solo una casistica più ampia, riportata nel 2002 da Scrivener Y., appartenente alla Clinica Dermatologica dell'Ospedale Universitario di Strasburgo. Tuttavia tale casistica, che annovera 13.457 casi di BCC, è stata condotta considerando un arco di tempo maggiore (30 anni: 1967-1996), rispetto alla nostra, svolta prendendo in considerazione un periodo di tempo inferiore, 20 anni (1990-2010) [4]. Questa differenza ci porta ad affermare che la nostra casistica rappresenta, al momento, una delle più ampie non solo di tutta Italia, ma anche di tutta Europa. A parità di anni di osservazione, 20 anni, in letteratura si trova, infatti, una casistica del Dipartimento di Chirurgia Maxillo-Facciale della Grecia (Salonicco); tuttavia essa annovera al suo interno solo 1062 pazienti [5].

Per quanto concerne il resto della casistica mondiale, sono stati riportati in letteratura 1042 casi dal gruppo dermatologico brasiliano della Clinica dei Tumori Cutanei di Paranà in Brasile, raccolti in un periodo di tempo di 10 anni (1999-2008) [6].

Passando ad un'analisi più approfondita dei nostri dati, essi mostrano come tale tumore si manifesti generalmente dopo i 60 anni di età, anche se si

osservano alcuni casi in pazienti di età inferiore ai 30 anni, soprattutto nel sesso femminile.

Nella nostra coorte di casi, in ogni modo, il tumore risulta principalmente affliggere il sesso maschile (59% di casi, contro il 41% del sesso femminile). A tale proposito c'è una certa discordanza tra i dati presenti in letteratura. Infatti, in numerosi studi meno recenti sono gli uomini a rappresentare il sesso più colpito, mentre in alcuni nuovi studi sono le donne a costituire la maggioranza dei pazienti [7-8-9-10]. A onor del vero, un aspetto che dai nostri dati non emerge, essendo il nostro studio partito dal 1990, ed essendo il numero assoluto dei maschi superiore a quello delle femmine, è che negli ultimi 5 anni in special modo, si è verificato un netto aumento delle donne di età inferiore ai 50 anni e di età superiore agli 80. Tali dati possono essere a mio avviso spiegati come segue. Innanzitutto, rispetto al passato, le sedi di esposizione solare sono cambiate sia quantitativamente che qualitativamente. Ovvero, in generale gli uomini, ma soprattutto le donne, si espongono molto di più alla luce solare, ed espongono spesso sedi che in passato venivano sempre, per costume o pudore, lasciate coperte (vedi il torace e la regione mammaria nei mesi estivi per la donna, e l'arto inferiore per il maschio giovane). La vecchia credenza che le neoplasie cutanee all'arto inferiore fossero ad esclusivo appannaggio delle donne, e quelle al tronco dell'uomo, viene oggi dunque a cadere, o comunque va adattata al cambiamento di costumi della popolazione generale. A tale proposito è interessante notare come, tra le sedi di insorgenza, siano in grande incremento, rispetto al passato, le regioni non foto-esposte o comunque meno foto-esposte: ascelle, genitali, area retroauricolare. Questo dato contrastante suggerisce che, in queste zone, agiscano probabilmente dei fattori non direttamente correlati all'esposizione solare [11]. Questo reperto è, peraltro, in linea con quanto osservato anche in altre casistiche nazionali [12-13-14]. Per quanto concerne, invece, l'aumento dei casi nelle donne molto anziane, questo è con ogni probabilità da ricondursi ad un aumento in generale dell'età media della popolazione soprattutto di sesso femminile, maggiormente protetta, per fattori biologici, dal rischio cardiovascolare e tumorale. In più, oltre a fattori prettamente epidemiologici, rispetto al passato è migliorata notevolmente la

qualità dell'assistenza e dell'offerta sanitaria, che si è via via adeguata al numero sempre crescente di soggetti super-anziani. Proprio nello specifico del nostro caso, ci teniamo a fare presente che il nostro servizio chirurgico, per far fronte a queste nuove esigenze, è stato col tempo potenziato e dotato di sale operatorie vere e proprie, nelle quali, avvalendosi dell'assistenza anestesiológica, è stato possibile operare pazienti critici che, in passato, sarebbero stati o indirizzati alla Chirurgia Plastica o esclusi dall'intervento chirurgico stesso.

Continuando con l'analisi dei dati da noi elaborati, possiamo, inoltre, affermare che, nella nostra coorte di casi, il sesso, l'età, la sede e la fotoesposizione, sono risultati essere fattori di rischio incidenti in maniera statisticamente significativa nell'insorgenza del BCC. Di tutti i fattori di rischio la sede è quella risultata maggiormente correlata all'insorgenza del tumore. Peraltro, non solo la sede rappresenta un fattore associato in modo imprescindibile allo sviluppo del tumore, ma tutte le sedi sono risultate statisticamente associate alla comparsa del tumore ($p < 0.01\%$).

In particolare, poi, è risultato maggiormente a rischio il sesso maschile rispetto a quello femminile, il soggetto anziano (tra i 75 ed 84 anni) rispetto al giovane, all'adulto e al soggetto molto anziano, la regione del testa-collo rispetto a tutte le altre sedi, le sedi foto-esposte rispetto a quelle non foto-esposte. Si osserva, inoltre, come non vi sia differenza significativa, nei due sessi, né nell'età di insorgenza del tumore (non è stata osservata differenza nell'età di presentazione del 1° BCC nei due sessi), né nella sede di comparsa della neoplasia stessa.

Un numero considerevole di pazienti che erano già stati affetti da un BCC in precedenza, hanno mostrato recidive o la comparsa di nuovi BCC (22%), avvalorando la tesi secondo la quale sovente compaiono nuove lesioni in pazienti con una precedente diagnosi di BCC [15-16].

Interessante, inoltre, osservare come nella nostra casistica, tutti i casi di recidività multipla (2 o più recidive) sono comparsi solo ed esclusivamente in sedi foto-esposte; allo stesso modo l'insorgenza di tumori già multipli alla prima osservazione sono risultati più frequenti in sedi foto-esposte, a testimonianza di quanto una esposizione solare prolungata sia nociva, e

un'anamnesi di danno attinico cronico costituisca un fattore di rischio quasi imprescindibile nell'insorgenza di tale tumore [17-18]. Nonostante non sia stato possibile risalire, data la scomparsa di molti dei pazienti, alla loro storia lavorativa, da quelli ancora in follow-up sappiamo che la maggioranza dei pazienti inclusi nella nostra casistica ha sempre svolto attività lavorativa in ambienti aperti o ha comunque una anamnesi di esposizione ripetuta e prolungata alla luce solare.

I dati da noi osservati sono simili a quelli riscontrati in letteratura [2,3-19-20-21]. Nello specifico, per quanto concerne le sedi e la loro esposizione alla luce solare, numerose sono le evidenze epidemiologiche che riconoscono nell'esposizione cronica alla luce solare il maggior fattore di rischio nell'insorgenza del BCC [22-23-24-25]. La patogenesi del danno attinico è da ricondursi all'alterazione del DNA e dell'RNA indotta in modo diretto dagli UVB, e in modo indiretto (tramite meccanismi mediati dallo stress ossidativo) dagli UVA. Nello specifico gli UVB provocano la formazione di legami covalenti tra pirimidine adiacenti [1-28], inducendo lo sviluppo di prodotti pre-mutageni. Gli UVA, invece, attraverso un danno ossidativo, provocano la formazione di specie reattive dell'ossigeno che vanno ad interagire con lipidi, proteine e DNA, formando prodotti intermedi che legano poi stabilmente il DNA generando degli addotti [26-27-28]. Per riparare i danni indotti al DNA sono, dunque, necessari numerosi meccanismi enzimatici di riparazione delle catene nucleotidiche [29-30-31-32-33], il cui numero e la cui efficacia si riduce all'aumentare dell'età. Tale dato, unito all'aumentare del danno indotto dall'esposizione solare, spiega perché il soggetto anziano sia maggiormente colpito da tale tumore.

Una considerazione a parte merita, a mio avviso, il tasso di recidive (382 casi, 6%). Innanzitutto, nonostante il tasso sembri, apparentemente, più alto a livello dell'arto inferiore, in realtà questo riscontro dipende semplicemente dal fatto che il numero di neoplasie riscontrate all'arto inferiore è notevolmente inferiore rispetto a quello del testa-collo. La sede, infatti, con più alta recidività risulta essere appunto il capo, ed in particolare il naso (senza differenze tra le sue parti). Tuttavia, a tale proposito ricordiamo, che in questi dati non incide ancora in modo significativo la chirurgia

microscopicamente controllata di Mohs, adottata appunto per ridurre, mediante il controllo estemporaneo dei margini, il tasso di recidive principalmente a livello delle zone “nobili” del corpo, quelle di piccole dimensioni, gravate dal più alto tasso di ricomparsa in caso di incompleta escissione della neoplasia su di esse insorta [34-35]. Tale tecnica microchirurgica è stata, infatti, da noi adottata soltanto negli ultimi anni, e pertanto la sua influenza positiva nel ridurre il tasso di recidività dei BCC del testa-collo non è ancora osservabile. Tuttavia, ad un’analisi più attenta, focalizzata negli anni compresi tra il 2005 e il 2010, è possibile osservare come il numero delle recidive si riduca considerevolmente laddove è stata messa in atto tale tecnica.

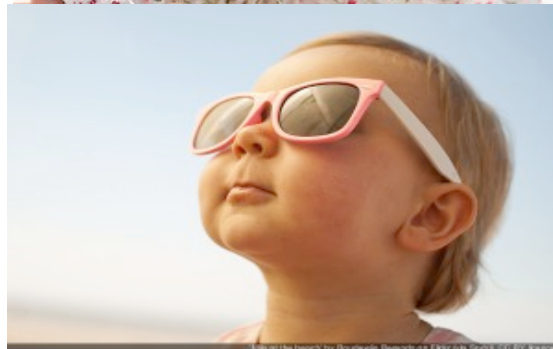
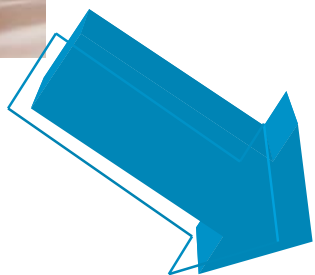
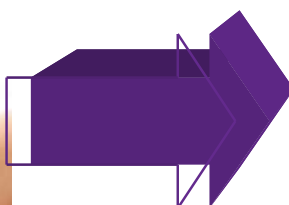
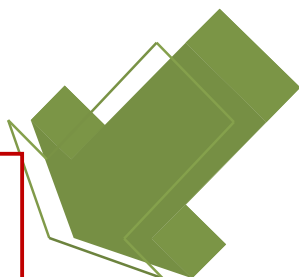
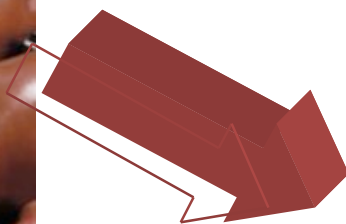
CONCLUSIONI

Il fatto che il numero di casi di BCC osservato nel presente studio sia così elevato, ci porta a dire che tale neoplasia rappresenta, più degli altri tumori cutanei, una malattia ad alto impatto sociale, sanitario, clinico e di conseguenza economico. Per la corretta diagnosi ed il giusto management sono infatti indispensabili un attrezzato Laboratorio di Istopatologia Dermatologica (il nostro, assieme a quello dell'IDI di Roma, rappresentano gli unici al momento presenti in Italia) e un valido Ambulatorio di Chirurgia Dermatologica Oncologica. Da ciò si evince la necessità di impiegare risorse economiche estremamente elevate da parte del SSN. Costi che, essendo ormai in gran parte noti i fattori di rischio e la patogenesi di tale malattia, potrebbero essere ridotti notevolmente da un'adeguata educazione sanitaria e dalla fondazione di equipe multidisciplinari per la diagnosi ed il trattamento di tali tumori. Una corretta educazione sanitaria, esplicabile tramite la prevenzione primaria del tumore, si rende necessaria soprattutto nei soggetti giovani. Poiché infatti il danno attinico è cumulativo, ed esso, come abbiamo dimostrato ampiamente nel nostro studio, costituisce uno dei maggiori fattori di rischio nell'insorgenza di tale neoplasia, è indispensabile che siano in particolar modo i soggetti giovani ad essere educati ad una corretta esposizione solare, in modo tale da modificare criteri di comportamento che, nel lungo termine, possono risultare estremamente dannosi [36]. Negli ultimi venti anni, infatti, si è assistito ad un massiccio cambiamento dei costumi e dei canoni della bellezza, per i quali l'abbronzatura, portata a livelli estremi, viene considerata un elemento imprescindibile nella definizione della stessa. Basti pensare al bombardamento di stimoli da parte dei mass media atti a sponsorizzare il concetto di "abbronzato è bello", o la messa in commercio di un numero sempre maggiore di prodotti cosmeceutici che promettono intense abbronzature nel minor tempo possibile.

Pertanto, attraverso una massiccia opera di prevenzione primaria, esplicabile all'interno dei servizi scolastici o direttamente laddove tali comportamenti errati si esasperano (vedi località marittime), si rende indispensabile modificare gli atteggiamenti sbagliati che da tale immagine di bellezza

derivano. In questo modo si auspica di poter, almeno in parte, arginare una malattia il cui impatto socio-sanitario, e di conseguenza economico, sta assumendo carattere sempre più rilevante all'interno del Servizio Sanitario Nazionale.

**EVENZIONE
PRIMARIA**



Conseguenze del danno attinico cumulativo e modalità di prevenzione primaria dello stesso

BIBLIOGRAFIA

1. Crosti C. Carcinoma basocellulare. In: Giannetti A. Trattato di Dermatologia. Padova: Piccin 2007; II ed. vol. IV, cap.93: p.1-15.
2. Cigna E, Tarallo M, Maruccia M, Sorvillo V, Pollastrini A, Scuderi N. Basal cell carcinoma: 10 years of experience. *J Skin Cancer*. 2011;2011:476362. Epub 2010 Dec.
3. Pelucchi C, Naldi L, Di Landro A, La Vecchia C; Oncology Study Group of Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Anthropometric measures, medical history and risk of basal cell carcinoma in an Italian case-control study. *Dermatology*. 2008;216:271-6. Epub 2008 Jan 15.
4. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147:41-7.
5. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Tzellos TG, Xirou P, Kitikidou K, et al. Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. *Eur J Dermatol*. 2010;20:276-82. Epub 2010 Apr 20.

6. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarlé RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol.* 2011;86:272-7.
7. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular-Analise de 300 casos observados em Uberlandia- MG. *An Bras Dermatol.*2006;81:136-42.
8. Flohil SC, De Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:24-30.
9. Almeida AC, Yamashita T, Conte B, Mattos AC, Veríssimo RP, Ferreira MC. Frequency of basal cell carcinoma in a population younger than 50 years of age: clinical study and literature review. *An Bras Dermatol.* 2009;84:692-4.
10. Dergham AP, Muraro CC, Ramos EA, Mesquita LAF, Collaco LM. Distribucao dos Diagnosticos de lesos pre-neoplasticas e neoplasticas de pele no Hospital Universitario Evangelico de Curitiba. *An Brasil Dermatol* 2004;79:555-9.
11. Katz TM, Silapunt S, Goldberg LH, Jih MH, Kimyai-Asadi A. Analysis of 197 female scalp tumors treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:291-4.

12. Betti R, Moneghini L, Crespi E, Ghiozzi S, Menni S. Genital basal cell carcinomas - thirteen new cases and considerations. *Eur J Dermatol.* 2011;21:259-60.
13. Betti R, Bruscajin C, Inselvini E, Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol.* 1997;36:503-5.
14. Betti R, Radaelli G, Mussino F, Menni S, Crosti C. Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference?. *Dermatol Surg.* 2009;35:201-6.
15. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol.* 2009;129:323-8. Epub 2008 Jul 31.
16. Frisch M, Hjalgrim H, Olsen JH, Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 1996;125:815-21.
17. Armstrong BK, Kricger A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:S1-6.
18. English DR, Armstrong BK, Kricger A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997;8:271-83.

19. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;20;375:673-85.
20. Scotto J, Kopf AW, Urbach F. Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the United States. *Cancer*. 1974;34:1333-8.
21. Stone JL, Elpern DJ, Reizner G, Farmer ER, Scotto J, Pabo R. Incidence of non-melanoma skin cancer in Kauai during 1983. *Hawaii Med J*. 1986;45:281-2, 285-6.
22. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1995;60:482-8.
23. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131:157-63.
24. Kütting B, Drexler H. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83:843-54. Epub 2010 Apr 23.
25. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63:8-18.
26. Wikonkal NM, Brash DE. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1999;4:6-10.

27. Ouhtit A, Nakazawa H, Armstrong BK, Krickler A, Tan E, Yamasaki H, English DR. UV-radiation-specific p53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:523-31.
28. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol.* 2007;17:447-53. Epub 2007 Mar 28.
29. Runger TM. How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis: the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2103-6.
30. McMillan TJ, Leatherman E, Ridley A, Shorrocks J, Tobi SE, Whiteside JR. Cellular effects of long wavelength UV light (UVA) in mammalian cells. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60:969-76.
31. Lear JT, Smith AG, Heagerty AH, Bowers B, Jones PW, Gilford J, Alldersea J, et al. Truncal site and detoxifying enzyme polymorphisms significantly reduce time to presentation of further primary cutaneous basal cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 1997;18:1499-503.
32. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:177-95.

33. Lear JT, Smith AG, Strange RC, Fryer AA. Detoxifying enzyme genotypes and susceptibility to cutaneous malignancy. *Br J Dermatol.* 2000;142:8-15.
34. Betti R, Radaelli G, Crosti C, Ghiozzi S, Moneghini L, Menni S. Margin involvement and clinical pattern of basal cell carcinoma with mixed histology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;10:1468-83.
35. Carducci M, Bozzetti M, Foscolo AM, Betti R. Margin detection using digital dermatoscopy improves the performance of traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.* 2011;37:280-5. Epub 2011 Jan 31.
36. Macbeth AE, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in skin cancer? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:453-8. Epub 2011 Jun 14.

RINGRAZIAMENTI

Alla Prof.ssa Annalisa Patrizi, per aver creduto in me, ed avermi supportato nel corso di tutti questi anni da un punto di vista professionale e umano, senza mai abbandonarmi.

Alla Dott.ssa Elisabetta Frascaroli, per aver collaborato nell'elaborazione statistica dei dati.

Al Dott. Renzo Muraccini, mio "allenatore" di vita.

Alle mie amiche, Valentina e Tamara, che ho (ri)trovato lungo il percorso.

E per finire ai miei genitori, Adele e Nicola...one love, one blood, one life (U2).

A queste persone...grazie.