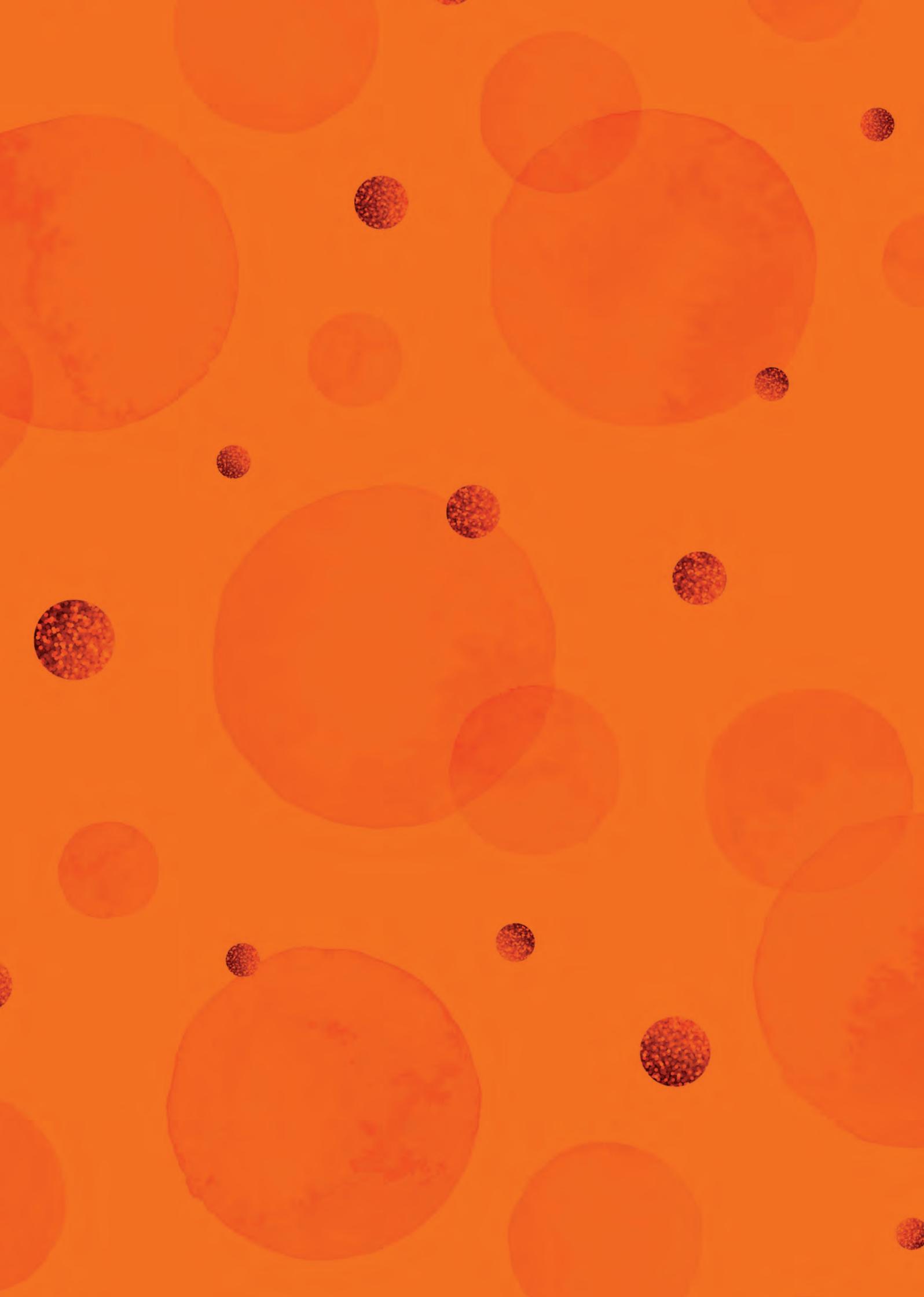


**Libro bianco
A.I.Ma.Me.**

**IL CARCINOMA
CUTANEO
A CELLULE
SQUAMOSE**



Associazione Italiana Malati di
Melanoma e tumori della pelle



**Libro bianco
A.I.Ma.Me.**

**IL CARCINOMA
CUTANEO
A CELLULE
SQUAMOSE**



Indice

| | | |
|----|-------------------|--|
| 5 | Prefazione | <i>A cura di Giovanna Niero e Paola Queirolo</i> |
| 6 | Capitolo 1 | Il CSCC: aspetti distintivi della patologia <i>Giuseppe Palmieri, Milena Casula, Maria Colombino, Antonella Manca, Grazia Palomba, Marina Pisano, Carla Rozzo, Maria Cristina Sini, Panagiotis Paliogiannis, Antonio Cossu</i> |
| 14 | Capitolo 2 | L'importanza di una diagnosi precoce <i>Alessandro Di Stefani, Ketty Peris</i> |
| 21 | Capitolo 3 | Linee Guida CSCC: dalla ricerca scientifica alla pratica clinica <i>Paola Queirolo, Francesco Spagnolo</i> |
| 30 | Capitolo 4 | La terapia Medica dei tumori cutanei: prospettive aperte dall'immunoterapia <i>Claudia Trojaniello, Maria Grazia Vitale, Luigi Scarpato, Paolo A. Ascierto</i> |
| 38 | Capitolo 5 | L'importanza della prevenzione e gli aspetti occupazionali del CSCC <i>Ignazio Stanganelli, Davide Melandri, Sergio Iavicoli</i> |
| 51 | Capitolo 6 | L'impatto farmaco economico del CSCC <i>Francesco Saverio Mennini</i> |
| 57 | Capitolo 7 | Il ruolo delle associazioni di pazienti e delle istituzioni nel non melanoma skin cancer <i>Angela Ianaro</i> |
| 61 | | La voce di A.I.Ma.Me nel "coro" per la CSCC <i>Giovanna Niero</i> |

**Libro bianco A.I.Ma.Me.
Il carcinoma cutaneo a cellule squamose**



I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Roma, settembre 2020

Edizioni Health Communication, Roma

Stampa
Idealgraf, Città di Castello

Prefazione

A cura di
Giovanna Niero e
Paola Queirolo

Il nostro vestito più bello, quello più prezioso è un regalo alla nascita. Ci accompagna sempre, ci consente di comunicare con gli altri, di far vedere chi siamo, ci caratterizza, ma più di tutto ci permette di amarci e di amare. Ed è proprio per tale ragione che la nostra pelle non dovrebbe mai sciuparsi, non dovrebbe mai soffrire, né macchiarsi, né alterarsi... Invece accade. I tumori della pelle sono un grave strappo, una lacerazione profonda che da sola non si rimargina. In particolare, il Carcinoma Cutaneo a Cellule Squamose (CSCC) che colpisce in maggior parte le zone foto-esposte, la zona del volto, del collo, del capo, delle braccia, provoca un profondo squarcio. E la malattia se localmente ha un effetto aggressivo non è solo quello che vediamo... ma cammina all'interno, come per gli altri tumori della pelle, con la comparsa di metastasi. Oggi quindi capire, aiutare a capire e a non temere per curare in anticipo è fondamentale. Aiutare a capire quello che accade nella pelle di un malato di CSCC è diventato il nostro obiettivo, conscie che l'importanza della qualità della vita, l'amore per sé stessi è ciò che fa la differenza.

L'avanzamento della ricerca, le nuove cure e le linee guida, stanno dando grandi risultati e molta speranza, e oggi siamo qui a lavorare assieme, medici, oncologi e Associazione A.I.Ma.Me. con l'obiettivo che la conoscenza e la consapevolezza per il malato sono il punto di partenza per un percorso di terapia e di guarigione.

Ascoltiamo la voce del paziente, spesso anziano, colpito dove la sua pelle è stata bruciata dal sole, spesso residente in campagna, dove è più facile nascondersi ed arrivare tardi ad una diagnosi. A volte la loro voce arriva attraverso quella dei figli o dei nipoti. Ma un grido di aiuto arriva anche dai giovani, i giovani immunodepressi, in cura da HIV o per altre patologie che favoriscono l'immunodepressione. Prima si riconosce la patologia e prima possono arrivare alla diagnosi e alla cura, perché oggi si può guarire e migliorare la situazione provocata dal CSCC, per avere una buona qualità della vita.

Desideriamo che il paziente di CSCC oggi possa avere fiducia, possa guardare in faccia il mondo e contemporaneamente farsi guardare con serenità.

Il CSCC: aspetti distintivi della patologia

Giuseppe Palmieri,
Milena Casula,
Maria Colombino,
Antonella Manca,
Grazia Palomba,
Marina Pisano,
Carla Rozzo,
Maria Cristina Sini,
Panagiotis Paliogiannis,
Antonio Cossu

Unità di Genetica
dei Tumori, Consiglio
Nazionale delle Ricerche
(CNR), Sassari;

#Dipartimento di Scienze
Mediche, Chirurgiche
e Sperimentali,
Università di Sassari

Caratteristiche dei tumori cutanei: melanoma e tumori non-melanoma

I tumori cutanei sono le neoplasie più frequenti: 3% sono melanomi maligni (MM) e 97% sono non-melanomi (non-melanoma skin cancer; NMSC). Tra questi ultimi, 80% sono carcinomi a cellule basali (Basal Cell Carcinoma, BCC) e 20% sono carcinomi a cellule squamose (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC). Il CSCC, considerando sia la prevalenza che il rischio di progressione patologica, è il tumore maligno più comune al mondo, mentre il BCC pur costituendo la neoplasia a maggior incidenza in assoluto, presenta un andamento biologico molto favorevole e raramente metastatizzante.

Il CSCC origina dalle cellule squamose (cheratinociti) che rappresentano la struttura cellulare principale dell'epidermide (lo strato esterno della pelle), mentre il melanoma origina dai melanociti che costituiscono la seconda popolazione cellulare più rappresentata a livello epidermico, risiedendo nello strato basale.

In tutti i paesi occidentali, i tassi di MM e NMSC sono in costante incremento con l'aumentare della popolazione anziana e con la maggiore attenzione alle attività di screening per tumori cutanei. Tutti i tumori cutanei, MM e NMSC, hanno molte caratteristiche in comune:

- Sono principalmente legati a un'eccessiva esposizione ai raggi ultravioletti (UV), sia dai raggi solari che dai lettini abbronzanti;
- Sono associati a molti degli stessi fattori di rischio, inclusa la pelle chiara con tendenza alla formazione di lentiggini ed alle scottature solari;
- Se trattati in una fase precoce, sono quasi sempre curabili.

Caratteristiche del CSCC

L'incidenza dei tumori della pelle dei cheratinociti nelle popolazioni di pelle chiara attualmente supera quella di tutti gli altri tumori combinati e aumenta di anno in anno nella nostra popolazione che invecchia. Più di un milione di nuovi casi di CSCC vengono diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti, con significative implicazioni economiche per la salute. In relazione all'incidenza del CSCC esistono tuttavia differenze nelle varie aree geografiche:

- Negli Stati Uniti, il CSCC non è una patologia inclusa nei registri tumori per cui vi è assenza di dati esatti;
- In Australia, è pari a 499 nuovi casi per 100.000 uomini e 291 nuovi casi per 100.000 donne per anno;
- In Europa, varia da 9 a 96 nuovi casi per 100.000 uomini e da 5 a 68 nuovi casi per 100.000 donne per anno;
- In Italia, l'incidenza è di circa 20 nuovi casi per 100.000 per anno, con 19.000 nuovi casi nel 2018 (AIRTUM).

In generale, la mortalità per CSCC nelle popolazioni occidentali varia da 2 a 3 per 100.000 individui per anno. A differenza del melanoma che presenta una mortalità di circa il 2.3% dei casi per anno, il CSCC è caratterizzato da un tasso di mortalità circa dieci volte inferiore (0.25% dei casi per anno).

Contrariamente alla maggior parte delle altre neoplasie epiteliali, oltre un terzo dei pazienti sviluppa CSCC primario multiplo. Ciò è particolarmente vero nei soggetti immunosoppressi, con evidenza di un rischio enormemente aumentato di sviluppare CSCC nei destinatari di

I meccanismi molecolari alla base del CSCC sono scarsamente chiariti e i driver della progressione della malattia non sono stati completamente definiti

trapianti di organi. Sebbene molti CSCC siano efficacemente trattati con chirurgia o radioterapia, la morbilità è significativa, in particolare poiché i tumori si verificano frequentemente in siti esteticamente sensibili, come la regione testa/collo. Il CSCC può ripresentarsi e metastatizzare; i casi metastatici hanno prognosi sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni dal 25% al 35% e un tasso di sopravvivenza a 10 anni inferiore al 10%. La metastasi si verifica in circa il 5% dei casi e, per il CSCC, è responsabile di una mortalità annuale che è a volte simile a quella del melanoma in alcune aree geografiche occidentali. I meccanismi molecolari alla base del CSCC sono scarsamente chiariti e i *driver* della progressione della malattia non sono stati completamente definiti. Il sequenziamento dell'intero esoma ha rivelato un alto tasso di mutazioni con una media di 50 mutazioni per megabase di DNA genomico. Inoltre, aberrazioni cromosomiche grossolane e numerose alterazioni del numero di copie indicative di instabilità genetica sono state dimostrate giocare un ruolo chiave non solo nel contribuire alla complessità molecolare della patogenesi del CSCC ma anche nel definire differenze nella classificazione della malattia (moderatamente o scarsamente differenziata vs. ben differenziata).

Modalità di sviluppo

Il CSCC di solito si sviluppa a livello delle aree esposte al sole, ma può formarsi in qualsiasi zona della cute, dove l'esposizione al sole è minima. Tuttavia, i soggetti che sono stati maggiormente esposti al sole ed in maniera protratta nel tempo hanno un maggior rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose. Gli individui biondi e con pelle chiara sono maggiormente predisposti a sviluppare un carcinoma a cellule squamose rispetto a quelli con pelle scura, così come i pazienti affetti da condizioni di soppressione immunitaria o malattie infiammatorie croniche cutanee hanno maggiori probabilità di essere colpiti. In tal senso, il CSCC può svilupparsi sulla cute normale, ma ha maggiori probabilità di svilupparsi su cute danneggiata. Tali danni includono:

- Neoformazioni cutanee precancerose dovute a esposizione solare cronica come le cheratosi attiniche e la malattia di Bowen;
- Ulcere croniche sulla pelle, sulle membrane mucose (come quelle che rivestono gli occhi, il naso e i polmoni) o sui genitali - nella bocca, le neoformazioni precancerose come la leucoplachia o eritroplachia, processi infiammatori cronici (esiti di radioterapia, lichen erosivo, lupus discoide);
- Cicatrici cutanee, soprattutto dovute a ustioni.

Inoltre, emerge in maniera sempre più evidente che le persone di mezza età e gli anziani sono relativamente più sensibili a questa malattia rispetto ai giovani. Inoltre, la sua variabilità di presentazione dal punto di vista clinico e patologico, con numerose condizioni di tipo preneoplastico, può favorire un ritardo ovvero una erronea classificazione diagnostica. Attualmente, la diagnosi precoce e la previsione e il trattamento tempestivo rimangono la misura più efficace per migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti con CSCC e prevenire la progressione di malattia. Ovviamente, come per altre patologie neoplastiche, la gestione clinica del CSCC potrebbe beneficiare dello sviluppo di potenziali biomarcatori associati alle diverse fasi della malattia, in grado di monitorare tutto il decorso biologico e clinico-patologico della malattia.

In Europa, circa 15 milioni di lavoratori trascorrono più dei due terzi del loro tempo di lavoro all'aperto

Fattori di rischio

Qui di seguito sono riassunti i principali fattori di rischio del CSCC:

- **Esposizione** cumulativa cronica a radiazioni ultraviolette (UV) che determina un progressivo incremento di incidenza proporzionale all'aumentare dell'età (soprattutto nella popolazione maschile; il CSCC è più comune negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto 3: 1). Nel 90% dei casi, il CSCC insorge su aree anatomiche cronicamente fotoesposte, come la regione testa/collo e la regione dorsale di mani e avambracci ed è più comune nei pazienti che lavorano all'aperto. In Europa, circa 15 milioni di lavoratori trascorrono più dei due terzi del loro tempo di lavoro all'aperto; tuttavia, il CSCC non è attualmente riconosciuto come malattia professionale nella maggior parte dei paesi europei. Possiamo pertanto affermare che le radiazioni UV costituiscono il principale cancerogeno ambientale responsabile del CSCC e che la maggior parte delle mutazioni riscontrate nel CSCC contengono la cosiddetta «UV signature», definita come preponderanza del livello totale di mutazioni nucleotidiche indotte da UV dove due pirimidine [citosina (C) o timina (T)] sono adiacenti a livello del DNA genomico (per sostituzioni CC → TT nei siti di di-pirimidina).
- **Età avanzata.** L'incidenza aumenta con l'età, con aumento della comparsa di malattia a partire dalla sesta decade di vita ed con un'età media di insorgenza a metà tra 60 e 70 anni.
- **Fototipo chiaro.** Sebbene risulta essere meno comune nei pazienti ispanici, neri e asiatici, la CSCC è il tumore della pelle più diffuso in queste popolazioni. È stato osservato che in tale tipologia di pazienti, la CSCC provoca un più alto tasso di mortalità (fino al 18%), rispetto a quello riscontrato nella razza bianca caucasica, a causa della diagnosi ritardata e della insorgenza di CSCC su siti di precedenti traumi o cicatrici, che è sempre associata ad una prognosi peggiore.
- **Immunosoppressione.** L'immunosoppressione può svolgere un ruolo importante nel CSCC, con i pazienti che ricevono un trapianto di organi solidi che presentano un rischio di CSCC da 65 a 250 volte superiore rispetto alla popolazione generale. È stato osservato che il tasso di insorgenza del CSCC risulta essere proporzionale al numero di agenti immunosoppressori un paziente trapiantato sta assumendo. Infatti, i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco e polmonare tendono ad avere un rischio maggiore di CSCC rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto renale a causa dei regimi di immunosoppressione più intensivi e dell'età più avanzata di questi pazienti. Il rischio di sviluppo di CSCC è maggiore per i pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi rispetto a quelli che ricevono il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I pazienti con leucemia linfocitica cronica, privi di un'immunità cellulo-mediata competente, hanno anche un rischio aumentato da 8 a 10 volte per lo sviluppo di CSCC. Il CSCC sembra essere mediato immunologicamente, e pertanto il potenziamento delle risposte antitumorali con attivazione dell'immunità cellulo-mediata (linfociti T) può essere particolarmente utile nel controllo del CSCC avanzato. Dal punto di vista patogenetico, numerosi immunosoppressori - quali ad esempio l'azatioprina, il micofenolato mofetile, la ciclofosfamida e la ciclosporina A - sono stati dimostrati capaci di interferire negativamente con i meccanismi di controllo dell'integrità genomica, compresa la riparazione del danno del DNA indotta dai raggi UV.
- **Malattie genetiche.** La presenza di rare sindromi familiari associate a fotosensibilità o riparazione difettosa del DNA può predisporre un individuo al CSCC con insorgenza in

giovane età. Tra le principali malattie e predisposizione genetiche associate a maggiore incidenza di CSCC abbiamo: xeroderma pigmentoso, sindrome di Gorlin, epidermodisplasia verruciforme, sindrome di Muir-Torre, albinismo, fenilchetonuria.

- **Carcinogeni chimici.** Le esposizioni ambientali associate al CSCC includono arsenico (talvolta presente nell'acqua di pozzo e precedentemente utilizzato in pesticidi contenenti arsenato di piombo), idrocarburi policiclici aromatici derivati dal petrolio (catrame, pece e fuliggine), nitrosammine e agenti alchilanti;
- **Radiazioni ionizzanti.** Qualsiasi esposizione a radiazioni ionizzanti è associato a forme di CSCC più aggressive, con una maggiore prevalenza di recidive e più alti tassi di sviluppo di metastasi (dal 10 al 30%). L'esposizione a radiazioni ionizzanti è un fattore di rischio sia per il BCC che per il CSCC, specialmente nelle persone con fototipo sensibile al sole e con una età più giovane al momento dell'esposizione. Il rischio è direttamente correlato alla dose cumulativa di radiazioni; l'aumento di incidenza per CSCC si verifica anche con la dermatite da radiazioni croniche a seguito di radiazioni terapeutiche.
- **HPV.** Il papillomavirus umano (HPV) oncogenico può essere associato al CSCC, in particolare a quello della sede periungueale e anogenitale. I sottotipi 16 e 18 di HPV codificano le proteine E6 ed E7 che sono in grado di prevenire l'apoptosi e riescono ad indurre la replicazione continua del DNA virale (regolando negativamente le proteine oncosoppressive p53 e RB). I sottotipi di HPV 8, 9 e 15 sono stati riscontrati nel CSCC di pazienti con trapianto di organi solidi, suggerendo un ruolo potenziale per HPV nello sviluppo di CSCC tra i trapiantati. Tuttavia, HPV non è attivo dal punto di vista trascrizionale nel CSCC; questo fa ritenere che, se l'HPV è coinvolto nella patogenesi, possa contribuire probabilmente alla fase di induzione del CSCC, ma non alla progressione ed al mantenimento della malattia.
- **Presenza di precursori del CSCC:** cheratosi attinica (CA) e sue varianti, carcinoma spinocellulare in situ (CSis/malattia di Bowen). La patogenesi del CSCC prevede la possibilità di un susseguirsi di lesioni "pre-maligni" (CA/CSis/malattia di Bowen/CSCC invasivo/CSCC metastatico), sebbene un modello sequenziale "multi-step" non sia sempre presente.

Sottotipi istologici del CSCC

Qui di seguito sono elencate le principali varianti istologiche del CSCC: carcinoma verrucoide (CVe), carcinoma verrucoso (CVr), carcinoma spinocellulare basaloide (CSB), carcinoma spinocellulare papillare (CSP), carcinoma spinocellulare cheratinizzante (CSK), carcinoma spinocellulare tipo cheratoacantoma (CSKA), carcinoma spinocellulare sarcomatoide (CSSa), carcinoma spinocellulare adenoide (CSA), carcinoma spinocellulare adenosquamoso (CSAS) e acantolitico (CSAC), carcinoma spinocellulare desmoplastico (CSD), carcinoma spinocellulare a cellule chiare (CSaC), carcinoma spinocellulare a cellule ad anello con castone (CSaAC), carcinoma spinocellulare pigmentato (CSP), carcinoma spinocellulare follicolare (CSF), carcinoma spinocellulare insorto su idrocistoma eccrino ed apocrino. Sottotipi istologici ben differenziati con basso potenziale metastatico includono il cheratoacantoma ed il carcinoma verrucoso. Viceversa, alcuni sottotipi istologici di CSCC presentano una prognosi sfavorevole; il CSCC desmoplastico è altamente infiltrativo, ricorre 10 volte più frequentemente e metastatizza 6 volte più frequentemente rispetto ad altre varianti di CSCC. La variante adenosquamosa è un altro sottotipo segnalato per avere un alto rischio di recidiva locale, metastasi e morte.

Fattori prognostici per recidiva/avanzamento di malattia

Fattori clinici

- **Dimensione della lesione.** Un diametro >2 cm raddoppia il rischio di recidiva di CSCC e triplica il tasso di metastasi rispetto a lesioni <2 cm di diametro. Il diametro >2 cm è anche associato ad un rischio maggiore di morte specifica per malattia e ad un rischio di morte in senso assoluto di 19 volte più alto per rispetto ai tumori CSCC <2 cm.
- **Sede della lesione.** È stato riportato che il CSCC del distretto della testa è associato ad un più alto rischio di progressione di malattia. In particolare, il CSCC dell'orecchio presenta un rischio di ricorrenza locale che varia dal 5% al 20% sulla base dell'utilizzo o meno, rispettivamente, della chirurgia micrografica di Mohs ed un rischio metastatico fino al 10% dopo 5 anni di follow-up. Il CSCC del labbro presenta un rischio di ricorrenza locale che varia dal 3% al 12% ed un rischio metastatico fino al 15% dopo 5 anni di follow-up. Viceversa, i CSCC del tronco e delle estremità sono associati ad un basso rischio di recidiva e di metastasi.
- **Margini clinici scarsamente definiti.**
- **Tumore insorto in un paziente immunosoppresso.**
- **Tumore insorto a livello di un sito precedentemente irradiato o infiammato cronicamente.** Il CSCC derivante da ulcera alle gambe, cicatrici da ustione, dermatite da radiazioni, lupus discoide e altre ferite od alterazioni cutanee da stati infiammatori cronici hanno un rischio metastatico fino a >25% dei casi.
- **Tumore precedentemente trattato o ricorrente.** Una volta che il CSCC si ripresenta, ha una prognosi molto peggiore, con rischio di diffusione ai linfonodi regionali e di metastasi a distanza citate che può arrivare fino al 50% (sulla base della sede di insorgenza; vedi sopra). In generale, i CSCC ricorrenti hanno una probabilità doppia di ripresentarsi dopo l'intervento chirurgico escissionale rispetto ai tumori primari. Dopo il trattamento con la chirurgia micrografica di Mohs, i CSCC ricorrenti possono ancora ripresentarsi nel 10% dei casi.
- **Tumore in rapida crescita.**
- **Sintomi neurologici (dolore e parestesia).**
- **Fattori istopatologici.**
- **Grado di differenziazione.** La presenza di scarsa differenziazione indica una prognosi peggiore, con rischio di ricorrenza locale e un rischio metastatico circa 2-3 volte più alto rispetto a CSCC ben differenziati.
- **Spessore/profondità di invasione del tumore.** Il fattore di rischio maggiormente associato alla recidiva ed alla metastasi è la profondità del tumore: tumori con spessore di Breslow >2 mm sono associati ad un rischio circa 10 volte maggiore di recidiva e metastasi rispetto a tumori più superficiali e tumori che si estendono oltre il grasso sottocutaneo (in strati più profondi, come la fascia, il muscolo, pericondrio e periostio) sono associati ad alti tassi (>25%) di recidiva locale e metastasi linfonodali. La profondità di CSCC è talvolta descritta dal piano tissutale, piuttosto che da millimetri, su referti patologici.
- **Invasione/coinvolgimento perineurale.** L'incidenza complessiva del coinvolgimento perineurale nella CSCC è dal 2% al 14%. L'invasione perineurale di nervi di grosso calibro (coinvolti nervi di dimensioni >0,1 mm) è associata ad un aumento delle metastasi linfonodali e alla mortalità specifica per malattia. I tumori con significativa invasione perineurale presentano rischi di recidiva locale e metastasi fino al 50%, dopo ampia escis-

sione locale. La chirurgia micrografica di Mohs, spesso combinata con la radioterapia, porta ad una netta riduzione del rischio di ricorrenza e di metastasi.

- **Invasione/coinvolgimento vascolare.**
- **Presenza e grado di erosione ossea.**

Fattori molecolari

La diagnosi e il trattamento precoci rimangono le misure più efficaci per evitare la progressione del tumore ed il peggioramento della prognosi. Al giorno d'oggi, l'identificazione di biomarcatori associati al CSCC è ancora poco sviluppata, nell'ottica di un trattamento predittivo e prognostico da utilizzare nella pratica clinica.

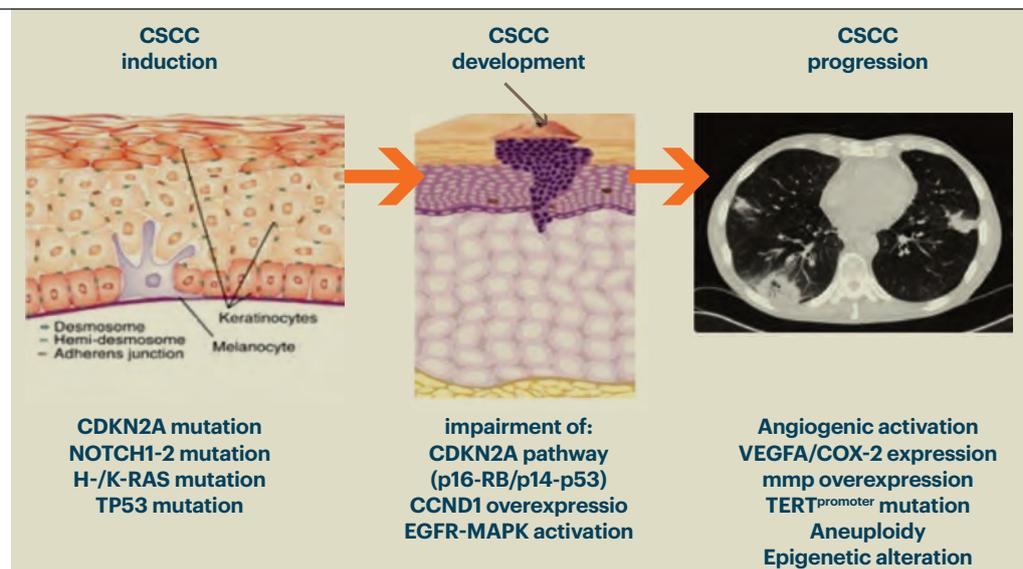
Dal punto di vista molecolare, il CSCC è caratterizzato da un carico mutazionale molto più alto rispetto ad altre neoplasie, anche a quelle caratterizzate da elevati tassi di mutazione per l'azione di mutageni estrinseci (>5 volte in più rispetto a quelli riscontrati nel carcinoma polmonare e 4 volte in più rispetto a quelli del melanoma). Attraverso l'accumulo di queste mutazioni - di solito in risposta al danno della luce ultravioletta - un'area cutanea può progredire attraverso l'aumento dei livelli di displasia e trasformarsi in un CSCC.

Dal punto di vista genetico, l'oncosoppressore TP53 è il gene più comunemente mutato nei pazienti con CSCC. La maggior parte delle mutazioni di TP53 nel CSCC è rappresentata da transizione C>T nei siti dipirimidinici (cosiddetta "UV signature"); tali mutazioni consentono alle cellule tumorali di resistere all'apoptosi e di espandersi in maniera clonale a spese dei cheratinociti normali vicini. Come riportato in Figura 1, altre mutazioni ed alterazioni molecolari comunemente coinvolte nella patogenesi del CSCC sono quelle a carico dei seguenti geni:

- CDKN2A, un altro gene oncosoppressore coinvolto nel controllo del ciclo cellulare;
- RAS (H-RAS e K-RAS), una delle principali famiglie di oncogeni coinvolta nel controllo della proliferazione cellulare attraverso la trasduzione del segnale cellulare;
- NOTCH1-2, geni oncosoppressori le cui mutazioni svolgono un ruolo chiave nella tumorigenesi del CSCC;

Figura 1
Principali alterazioni di geni e pathway molecolari coinvolti nelle diverse fasi della malattia.

MAPK, mitogen-activated protein kinase;
MMP, matrix metalloproteinases



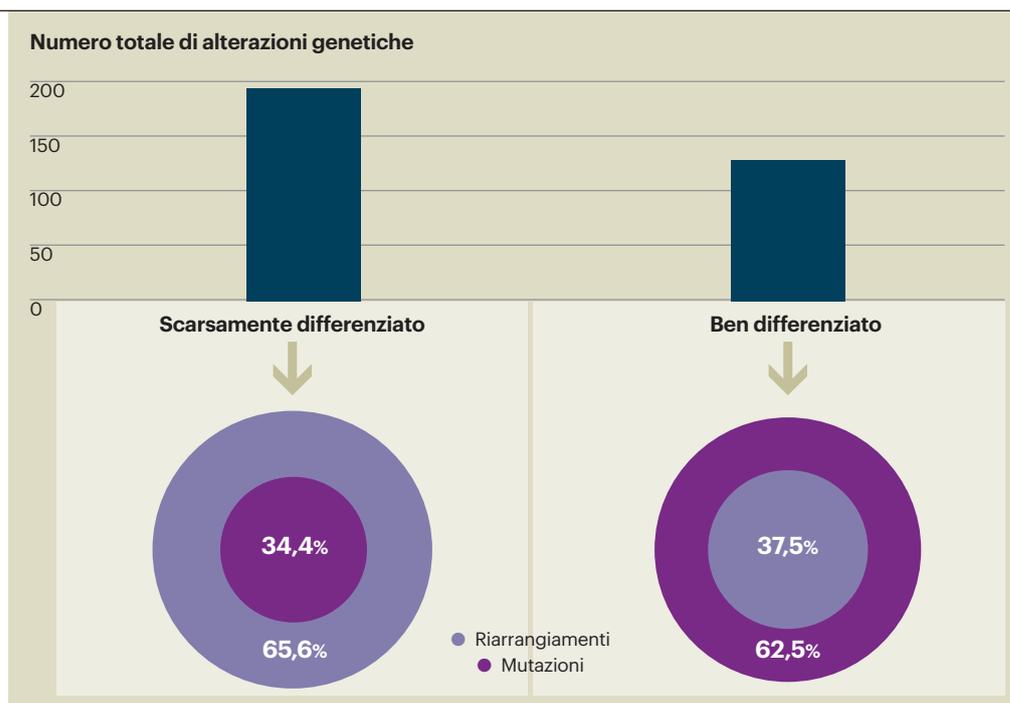
■ Regioni regolatrici del promotore TERT (TERTp), le cui mutazioni determinano aumentata espressione della telomerasi, con conseguente incremento della lunghezza e della stabilità dei telomeri, permettendo alle cellule tumorali di dividersi e prevenire la senescenza o l'apoptosi.

Mutazioni in TP53, CDKN2A e RAS sono state identificate già in fasi precoci, nella pelle danneggiata dal sole (cheratosi attinica). Ciò suggerisce che le mutazioni in questi tre geni possano rappresentare eventi iniziali causati da danni alla luce ultravioletta che preparano lo sviluppo di CSCC, costituendo condizioni necessarie ma non sufficienti - cioè, sono richieste altre alterazioni aggiuntive - per lo sviluppo e progressione del tumore. Da questo punto di vista, alterazioni in geni coinvolti nei processi di adesione ed invasione cellulare nonché quelli che codificano effettori del microambiente tumorale - tra cui i fattori angiogenici ed infiammatori - sembrano partecipare attivamente alle fasi di progressione neoplastica nel CSCC (Figura 1).

Tra tutte le alterazioni descritte, è stato dimostrato che le mutazioni di TERTp conferiscono al CSCC invasivo un rischio sostanzialmente più elevato di esito avverso (ricidiva e metastasi), suggerendo fortemente che tali mutazioni possano rappresentare un significativo fattore predittivo di prognosi sfavorevole.

Infine, i CSCC moderatamente o scarsamente differenziato presentano un livello di aberrazioni quantitative genomiche (riduzione o aumento del numero di copie geniche) e riarrangiamenti genici (delezioni o perdite di eterozigotà) più elevato rispetto ai CSCC ben differenziato che sono caratterizzati da una maggiore prevalenza di mutazioni puntiformi (Figura 2).

Figura 2
Aspetti molecolari nel CSCC moderatamente o scarsamente differenziato e CSCC ben differenziato in rapporto alla tipologia di alterazione: riarrangiamenti genomici (CNV, copy number variation; Gain/Loss of gene loci; LOH, Loss-of-heterozygosity) vs. mutazioni puntiformi a carico delle regioni codificanti e/o regolatrici di specifici geni coinvolti patogenicamente (driver) nella tumorigenesi del CSCC



In generale, possiamo affermare che una migliore e più approfondita comprensione delle basi molecolari che portano allo sviluppo e progressione neoplastica potrebbe aiutare a spianare la strada verso una più appropriata classificazione dei pazienti affetti da CSCC e, di conseguenza, verso una migliore gestione clinica della malattia.

Bibliografia

- Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol.* 17:491-508, 2016
- Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 70:630-636, 2014
- Cheng KA, Kurtis B, Babayeva S, Zhuge J, Tanchou I, Cai D, Lafaro RJ, Fallon JT, Zhong M. Heterogeneity of TERT promoter mutations status in squamous cell carcinomas of different anatomical sites. *Ann Diagn Pathol.* 19:146-8, 2015
- Hervás-Marín D, Higgins F, Sanmartín O, López-Guerrero JA, Bañó MC, Igual JC, Quilis I, Sandoval J. Genome wide DNA methylation profiling identifies specific epigenetic features in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 14:e0223341, 2019
- Inman GJ, Wang J, Nagano A, Alexandrov LB, Purdie KJ, Taylor RG, Sherwood V, Thomson J, Hogan S, Spender LC, South AP, Stratton M, Chelala C, Harwood CA, Proby CM, Leigh IM. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat Commun.* 9:3667, 2018
- Morris LGT, Chandramohan R, West L, Zehir A, Chakravarty D, Pfister DG, Wong RJ, Lee NY, Sherman EJ, Baxi SS, Ganly I, Singh B, Shah JP, Shaha AR, Boyle JO, Patel SG, Roman BR, Barker CA, McBride SM, Chan TA, Dogan S, Hyman DM, Berger MF, Solit DB, Riaz N, Ho AL. The Molecular Landscape of Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: Insights From a Precision Oncology Sequencing Platform. *JAMA Oncol.* 3:244-255, 2017
- Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 78: 237-247, 2018
- Queirolo P, Bassetto F, Bossi P, Del Vecchio M, Clemente C, De Giorgi V, Peris K, Quaglino P, Reali A, Zalaudek I, Patuzzo R. Linee Guida dei Tumori cutanei non melanoma - Carcinoma squamocellulare 2019. In: Linee Guida della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-tumori-cutanei-non-melanoma-2019/> - https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_CSquamocellulare.pdf (a cura di: Spagnolo F), 2019
- Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 33 Suppl 8:11-15, 2019
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Fargnoli MC, Forsea AM, Frenard C, Harwood C, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NW, Malvey J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pellicani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* S0959-8049(20)30018-6, 2020

L'importanza di una diagnosi precoce

**Alessandro Di Stefani,
Ketty Peris**

Università Cattolica
di Roma – Fondazione
Policlinico Universitario
A. Gemelli IRCCS

Il CSCC possiede un'aggressività biologica intrinseca con elevata capacità di infiltrare i tessuti circostanti e un tasso di metastatizzazione dello 0.1-9.9%. Nonostante il suo non elevato potenziale metastatico, il CSCC impatta negativamente sulla qualità di vita del paziente e la presenza di localizzazioni secondarie è associata ad una prognosi *quod vitam* infausta con una sopravvivenza media di meno di 2 anni. Di conseguenza la diagnosi precoce riveste un ruolo fondamentale perché solo attraverso un'accurata diagnosi clinico-patologica ed una appropriata gestione terapeutica, si può limitare la morbilità e la mortalità di questo tumore.

Diagnosi Clinica

La presentazione clinica più frequente del CSCC è la forma superficiale. Si tratta di una lesione che evolve da una cheratosi attinica, che nel tempo può diventare ipercheratosica ed infiltrante (**Figura 1**). Anche se la maggior parte dei CSCC si manifesta nel contesto di cheratosi attiniche, il tasso di progressione delle singole lesioni in CSCC invasivo è apparentemente basso, meno di 1/1000 all'anno in 5 anni di follow-up. Quando il CSCC insorge de novo, può manifestarsi clinicamente come una papula, placca o nodulo asintomatico che nel tempo aumenta di dimensione e può andare incontro ad ulcerazione. Tumori in stadio avanzato spesso si presentano come masse voluminose e sanguinanti, spesso sovrainfette. Si distinguono tre forme cliniche principali: a) la forma superficiale poco infiltrata; b) la forma ulcero-vegetante, che è la più frequente (**Figura 2**); c) la forma verrucoide o ipercheratosica. Vi è poi la malattia di Bowen che è una forma di CSCC in situ (cioè confinato all'epidermide) che generalmente insorge su cute non fotoesposta e si presenta come una chiazza o placca ovalare di colorito rosso-marrone. Infine il cheratoacantoma, che è attualmente considerato come una variante meno aggressiva di CSCC che appare come un nodulo a rapida crescita, caratterizzato da un cratere centrale ripieno di cheratina e che, in alcuni casi può regredire spontaneamente (**Figura 3**).

I siti di predilezione del CSCC sono le aree cronicamente fotoesposte, quali il viso ed in particolare il labbro inferiore, elice dell'orecchio, il naso, la guancia e la palpebra, oltre al dorso delle mani (**Figura 4**) e al cuoio capelluto in persone calve (**Figura 5**). La regione testa-collo è il sito preferenziale nei maschi mentre gli arti superiori seguiti dall'area testa-collo sono i siti più comuni nelle femmine. L'infiltrazione del tumore può estendersi oltre i limiti clinicamente visibili della lesione, invadendo il derma profondo e progressivamente coinvolgere i tessuti sottocutanei.

La diagnosi differenziale del CSCC varia in relazione alla sede anatomica ed all'aspetto della lesione. Sebbene i SCC siano generalmente diagnosticati sulla base delle caratteristiche cliniche, lesioni di piccole dimensioni o lesioni non tipiche devono essere differenziate da altre neoplasie cutanee quali il carcinoma basocellulare, il melanoma amelanotico e tumori annessiali ma anche da lesioni benigne comuni quali cheratosi seborroiche e verruche volgari o a volte dall'iperplasia pseudoepiteliomatosa che si sviluppa sull'infiammazione cronica.

L'esame obiettivo dermatologico di tutta la superficie cutanea ed un'accurata anamnesi sono di fondamentale importanza per un corretto approccio diagnostico al paziente con lesione sospetta per CSCC. È obbligatorio inoltre eseguire un controllo completo della cute poiché i pazienti con un CSCC sono a maggior rischio di avere altre lesioni precancerose o altre neoplasie concomitanti localizzate in altre regioni del corpo.

Diagnosi strumentale: dermoscopia e microscopia confocale

La dermoscopia (dermatoscopia o epiluminescenza) è una tecnica diagnostica non invasiva che permette uno studio *in vivo* di caratteristiche morfologiche non visibili ad occhio nudo dell'epidermide e del derma papillare, con un ingrandimento che varia da 10x a 50x e oltre. Diversi studi hanno dimostrato come questa metodica possa migliorare l'accuratezza diagnostica oltre che del melanoma anche dei tumori non pigmentati come il CSCC. È fondamentale però che il personale medico che utilizza la dermoscopia sia esperto perché altrimenti potrebbe risultare in errori diagnostici. I recenti dermatoscopi a luce polarizzata consentono la visualizzazione di strutture molto utili nella corretta classificazione delle lesioni non pigmentate quali i pattern vascolari e i pattern legati alla riflessione da parte della cheratina. Il morbo di Bowen è caratterizzato da vasi glomerulari raggruppati mentre il CSCC invasivo presenta un maggiore polimorfismo delle strutture vascolari. La presenza di cheratinizzazione rappresenta un ulteriore importante indizio diagnostico, sotto forma di strutture bianche lucenti, aree amorphe, squame o strutture anulari bianche (**Figura 6**). La prevalenza di strutture di colore bianco correla con un CSCC cheratinizzante mentre la prevalenza di aree di colore rosso con un CSCC scarsamente differenziato. Infine il cheratoacantoma è caratterizzato da una massa centrale di cheratina circondata da vasi a forcina. È stato inoltre proposto un modello dermoscopic di progressione da cheratosi attiniche a CSCC intraepiteliale a CSCC invasivo, che può risultare estremamente utile per guidare una corretta indicazione terapeutica. Oltre alla sua rilevanza ai fini diagnostici, la dermoscopia può essere utilizzata nella gestione del trattamento del CSCC: dalla valutazione preoperatoria al monitoraggio dell'esito della terapia e nel follow-up post-trattamento.

La microscopia laser confocale a riflettanza è una innovativa tecnica non invasiva che permette la visualizzazione per piani dell'epidermide e degli strati superficiali del derma in tempo reale, con una risoluzione vicina a quella dell'esame istologico. Tale metodica è attualmente disponibile solo in centri specialistici di riferimento. Osservato mediante microscopia confocale il CSCC rivela fundamentalmente la presenza di disorganizzazione architetturale con un pattern irregolare negli strati dell'epidermide. Recentemente è stato dimostrato che anche la microscopia confocale può contribuire ad una diagnosi più accurata del CSCC, alla selezione del sito biotico o alla definizione dei margini chirurgici di sicurezza.

La microscopia laser confocale a riflettanza è una innovativa tecnica non invasiva

Diagnosi istologica

Il quadro istopatologico del CSCC invasivo rivela aggregati di cheratinociti atipici che originano dall'epidermide e infiltrano il derma. Le caratteristiche morfologiche differenziali sono variabilmente presenti e includono perle cornee (aggregati rotondeggianti di cellule neoplastiche con tendenza alla cheratinizzazione centrale), paracheratosi e discheratosi cellulare di singoli elementi. Nelle forme ben differenziate il CSCC mostra prominente cheratinizzazione mentre le forme scarsamente differenziate mostrano un alto grado di atipia e scarse o assenti perle cornee. Sono state descritte diverse varianti di CSCC quali: verrucoso e HPV-relato, a cellule fusate, acantolitico, desmoplastico. Al fine di facilitare la classificazione prognostica e la corretta gestione terapeutica del CSCC, il referto istopatologico dovrebbe essere sempre redatto da dermatopatologi esperti ed includere alcuni dettagli importanti, tra cui: il sottotipo istologico, il grado di differenziazione (ben differenziato, moderatamente differenziato, scarsamente differenziato o indifferenziato), lo spessore di

infiltrazione del tumore, il livello di invasione dermica, presenza o meno di invasione perineurale, linfatica o vascolare, e specificare se i margini chirurgici siano liberi o infiltrati da cellule tumorali.

Stadiazione e prognosi

La diagnosi di un CSCC deve sempre essere seguita da un esame obiettivo completo della cute e dalla palpazione e/o esame ecografico delle stazioni linfonodali regionali. Ad oggi, la classificazione e la stadiazione del CSCC sono basate sui più recenti sistemi classificativi TNM dell'UICC [International Union Against Cancer] e dell'AJCC [American Joint Committee on Cancer, 8th ed.]; tuttavia questi sistemi di stadiazione non sono ottimali dal momento che raggruppano CSCC con aggressività molto diversa e mancano di ampia validazione. A causa dell'eterogeneità degli outcome clinici è stato proposto un sistema di stadiazione alternativo che stratifica in maniera più accurata l'outcome clinico la prognosi. Alcuni fattori clinico-istopatologici identificano infatti il paziente con CSCC ad alto rischio di sviluppo di recidive o metastasi. Questo sistema prende in considerazione quattro fattori:

- a) caratteristiche istologiche di scarsa differenziazione;
- b) diametro di 2 cm o maggiore;
- c) invasione perineurale;
- d) invasione del tessuto sottocutaneo.

Dal momento che il coinvolgimento linfonodale da parte del CSCC aumenta il rischio di recidiva e mortalità (tasso di sopravvivenza del 30% a 5 anni), è altamente raccomandato un esame ecografico dei linfonodi, particolarmente nei tumori con caratteristiche ad alto rischio. In caso di tumori infiltranti con segni di interessamento delle strutture sottostanti dovrebbero essere richiesti ulteriori esami di imaging, come TC o RMN.

La prognosi della maggior parte dei pazienti con CSCC è ottima, con un tasso di assenza da malattia a 5 anni maggiore del 90%. Quando l'escissione chirurgica della malattia iniziale è incompleta, il CSCC può andare incontro a recidiva, prevalentemente locale e meno frequentemente ai linfonodi locoregionali. Approssimativamente il 75% delle recidive si presenta entro 2 anni e il 95% entro 5 anni dalla diagnosi iniziale. Pertanto i pazienti con CSCC devono essere sottoposti a frequenti visite di monitoraggio, anche perché è stato stimato che circa il 30-50% dei pazienti con CSCC sia a rischio di sviluppare un secondo SCC entro 5 anni dal primo. Oltre ai sopracitati fattori legati al tumore, sono importanti anche fattori del paziente come l'immunosoppressione: tumori in pazienti immunosoppressi mostrano una crescita più rapida, un aumento della probabilità di recidive locali e un rischio di metastasi aumentato da 5 a 10 volte. Infine, ulteriore elemento importante è l'identificazione e la gestione del paziente con CSCC avanzato, condizione che si sviluppa nel 5%-20% dei pazienti e include due gruppi differenti: CSCC localmente avanzato, tipicamente una lesione primitiva molto grande o lesioni multiple recidive o non candidabili alla chirurgia e/o alla radioterapia e il CSCC metastatico con localizzazioni regionali o a distanza. Il percorso diagnostico clinico terapeutico e assistenziale del paziente con CSCC avanzato dovrebbe sempre prevedere un approccio multidisciplinare: con la stretta collaborazione di un team che include dermatologo, anatomopatologo, chirurgo, radioterapista e oncologo medico. Senza dimenticare che la progressione di malattia e i pregressi trattamenti chirurgici e radioterapici possono comportare deficit funzionali ed un profondo impatto psicosociale deteriorando la qualità della vita dei pazienti che ne risultano affetti.

Circa il 75% delle recidive si presenta entro 2 anni e il 95% entro 5 anni dalla diagnosi iniziale

In conclusione, si sottolinea nuovamente come la diagnosi precoce e la corretta gestione del CSCC, non sottovalutandone la potenziale aggressività, rappresentino aspetti cruciali per limitare la morbilità e la mortalità di questa neoplasia.

In ultimo, un accenno alle cheratosi attiniche, una volta considerate delle precancerosi ed attualmente da sempre più autori dei veri e propri CSCC nelle iniziali fasi di crescita intraepidermica: conseguentemente, in linea con una diagnosi il più possibile precoce del CSCC, una gestione accurata delle cheratosi attiniche pur potendo risultare rilevante, esula tuttavia dallo scopo di questo libro.

Figura 1
CSCC forma superficiale



Figura 2
CSCC forma
ulcero-vegetante



Figura 3
CSCC - cheratoacantoma



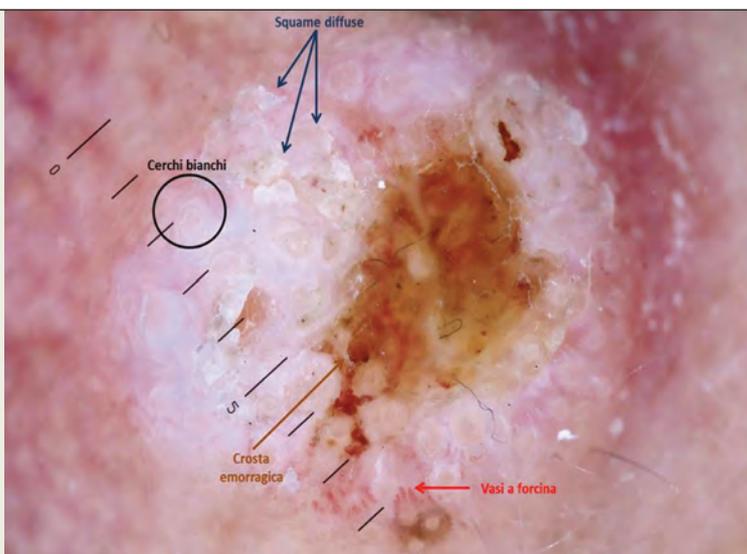
Figura 4
CSCC ulcero-vegetante
sul dorso di una mano con
multiple cheratosi
attiniche



Figura 5
CSCC ipercheratosico
su cuoio capelluto
severamente
fotodanneggiato



Figura 6
CSCC caratteristiche
diagnostiche alla
dermoscopia



Bibliografia

- Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Amin MB, Edge S, Greene F, et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). New York: Springer International Publishing; 2017: 171-181
- Di Stefani A, Del Regno L, Piccerillo A, Peris K. Practical indications for the management of non-melanoma skin cancer patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;152(3):286-294
- Linee guida AIOM tumori cutanei non melanoma - Carcinoma squamocellulare cutaneo. Edizione 2019. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-tumori-cutanei-non-melanoma-2019/>
- Peris K, Alaibac M, Argenziano G, Di Stefani A, Fagnoli MC, Frascione P, Gualdi G, Longo C, Moscarella E, Naldi L, Pellacani G, Pimpinelli N, Quaglino P, Salgarello M, Sollena P, Valentini V, Zalaudek I, Calzavara Pinton PG; Italian Group of Dermato-oncology (GIDO) of SIdEMaST. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian guidelines by SIdEMaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(6):747-762
- Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 1989–2007

Linee Guida CSCC: dalla ricerca scientifica alla pratica clinica

Paola Queirolo
Francesco Spagnolo

Introduzione

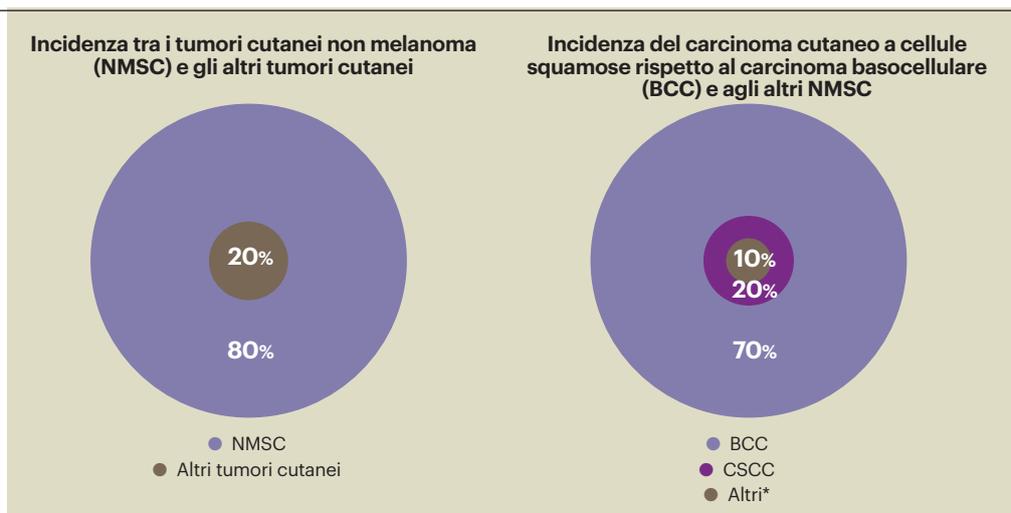
Il carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) rappresenta una delle neoplasie più frequenti e costituisce il 20-25% dei tumori cutanei. È un tumore tipico dell'età avanzata e della razza caucasica, con una predominanza nel sesso maschile, mentre è poco frequente nei soggetti di età inferiore ai 45 anni. La sua incidenza globale è in continuo aumento e, nel ventennio che va dagli anni '80 agli anni 2000, è cresciuta del 263%. I dati di incidenza e prevalenza del CSCC in Italia possono solo essere stimati perché non sono disponibili dati nazionali unificati per i tumori cutanei diversi dal melanoma. Nella recente monografia AIOM-AIRTUM 2018, si stima che nel 2018 verranno diagnosticati circa 19.000 nuovi casi di CSCC; per quanto riguarda gli altri tumori cutanei più frequenti, vale a dire il carcinoma basocellulare e il melanoma, si osserveranno circa 64.000 e 13.700 nuovi casi, rispettivamente.

Figura 1

A sinistra:
rapporto di incidenza tra
i tumori cutanei non
melanoma (NMSC) e gli
altri tumori cutanei.

A destra:
incidenza
del carcinoma cutaneo
a cellule squamose
rispetto al carcinoma
basocellulare (BCC)
e agli altri NMSC.

*La categoria "altri"
include differenti tumori
rari tra cui il
dermatofibrosarcoma
protuberans, il linfoma
cutaneo a cellule B
primitivo, il sarcoma di
Kaposi, il carcinosarcoma
ed il carcinoma a cellule
di Merkel



La sopravvivenza a lungo termine è buona, con oltre il 90% di pazienti radicalmente operati che sono liberi da malattia a 5 anni. La sopravvivenza relativa per la totalità dei pazienti affetti da CSCC è di conseguenza molto elevata e in larga parte non dissimile da quella della popolazione generale. Esiste, però, una percentuale di pazienti con malattia più aggressiva che ricade a livello locoregionale o con metastasi a distanza. Il CSCC avanzato comprende due tipologie di patologia con caratteristiche differenti: il CSCC localmente avanzato (generalmente una grossa lesione oppure lesioni multiple) ed il CSCC metastatico (con metastasi loco-regionali e/o a distanza).

In uno studio in cui sono stati seguiti per circa 10 anni più di 900 pazienti affetti da CSCC, solo il 4.6% di essi ha sviluppato una recidiva; metastasi linfonodali sono state riscontrate nel 3.7% dei pazienti, mentre il 2.1% dei pazienti sono deceduti per progressione di malattia. In pazienti affetti da CSCC multiplo (più di 10 lesioni), le recidive locali e le metastasi linfonodali sono più frequenti ed arrivano, rispettivamente, al 37% e al 26%. In caso di metastatizzazione, circa l'85% delle metastasi coinvolge i linfonodi loco-regionali, mentre le metastasi a distanza si localizzano più frequentemente nei polmoni, fegato, cervello, cute e ossa. Il rischio di recidiva locoregionale e di metastasi a distanza è correlato alle caratteristiche

intrinseche del tumore, come lo spessore, la scarsa differenziazione e la sede. La presenza di metastasi a distanza è associata ad una prognosi peggiore e ad una sopravvivenza mediana in assenza di trattamenti inferiore a 2 anni. La recente introduzione di nuove terapie a bersaglio immunologico ha migliorato la prognosi dei pazienti con metastasi da CSCC. In base all'osservazione per il CSCC di una probabilità di recidiva linfonodale e/o metastatizzazione a distanza del 3-5%, si può stimare che, in Italia, siano circa 600 i nuovi pazienti all'anno diagnosticati con una forma localmente avanzata (circa 320) o metastatica (circa 280).

Il CSCC rappresenta quindi, per incidenza e complessità di gestione clinica, una neoplasia che pone alti costi assistenziali al Sistema Sanitario Nazionale e alti costi sociali ed economici alla popolazione. Le linee guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) si inseriscono in questo contesto. Ad oggi, non esistono, a livello internazionale, linee guida per il CSCC prodotte secondo le recenti regole della metodologia GRADE. Le linee guida AIOM sono quindi le prime linee guida prodotte interamente secondo GRADE, che prevede, per ogni raccomandazione, una rigorosa sequenza di attività svolte da un gruppo di clinici esperti nella patologia, un rappresentante dei pazienti, un medico di Medicina Generale, e un gruppo di statistici esperti nella metodologia:

- 1 in primo luogo, il gruppo di esperti definisce un quesito clinico; ogni quesito viene articolato tramite l'individuazione della popolazione cui si riferisce, dell'intervento e del suo confronto, degli outcome (metodologia PICO);
- 2 vengono quindi definiti gli outcome di interesse (sia di beneficio che di danno) e la loro relativa importanza (essenziale, importante ma non essenziale, non importante);
- 3 viene eseguita una ricerca sistematica della letteratura per l'individuazione oggettiva di tutti i lavori utili a rispondere al quesito clinico;
- 4 le evidenze vengono sintetizzate sulla base degli outcome definiti come essenziali ed importanti;
- 5 viene valutata la qualità degli studi clinici sia per i singoli outcome che globalmente;
- 6 il gruppo di esperti valuta il rapporto rischio/beneficio dell'intervento;
- 7 si definisce la forza della raccomandazione;
- 8 infine, viene formulata la raccomandazione.

Prevenzione primaria e secondaria

Il CSCC insorge prevalentemente su cute esposta cronicamente al sole. La presentazione clinica più frequente cutaneo è la forma superficiale, che spesso insorge da una cheratosi attinica. Anche se la maggior parte dei CSCC si manifestano nel contesto di una cheratosi attinica, il tasso di progressione delle cheratosi attiniche in CSCC invasivo è inferiore a 1 caso su 1.000 all'anno. I principali fattori di rischio associati all'insorgenza di un CSCC sono rappresentati dalla esposizione ai raggi UV, sia naturali che artificiali, età avanzata, fototipo chiaro e immunosoppressione. Il tipo di esposizione correlata a maggior rischio di CSCC è rappresentata dalla esposizione cumulativa cronica alle radiazioni UV e rappresenta il fattore di rischio ambientale più importante. Nel 90% dei casi, il tumore insorge infatti su aree anatomiche cronicamente esposte ai raggi ultravioletti, come il distretto cervico-facciale e la regione dorsale delle mani e degli avambracci ed è più comune nei soggetti che lavorano all'aperto. Inoltre, le fonti artificiali di radiazioni UV, come la terapia PUVA e i dispositivi di abbronzatura indoor, sono implicati nella formazione del carcinoma squamocellulare, con

un rischio più elevato per i pazienti che si espongono in età inferiore ai 25 anni. Pertanto, evitare una eccessiva esposizione ai raggi UV fin dall'età infantile costituisce la prima indicazione in termini di prevenzione primaria per questa neoplasia.

I fattori genetici (colore chiaro della pelle, fototipo I e II) rendono la cute più sensibile all'esposizione cronica alle radiazioni UV e quindi promuovono l'effetto dei fattori ambientali che causano la trasformazione delle cellule normali in cellule cancerose (effetto sinergico). Una aumentata incidenza di carcinoma squamocellulare è stata anche riportata in pazienti affetti da genodermatosi (quali l'albinismo muco-cutaneo, lo xeroderma pigmentoso e l'epidermodisplasia verruciforme), che sono associate con fotosensibilità e difetti di riparazione del DNA. Infine i processi infiammatori cronici di lunga durata come quelli presenti in alcune malattie genetiche (come l'epidermolisi bollosa), in ferite croniche, ustioni, cicatrici e ulcere degli arti inferiori possono contribuire allo sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei.

L'immunosoppressione è un altro rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei. Alcuni trattamenti farmacologici possono causare immunosoppressione, come le terapie utilizzate per il trapianto di organi e per le malattie autoimmuni croniche, che sono associate ad un aumentato rischio di carcinoma squamocellulare. Tutti gli agenti immunosoppressori e i farmaci biologici hanno un impatto su questo rischio, anche se in misura diversa. Un tipico esempio di immunosoppressione indotta da terapie farmacologiche è rappresentato dai pazienti che sono stati sottoposti a trapianto d'organo e che hanno un rischio di sviluppare carcinoma squamocellulare cutaneo da 65 a 250 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, a causa dei farmaci immunosoppressivi che devono essere utilizzati per evitare il rigetto dell'organo trapiantato.

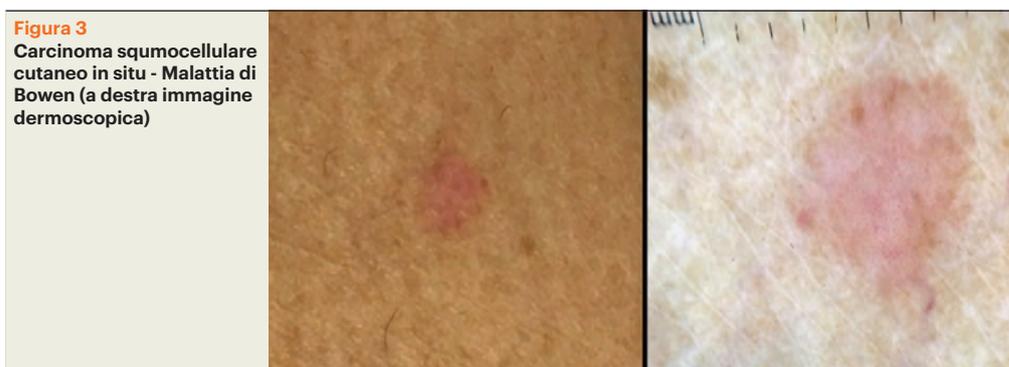
Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione primaria e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione. La protezione dai raggi solari deve essere effettuata considerando le varie modalità che la rendono efficace, di cui l'impiego di creme di protezione solare rappresenta una ma non l'unica modalità, dovendo includere anche l'uso di indumenti, cappelli e occhiali protettivi, così come evitare l'esposizione alla luce solare diretta trascorrendo parte della giornata all'ombra. Secondo le linee guida AIOM, nella popolazione che si espone al sole, l'impiego di filtri solari con fattore di protezione pari almeno a 30 costituisce una delle principali forme di prevenzione primaria.

Lo sviluppo di un carcinoma cutaneo passa attraverso la displasia dei cheratinociti, che può coinvolgere progressivamente l'intero spessore dell'epidermide fino ad infiltrare il derma ed i tessuti sottocutanei. Vi sono però dei casi che possono saltare le fasi intermedie cosicché il tumore, già dalle prime fasi, può diventare invasivo. Tra le forme in situ le più comuni sono la cheratosi attinica (**Figura 2**) e il morbo di Bowen (**Figura 3**); in entrambi i casi si tratta di lesioni piatte, non rilevate né infiltranti. Talvolta, premendo su una di queste lesioni il paziente può riferire dolore e questo è un segnale che la neoformazione potrebbe essere infiltrante: è perciò indicata, in questi casi, una biopsia. Le forme di CSCC invasive, molto spesso, crescono rapidamente ed ulcerano in superficie (**Figura 4**).

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione primaria e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione



Oggi la diagnosi dei carcinomi cutanei è sicuramente più precoce, soprattutto per la diffusione su larga scala della dermoscopia. La presenza, in dermoscopia, di piccoli spot venosi “a forcina” e di aree biancastre prive di organizzazione (compatibili con la presenza di cheratinizzazione) rende più probabile che si tratti di forme ben differenziate, intraepidermiche ma in fase di evoluzione verso il carcinoma invasivo. Man mano che prevale la componente “rossa” (vasi sanguigni organizzati in forma lineare o irregolare) è sempre più probabile che si tratti di forme infiltranti.



Ogni forma sospetta per infiltrazione, comunque, deve essere sottoposta a biopsia e/o escissione chirurgica e, al momento dell’escissione, vanno considerati in modo adeguato tutti i fattori di rischio di recidiva locale o di metastatizzazione a distanza. Il rischio di recidiva dipende anche dalla sede anatomica di malattia, ove entrano in gioco fattori quali la vicinanza con strutture vitali e la rappresentatività della cute rispetto ai tessuti più profondi. In generalizi CSCC del tronco e degli arti (esclusi mani e piedi) sono considerati a basso rischio, quelli della guancia, fronte, collo e cuoio capelluto sono a rischio intermedio mentre quelli della maschera del viso, i genitali, le mani ed i piedi sono considerate aree ad alto rischio.



La diagnosi precoce, che si deve avvalere dell'impiego della dermatoscopia nel corso di una visita dermatologica, unita ad una tempestiva rimozione chirurgica del carcinoma cutaneo a cellule squamose, assicurano la guarigione nella maggioranza dei pazienti.

Trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose localizzato

In tutti i carcinomi della cute l'indicazione primaria è, ove possibile, l'intervento chirurgico con intento curativo, caratterizzato da elevato livello di evidenza e grado di raccomandazione. Le indicazioni assolutamente condivise da tutte le linee guida confermano l'importanza della asportazione chirurgica radicale con margini liberi (Tabella 1). Tuttavia, non sono disponibili studi clinici che individuino quali siano le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, e pertanto non vi sono indicazioni omogenee a tal riguardo. I margini liberi da malattia di asportazione chirurgica devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività in base ai parametri clinico-patologici. Secondo le linee guida americane NCCN, per lesioni ben circoscritte e di diametro inferiore a 2 cm, una asportazione a 4 mm dai margini clinici della lesione determina una rimozione completa della neoplasia in più del 95% dei casi. Per lesioni sempre a basso rischio ma di dimensioni superiori a 2 cm, i margini indicati per garantire l'asportazione istologicamente completa della neoplasia sono di 6 mm. Per CSCC in sedi ad alto rischio (cuoio capelluto, orecchie, palpebre, naso, labbra) o con altre caratteristiche *high-risk* (grado istologico maggiore o uguale a 2, invasione del tessuto sottocutaneo), lesioni con diametro rispettivamente inferiore a 1 cm, da 1 cm fino a 1.9 cm o superiore a 2 cm, dovrebbero richiedere margini liberi rispettivamente di 4 mm, 6 mm e 9 mm. Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano un margine minimo standardizzato di 5 mm per carcinomi a basso rischio, cioè tumori con spessore verticale <6 mm e nessun fattore di rischio, mentre per lesioni ad alto rischio (spessore superiore a 6 mm, scarsa differenziazione cellulare, tumore ricorrente, invasione perineurale, estensione in profondità nello strato sottocutaneo e/o localizzazione su orecchio o labbro) si raccomanda un margine di 10 mm. Nelle linee guida italiane AIOM, viene raccomandata una asportazione con margini di almeno 4 mm per i CSCC a basso rischio e 6 mm per quelli ad alto rischio.

Tabella 1
Margini chirurgici raccomandati da NCCN, EDF-EADO-EORTC e AIOM per la corretta asportazione del CSCC a basso ed alto rischio

| | NCCN | EDF-EADO-EORTC | AIOM |
|---------------|--------|----------------|------|
| Basso rischio | 4-6 mm | 5 mm | 4 mm |
| Alto rischio | 6-9 mm | 10 mm | 6 mm |

Il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose si basa quindi sull'escissione chirurgica completa. La rimozione chirurgica consente l'esame istologico e la conferma della diagnosi clinica nonché la valutazione dei margini chirurgici, con tassi di guarigione del 95%. Ci possono essere delle condizioni in cui altre tecniche alternative alla chirurgia vengono impiegate in pratica clinica quotidiana, per esempio in caso di cheratosi attiniche multiple o aree con numerose lesioni *in situ* (confinato nello strato più superficiale della pelle). In questi casi, dopo valutazione di un medico esperto nel trattamento di neoplasie cutanee, posso essere utilizzate differenti modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica) oppure agenti topici (imiquimod), sebbene tali procedure non diano la possibilità di effettuare l'analisi istologica dei margini.

Il trattamento di prima scelta del carcinoma cutaneo a cellule squamose è rappresentato dall'asportazione chirurgica con margini di almeno 4 o 6 mm a seconda dei fattori di rischio. Trattamenti alternativi possono essere presi in considerazione solo in casi selezionati e valutati da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dei tumori cutanei.

In caso carcinoma cutaneo a cellule squamose recidivante o ad alto rischio per aggressività o localizzazione, può essere presa in considerazione la chirurgia di Mohs (o forme modificate di chirurgia di Mohs), che, tuttavia, non è garantita equamente su tutto il territorio nazionale.

La radioterapia è invece indicata nei casi che non possono giovare di un intervento chirurgico o quando quest'ultimo sia controindicato per cause legate al paziente. Inoltre, il trattamento radiante può essere utile nei casi non radicalmente operati mentre non trova indicazione in caso di radicalità chirurgica, nemmeno nei casi scarsamente differenziati e/o in presenza di infiltrazione perineurale. I principali criteri per non candidare un paziente all'intervento chirurgico con intento radicale sono, oltre all'età ed alla comorbidità del paziente, tutti quei casi in cui la chirurgia porta ad esiti potenzialmente destruenti senza poter garantire la radicalità oncologica, come l'invasione dei tessuti profondi, alcune sedi particolari (es. palpebra, condotto auricolare interno) e la presenza di lesioni multiple senza limiti ben definiti.

La radioterapia, quindi, può essere impiegata nel trattamento di forme inoperabili di carcinoma cutaneo a cellule squamose, di lesioni presenti in sedi critiche del volto per cui la chirurgia avrebbe un forte impatto estetico, oppure in caso di soggetti affetti da molteplici e importanti comorbidità.

Durante il trattamento radioterapico possono comparire effetti collaterali acuti a carico della cute irradiata, che vengono trattati con terapia topica specifica. Talvolta, possono comparire effetti collaterali anche dopo mesi o anni dal termine del trattamento, quali discromia e teleangectasie, o l'epilazione dell'area irradiata, mentre molto raramente possono osservarsi ulcere cutanee. Gli effetti collaterali e la loro intensità sono legati alla sede ed alla dimensione del tumore trattato, oltre che al numero di irradiazioni ed alla dose totale raggiunta.

Infine, la radioterapia adiuvante per il carcinoma cutaneo a cellule squamose operato può essere presa in considerazione in casi ad alto rischio di recidiva.

Trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato.

Esistono alcune caratteristiche cliniche e patologiche (ossia riscontrate all'esame istologico) che definiscono il carcinoma cutaneo a cellule squamose ad alto rischio. La percentuale di recidiva del carcinoma cutaneo a cellule squamose ad alto rischio è di circa il 5-20% a seconda dei fattori di rischio.

I principali fattori di rischio clinici sono:

- Dimensioni e sede del tumore (palpebre, labbra, naso e orecchie sono le sedi a maggior rischio)
- Margini sfumati
- Lesione recidivante dopo un trattamento chirurgico
- Precedente sede di radioterapia
- Immunosoppressione
- Sintomi (dolore, parestesie)

I principali fattori di rischio patologici sono il grado di differenziazione (i tumori scarsamente differenziati sono più aggressivi), lo spessore di invasione, l'istotipo (alcune forme sono più aggressive di altre) e l'eventuale invasione dei nervi o dei vasi.

Secondo le linee guida AIOM, i pazienti con carcinoma cutaneo ad alto rischio devono essere sottoposti ad adeguato follow-up dermatologico ed oncologico. Inoltre, anche i pazienti con sistema immunitario compromesso devono essere sottoposti ad adeguato follow-up dermatologico anche se non hanno ancora sviluppato neoplasie cutanee.

In alcuni casi, il carcinoma cutaneo a cellule squamose può risultare inoperabile e non suscettibile di trattamento radioterapico (carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato), oppure può sviluppare metastasi a distanza. Per carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato si intende una lesione in cui il trattamento chirurgico e radioterapico sono controindicati. Siccome non esistono criteri oggettivi universalmente accettati per la definizione delle forme localmente avanzate, è di fondamentale importanza la valutazione multidisciplinare di tutti i casi più complessi.

La non operabilità della lesione può dipendere da diversi fattori: difficoltà a ottenere una resezione curativa per estensione e localizzazione di malattia, o difficoltà nella fase ricostruttiva; esiti estetici e funzionali inaccettabili (spesso in caso di lesioni a carico del distretto cervico-facciale); lesione recidivante nella stessa sede dopo 2 o più resezioni, la cui rimozione chirurgica sarebbe gravata da un alto rischio di recidiva; condizioni cliniche o comorbidità che impediscano l'opzione chirurgica.

La radioterapia è generalmente controindicata quando è già effettuata sulla stessa sede o se il campo di trattamento risulta troppo vasto.

Per poter garantire una scelta ponderata da diversi punti di vista, la definizione di carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato deve essere posta nel contesto di un gruppo multidisciplinare. Tale gruppo è utile comprenda le figure chirurgiche (dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo specialista nel distretto interessato dalla malattia, quale chirurgo maxillo facciale, chirurgo muscolo-scheletrico), il radioterapista e l'oncologo medico. La chemioterapia e le terapie a bersaglio molecolare possono ottenere la regressione tumorale in una significativa percentuale di pazienti, sebbene tali risposte siano spesso di breve durata. Studi clinici con immunoterapia hanno dimostrato l'efficacia e la buona tollerabilità degli anticorpi anti-PD-1 per il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose

localmente avanzato e metastatico. Attualmente, è disponibile in Italia il farmaco anti-PD-1 cemiplimab.

In pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato o metastatico, l'immunoterapia con anticorpi anti-PD-1 rappresenta il trattamento di prima scelta.

Nella gestione del paziente in terapia medica per carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato è fondamentale una collaborazione tra diverse figure mediche, sia per le scelte decisionali terapeutiche, sia per la valutazione e il trattamento degli effetti collaterali.

Bibliografia

- AIRTUM Numeri del Cancro in Italia 2018
- Amin MB, et al. (Eds.). AJCC Cancer Staging Manual (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017
- Conen KL, et al. Cetuximab in metastatic squamous cell cancer of the skin: a Swiss case series. *Dermatology* 2014; 229: 97–101
- Cranmer LD, et al. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2010; 15: 1320–1328
- Dereure O, et al. Efficacy and tolerance of cetuximab alone or combined with chemotherapy in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An open study of 14 patients. *Dermatology* 2016; 232: 721–730
- EDF-EADO-EORTC Guidelines
- Elder DE, et al. (Eds.). WHO Classification of Skin Tumours (4th edition). IARC: Lyon 2018
- Karia PS, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 957–966
- Linee guida AIOM 2018. Tumori cutanei non melanoma
- Linee guida SIDEMAST 2018. Carcinoma squamocellulare cutaneo
- Maubec E, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3419–3426.
- Muzic JG, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 890–898
- NCCN Guidelines. Non-Melanoma Skin Cancers. V2.2019
- Picard A, et al. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 291–298
- Pickering CR, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6582–6592
- Que SKT, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 249–261
- Schmults CD (Ed.). High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.

La terapia Medica dei tumori cutanei: prospettive aperte dall'immunoterapia

Claudia Trojaniello,
Maria Grazia Vitale,
Luigi Scarpato,
Paolo A. Ascierto

Come ricordato i principali fattori clinici prognostici sono: sede del tumore (i carcinomi squamosi delle labbra e dei padiglioni auricolari sono maggiormente aggressivi), dimensioni (> 2 cm), immunosoppressione (farmacologica o virale), precedente radioterapia e la presenza di margini sfumati del tumore. Nella **Tabella 1** è presentata la attuale classificazione TNM (AJCC VIII ed).

La pianificazione del trattamento richiede il coinvolgimento di una equipe multidisciplinare di medici oncologi, radioterapisti e chirurghi che si riuniscono in quello che viene definito "tumor board". La strategia di trattamento dipende dallo stadio del carcinoma squamoso, dalle sue caratteristiche e dai rischi per il paziente, tenendo sempre in considerazione che ogni trattamento presenta benefici attesi, potenziali rischi e controindicazioni.

Recentemente è stato dimostrato che la progressione clinica del CSCC, in forma avanzata, deriva solo in parte dall'aggressività intrinseca del tumore (35%) e che è fondamentale la sua gestione iniziale, da cui dipende gran parte della prognosi. Da uno studio effettuato si è osservato che in più della metà dei pazienti (63%) vi è un ritardo superiore ai 3 mesi tra la prima osservazione della lesione e la biopsia, che in circa il 60% il referto istologico è incompleto, che il 38% ha effettuato un trattamento incompleto o addirittura alcun trattamento e che solo il 35% ha completato tutte le procedure di gestione del CSCC. La maggiore parte delle recidive insorgono nei primi 2 anni dalla diagnosi, ma circa il 30-50% dei pazienti sviluppa un secondo tumore entro i successivi 5 anni, fondamentale pertanto è un follow-up prolungato.

Trattamento della malattia localizzata

Il trattamento della malattia locale, ovvero quella che è ancora confinata nella sede primaria e non si è diffusa ai tessuti circostanti o ad altre parti del corpo, ha come obiettivo principale la rimozione completa del tumore (senza lasciare in sede cellule neoplastiche) e la conservazione della funzione e della cosmesi della regione interessata e si avvale pertanto di procedure chirurgiche, le quali permettono un elevato controllo locoregionale con tassi di guarigione di circa il 95%. La chirurgia è la tecnica di elezione anche nel caso di metastasi in transit o satelliti, qualora il numero, la dimensione e la posizione ne consentano una radicalizzazione completa. In alternativa al trattamento chirurgico, la radioterapia rappresenta una valida alternativa, in particolare nei casi in cui la lesione primaria non sia suscettibile di un trattamento chirurgico radicale o in quelli in cui gli esiti chirurgici potrebbero determinare danni cosmetici o funzionali, ottenendo un tasso di controllo della malattia che va dal 56% al 97%. La radioterapia è un'arma utilizzata anche dopo l'intervento chirurgico, qualora non si è potuta ottenere una resezione completa del tumore o per minimizzare il rischio di recidiva (in determinati casi), oppure in seguito ad un intervento di dissezione linfonodale.

Altro trattamento locale indicato nelle lesioni localmente avanzate è l'elettrochemioterapia che consente ottimi tassi di risposta nei tumori primari di piccole dimensioni e non precedentemente trattati, permettendo una conservazione della funzionalità anatomica ed estetica.

Ad oggi non vi è un consenso sull'uso della terapia antineoplastica adiuvante nei pazienti con malattia in fase localizzata. Tuttavia sono in corso studi clinici atti a valutare il ruolo dell'immunoterapia adiuvante nei carcinomi squamosi ad alto rischio di recidiva. In questi casi, l'obiettivo del trattamento sarebbe quello di ridurre il rischio di recidiva.

Tabella 1
Classificazione TNM
dei tumori cutanei
(AJCC VIII ed)

| Stadiazione tumorale | | Stadiazione linfonodale | |
|----------------------|---|-------------------------|--|
| TX | Tumore non definibile | NX | Non valutabile la presenza di linfonodi locoregionali |
| T0 | Non evidenza di tumore primitivo | N0 | Non evidenza di linfonodi locoregionali |
| Tis | Carcinoma in situ | N1 | Metastasi in un singolo linfonodo regionale omolaterale, fino a 3 cm, senza estensione extra nodale |
| T1 | Tumore non superiore a 2 cm | N2 | N2a Metastasi in un singolo linfonodo regionale omolaterale, fino a 3 cm, con estensione extranodale o in un singolo linfonodo regionale omolaterale compreso fra 3 cm e 6 cm senza estensione extranodale (ENE) N2b Metastasi in multipli linfonodi omolaterali, di cui nessuno superiore a 6 cm, senza estensione extranodale N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali di cui nessuno superiore a 6 cm, senza estensione extranodale |
| T2 | Tumore compreso tra 2 cm e 4 cm | N3 | N3a Metastasi in un linfonodo in qualsiasi sede di diametro superiore a 6 cm, senza estensione extranodale N3b Metastasi in un linfonodo in qualsiasi sede di diametro superiore a 3 cm, con estensione extranodale oppure in multipli linfonodi omolaterali, controlaterali o bilaterali, con estensione extranodale |
| T3 | Tumore superiore a 4 cm o presenza di: invasione ossea minore o invasione perineurale (PNI) o invasione profonda (grasso sottocutaneo o superiore a 6 mm di profondità) | Metastasi | |
| T4a | Tumore con invasione corticale ossea maggiore o con invasione Midollare | M0 | Assenza di metastasi a distanza |
| T4b | Tumore con invasione dello scheletro assiale, compresi i forami | M1 | Presenza di metastasi a distanza |

Inoltre anche se la maggioranza dei CSCC può avvalersi dei trattamenti chirurgici e/o radio-terapici, il 5-25% dei pazienti sviluppa tumori avanzati per recidiva o progressione.

Tattamento della malattia localmente avanzata o metastatica

Dopo la chirurgia è stimato che circa il 5-7% dei pazienti radicalmente operati possa sviluppare recidive o metastasi, circa il 75% delle recidive insorgono entro i primi due anni e il 95% entro cinque anni dalla diagnosi iniziale. In questi casi, il re-trattamento chirurgico della recidiva può trovare indicazione ma solo con obiettivo di radicalità.

Il trattamento antineoplastico è invece indicato in alcuni casi di carcinoma squamoso localmente avanzato [Figura 1] (quando la lesione non può essere asportata chirurgicamente o quando la resezione è incompleta perché non è stato possibile rimuovere una parte del tumore o quando non vi è indicazione ad un trattamento radioterapico, la sua definizione dipende pertanto sia dal TNM che dalla sede di malattia) e negli stadi metastatici, ovvero quando il tumore si è diffuso dalla sede originaria ad altre parti del corpo.

Figura 1
Esempi di CSCC
localmente avanzati



I motivi per cui un tumore potrebbe non essere completamente asportato chirurgicamente sono vari, tra questi la dimensione, la sede o la presenza di comorbidità che potrebbero aumentare i rischi associati alla chirurgia, risultano i più vincolanti.

Fino al 2018, per questi pazienti non esisteva un approccio terapeutico in grado di modificare il decorso della malattia e le strategie disponibili avevano un intento puramente palliativo, con l'obiettivo principale di tenere sotto controllo il tumore e migliorare la qualità di vita del paziente, diminuendo i sintomi, ma senza impattare sulla sopravvivenza. Si sti-

mava inoltre che circa il 60% dei CSCC avanzati non riceveva alcun trattamento a causa dell'assenza di linee guida condivise sull'argomento. I trattamenti sistemici includono la chemioterapia, la terapia a bersaglio molecolare e, da giugno 2020, l'immunoterapia. I chemioterapici fino ad ora utilizzati hanno permesso, quando somministrati in monoterapia, un controllo di malattia del 60%, mentre quando somministrati in combinazione, hanno permesso di raggiungere una remissione fino all'80%. Tra i farmaci chemioterapici più utilizzati abbiamo i derivati del platino (cisplatino e carboplatino), il 5 fluorouracile, la bleomicina, il metotrexate, l'adriamicina, i taxani, la gentamicina e l'ifosfamide.

La terapia a bersaglio molecolare si avvale invece di farmaci che inibiscono il recettore del fattore di crescita epidermale (EGFR), la cui aumentata espressione in alcuni tumori, è responsabile della proliferazione e della crescita tumorale. In particolare, nel CSCC è stata osservata una attivazione del recettore EGFR ed una sua sovra-espressione è stata associata ad un risultato prognostico negativo.

Questi approcci, tuttavia, non rappresentano uno standard di cura e, pur permettendo un controllo iniziale della malattia, danno risposte di breve durata, in genere seguiti da una rapida recidiva senza quindi significativi incrementi della sopravvivenza.

La novità più importante che c'è stata negli ultimi anni e che finalmente è approdata anche in Italia, dopo approvazione da parte dell'AIFA a maggio 2020, è stata offerta dall'immunoncologia (ramo dell'oncologia che attiva e stimola il sistema immunitario a riconoscere e attaccare le cellule tumorali), una vera e propria svolta in termini terapeutici che ha dimostrato significativi miglioramenti del tasso di risposta e soprattutto nella durata della risposta nel tempo. Le terapie immunostimolanti già da alcuni anni hanno dimostrato una importante efficacia in alcuni tumori della pelle, in particolare i farmaci che agiscono bloccando il recettore PD-1 (*programmed death 1*, proteina di morte cellulare programmata, di tipo 1) i quali, consentendo l'attivazione dei linfociti T, permettono la distruzione delle cellule tumorali. L'approccio immunoterapico sembra l'unico in grado di poter cambiare il corso della malattia, essendo un trattamento attivo e ben tollerato anche in pazienti anziani o che presentano multiple comorbidità. Nel corso degli anni, abbiamo imparato che la pelle è molto vulnerabile ai danni provocati dal sole e che l'esposizione solare induce molti danni al DNA inducendo talvolta una trasformazione maligna. Questo è il motivo per cui molto spesso i tumori della pelle mostrano un elevato carico mutazionale del tumore, che equivale a un elevato numero di rotture della catena DNA. Gli inibitori di queste proteine (i cosiddetti Checkpoint Inhibitors) hanno dimostrato una particolare efficacia proprio nei tumori che presentano un alto tasso di mutazione, ed il CSCC è il tumore con il più alto tasso di mutazione di qualsiasi altro tipo di tumore. Tutto ciò ha aperto la strada alla sperimentazione di questi farmaci, e quindi dell'immunoterapia, nei pazienti con CSCC avanzato.

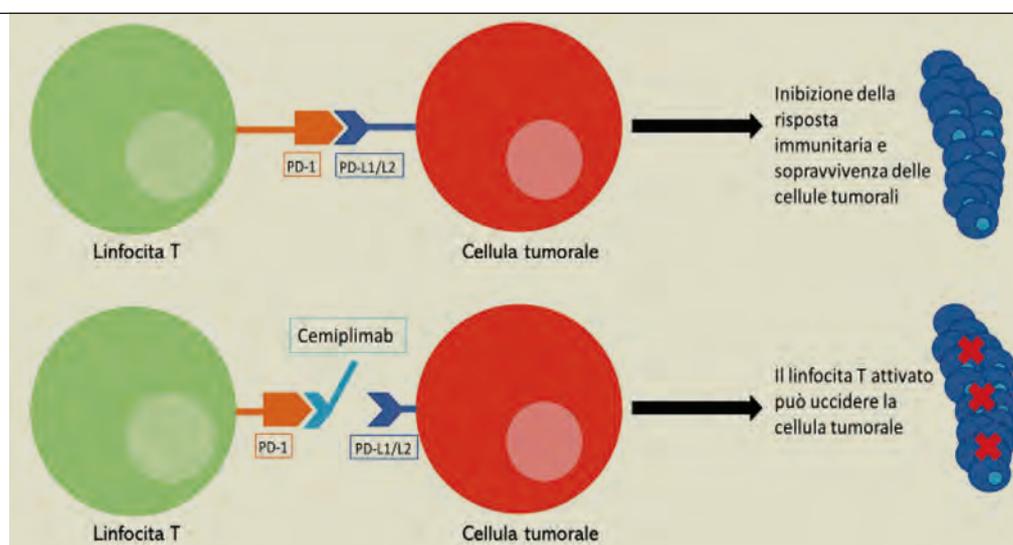
I farmaci immunoterapici anti-PD1 sono anticorpi monoclonali della famiglia delle immunoglobuline (IgG4) umana diretti contro la proteina PD1.

Il farmaco sperimentato e che ha dato ottimi risultati nel CSCC localmente avanzato o metastatico, è il cemiplimab. Cemiplimab, legandosi al recettore PD-1 espresso sui linfociti, ne blocca l'interazione con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 (espressi sulle cellule tumorali). Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività dei linfociti T coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie. Gli anti PD-1, come appunto il cemiplimab, potenziano le risposte anti tumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. Normalmente infatti, quando il recettore PD-1 espresso sui linfociti T lega il ligando PD-L1 presente sulle cellule neoplastiche, blocca l'attività dei linfociti T e di conseguenza la risposta

Il farmaco sperimentato e che ha dato ottimi risultati nel CSCC localmente avanzato o metastatico, è il cemiplimab

immunitaria. In tal modo le cellule tumorali eludono la sorveglianza immunitaria portando alla crescita del tumore. L'elevata espressione del recettore PDL-1 sulla superficie delle cellule del carcinoma squamoso attiva PD-1, determinando una soppressione dell'attività citotossica dei linfociti T [Figura 2].

Figura 2
Meccanismo d'azione
del Cemiplimab



Il cemiplimab è stato approvato dall'FDA il 18 Settembre 2018, il 26 aprile 2019 dal Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e infine il 18 maggio 2020 dall'AIFA (agenzia italiana del farmaco) i quali hanno espresso parere favorevole per l'autorizzazione alla sua immissione in commercio per il trattamento del carcinoma squamoso cutaneo metastatico o localmente avanzato non candidato a chirurgia o radioterapia curative.

Si tratta del primo e unico trattamento immunoterapico approvato in Europa e dalla FDA negli Stati Uniti per il trattamento specifico del CSCC avanzato.

Il cemiplimab è attualmente somministrato al dosaggio di 350 mg per infusione intravenosa per 30 minuti ogni 3 settimane fino a progressione o eventuale tossicità inaccettabile.

La recente approvazione di cemiplimab si basa su uno studio di fase 2 (EMPOWER-CSCC-1) e da due coorti di espansione di CSCC avanzati di uno studio di fase 1 multicentrico. Entrambi gli studi hanno coinvolto pazienti con CSCC localmente avanzato (che non erano candidati per chirurgia o radioterapia) e CSCC metastatico. I risultati degli studi hanno dimostrato un tasso di controllo della malattia del 70%, risposte durevoli e che si presentavano al primo *assessment* radiologico (poco meno di 2 mesi) [Figura 3, 4]. Il farmaco, inoltre, in linea con gli altri trattamenti immunoterapici, ha mostrato un profilo di sicurezza elevato, che in meno del 7% dei casi ha portato alla sospensione del trattamento.

Di fondamentale importanza di questo trattamento è la sua alta tollerabilità. Infatti, il CSCC colpisce prevalentemente persone anziane, che, presentando multiple comorbidità, spesso, non possono beneficiare di alcun trattamento sistemico, poiché non idonei a ricevere terapie abbastanza tossiche, come ad esempio il platino.

Le reazioni avverse più comuni, con una frequenza almeno del 10% sono l'affaticamento,

il rash, il prurito, la diarrea, la stipsi, la nausea e la diminuzione dell'appetito. Si possono sviluppare inoltre alcune tossicità che necessitano della sospensione momentanea e a volte anche definitiva del trattamento. In particolare quelle che necessitano di una maggiore osservazione clinica, strumentale e laboratoristica sono le polmoniti, le epatiti, le endocrinopatie e le coliti. L'identificazione precoce delle reazioni avverse e il loro trattamento tempestivo sono fondamentali nell'uso appropriato degli anti PD-1 e considerando che una reazione avversa può verificarsi sia durante che dopo la sospensione della terapia, è opportuno monitorare il paziente per almeno 6 mesi dall'ultima dose di terapia. Nella gestione degli effetti collaterali, si ricorre all'immunosoppressione con corticosteroidi, che è importante ricordare vanno ridotti gradualmente per almeno 1 mese, dopo il miglioramento della sintomatologia. Infatti una rapida riduzione della dose di corticosteroidi può portare ad un peggioramento o al ripresentarsi della reazione avversa. In generale, in caso di eventi avversi grado 1, la malattia può essere trattata con la sola terapia sintomatica (antistaminici per il prurito, loperamide per la diarrea, etc...). In caso di persistenza del grado 1 o peggioramento al grado 2, è indicato iniziare un trattamento con corticosteroidi, in generale si utilizza prednisolone al dosaggio di 0.5-2mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni per via orale. Se non c'è nessun miglioramento nel giro di pochi giorni, si passa ad un trattamento con steroidi a dosaggio elevato, come il metilprednisolone 2-4mg/Kg/die in 2 somministrazione per via endovenosa o intramuscolare. Se non si osserva alcun miglioramento entro 5-7 giorni, deve essere aggiunta una terapia immunosoppressiva non corticosteroidea [Tabella 2]. In questi casi si può somministrare un trattamento immunomodulante aggiuntivo come infliximab, ciclofosfamide, mofetil micofenolato o tacrolimus. Inoltre, al fine di prevenire lo sviluppo di infezioni opportunistiche, nei pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva, deve essere impiegata la profilassi antibiotica.

Tabella 2
Farmaci utilizzati
nella gestione
degli effetti collaterali
immuno-mediati

| Severità | Trattamento | Gestione terapia |
|------------------|---|--|
| Lieve - 1 | Terapia sintomatica (es. antistaminici per il prurito, loperamide per la diarrea, etc...) | Proseguire la terapia |
| Moderato - 2 | Terapia corticosteroidea topica o sistemica (0.5-1mg/Kg/giorno) | Sospensione temporanea della terapia fino a risoluzione dei sintomi e/o normalizzazione dei parametri di laboratorio |
| Severo - 3 | Terapia corticosteroidea sistemica orale o endovena o intramuscolo (1-2mg/Kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/Kg/giorno) | Sospensione temporanea della terapia, da riprendere solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio |
| Molto severo - 4 | Terapia corticosteroidea sistemica endovena con metilprednisolone (1-2mg/kg/giorno per 3 giorni, poi 1 mg/Kg/giorno) | Sospensione definitiva della terapia |

Figura 3
Esempi di CSCC in
risposta parziale durante
il trattamento
con cemiplimab

CSCC localmente avanzato

Anamnesi

- Donna 72 anni
- Ipertensione e ipotiroidismo
(in terapia con eutirox)
- 2014 diagnosi di CSCC della gamba sn
- 2 precedenti trattamenti chirurgici
- 1 precedente radioterapia

Outcome

Risposta parziale ottenuta già dopo 2 mesi
di terapia con cemiplimab

Screening



Dopo 2 mesi



Dopo 8 mesi



Figura 4
Esempi di CSCC in
risposta parziale durante
il trattamento
con cemiplimab

CSCC localmente avanzato

Anamnesi

- Uomo 75 anni
- Sostituzione valvola cardiaca
(in terapia con cardioaspirina
e congescor)
- 2017 diagnosi di CSCC del padiglione
auricolare dx
- 1 precedente trattamento chirurgico
- 1 precedente radioterapia
- 1 precedente elettrochemioterapia

Outcome

Risposta parziale ottenuta già dopo 3 mesi
di terapia con cemiplimab

Screening



Dopo 3 mesi



Dopo 9 mesi



Bibliografia

- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM et al. Cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(4): 318–328
- Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol* 2011;9(19):80.
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344 (13): 975–983
- Glass A. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262:2097–100
- Gray DT, Su D, Clay RP, Harmsen S, Roenigk RK. Trends in population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997;133:735–40
- Veness MJ. Time to rethink TNM staging in cutaneous SCC. *Lancet Oncol* 2008;9:702–3
- American Joint Committee on Cancer, 2010
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7 ed. New York, Dordrecht: Heidelberg, London, Springer; 2009
- Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:406–11
- Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Planschke CC, Groselj A, Langdon C, Grau JJ, McCaul JA, Heuveling D, Cemazar M, Strojjan P, de Bree R, Leemans CR, Wessel I, Gehl J, Benazzo M. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:41-52
- Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990;66:1692–6
- Maubec E, Duvillard P, Velasco V, et al. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res* 2005;25:1205–10
- M.R. Migden, D. Rischin, C.D. Schmults et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-351

L'importanza della prevenzione e gli aspetti occupazionali del CSCC

**Ignazio Stanganelli,
Davide Melandri*,
Sergio Iavicoli****

Skin Cancer Unit IRCCS
IRST Istituto Scientifico
Romagnolo per lo Studio
e la Cura dei Tumori e
Clinica Dermatologica,
Università degli Studi
di Parma

*Centro Grandi
Ustionati/Chirurgia
Plastica e Dermatologia
Cesena e Forlì
(Ausl Romagna)

**INAIL Dipartimento di
Medicina Epidemiologia
e Igiene del lavoro
e ambientale

Nell'ambito del carcinoma spinocellulare (CS), la conoscenza della storia naturale, l'identificazione dei fattori di rischio costituzionali e ambientali (Tabella sinottica), le potenziali co-morbilità cutanee e sistemiche e l'attività lavorativa outdoor nei pazienti affetti da questo tumore rappresentano un substrato fondamentale per sviluppare una strategia funzionale di prevenzione e di monitoraggio dei sottogruppi di popolazione a maggiore rischio. Mentre nei paesi con una popolazione di pelle scura il CS è causato da una serie di fattori caratterizzati prevalentemente da processi infiammatori persistenti tra cui le ustioni, le ulcere e l'infezione cronica, nella popolazione caucasica di pelle bianca la maggioranza dei CS è associata al danno cutaneo attinico che rappresenta il target centrale delle misure di prevenzione del presente lavoro.

La prima parte del capitolo si focalizza sui principali fattori di rischio che, singolarmente o interagendo tra loro, hanno un ruolo nella patogenesi del CS, la seconda parte si concentra sulle attività lavorative outdoor a maggior rischio di CS mentre la terza parte è finalizzata alle strategie di prevenzione primaria per l'adozione di programmi di politica socio-sanitaria e di comportamenti virtuosi rivolti alla popolazione e in particolare ai lavoratori outdoor per ridurre lo sviluppo della malattia.

Principali fattori di rischio

Fototipo

I soggetti a maggiore rischio di CS hanno carnagione chiara con un fenotipo sensibile al sole (colore degli occhi, della pelle e dei capelli chiari) correlato ad un fototipo 1 o 2 con una pelle soggetta a scottature solare soprattutto in aree geografiche con elevati livelli di radiazioni UV (**Tabella 1**).

L'incidenza di CS è più elevata tra gli uomini rispetto alle donne e aumenta notevolmente con l'aumentare dell'età > 60-70 anni. Il CS si localizza prevalentemente sulle aree fotoesposte, in particolare su viso, orecchie, collo e cuoio capelluto seguiti dal tronco, dagli arti superiori e inferiori.

Tabella 1
Classificazione
dei fototipi

Materiale dal Progetto
"Il Sole per Amico"
promosso
dall'Intergruppo
Melanoma Italiano
in collaborazione
con il MIUR



Fototipo 1

capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione chiara con lentiggini, estremamente sensibile al sole, si scotta sempre, non si abbronzia mai.



Fototipo 2

capelli biondi o castano chiaro, occhi chiari, carnagione chiara, spesso presenza di lentiggini, sensibile al sole, cioè si scotta con facilità e si abbronzia con difficoltà.



Fototipo 3

capelli castani, occhi marroni o chiari, carnagione moderatamente scura, può scottarsi, ma si abbronzia.



Fototipo 4

capelli castano scuro o neri, occhi scuri, carnagione olivastro, si scotta di rado, si abbronzia con facilità.



Fototipo 5

capelli neri, occhi scuri, carnagione bruno olivastro, si abbronzia intensamente.



Fototipo 6

capelli neri, occhi neri, carnagione nera, non si scotta mai, soggetto di razza nera.

Genodermatosi

Sono state identificate numerose mutazioni genetiche associate a CS in rari disturbi ereditari come lo xeroderma pigmentoso, la sindrome di Ferguson-Smith, l'albinismo oculocutaneo, l'epidermodisplasia verruciforme e l'epidermolisi bollosa distrofica. Queste mutazioni si riferiscono a difetti nelle vie di riparazione del DNA, di pigmentazione o di vie di differenziazione principali e sono associate a fenotipi distinti. I soggetti affetti da queste sindromi hanno anche un aumentato rischio di altre neoplasie.

Radiazione Ultravioletta (RUV)

La radiazione solare è il principale fattore di rischio ambientale per lo sviluppo dei tumori maligni della pelle (melanoma e carcinomi). Nel 2009, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha classificato l'intero spettro dei raggi ultravioletti (UV) della radiazione solare e i dispositivi con UV artificiali (lampade e solarium abbronzanti) come agenti cancerogeni di gruppo 1 per gli esseri umani, indicando che le evidenze scientifiche sono sufficienti per dichiarare cancerogena l'esposizione a tutto lo spettro ultravioletto.

La radiazione solare, che raggiunge la superficie terrestre sotto forma di energia elettromagnetica, è quella porzione dello spettro elettromagnetico di lunghezza d'onda compresa tra 100 e 400 nanometri (nm) e si pone tra la luce visibile e i raggi X. Gli UV si distinguono in tre bande contigue di differenti lunghezze d'onda, denominate convenzionalmente UVA (400-315 nm), UVB (315- 280 nm) e UVC (280-100). Le radiazioni UV rappresentano circa il 9% della radiazione solare all'apice dell'atmosfera, ma nell'attraversarla vengono variamente e fortemente attenuate: le radiazioni che raggiungono il suolo sono costituite nell'1% da UVB e nel 6-7% da UVA, mentre la radiazione UVC, la più dannosa per la vita a causa dell'alto contenuto energetico, viene completamente assorbita dall'ozono e dall'ossigeno degli strati più alti dell'atmosfera con insignificante attività biologica al suolo. Le radiazioni UV sono responsabili di effetti benefici e nocivi per l'uomo (Tabella 2).

Tabella 2
Effetti benefici e nocivi
delle radiazioni
ultraviolette

| Effetti benefici da UVR | Effetti nocivi da UVR |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Miglioramento di malattie della pelle come psoriasi, vitiligine, dermatite atopica, etc. - Attivazione della sintesi di vitamina D, indispensabile per l'assorbimento del calcio e la sua deposizione nelle ossa - Attività antimicrobica sulla superficie della cute - Accelerazione della guarigione di ferite e cicatrici - Miglioramento dell'attività cardiocircolatoria - Miglioramento dell'umore | <p>Effetti immediati</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eritema cutaneo - Prurito - Bruciore <p>Effetti tardivi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fotoinvecchiamento - Fotodermatosi - Fotocarcinogenesi - Riduzione dell'attività del sistema immunitario - Danni degenerativi agli occhi (cataratta) |

Esiste una forte correlazione tra pattern di esposizione solare continua e persistente (lavoratori outdoor), dose cumulativa solare (ovvero la quantità di sole acquisita nel corso della vita), fototipo chiaro e rischio di CS. Inoltre, la biologia molecolare supporta la carcinogenesi RUV correlata, comprese le mutazioni specifiche da UVB nel gene oncosoppressore p53 presente nel campo di cancerizzazione, nelle cheratosi attiniche e nel CS. Anche l'esposizione a RUV artificiali da apparecchi di abbronzatura indoor è significativamente associata allo sviluppo di CS con un rischio maggiore nei soggetti che si sono esposti prima dei 25 anni. Anche i soggetti affetti da psoriasi e trattati con UVA e psoraleni come agenti fotosensibilizzanti presentano un aumento d'incidenza del CS.

Effetti da fotoesposizione cronica

L'Organizzazione Mondiale alla Sanità riconosce il melanoma, i carcinomi cutanei e le cheratosi attiniche tra i principali effetti avversi della pelle correlati all'esposizione alle radiazioni solari a lungo termine.

Il CS si presenta più comunemente su cute cronicamente fotodanneggiata, il cosiddetto campo di cancerizzazione, dove i cheratinociti presentano mutazioni genetiche specifiche indotte dalla radiazione ultravioletta. Clinicamente la presenza delle cheratosi attiniche (i.e. cheratosi solari) in queste aree fotodanneggiate rappresenta uno dei più forti fattori predittivi per lo sviluppo del CS (**Figura 1**). Le cheratosi attiniche sono correlate alla displasia (alterazione cellulare) dei cheratinociti causata dall'esposizione cumulativa al sole e quindi si verificano principalmente proprio sulle sedi fotoesposte, in particolare testa/collo e dorso degli arti superiori. In letteratura il tasso progressione stimato da cheratosi attinica a CS è compreso tra 0,025% e 20% per lesione/anno ma questo range è troppo ampio per essere significativo.

Figura 1

Cuoio capelluto glabro: dalla cute sana al danno attinico cronico sino alla fotocarcinogenesi



Cute sana



Cute con danno da fotoesposizione cronica e cheratosi attiniche



Cute con danno da fotoesposizione cronica associato a cheratosi attiniche e carcinoma spinocellulare

Immunosoppressione

L'immunosoppressione è un altro importante fattore di rischio per CS in particolare per i pazienti sottoposti a trapianto d'organo. Anche i pazienti con diagnosi di HIV / AIDS, linfoma non Hodgkin e leucemia linfocitica cronica sembrano avere un aumento dei tassi di CS. L'incidenza di CS è 65–250 volte più elevata tra i destinatari di trapianti di organi rispetto alla popolazione generale.

Il rischio di CS può anche essere aumentato nei pazienti trattati con terapia immunomodulante per l'artrite reumatoide e la malattia infiammatoria intestinale. Anche l'uso di glucocorticoidi, un gruppo di farmaci con proprietà immunosoppressive e ampiamente utilizzati per il trattamento di malattie infiammatorie acute e croniche, aumenta il rischio di CS di circa due volte.

Agenti chimici esogeni

Tra i fattori di rischio ambientali meno comuni ma consolidati riscontriamo le esposizioni chimiche a pesticidi principalmente erbicidi, arsenico ed in particolare idrocarburi policiclici aromatici (IPA) presenti in oli, lubrificanti industriali, catrame di carbone. Il dato più rilevante è correlato proprio ai sottoprodotti industriali di composti IPA che includono benzopirene e benzantracene e loro derivati presenti nell'aria e nelle acque sotterranee delle

Tabella 3 Sinottica
Fattori di rischio
del carcinoma
spinozellulare

Modificata da Green AC,
Olsen CM. Cutaneous
squamous cell
carcinoma: an
epidemiological review.
Br J Dermatol. 2017
Aug;177(2):373-381.

| Fattore di rischio / esposizione | Direzione associazione | Entità effetto | Forza evidenza |
|---|------------------------|----------------|--|
| Esposizione alle radiazioni ultraviolette | ↑ | ++ | Forte |
| Cute fotosensibile (comprese le sindromi ereditarie) | ↑ | ++ | Forte |
| Immunosoppressione | ↑ | + | Forte |
| Uso di glucocorticoidi | ↑ | + | Forte |
| Esposizioni chimiche (pesticidi, erbicidi, IPA) | ↑ | + | Forte |
| Arsenico | ↑ | + | Forte |
| Fumo di sigaretta | ↑ | + | Probabile |
| Esposizione alle radiazioni ionizzanti | ↑ | + | Probabile |
| HPV – Papillomavirus umano | – | NA | Debole sulla forma di CS cutaneo |
| Indice di massa corporea elevato | – | NA | Debole |
| Attività fisica | – | NA | Debole |
| Fattori dietetici | – | NA | Debole |
| Uso contraccettivo orale corrente | – | NA | Debole |
| Uso dell'ormone post- menopausale | – | NA | Debole |

regioni industrializzate, nonché nel fumo di sigaretta e nelle carni alla brace. Prove di laboratorio suggeriscono fortemente che l'assorbimento sistemico e transcutaneo può portare a livelli di IPA nella pelle che in sinergia con i raggi UV provocano mutagenesi diretta e / o aumentano il danno cellulare indiretto e la genotossicità. Sebbene l'evidenza clinica degli effetti più completi della IPA esogena nell'esacerbazione del rischio di carcinoma cutaneo non sia stata pienamente dimostrata, sono numerosi gli studi sugli animali che dimostrano la sinergica cancerogenesi dell'esposizione ai raggi UV e degli IPA mutageni. In particolare la simulazione del fumo ha provocato sinergicamente cancerogenesi della pelle umana indotta dai raggi UV nei topi xeno-trapiantati. Una osservazione pratica è che il fumo di sigaretta contiene sessanta agenti cancerogeni noti, dieci dei quali sono idrocarburi poliaromatici. Secondo la più ampia meta-analisi fino ad oggi, il fumo di sigaretta è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo del CS.

Lavoratori outdoor e fotocancerogenesi cutanea occupazionale

Esposizione solare occupazionale

Una robusta meta-analisi indica chiaramente che l'esposizione solare occupazionale rappresenta un sostanziale e importante fattore di rischio per il carcinoma spinocellulare.

Secondo l'Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro, un lavoro è definito all'aperto se l'esposizione a radiazioni ultraviolette risulta per almeno il 75% dell'orario di lavoro. È incluso un elenco non esaustivo di attività: pescatori, agricoltori, selvicoltori e orticoltori, lavoratori agricoli, operai di giardini e parchi commerciali, postini, corrieri, addetti alle consegne di giornali, istruttori di educazione fisica, istruttori, allenatori e addetti all'infanzia.

Nell'ambito di una attività lavorativa all'aperto, fattori ambientali e individuali influenzano l'esposizione solare acuta e cronica. L'ambiente di lavoro può comportare la presenza di superfici riflettenti, come l'acqua per i lavoratori marittimi o il vetro e il metallo per i lavoratori edili. Inoltre, l'imprenditore può richiedere ai lavoratori di svolgere le proprie attività durante le ore centrali della giornata e/o nelle stagioni più calde, come di solito accade sia nel settore delle costruzioni che in quello agricolo. Inoltre, la postura al lavoro è rilevante nel determinare le aree del corpo con le esposizioni più elevate, come in agricoltura e edilizia, in cui diversi compiti lavorativi, come la raccolta di frutta dagli alberi o dal terreno o l'attività di un muratore rispetto all'attività di un piastrellista può indurre rispettivamente un'alta esposizione del viso e del torace o della schiena e della nuca. Infine l'uso della protezione individuale, compresi vestiti, cuffie, occhiali da sole e crema solare adeguati, ha un ruolo rilevante nel determinare l'esposizione degli occhi e della pelle dei lavoratori. Senza contare che il lavoro all'aperto è particolarmente rilevante nell'influenzare l'esposizione cumulativa, con possibili danni fotochimici che si accumulano nella pelle e negli occhi dei lavoratori per molti anni.

Si stima che circa 15 milioni di lavoratori in Europa siano esposti ai raggi solari UV; la stragrande maggioranza (90%) è generalmente di sesso maschile. Il progetto Europeo Epi-derm ha rilevato che il rischio maggiore di tutti i tipi di tumore della pelle era significativamente aumentato per i lavoratori con ≥ 5 anni di lavoro outdoor.

Il limite di esposizione solare occupazionale è attualmente pari a 30 J/m² ovvero data la

giornata lavorativa standard di 8 ore, 30 J/m² è la quantità massima di energia radiante che un lavoratore può ricevere in queste 8 ore, come indicato dalla Commissione Internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP) e adottato dalla Direttiva europea 2006/25/CE sulle radiazioni ottiche artificiali. Tuttavia gli studi sulla misurazione della quantità di radiazioni in base alle singole categorie professionali sono limitati. Recentemente la campagna europea Healthy Skin @ Work, che ha misurato attraverso specifici dosimetri l'esposizione ai raggi UV in muratori di cinque paesi europei ha rilevato dati allarmanti sull'esposizione ai raggi UV giornalieri (148,40-680,48 J / m² in Romania, 342,4-640,8 J / m² in Italia, 165,5-466,2 J / m² in Croazia, 41,8-473,8 J / m² in Danimarca e 88,15-400,22 J / m²).

Esposizione occupazionale a radiazioni ultraviolette artificiali

In alcune categorie professionali i lavoratori possono essere esposti a sorgenti di radiazioni ottiche artificiali come l'arco elettrico, le lampade germicide per sterilizzazione, le lampade per fotoindurimento di polimeri, le lampade ad alogenuri metallici, i corpi incandescenti (vetro o metallo fuso), che possono comportare dei rischi per gli occhi e/o la cute dei soggetti esposti. Tra questi lavoratori è noto in particolare che i saldatori sono esposti a tutto lo spettro UV, inclusi UVA, UVB e UVC. In particolare, i raggi UV da saldatura ad arco possono provocare eritema delle aree non protette della pelle, soprattutto nella regione testa/collo, e molti saldatori sperimentano anche ustioni causate da radiazioni, scintille o metallo caldo. La presenza di metalli come il cromo, nichel, zinco, cobalto, cadmio, molibdeno e tungsteno nei fumi di saldatura possono sensibilizzare la pelle ai raggi UV.

In particolare si stima che oltre 110 milioni di lavoratori in tutto il mondo siano soggetti a queste forme di esposizione legate alla saldatura. Il melanoma oculare è un rischio ben noto di esposizione ai raggi UV da parte della saldatura, tuttavia anche se le basi biologiche sono chiare, per l'associazione tra RUV da saldatura e fotocarcinogenesi cutanea, la ricerca scientifica in questo ambito è poco consistente.

La legislazione in Europa sulle radiazioni ultraviolette e tumori cutanei di tipo occupazionale

L'RUV è considerato un agente cancerogeno in 36 settori lavorativi dell'Unione Europea, di cui 11 al primo posto tra gli altri agenti cancerogeni. Inoltre, altre statistiche sulle malattie professionali, compresi i dati del database CARcinogen Exposure (CAREX), mostrano che la radiazione solare è tra i primi agenti cancerogeni occupazionali, che coinvolge almeno 10 milioni di lavoratori esposti in Europa di cui 700.000 in Italia.

In Italia, la diagnosi di un «tumore della pelle» di un lavoratore impegnato in un lavoro specificamente incluso in un elenco pubblicato nella Gazzetta ufficiale italiana e periodicamente aggiornato secondo una legge nazionale (DPR 1124/1965 modificato), può essere ufficialmente riconosciuto come carcinoma cutaneo che insorge in un «operaio del cantiere». Tuttavia, la quantità di anni trascorsi in un «luogo di lavoro all'aperto» non è definita in modo specifico. Per compensare la malattia professionale, l'attività lavorativa deve essere svolta «in modo non occasionale e / o prolungato».

Nell'ambito del programma Europeo Horizon 2020 COST Action TD 1206 StanDerm sono state recuperate informazioni standardizzate relative allo *status quo* europeo nel riconoscimento giuridico e nei servizi di assistenza ai pazienti in presenza di tumori della pelle sul lavoro in Danimarca (DEN), Croazia (CRO), Repubblica Ceca (CZE), Francia (FRA), Ger-

mania (GER), Regno Unito, Italia (ITA), Polonia (POL), Portogallo (POR), Svezia (SWE) e Romania (ROM). In particolare solo 7 nazioni su 11 (GER, FRA, CZE, DEN, ROM, ITA e POR) riconoscono il CS come potenziale «cancro della pelle professionale». Allo stesso modo il carcinoma a cellule basali, la cheratosi attinica, il carcinoma intraepidermico a cellule squamose o morbo di Bowen e il melanoma non sono uniformemente riconosciuti da tutti i paesi come malattie occupazionali in lavoratori ad alto rischio di esposizione ai RUV e/o sostanze chimiche fotosensibilizzanti.

Studi italiani recenti condotti sull'archivio dell'INAIL dal 2012 al 2017, confrontando il numero di tumori della pelle attesi e quelli segnalati per i lavoratori outdoor esposti alla UVR con i dati dei registri tumori nazionali, che analizzano la popolazione generale, hanno mostrato chiaramente che i tumori della pelle professionali sono ampiamente sottostimati. In particolare i casi di carcinomi cutanei segnalati ogni anno all'INAIL sono in media solo 34 all'anno, mentre il numero di casi attesi è nettamente superiore (stimati tra 432 e 983 casi anno).

Strategie di prevenzione primaria

La prevenzione primaria è finalizzata all'adozione di piani di programmazione socio-sanitaria e di raccomandazioni rivolte alla popolazione ed alle classi di lavoratori a maggiore rischio in grado di ridurre l'insorgenza e lo sviluppo del CS. Tale strategia rientra nell'area delle misure di prevenzione primaria dei tumori maligni cutanei, in particolare il melanoma e tutti i carcinomi cutanei.

Non potendo modificare i fattori costituzionali e le co-morbilità associate al CS, parte integrante della prevenzione primaria è conoscere le norme comportamentali da seguire per ridurre i fattori di rischio ambientali, principalmente UV e lavorativi.

Radiazione solare

Il principale fattore di rischio ambientale per i tumori cutanei è sicuramente rappresentato dall'esposizione a radiazioni ultraviolette (RUV). Ai fini di una prevenzione primaria efficace è necessario creare un atteggiamento più responsabile e critico rispetto a consuetudini e credenze consolidate nel tempo quali l'esposizione "benefica" al sole specialmente nei bambini, o quel culto della tintarella a ogni costo da parte dei giovani. In Italia studi recenti hanno mostrato su un campione della popolazione italiana che circa il 25% dei soggetti a rischio di tumore della pelle presentava un lungo tempo di esposizione solare associato anche all'uso di lampade artificiali. Nella popolazione in età scolare secondo i risultati dell'ampio progetto IMI "Il Sole per Amico", sviluppato nelle scuole elementari, 1 bambino su 4 si è "scottato" al sole. Inoltre prima dei 20 anni si rischia di assorbire dal 25 % fino all'80% della dose solare accumulata durante tutta la vita. Alla luce di queste osservazioni è evidente che i programmi di educazione sanitaria in ambito scolastico, in particolare nella scuola primaria sono importanti per insegnare le misure di prevenzione solare. L'educazione in età pediatrica può inoltre tradursi in un messaggio che può influenzare anche il comportamento degli adulti nell'ambito familiare. Per questo motivo è attivo un protocollo d'intesa sulla prevenzione primaria nelle scuole tra l'Intergruppo Melanoma Italiano (IMI) ed il Ministero della Pubblica Istruzione. In ogni caso tutte le organizzazioni dermatologiche nazionali e le

associazioni dei pazienti sono impegnate nel raccomandare adeguate misure di prevenzione alla popolazione ed a tutti i gruppi a rischio.

Allo stesso modo nei pazienti immunocompromessi, negli ultimi 20 anni, è stato documentato una diminuzione del rischio di carcinomi sia di tipo spinocellulare che di tipo basocellulare a seguito di trapianto di organi solidi. Questa riduzione costante tra il tipo di tumore della pelle e il tipo di trapianto di organi supporta l'idea che misure generali come la modifica dei protocolli immunosoppressivi e la riduzione del carico immunosoppressivo complessivo, insieme alla prevenzione primaria e secondaria dei carcinomi cutanei, potrebbero aver influito sull'incidenza di cheratosi attinica in questa coorte di pazienti ad alto rischio. Le strategie di protezione dal sole sono relativamente facili da adottare come descritto dal decalogo per una corretta esposizione solare (BOX 1) anche con la possibilità di valutare in maniera oggettiva il rischio ambientale con l'UV Index (BOX 2), disponibile in Italia sui rispettivi siti regionali dell' ARPA (Agenzia Regionale Protezione Ambiente).

BOX 1
Decalogo
per una corretta
esposizione solare

- 1** Evita le esposizioni eccessive e le conseguenti scottature soprattutto se hai un fototipo 1 o 2.
- 2** Esponiti gradualmente per consentire alla tua pelle di sviluppare la naturale abbronzatura.
- 3** Proteggi soprattutto i bambini, quelli al di sotto di un anno non devono essere esposti al sole.
- 4** Evita di esporti al sole nelle ore centrali della giornata (11.00-15.00 ora legale).
- 5** Utilizza indumenti quali cappello con visiera, camicia o maglietta, e occhiali da sole.
- 6** Approfitta dell'ombra naturale o di ombrelloni, tettoie etc.
- 7** Usa creme solari adeguate al tuo fototipo, con filtri per i raggi UVA e UVB; in caso di allergia o intolleranza al sole consulta il dermatologo.
- 8** Applica le creme solari in dosi adeguate e più volte durante l'esposizione.
- 9** Proteggi in modo particolare naso, orecchie, petto, spalle, cuoio capelluto se calvi.
- 10** Evita l'utilizzo delle lampade abbronzanti, che invecchiano ancor più precocemente la pelle e sono vietate ai minori.

BOX 2
UV index:
indice universale
delle radiazioni
ultraviolette

| Indice UV | Rischio |
|-----------|---------------|
| 0 - 2,9 | Basso |
| 3 - 5,9 | Moderato |
| 6 - 7,9 | Elevato |
| 8 - 10,9 | Molto elevato |
| 11 + | Estremo |

L'Indice Universale della radiazione UV Solare (UVI) descrive il livello di radiazioni UV provenienti dal sole che raggiunge la superficie terrestre in una certa area geografica. L'UVI è un indice predittivo che, basandosi sulla posizione del sole, sulla nuvolosità prevista, sull'altitudine e sui dati dell'ozono, prevede l'intensità della radiazione UV solare giornaliera. In molti Paesi, ormai, sono presenti servizi di previsioni giornaliere dell'intensità stimata delle radiazioni solari UV e l'indice viene riportato sui mezzi di informazione insieme alle previsioni del tempo. I valori dell'indice variano da 0 a 12: più è alto il valore dell'indice, maggiore è il potenziale danno per la pelle e gli occhi e inferiore è il tempo necessario perché tale danno si verifichi. La pericolosità dell'esposizione comincia ad essere consistente sopra il valore 3. In Italia i valori dell'UVI più alti si raggiungono in Sicilia, dove spesso in estate alle ore 13:00 si toccano punte di 10,2.

Il ruolo dell'educazione sanitaria nel mondo del lavoro

L'educazione solare è necessaria per sensibilizzare il lavoratore outdoor sui rischi potenziali del danno attinico e l'imprenditore per fornire al lavoratore gli strumenti e le risorse per attuare una adeguata fotoprotezione.

Il programma di prevenzione o meglio sicurezza solare nell'ambiente di lavoro deve essere finalizzato a migliorare i comportamenti dei lavoratori, limitare il numero di scottature e i danni da fotoesposizione cronica, ridurre il numero dei tumori cutanei ed anche offrire dei servizi diagnostici ai lavoratori. (Tabella 3)

È responsabilità del datore di lavoro istituire misure di protezione adeguate. Ciò non si applica solo ai materiali e alle sostanze pericolose sul luogo di lavoro, ma anche ai pericoli causati dalle radiazioni UV solari o artificiali usate anche in ambito lavorativo.

A differenza delle campagne di prevenzione primaria nelle scuole, le revisioni sistematiche della letteratura sulla educazione solare e sulle misure di prevenzione nel lavoratore outdoor sono limitate. Dal punto di vista teorico le misure di particolare importanza nella prevenzione dei carcinomi cutanei nei lavoratori outdoor sono i cambiamenti nel comportamento riguardante la consapevolezza della salute e delle malattie derivanti dall'esposizione alle radiazioni UV naturali e la necessaria protezione diretta e indiretta dai raggi UV. Tuttavia i comportamenti sulla protezione solare sono in gran parte inadeguati, con tassi di scottature elevati e con risultati disomogenei.

il basso livello di alfabetizzazione sanitaria dei lavoratori outdoor evidenzia l'importanza di fornire loro un'istruzione, con linguaggio semplificato, sulla sicurezza solare

Tuttavia l'impegno dell'imprenditore nell'educazione solare sul posto di lavoro sembra fare la differenza. Aver ricevuto un'istruzione da parte dell'impresa aiuta i lavoratori a impegnarsi in un uso più frequente della protezione solare. Un ulteriore vantaggio può derivare dall'uso di incentivi da parte del datore di lavoro come la fornitura di creme ad alta protezione e dal programmare l'attività in aree non soleggiate. Inoltre il basso livello di alfabetizzazione sanitaria dei lavoratori outdoor evidenzia l'importanza di fornire loro un'istruzione, con linguaggio semplificato, sulla sicurezza solare.

Un regolare monitoraggio clinico fornito dal datore di lavoro può dare un vantaggio non solo nella diagnosi precoce ma anche sulla educazione solare promossa dal medico stesso. In Germania, con la revisione sull'assistenza sanitaria occupazionale preventiva (ArbMedVV) attualmente in corso, gli individui che lavorano regolarmente all'aperto devono sottoporsi a screening obbligatorio. Infine sarebbe opportuna in base alla conoscenza del limite di esposizione solare occupazionale giornaliera pari a 30 J/m² anche la valutazione dei livelli dei raggi UV attraverso l'utilizzo di appositi dosimetri.

Un impegno costante da parte delle autorità sanitarie e politiche, dei datori di lavoro, dei medici del lavoro integrati con le strutture dermatologiche territoriali può aprire la strada ad una reale strategia dei programmi di educazione alla sicurezza solare nel mondo del lavoro.

Tabella 4
Fotoprotezione in ambito
lavorativo: misure di
prevenzione e modalità
di applicazione

| Misura di prevenzione | Come effettuarla |
|---|--|
| Fotoprotezione ambientale | Utilizzare schermature con teli e con coperture. |
| Organizzare l'orario di lavoro | Nelle ore centrali della giornata (ore 11,00 – 15,00 oppure 12,00 – 16,00 con l'ora legale) organizzare compiti lavorativi che si svolgono all'interno o all'ombra, ed eseguire i lavori all'esterno quando l'esposizione è minore (mattina presto o pomeriggio tardi). |
| Organizzare l'orario di pausa | Andare in pausa (compreso il pasto) in luoghi ombreggiati. |
| <p>Protezione della pelle:</p> <p>Il cappello</p> <p>Gli indumenti protettivi</p> <p>Le creme solari</p> <p>Gli occhiali da sole</p> | <p>Indossare un cappello a tesa larga e circolare per proteggere capo, orecchie, naso e collo. Il cappello deve essere di tessuto che non lascia passare gli UV.</p> <p>Indossare abiti leggeri e larghi con maniche lunghe ed accollati e pantaloni lunghi. I tessuti devono lasciare passare gli UV il meno possibile. Bisogna tenere presente che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I tessuti asciutti proteggono più dei tessuti bagnati - I tessuti scuri proteggono meglio rispetto a quelli chiari - Le fibre acriliche proteggono più del cotone (la T-shirt di cotone lascia passare fino al 30% dei raggi UV) - I tessuti a trama fitta sono più efficaci dei tessuti a trama rada. <p>Applicare i filtri solari sulla pelle ogni due ore tenendo presente che maggiore è il numero di SPF (Sun Protection Factor), più elevata è la protezione. I lavoratori impiegati in agricoltura, giardinaggio o edilizia possono sviluppare effetti fotoallergici e fototossici perché potrebbero essere esposti anche a sostanze fotosensibilizzanti sia di natura chimica (es. antiparassitari) che vegetale (es. bergamotto, fico).</p> <p>Proteggere gli occhi con occhiali da sole che devono essere conformi alla normativa UNI EN 1836 (blocco del 99% dei raggi ultravioletti).</p> |
| La formazione e l'informazione dei lavoratori | <p>I lavoratori devono essere informati sui rischi relativi all'esposizione ai raggi ultravioletti o a sostanze chimiche e sulle misure di prevenzione e di protezione necessari per prevenirli.</p> <p>I punti fondamentali della formazione devono essere</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corretto comportamento durante l'esposizione solare sia in ambiente lavorativo che nel tempo libero - Corretto utilizzo dei mezzi di protezione individuale: indumenti, occhiali, creme solari - Corretto utilizzo dei mezzi di protezione collettiva: tendoni oscuranti, aree di lavoro ombreggiate - Controllo periodico della propria pelle. |

Bibliografia

- Decreto Legislativo 81/2008 Titolo VIII, Capo I, II, III, IV e V sulla prevenzione e protezione dai rischi dovuti all'esposizione ad agenti fisici nei luoghi di lavoro: Indicazioni operative In collaborazione con INAIL e ISTITUTO SUPERIORE di SANITA'
- Elder DE, Massi D, Scoyler RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. International Agency for Reasearch on Cancer. 2018
- Falcone LM, Zeidler-Erdely PC. Skin cancer and welding. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Mar; 44(2):130-134.
- Gobba F, Modenese A, John SM. Skin cancer in outdoor workers exposed to solar radiation: a largely underreported occupational disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 (11):2068-2074
- Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017 Aug;177(2):373-381
- John SM, Trakatelli M, Ulrich C. Non-melanoma skin cancer by solar UV: the neglected occupational threat. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Apr;30 Suppl 3:3-4
- Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012;148 (8):939-46
- Linee Guida AIOM – Tumori cutanei non melanoma – Carcinoma squamocellulare cutaneo . 2019.
- Menzies S, O'Leary E, Callaghan G, et al. Declining incidence of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):983-991
- Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 53–63
- Paulo MS, Adam B, Akagwu C, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to solar ultraviolet radiation and of the effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on melanoma and non-melanoma skin cancer. *Environ Int.* 2019;126:804-815
- Progetto Europeo Epiderm. Available from: https://webgate.ec.europa.eu/chafea_pdb/health/projects/2007101/summary
- Progetto Europeo StanDerm. Available from: <https://www.standerm.eu>
- Reinau D, Weiss M, Meier CR, Diepgen TL, Surber C. Outdoor workers' sun-related knowledge, attitudes and protective behaviors: a systematic review of cross-sectional and interventional studies. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):928-940
- Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):291-307.
- Stanganelli Ignazio. Il Sole e la Pelle. Ed. Minerva Medica, Torino, 2015
- Stanganelli I, Gandini S, Magi S, et al. Sunbed use among subjects at high risk of melanoma: an Italian survey after the ban. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):351-357
- Stanganelli I, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Sunburn-related variables, secular trends of improved sun protection and short-term impact on sun attitude behavior in Italian primary schoolchildren: Analysis of the educational campaign «Il Sole per Amico» («The sun as a friend»). *Medicine (Baltimore).* 2020;99(1)
- Ulrich C1, Salavastru C2, Agner T et al. The European Status Quo in legal recognition and patient-care services of occupational skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Apr;30 Suppl 3:46-51
- Wittlich M, John SM, Tiplica GS, et al. Personal solar ultraviolet radiation dosimetry in an occupational setting across Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Feb 20
- World Health Organization. Global Solar UV Index – A Practical Guide, World Health Organization, Geneva 2002

L'impatto farmaco-economico del CSCC

Francesco Saverio
Mennini

EEHTA CEIS, DEF
Department, Facoltà di
Economia, Università
degli Studi di Roma "Tor
Vergata"

Introduzione

I dati epidemiologici relativi al CSCC risultano scarsi in quanto tale neoplasia cutanea maligna non è inclusa in molti registri tumori o, se inclusa, solitamente viene registrato solo il primo caso insorgente, nonostante il frequente verificarsi di lesioni successive per questa tipologia di tumore. A differenza del carcinoma basocellulare (BCC), il quale raramente metastatizza, il CSCC può avere una diffusione metastatica inizialmente a livello dei linfonodi regionali e successivamente in siti e organi distanti rispetto al tumore primitivo [1, 2]. L'asportazione chirurgica è il trattamento di scelta in quanto consente di confermare istologicamente il tipo di tumore e valutare i margini di resezione [4]. Tuttavia, in un numero limitato di casi, ossia quando i pazienti non sono candidabili all'intervento chirurgico o lo rifiutano, possono essere utilizzate altre opzioni terapeutiche quali radioterapia, crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica o terapie topiche [4]. Nei pazienti con CSCC localmente avanzato o metastatico le metastasi vengono asportate chirurgicamente solo se il numero, le dimensioni e la sede consentono una rimozione completa dei siti metastatici in assenza di controindicazioni alla chirurgia e qualora questa non fosse demolitiva e/o invalidante. Terapie locali come la radioterapia o l'elettrochemioterapia possono essere impiegate come opzioni palliative quando la chirurgia non è indicata [4]; con riferimento alle terapie sistemiche, essendo il CSCC avanzato un evento raro, le evidenze scientifiche risultano scarse e fino a poco tempo fa, nessuna terapia sistemica era stata formalmente approvata per il trattamento del CSCC avanzato [2]. Le attuali linee guida AIOM raccomandano, con una forza positiva debole, per via della qualità delle evidenze giudicata molto bassa, la chemioterapia a base di platino come possibile opzione di prima linea nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase recidivata e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa [3]; per contro dalle stesse linee guida emerge la necessità (con raccomandazione positiva forte) di integrare, in presenza di malattia avanzata/metastatica, cure palliative precoci [3].

Cetuximab (antiEGFR), menzionato nelle linee guida AIOM, per quanto in assenza di indicazione all'uso in Italia, ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico [13]. Recentemente cemiplimab, farmaco immunoterapico anti PD-1 autorizzato per l'immissione in commercio dalla European Medicines Agency (EMA) a giugno 2019 [14] e recentemente approvato in Italia per la terapia del CSCC avanzato, ha dimostrato risultati importanti in un gruppo di pazienti con malattia localmente avanzata senza indicazioni chirurgiche o con malattia metastatica con una risposta rispettivamente del 50% e del 48% [15]; le linee guida AIOM 2019 sottolineano come tali dati potrebbero rappresentare una nuova arma terapeutica in questo setting di malattia così come definito dalle linee guida EADO 2020 [2].

Con riferimento alla stima dei costi associati a questa neoplasia, non risultando presenti in letteratura studi di valutazione economica che abbiano tentato di stimare il *burden* economico complessivo del CSCC in Italia, con il presente studio si è deciso di sviluppare un modello di COI in grado di stimare i costi associati alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC sia resecabile che in fase avanzata non resecabile, in Italia. In particolare, si è tentato di quantificare il peso economico associato ai nuovi pazienti con diagnosi di CSCC secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi

Partendo dalla stima dei pazienti incidenti, si è tentato di ricostruire il percorso terapeutico per i pazienti con CSCC distinguendo i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente dai pazienti con CSCC localmente avanzato non candidabile a chirurgia curativa e radioterapia curativa o con CSCC metastatico (CSCC avanzato). La ricostruzione del percorso terapeutico per entrambi i gruppi di pazienti è stata effettuata attraverso il supporto di un team di clinici esperti nella gestione del CSCC.

Il costo relativo a ciascuna fase del percorso terapeutico è stato stimato mediante l'utilizzo del nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale [17], la consultazione del database amministrativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relativo agli anni dal 2015 al 2018 e mediante i dati provenienti dalla letteratura più recente. Il team di clinici esperti è stato coinvolto anche nella determinazione dei costi, al fine di individuare le prestazioni erogate nella comune pratica clinica per il trattamento di un paziente con CSCC.

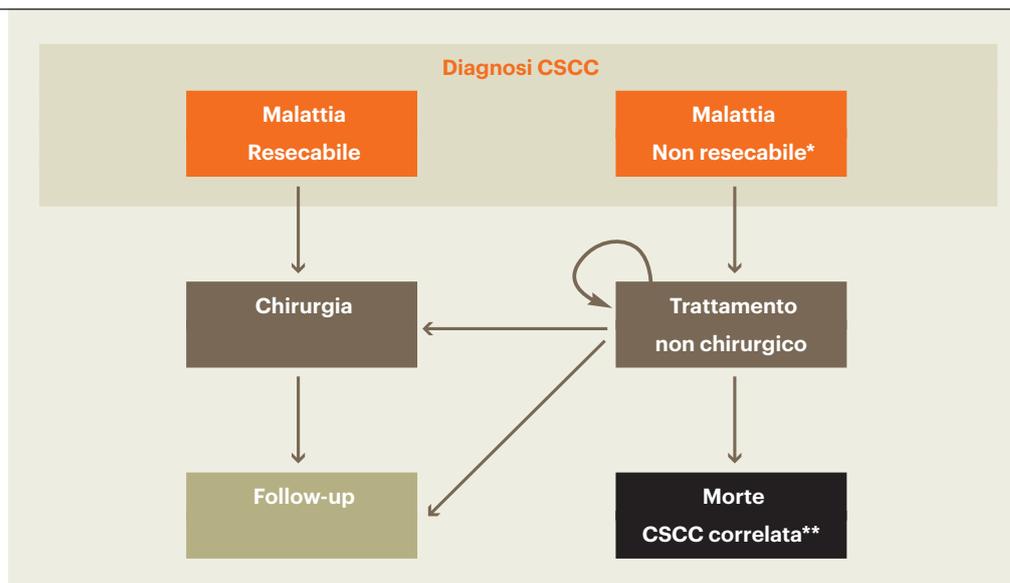
Struttura del modello

In figura 1 è riportato il percorso terapeutico per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente con finalità curativa e per i pazienti con CSCC non resecabile.

Per i pazienti con CSCC resecabile il trattamento chirurgico risulta risolutivo nella maggior parte dei casi e all'intervento segue una fase di monitoraggio mediante l'impiego di esami strumentali (ecografie, osservazioni dermatologiche in epiluminescenza, esami radiologici, etc) e visite di controllo. I pazienti con CSCC non resecabile vengono sottoposti a trattamenti non chirurgici quali radioterapia e chemioterapia; al termine della terapia una quota dei pazienti potrà ottenere una risposta completa al trattamento (cui seguirebbe una fase di monitoraggio), passare al trattamento chirurgico, morire a causa della malattia, ripetere il trattamento non chirurgico.

Figura 1
Percorso terapeutico di un paziente con CSCC

* "non resecabile" comprende anche "comorbidità" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (es demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)
** Morte correlata alla malattia e non al trattamento



Parametri epidemiologici

Tenendo in considerazione i tumori squamocellulari primitivi cutanei di tipo invasivo, ad oggi, in Italia si stimano circa 11.000 pazienti incidenti con CSCC [5, 9, 18]. Assumendo che circa il 5% dei pazienti vada incontro ad una forma avanzata (non resecabile) è stato possibile stimare un numero di pazienti con CSCC avanzato pari a circa 600 soggetti ([1, 2], *expert opinion*).

Il trattamento chirurgico risulta risolutivo per la maggior parte dei pazienti con CSCC resecabile (specie se in fase precoce) mentre, tra i pazienti con CSCC non resecabile, il 27% entra in una fase di *follow-up* (pazienti che hanno raggiunto una risposta parziale) [19], il 43% ripete il trattamento non chirurgico (pazienti con malattia stabile) [19] il 17% viene sottoposto al trattamento chirurgico, mentre il restante il 13% muore a causa della malattia [19].

Parametri di costo

I costi relativi al trattamento chirurgico e ai trattamenti non chirurgici sono stati ottenuti mediante la consultazione del *database* amministrativo delle SDO relativo agli anni dal 2015 al 2018. Per la stima del costo del trattamento chirurgico sono stati selezionati tutti i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria di «Altri Tumori della pelle» (ICD 9 CM 173.xx indicativo dei tumori non melanoma) per cui risultava associato un DRG chirurgico (Tabella 1); per la stima del costo del trattamento non chirurgico sono stati selezionati tutti

| Tabella 1 Voci di costo considerate nel modello | Voce di costo | Costo per paziente/anno | Fonte | Note |
|--|----------------------------|-------------------------|------------------------------------|--|
| | Trattamento chirurgico | € 1.872,0 | SDO 2015-2018 | Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri Tumori della pelle" AND DRG chirurgico |
| | Trattamento non chirurgico | € 2.739,9 | SDO 2015-2018 | Criteri di selezione: Diagnosi ICD 9 CM 173.xx "Altri Tumori della pelle" AND DRG 409 (Radioterapia) OR DRG 410 (Chemioterapia) |
| | Follow-up | € 363,8 | Tariffario nazionale specialistica | 4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 osservazione dermatologica in epiluminescenza) + 4 ecografie del torace (Cod. 88.74.1 ecografia del torace) + 1 TAC del torace (Cod. 87.41 tomografia computerizzata (tc) del torace) + 4 visite generali (Cod. 89.7 visita generale) |
| | Best Supportive Care | € 1.194,4 | Johnston et al. 2012 | Attualizzato al 2018 - Italy (100% hospice costs) |

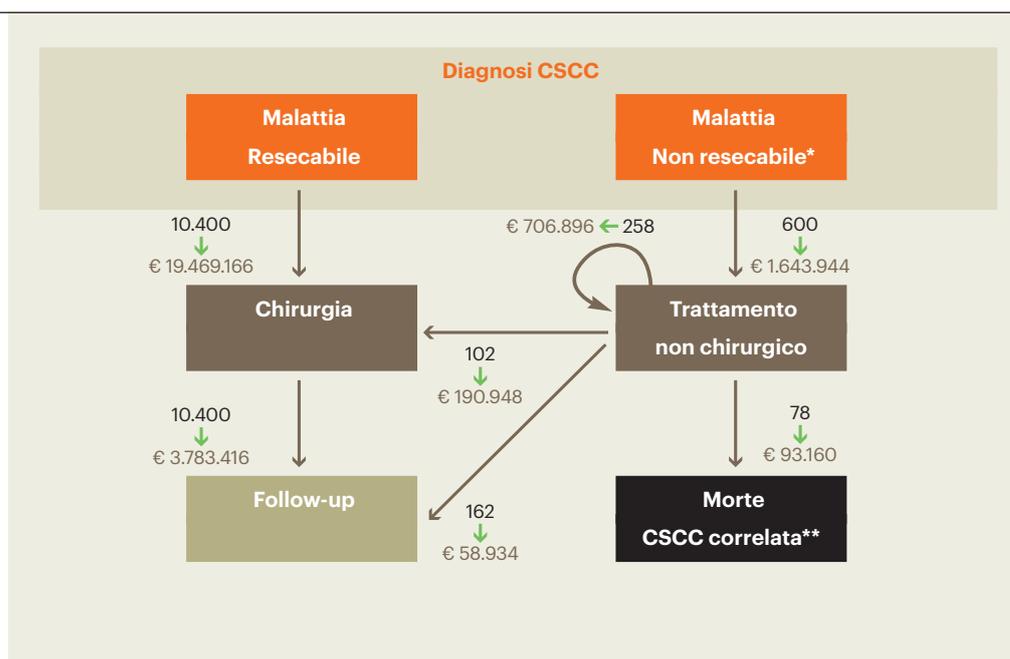
i ricoveri con diagnosi principale o prima secondaria con codice ICD 9 CM 173.xx per cui risultava associato o il DRG 409 (Radioterapia) o il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta) (**Tabella 1**). In fase di monitoraggio il modello ha previsto che il paziente si sottoponga a 4 osservazioni dermatologiche (Cod. 89.39.1 – osservazione dermatologica in epiluminescenza), a 4 ecografie del torace (Cod. 88.74.1 – ecografia del torace), ad una valutazione per immagini del torace (Cod. 87.41 – tomografia computerizzata (TC) del torace) e a 4 visite generali (Cod. 89.7 – visita generale) (**Tabella 1**). Il costo associato al trattamento di fine vita è stato ottenuto dal lavoro di Johnston et al. pubblicato nel 2012 [20], il quale ha stimato i costi sanitari associati ai pazienti con CSCC avanzato arruolati nello studio multinazionale MELODY.

Risultati

La combinazione delle informazioni epidemiologiche e delle voci di costo associate a ciascuna fase del percorso terapeutico, sia per i pazienti con CSCC resecabile chirurgicamente, sia per i pazienti con CSCC non resecabile, ha permesso di stimare una spesa complessiva annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti incidenti (circa 11.000) con CSCC in Italia pari a circa € 25,9 milioni; di questi, circa € 2,7 milioni sono risultati attribuibili alla gestione e al trattamento dei soli pazienti con CSCC non resecabile. In **figura 2** sono riportati il numero di pazienti ed il costo totale associato a ciascuna fase di entrambi i percorsi diagnostico terapeutici. In termini di costi medi annui, il costo medio annuo associato alla gestione e al trattamento di un paziente con CSCC avanzato è risultato più elevato rispetto al costo medio annuo associato ad un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€4.490 vs € 2.236).

Figura 2
Numero di pazienti incidenti e costo totale per tipologia di trattamento e fase del percorso diagnostico terapeutico

* "non resecabile" comprende anche "comorbidità" e/o altri criteri che renderebbero (a giudizio clinico) la malattia non resecabile (es demolizione eccessiva con impatto su funzionalità e/o QoL...)
** Morte correlata alla malattia e non al trattamento



Discussione

Sebbene nella maggior parte dei CSCC la malattia venga eradicata con successo mediante escissione chirurgica, un sottogruppo di pazienti progredisce ad una fase avanzata della malattia. La corretta identificazione dei soggetti con CSCC aggressivo potrebbe portare ad una gestione precoce di questi pazienti, con una probabilità di miglioramento della prognosi e della QoL.

L'analisi condotta in questo studio ha permesso di stimare un costo medio annuo per un paziente con CSCC avanzato pari a € 4.490 ed una spesa complessiva annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti con CSCC non resecabile pari a circa € 2,7 milioni.

Fino ad oggi dalla letteratura non sono emersi studi che abbiano cercato di quantificare a livello nazionale il *burden* economico associato a questi pazienti; l'unico che abbia tentato di valutare i costi diretti associati a questa neoplasia è lo studio condotto di recente dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal consorzio interuniversitario italiano CINECA, il quale ha stimato un costo medio annuo associato ad un paziente con CSCC non resecabile, avanzato pari a € 10.281 [8]. Dalla letteratura sono emersi principalmente studi di valutazione economica relativi ai pazienti con melanoma [21-23]. Tra questi, il costo medio annuo per paziente con melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV è risultato essere pari a € 3.456 [22] e € 3.746 rispettivamente [23]. Lo studio più recente emerso dalla letteratura in merito alla stima dei costi diretti associati al melanoma è risultato quello di Buja et al. 2018 [21], che ha stimato i costi diretti del melanoma per stadio di malattia, fase di diagnosi e trattamento facendo riferimento alle linee guida elaborate dall'AIOM per il melanoma cutaneo. In questo studio, il costo medio annuo associato all'intero percorso terapeutico di un paziente con melanoma variava da € 149 (per un paziente con malattia in stadio 0) a € 66.950 (per un paziente con malattia in stadio IV). Conclusioni

Questa analisi ha cercato per la prima volta in Italia di stimare il costo sostenuto dal SSN per la gestione ed il trattamento dei nuovi pazienti con diagnosi di CSCC secondo la prospettiva del SSN (costi diretti sanitari). Considerando il totale dei pazienti incidenti in Italia in un anno, il costo totale associato alla totalità dei pazienti con diagnosi di CSCC resecabile (chirurgicamente) è risultato maggiore rispetto a quello stimato per i pazienti con diagnosi di CSCC avanzato (€ 23,2 milioni e € 2,7 milioni rispettivamente); guardando ai costi medi annui per paziente, il costo medio associato ad un paziente con CSCC avanzato è risultato maggiore (€ 4.490) rispetto a quello di un paziente con CSCC resecabile chirurgicamente (€ 2.236).

Possiamo dunque concludere che le stime di costo fornite in questo studio, pur rappresentando una sottostima (dovuta all'impossibilità di accedere ad ulteriori voci di costo), si possono considerare un primo tentativo di fornire una stima della spesa complessiva a carico del SSN per la gestione ed il trattamento dei pazienti con CSCC in Italia.

Bibliografia

- 1 Stratigos, A.J., et al., *European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention*. Eur J Cancer, 2020
- 2 Stratigos, A.J., et al., *European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment*. Eur J Cancer, 2020
- 3 Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida. Tumori cutanei non melanoma - Carcinoma squamocellulare cutaneo*. 2019; Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_CSquamocellulare.pdf.
- 4 Peris, K., et al., *Carcinoma Squamocellulare cutaneo – Linee Guida Italiane SIDeMaST*. 2018
- 5 AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia*. 2018; Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
- 6 Que, S.K.T., F.O. Zwald, and C.D. Schmults, *Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**(2): p. 237-247
- 7 Magdalena Seidl-Philipp and Van Anh Nguyen, *Cutaneous squamous cell carcinoma. Risk factors and new systemic treatment options in advanced disease*. memo, 2020. **13**: p. 106-110
- 8 Ronconi, G., et al., *Identification of cases and estimate of direct costs of unresectable and advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data from a large Italian database*. Br J Dermatol, 2020
- 9 Gaultney J, B.M., Iannazzo S, et al. , *Trial-based cost-effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis patients in Italy*. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research., 2016. **16**(3): p. 409-17
- 10 Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 713-20
- 13 Maubec, E., et al., *Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3419-26
- 14 European Medicines Agency (EMA). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
- 15 Migden, M.R., et al., *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. **379**(4): p. 341-351
- 16 Ruiz, E.S., et al., *Treatment patterns and costs in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) patients with nodal dissection, chemotherapy, and/or radiation therapy*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **Abstract: e18703**
- 17 Decreto del Ministero della salute ministeriale 18 ottobre 2012. *Tariffe nazionali di assistenza specialistica ambulatoriale*. Available from: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
- 18 Riihila, P.M., et al., *Complement factor H: a biomarker for progression of cutaneous squamous cell carcinoma*. J Invest Dermatol, 2014. **134**(2): p. 498-506
- 19 Hillen, U., et al., *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. Eur J Cancer, 2018. **96**: p. 34-43
- 20 Johnston, K., et al., *Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study)*. Eur J Cancer, 2012. **48**(14): p. 2175-82
- 21 Buja, A., et al., *Estimation of Direct Melanoma-related Costs by Disease Stage and by Phase of Diagnosis and Treatment According to Clinical Guidelines*. Acta Derm Venereol, 2018. **98**(2): p. 218-224
- 22 Maio, M., et al., *The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy*. J Exp Clin Cancer Res, 2012. **31**: p. 91
- 23 McArthur, G.A., et al., *Health Care Resource Utilization and Associated Costs Among Metastatic Cutaneous Melanoma Patients Treated with Ipilimumab (INTUITION Study)*. Oncologist, 2017. **22**(8): p. 951-962

Il ruolo delle associazioni di pazienti e delle istituzioni nel non melanoma skin cancer

Angela Iano

Sul piano nazionale, ed in misura maggiore su quello internazionale, il ruolo delle associazioni dei pazienti si è affermato ed è stato progressivamente sempre più riconosciuto quale componente insostituibile del sistema Salute; ciò non solo in termini di capacità nel trasferimento delle informazioni, dell'orientamento, dell'accompagnamento e del supporto dei pazienti, dei familiari e, più in generale, dei loro "caregivers", ma anche in termini di contributo all'individuazione dei bisogni espressi ed inespressi dei pazienti ed alla definizione dei processi di presa in carico e follow up in miglioramento continuo di qualità.

Quali parti "terze" ed etiche, risultano essere sempre più coinvolte nei processi decisionali di programmazione sanitaria, assumendo un ruolo centrale anche nel trasferimento di contenuti altamente complessi e sofisticati – correttamente trasmessi e quindi correttamente decodificati – a (e tra) competenze e "sensibilità" differenziate, quali gli operatori sanitari, i pazienti, gli amministratori ed i decisori pubblici. Le associazioni di pazienti, per natura strutturate ed articolate capillarmente sul territorio nazionale, risultano inoltre essere antenna di ascolto e confronto delle disomogeneità interregionali ed intraregionali di presa in carico e cura, spesso sostituendosi alle aziende sanitarie locali anche nella distribuzione di ausili o servizi al paziente, soprattutto nelle zone carenti di centri specializzati di cura e follow-up di patologia.

L'accelerazione della ricerca scientifica, la derivata emersione di un numero sempre maggiore delle malattie rare, ed il conseguente progressivo abbattimento dei limiti diagnostici e terapeutici - evidenzia inoltre il valore dello scambio delle conoscenze tra associazioni con maggiore esperienza con quelle di più recente costituzione. Con specifico riguardo al CSCC, è quindi di alto conforto che la patologia sia stata "abbracciata" dall'Associazione italiana dei Malati di Melanoma, poiché ciò ascrive maggiori e migliori capacità partecipative ed interpretative dei percorsi di presa in carico che potranno essere posti in atto sulla base dell'organizzazione già maturata nell'ambito del Melanoma. Vi è da aggiungersi che allo sviluppo delle conoscenze scientifiche e delle tecniche diagnostiche e terapeutiche si è associata la cronicizzazione di molte malattie oncologiche, che richiedono interventi socio – assistenziali ad alta complessità ed articolazione, che molte associazioni di pazienti hanno saputo non solo comprendere ma anche fattivamente interpretare. La tipica articolazione territoriale delle associazioni è risultata essere un patrimonio anche per la sua capacità di emersione dei dati epidemiologici, secondo autorevoli studi probabilmente sottostimati a causa della mancanza di una registrazione sistematica dei singoli casi nei registri dei tumori.

Con la legge n°29 del 22 marzo 2019 "Istituzione e disciplina della Rete nazionale dei registri dei tumori e dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione" e la revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale, approvate in sede di Conferenza delle Regioni, sono state colmate delle lacune manifeste al sistema, ponendo quelle che sono le premesse necessarie, le fondamenta, alla capacità di conoscere, comprendere, misurare, prevenire e curare le patologie oncologiche; ciò dotando il sistema di un metodo sino ad ora assente di standardizzazione e supervisione rigorosa dei dati in Rete nazionale, verificati e validati, direttamente dai flussi dei registri delle regioni. Il Registro consentirà la migliore comprensione dei fattori di insorgenza ed incidenza delle patologie tumorali (soprattutto

Le associazioni di pazienti risultano inoltre essere antenna di ascolto e confronto delle disomogeneità interregionali ed intraregionali di presa in carico e cura, spesso sostituendosi alle aziende sanitarie locali anche nella distribuzione di ausili o servizi al paziente

legati a quelli ambientali), con possibilità di interventi importanti ed altamente impattanti in termini di prevenzione mirata ed efficace delle patologie, ma anche la mappatura dettagliata delle stesse – e degli specifici bisogni espressi ed inespressi di intervento preventivi e terapeutici – territoriali, con evidenza statistica dei centri maggiormente esposti. La rete pertanto consentirà maggiore conoscenza del fenomeno oncologico, con conseguente migliore capacità di intervento ed abbattimento delle attuali inefficienze e dispersioni di risorse allocate e consentirà quindi di avere quei dati – ad oggi assenti – che consentiranno la migliore concentrazione della Ricerca, da intendersi come elemento essenziale su cui deve poggiarsi ogni azione di prevenzione e presa in carico dei soggetti affetti da patologie oncologiche, e quindi di ogni modello di organizzazione delle cure. Da tale spinta alla ricerca scientifica e da tale nuova metodologia di analisi dei dati è attesa non solo la più razionale ed efficace gestione dei farmaci tumorali quindi, ma anche la capacità del sistema di organizzare le risorse disponibili in risposta ai bisogni effettivi e rilevati dei pazienti e dei curanti.

Determinante
il coinvolgimento
delle dinamiche
e capillari capacità
delle associazioni
di pazienti

Da quanto sopra esposto risulta evidente che sarà determinante il coinvolgimento delle dinamiche e capillari capacità espresse dalle associazioni di pazienti, da svilupparsi anche in estensione del focus di azione, con apertura verso l'area della prevenzione.

Con specifico riferimento al CSCC, i dati epidemiologici ed eziologici, unitamente alla crescita attesa nei prossimi anni in termini di incidenza e prevalenza, dimostrano l'impellente necessità di interventi preventivi sui fattori di rischio, primo fra tutti l'esposizione ai raggi UV; le evidenze scientifiche riportate dalle Linee Guida AIOM 2018 sui tumori cutanei non melanoma dimostrano una "significativa riduzione del numero di carcinomi squamocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (RR 0.61; CI 0.46-0.81), con conseguente raccomandazione "positiva forte".

Le pratiche preventive non possono peraltro limitarsi al mero suggerimento di automatismi comportamentali, ma necessitano del pieno riconoscimento nei diversi ambiti di programmazione delle politiche pubbliche, non solo limitatamente a quelle sanitarie, esprimendo queste tanto più efficacia quanto più trasversali risultano gli ambiti in cui vengono svolte. Se è infatti evidente che la prevenzione è una componente immanente e necessaria della "Salute", è altrettanto evidente che questa debba attivarsi (anche) al di fuori (e prima) degli ambiti di cura stessa. Nell'ambito delle malattie, quali il CSCC, i cui fattori di rischio risultano principalmente risiedere in attività esposte ai raggi solari, sarebbe quindi necessaria la definizione di protocolli e procedure di prevenzione e diagnosi precoce da attivarsi negli ambienti di attività lavorativa ed aggregazione "foto esposta", da realizzarsi ed aggiornarsi in base alle evidenze epidemiologiche ed alla verifica periodica del raggiungimento dei risultati attesi, nell'ambito della programmazione della salute. La prevenzione necessita quindi di nuove forme di multidisciplinarietà: dalla presa in carico e del follow up del paziente, può assumere una più estesa accezione e marcare un nuovo passo, coinvolgendo gli attori – secondo le diverse matrici di funzioni e responsabilità – che indirizzano, definiscono o gestiscono le politiche pubbliche – prime fra tutte quelle del lavoro, dell'istruzione, dello sport – con impatto sulla Salute. In tale prospettiva, il ruolo delle associazioni dei pazienti può assumere un ruolo fondamentale nel contribuire alla veicolazione ed alla definizione delle migliori pratiche preventive sui luoghi di lavoro e di aggregazione, anche favorendo la connessione ed il dialogo inter

istituzionale ed inter funzionale. A titolo esemplificativo, sarebbe auspicabile che i soggetti operanti in ambiti lavorativi esposti ai rischi ambientali sopra richiamati siano posti in condizioni protettive all'esposizione prolungata con dispositivi dedicati e siano sensibilizzati, ingaggiati, sollecitati e favoriti nella esecuzione di esami di diagnosi preventiva. Sembra opportuno menzionare in questa sede che dati internazionali ormai consolidati dimostrano la redditività delle pratiche preventive per la salute svolte sul luogo di lavoro – tra le quali il monitoraggio dei parametri dei soggetti cronici oppure, per quel che qui interessa, le pratiche di monitoraggio ed allerta dell'esposizione solare: al 2017, per ogni dollaro investito dagli imprenditori negli USA in programmi di cura sui posti di lavoro, si registra un risparmio pari a 3,27 dollari per spese mediche e 2,73 dollari per costi diretti legati alle assenze per malattie, senza contare il risparmio in termini di oneri contrattuali organizzativi, sociali, economici e produttivi a carico del datore di lavoro; ben 3,7 miliardi di euro possono essere risparmiati grazie alla prevenzione, con conseguenti minori prestazioni diagnostiche, minori tempi di attesa, maggiore efficienza del personale ospedaliero e 19 miliardi di euro di risorse gravanti sul SSN potrebbero essere risparmiati da diagnosi precoce e sviluppo dell'aderenza alle terapie.

Per la loro funzione “terza” e le competenze acquisite, e conquistate, sopra accennate, la piena integrazione delle associazioni di pazienti nell'articolato sistema di prevenzione e presa in carico, favorirebbe anche l'attivazione di iniziative sperimentali innovative, anche tecnologiche e gestionali, da attuarsi in sinergia tra il contesto della “salute” e quelli a questo esterni, quali gli ambienti lavorativi, scolastici ed aggregativi. Con l'ausilio dei dati che emergeranno dalla rete nazionale dei registri dei tumori, potranno essere sviluppate sperimentazioni architettate con output specifici, con successiva verifica e confronto degli esiti. Le associazioni di pazienti potranno raccogliere le valutazioni soggettive degli utilizzatori delle tecnologie e degli applicativi posti a tutela della salute ed a pratica preventiva, svolgere formazione e coordinare il dialogo istituzionale tra partner. L'attivazione delle pratiche preventive, strutturate ed organizzate in base alle evidenze scientifiche, apporterebbe inoltre un conseguente sviluppo e la derivata valorizzazione del ruolo strategico della medicina del territorio e l'adeguamento coerente dell'organizzazione e degli strumenti del mercato del lavoro, delle politiche sociali alle dinamiche dei bisogni effettivi di tutela. Sarebbe pertanto auspicabile che siano introdotte delle forme di aggiornamento e formazione sul lavoro sulle pratiche preventive, da definirsi anche in base alle evidenze ed ai bisogni di intervento emergenti dalla rete dei Registri tumori sopra richiamato; è da aggiungersi che l'alta specializzazione richiesta per le patologie oncologiche, siano esse rare o meno, richiede una collocazione più strutturata e meno episodica delle associazioni dei pazienti nell'ambito della formazione continua, e ciò sia in “in” – ovvero in termini di accesso ad una formazione scientifica a supporto delle attività associative – sia in out, in termini di comunicazione e formazione sulle esperienze e dei bisogni dei propri assistiti.

Gli obiettivi sopra tracciati necessitano una rivisitazione delle modalità di finanziamento delle associazioni dei pazienti, orientata a preservare il ruolo di terza parte etica da un lato e, dall'altro, utile alla realizzazione delle economie necessarie allo sviluppo dei “servizi di salute” sopra descritte.

Vi è indubbiamente la possibilità per i componenti del sistema, qualora adeguatamente

Attivazione delle
pratiche preventive,
strutturate ed
organizzate in base
alle evidenze
scientifiche

supportato e formato, di ricavare addizionalità di risorse facendo ricorso anche ai programmi di finanziamento europei, oltre a quelli nazionali, i quali avranno nella prossima programmazione una alta attenzione e “tensione” ai temi oggetto del presente apporto; laddove infatti tali progetti coniugassero partenariati inediti ed articolati, orientati alla definizione di procedure di prevenzione e presa in carico strategicamente definite, supportate e validate dalle evidenze scientifiche, non vi sono ostacoli alla richiesta di finanziamenti attuati anche in un unico Stato membro. Con la speranza che ciò segni un passo verso un confronto costruttivo anche con altre realtà europee. Certamente, le malattie rare sono tanto più rare quanto più il campo di ricerca ed analisi viene compresso.

La voce di A.I.Ma.Me nel "coro" per la CSCC

Giovanna Niero

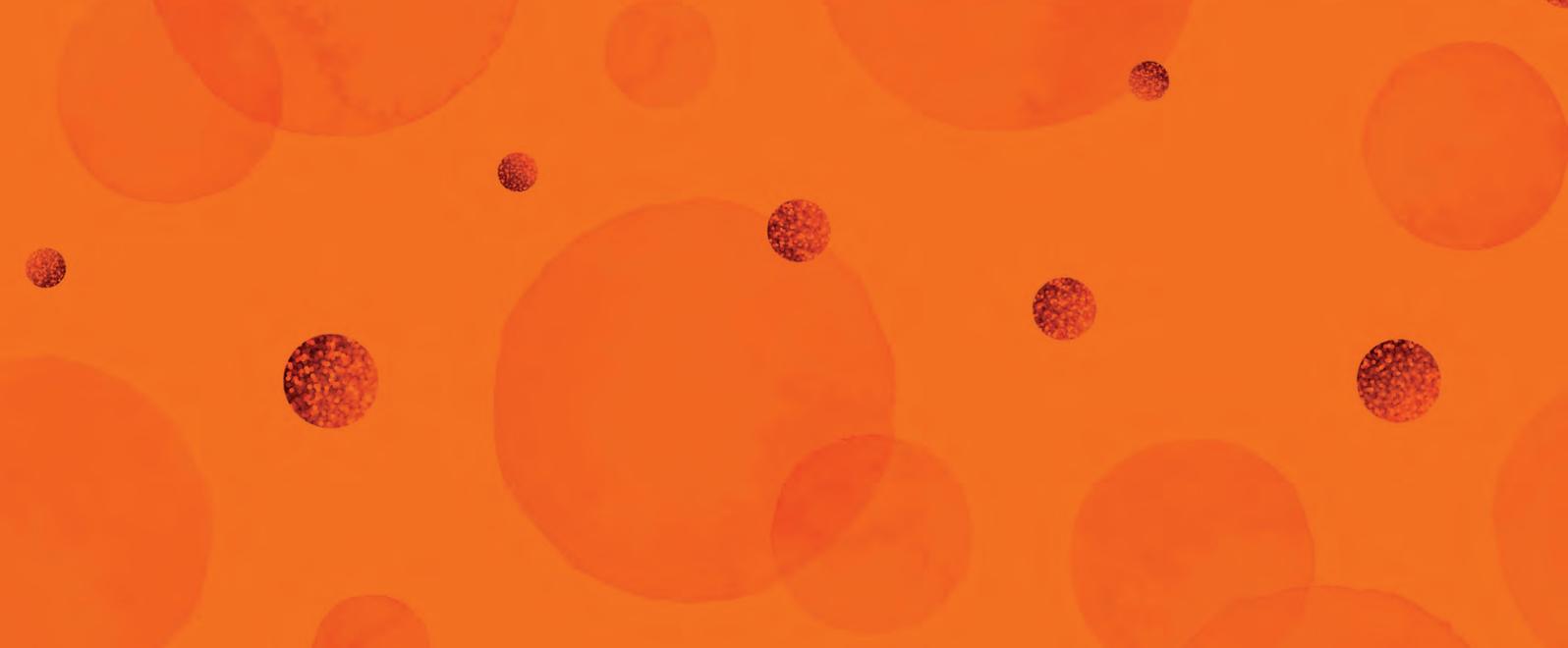
La voce di uno si perde, la voce di un coro risuona nel profondo...e quando arriva al cuore, nel nostro intimo ci risveglia. La voce dei pazienti è come un risveglio interiore per chi l'ascolta. Far uscire la voce in coro aiuta ad affrontare la malattia. L'Associazione dei Pazienti riesce a fare coro, dove tutte le qualità delle voci sono necessarie perché il canto polifonico riesca alla perfezione, così come scritto dal Maestro, il Creatore, l'Universo stesso. La nostra voce intona il diritto alla salute e alla tutela, e soprattutto alla qualità di vita migliore nonostante lo stato di malattia. Nello stato di malattia sentirsi uniti nella stessa patologia significa non sentirsi soli, e quando la patologia è poco conosciuta è ancora ancora più forte la necessità di essere assieme.

Così è nata A.I.Ma.Me, e così oggi A.I.Ma.Me è cresciuta, da un piccolo gruppo di pazienti malati di melanoma che oggi hanno accolto la voce d'aiuto dei pazienti *non melanoma skin cancer* ed in particolare malati di *CSCC* che fino a poco tempo fa non avevano speranze se non la sofferenza e l'angoscia di non sapere come si sarebbe risolta la loro diagnosi. Oggi portiamo la voce unita di tutti i pazienti con tumori della pelle e lavoriamo perché l'intonazione perfetta arrivi a tutti e possa essere ascoltata. L'Associazione risponde ai dubbi dei pazienti e li aiuta nell'aver informazioni sulle terapie aggiornate, sui centri di cura specializzati, sui loro diritti. L'Associazione ha a cuore in particolare il tema della prevenzione, per la quale si adopera partecipando a campagne di sensibilizzazione e informazione, e organizzando giornate dedicate al tema, unendosi per questo scopo ad altre associazioni di pazienti oncologici.

L'associazione è sempre in stretta collaborazione con il nostro Comitato Scientifico il cui consulto è parte integrante di ogni nostra iniziativa e collabora con l'IMI (Intergruppo Melanoma Italiano) con il quale abbiamo stretto un patto d'intesa. La necessità di aver scritto questo Libro Bianco sul *carcinoma cutaneo a cellule squamose* è venuta da tutti, ma l'Associazione ha saputo direzionarne la realizzazione proprio per la sua capacità di fare coro. Oggi il Libro Bianco ha lo scopo di promuovere la sensibilizzazione della patologia *CSCC* anche di fronte alle istituzioni, per sostenere la necessità di cura attraverso le nuove terapie e sostenendo la loro approvazione e rimborsabilità.

La ricerca e l'approvazione dei nuovi farmaci va sostenuta con l'aiuto delle istituzioni. E qui se la voce della singola associazione fa già molto, ancor più a livello nazionale ed Europeo fa la Federazione delle Associazioni, FAVO della quale siamo parte e che è per noi il ponte di contatto continuo con le Istituzioni. La forza di creare eventi che sensibilizzino le condizioni dei pazienti per sostenere le loro possibilità di cura eliminando le disparità e le discriminazioni a livello regionale o ospedaliero viene dalla nostra volontà di essere d'aiuto. La patologia deve essere sostenuta nel riconoscimento degli Handicap che comporta, dando le giuste informazioni ai familiari. Il sostegno psicologico ed interiore è il nostro più dolce pensiero che rivolgiamo a chi ne ha bisogno. Il carcinoma cutaneo a cellule squamose è spesso così esteticamente invalidante che il paziente anche se anziano si vergogna nel confrontarsi anche solo per i suoi diritti, di cura e di malato. Allora parla l'Associazione a suo nome ed ecco come la sua voce diventa un coro...

Oggi portiamo
la voce unita di tutti
i pazienti con
tumori della pelle
e lavoriamo perché
l'intonazione
perfetta arrivi
a tutti e possa
essere ascoltata



**a.i.
ma.
me.** 
Associazione Italiana Malati di
Melanoma e tumori della pelle