

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA
SCIENZE DERMATOLOGICHE E
RICOSTRUTTIVE MAXILLO-FACCIALI E
PLASTICHE

Ciclo XXI

Settore scientifico disciplinari di afferenza: MED / 35

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI
CUTANEI CON LA CHIRURGIA
MICROSCOPICAMENTE CONTROLLATA DI
MOHS

Presentata da: DR.SSA EMI DIKA

Coordinatore Dottorato

Prof.ANNALISA PATRIZI

Relatore

Dr. P.A.Fanti

Indice

1. Introduzione	pag. 4
2. Indicazioni elettive e controindicazioni della CM	
a. Indicazioni elettive	pag 6
b. Controindicazioni	pag 15
3. Valutazione preoperatoria	pag 16
4. Procedura chirurgica	
a. Procedura chirurgica	pag 17
b. Complicanze	pag 20
c. Follow Up	pag 21
d. Prognosi	pag 22
5. La nostra esperienza	pag 23
6. Discussione	pag 25
7. Conclusioni	pag 27
8. Iconografia	pag 28
9. Bibliografia	pag 48

Definizione

La chirurgia micrografica di Mohs è una tecnica chirurgica escissionale con controllo completo (100%) dei margini e ricostruzione grafica tridimensionale della massa tumorale.

Sinonimi

Mohs micrographic surgery, chemosurgery, fixed tissue technique, fresh tissue technique, microscopically controlled surgery, Mohs histographic surgery, Mohs technique, Mohs surgery.

Introduzione

La Chirurgia di Mohs (CM) rappresenta una tecnica chirurgica di indiscussa efficacia terapeutica, utile per ottenere la radicalità nell'asportazione delle neoplasie cutanee .

La CM nasce da una brillante intuizione di un chirurgo americano del Wisconsin, che quasi alle soglie della laurea, ancora studente, la concepì nel lontano 1930.

Frederic E. Mohs iniettando accidentalmente una soluzione di cloruro di zinco 20 % in tessuti tumorali dei topi osservò la fissazione della massa neoplastica ed il distacco dallo stroma circostante. A questo seguì una brillante intuizione per applicare alle neoplasie cutanee tale tecnica di fissazione in vivo della neoplasia permettendo un controllo microscopico dei margini di escissione della neoplasia.

Sostituì la soluzione con una pasta al cloruro di zinco al 40%, la quale veniva applicata sulla neoplasia da asportare e uno strato

anche sulla base della ferita chirurgica. Tale pasta permetteva una fissazione in vivo dei tessuti neoplastici che venivano successivamente escissi in blocco ed esaminati attraverso sezioni orizzontali dello strato più profondo (base) della neoplasia asportata per verificare l'eventuale permanenza di cellule tumorali. Successivamente questo metodo di fissazione venne sostituito dalla fissazione mediante criostato che permette di eseguire controlli multipli in tempi ristretti.

Il principio su cui si basa la chirurgia di Mohs è derivato dall'osservazione che molto spesso lo sviluppo tridimensionale di una neoplasia è altamente irregolare e non è prevedibile basandosi solamente sull'aspetto macroscopico.

La CM prevede l'escissione chirurgica della neoplasia mediante in fasi successive con immediata analisi istologica tridimensionale mediante mappatura della lesione e preparazione di sezioni congelate al criostato. Ciò rende possibile l'accertamento dell'eventuale esistenza di cellule neoplastiche residue, alla periferia ed alla base del piano di escissione, facilitando una mirata asportazione della neoplasia, con possibilità di radicalità chirurgica definitiva.

In mani esperte e in strutture particolarmente attrezzate, le percentuali di guarigione ottenibili con la tecnica di Mohs sono tra le più elevate riportate in letteratura, sia per selezionate neoplasie primitive che per quelle recidive della stessa natura.

La sicurezza di radicalità per lesioni maligne non metastatizzanti si può avere osservando tutti i margini del pezzo asportato chirurgicamente: questa garanzia non viene offerta dalle normali metodiche di taglio istologico che prevedono un numero ridotto di

sezioni verticali (perpendicolari alla cute) che permettono di esaminare solo una piccola parte della lesione.

L'intuizione innovativa fondamentale che caratterizza la CM è stata quella di praticare sezioni orizzontali del pezzo asportato unitamente ad una sicura tracciabilità dell'orientamento del pezzo stesso durante tutte le operazioni istopatologiche permettendo sempre una correlazione alla corrispondente mappatura della breccia operatoria (1-4). L'indicazione principale della CM è il trattamento chirurgico dei carcinomi basocellulari primitivi in sedi critiche, recidivanti o appartenenti ad istotipi particolarmente aggressivi come il carcinoma a cellule basali sclerodermiforme. Questo tipo di chirurgia trova indicazione anche in altre neoplasie epiteliali come carcinomi a cellule squamose, cheratoacantoma, eritroplasia di Queyrat, carcinoma apocrino o non epiteliali come dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxantoma atipico, istiocitomi maligni, leiomiosarcomi, carcinomi sebacei, carcinoma a cellule di Merckel, ed altri tumori che presentano un'alta tendenza alla recidiva e /o aggressività locale (5-10).

Indicazioni elettive e controindicazioni della chirurgia di Mohs

a. Indicazioni elettive

In relazione alle difficoltà tecniche di esecuzione ed all'elevato costo, la CM viene impiegata in casi ben selezionati, ove le metodiche tradizionali mostrino dei limiti. Non si tratta quindi di un procedimento chirurgico da impiegarsi per interventi di routine.

Si ricorda che la CM si prefigge la radicalizzazione assoluta di lesioni neoplastiche non metastatizzanti.

Il terzo concetto che occorre chiarire è la necessità di gestire direttamente l'allestimento delle sezioni criostatiche dei pezzi operatori e il relativo controllo istologico immediato ovvero di poter collaborare in stretta sintonia con un laboratorio di istopatologia situato nelle immediate vicinanze della sala operatoria.

Da queste considerazioni emerge la difficoltà di organizzare un servizio di CM che funzioni correttamente nella maggior parte delle strutture sanitarie nazionali.

Volendo delineare le indicazioni elettive della CM si può affermare che il trattamento ideale è rivolto ad alcuni tipi di carcinoma basocellulare e carcinoma squamocellulare ed in particolare a quelle forme di neoplasia dotate di particolare aggressività nei confronti dei tessuti perilesionali o in profondità, sino a raggiungere strutture fasciali, muscolari, osteocartilaginee (11). In queste forme con la chirurgia tradizionale è molto difficile ottenere la radicalità chirurgica se non sacrificando tessuto sano in eccesso poiché è imprevedibile ipotizzare le reali diramazioni microscopiche della neoplasia. Con la CM, le percentuali di successo in un follow up di

5 anni, sono del 99% in caso di lesioni non trattate in precedenza, mentre nelle recidive scendono al 94,4%(12-14).

Le indicazioni alla MS si basano su diverse considerazioni. Le principali sono :

1. Sede del tumore

Regioni periorbitarie, canto interno ed esterno dell'occhio

Terzo centrale del volto

Columella

Trago, regione periauricolare

Solco retroauricolare

Regione periorale

Solco nasogenieno e perinasale

2. Pattern istologico di CB / CS

Carcinoma basocellulare infiltrante

Carcinoma basocellulare sclerodermiforme

Carcinoma squamocellulare

Tumore misto (baso-squamocellulare)

3. Storia di rimozione incompleta o recidiva

4. Grandi dimensioni

Noi abbiamo applicato tale tecnica chirurgica principalmente per l'escissione di carcinomi basocellulari e squamocellulari.

Il carcinoma basocellulare (CB) è il più frequente tumore maligno cutaneo osservato nei soggetti adulti caucasici, di fototipo I e II specie di sesso maschile; da solo rappresenta il 65-77% di tutte le neoplasie maligne della cute. La sua frequenza è sottovalutata, in quanto le stime disponibili sono basate su dati anatomo-patologici, i quali non comprendono le lesioni non trattate o trattate senza ricorso ad accertamenti istologici. E' più comune nei soggetti anziani e si sviluppa maggiormente al di sopra dei 40 anni; tuttavia, sporadicamente, può presentarsi anche in età giovanile, dove è associato più frequentemente ad alterazioni congenite o acquisite delle difese immunologiche. Si sviluppa prevalentemente nelle aree cutanee fotoesposte e con maggiore concentrazione di unità pilosebacee(15-17).

Le cause sono ancora ignote, anche se studi e ricerche di biologia molecolare hanno consentito di individuare alcuni fattori che possono indurre la comparsa di questa neoplasia, quali:

- **radiazioni ultraviolette**: le ustioni solari nel periodo infantile, il danneggiamento della cute dovuto a prolungate esposizioni ai raggi solari o a trattamenti ripetuti con raggi UVA a scopo cosmetico o terapeutico faciliterebbero l'insorgenza di questo tumore nelle zone fotoesposte, inducendo attraverso il fotoinvecchiamento l'alterazione dei sistemi di riparazione. Circa 1/3 dei carcinomi basocellulari insorge, tuttavia, su cute normalmente non esposta al sole; in questi casi non è ipotizzabile alcuna influenza diretta di queste radiazioni.

- **radiazioni ionizzanti**, utilizzate a scopo terapeutico, favoriscono la comparsa di carcinomi basocellulari, singoli o multipli, che

possono manifestarsi nelle sedi trattate anche dopo un periodo di latenza di 20-30 anni.

- esposizione prolungata ad **agenti chimici**: la somministrazione di agenti arsenicali a scopo terapeutico o l'esposizione a sali arsenicali durante processi lavorativi sono stati ritenuti responsabili dell'insorgenza della neoplasia, soprattutto per quanto riguarda la varietà superficiali. L'abbandono di queste terapie ed il miglior controllo degli ambienti di lavoro ha diminuito l'importanza di questi fattori eziologici. Vengono oggi studiati altri fattori inducenti, quali l'esposizione ai pesticidi, alle fibre di vetro, ad alcuni derivati del petrolio e ai catrami minerali e vegetali utilizzati per il trattamento prolungato della psoriasi.

- **microtraumi** ripetuti, lesioni cicatriziali, ulcerazioni croniche degli arti inferiori: la comparsa di basaliomi in sede di microtraumi o traumi meccanici ripetuti, su lesioni cicatriziali e su ulcerazioni croniche degli arti inferiori è stata segnalata in letteratura.

- **affezioni geneticamente determinate** localizzate o sistemiche che riducono la capacità riparativa dell'epidermide: nello *xeroderma pigmentoso* la capacità riparativa del DNA danneggiato dalle radiazioni ultraviolette e da altri agenti chimici è assente o gravemente ridotta.

Nell'*albinismo* la mancata protezione del pigmento melanico aumenta i danni della fotoesposizione: in entrambi i casi vi è una maggiore incidenza dei carcinomi basocellulari.

- **alterazioni genetiche**: nei soggetti affetti da carcinoma basocellulare l'alterazione genetica di più frequente riscontro è la delezione del braccio lungo del cromosoma 9. In tale

- zona è localizzato il gene denominato *patched*(*ptc*), responsabile della *sindrome di Gorlin*. E' stato dimostrato che l'inattivazione di questo gene oncosoppressore nella neoplasia rivestirebbe un ruolo determinante nell'insorgenza di questo tumore.

Da un punto di visto istopatologico esistono 4 tipi di CB. **Il tipo superficiale**, è caratterizzato da isole di cellule simil-germinative follicolari che si dipartono dallo strato basale dell'epidermide e dallo strato basale di alcuni infundibuli piliferi adiacenti. Tali isole germinative rimangono sempre localizzate nel derma papillare. Spesso la proliferazione neoplastica è accompagnata da fibrosi ed infiltrato linfocitario del derma papillare.

L'istotipo nodulare è costituito da ammassi cordoniformi di cellule di tipo basale, piccole, con scarso citoplasma, delimitanti trabecole strettamente embricate tra loro che si approfondano in zaffi nel derma reticolare e nei piani sottostanti. Le cellule tumorali appaiono monomorfe, con nuclei ovalari e scarso citoplasma basofilo e si dispongono a palizzata alla periferia delle cellule tumorali. Talvolta le cellule simil-germinative follicolari vanno in necrosi, con conseguente deposito di mucina intercellulare. In tal caso si parla di variante **solido-cistica** per la formazione di spazi pseudocistici o simil-ghiandolari al centro delle isole neoplastiche. Nella variante **follicolare**, le cellule si organizzano in strutture abortive follicolari che ricordano il bulbo pilifero, mentre l'organizzazione cellulare in strutture sebacee e simil-ghiandolari rappresentano le rispettive varianti. Lo stroma è scarso ed è caratterizzato da sottili fasci collagene, fibroblasti e da infiltrato linfomonocitario e plasmocellulare.

L'istotipo infiltrante è rappresentato da sottili cordoni cellulari nella parte profonda della lesione, che, penetrando tra i fasci collagene dermici, infiltrano il tessuto sottocutaneo e, talora, il tessuto muscolo-osteo-cartilagineo.

Nell'istotipo **piano-cicatriziale o sclerodermiforme** si evidenziano, in uno stroma fibroso, fini travate di cellule neoplastiche che vanno incontro a necrosi e mitosi atipiche. Tali cellule tendono ad infiltrare le strutture profonde, con distruzione degli annessi cutanei ed infiltrazione dei muscoli erettori del pelo e delle terminazioni nervose.

L'aspetto macroscopico non sempre consente una diagnosi clinica accurata, pertanto spesso è necessaria una **biopsia incisionale od escissionale** con esame istologico delle lesioni sospette. Infatti, bisogna considerare l'esistenza di lesioni benigne che entrano in diagnosi differenziale con gli epitelomi basocellulari ; pertanto, al solo esame clinico, anche l'occhio più esperto può incorrere in inesattezze, sopravvalutando delle lesioni benigne o ricevendo al contrario delle sorprese dopo esame istologico di una lesione dall'aspetto clinico banale. Inoltre, l'esame istologico, oltre a consentire una diagnosi certa, conferma la completezza o meno dell'exeresi chirurgica.

Il carcinoma squamocellulare (CS) è un tumore maligno che origina dall'epidermide riproducendo l'aspetto delle cellule cheratinizzanti. L'incidenza globale di questo tumore è andata aumentando annualmente del 4-8 % nelle popolazioni caucasiche a partire dagli anni 60(18). La maggior parte dei CS è poco aggressiva e meno dell'1 % dei pazienti soccombe a causa del

tumore. In compenso , in compenso i costi relativi alla terapia e le ripercussioni funzionali ed estetiche sono importanti.

Le cause di CS comprendono :

- esposizione ai raggi UV o alle radiazioni ionizzanti
- le genodermatosi
- le infezioni da HPV
- esposizione a svariate sostanze chimiche (arsenico, idrocarburi policiclici aromatici)
- immunosoppressione
- dermatosi ulcerative

Per definizione, un CS è una proliferazione di cheratinociti maligni che ha oltrepassato la membrana basale dell'epidermide. Il quadro istologico è quello di una proliferazione irregolare e anarchica di cellule malpighiane che possono esibire livelli variabili di maturazione (differenziamento) cornea.

Il tumore è formato da lobuli o da cordoni mal delimitati costituiti da starti cellulari più o meno concentrici , a volte disposti attorno a piccole masse di cheratina (“ perle cornee”) . le cellule presentano molte mitosi, mostruosità nucleari e citoplasmatiche. La neoplasia invade il derma più o meno profondamente e persino l'ipoderma, circondata da uno stroma infiammatorio o , più raramente, sclerotico.

Si possono osservare tutte le forme intermedie comprese fra i carcinomi ben differenziati ricchi di perle cornee orto-paracheratosiche e le neoplasie prossoché completamente indifferenziate e naplastiche. Il grado di differenziamento è espresso in base a una scala a tre livelli : carcinoma bene, mediamente, poco differenziato).

Il CS si sviluppa frequentemente su una cheratosi attinica o su una malattia di Bowen, ma può insorgere anche su cute sana.

Si possono osservare varie forme cliniche di CS:

- *la forme ulcero-vegetante*
- *forma vegetante*
- *forma superficiale*

Altre forme cliniche:

- *carcinoma verrucoso*
- *carcinoma dello scroto*
- *periungueali*
- *delle mucose o semimucose*
- *carcinomi genitali*
- *carcinoma vulvare*
- *carcinoma della verga*

Da un punto di vista prognostico tutti i CS devono essere considerati potenzialmente aggressive e trattati come tali. I fattori che influenzano la prognosi sono rappresentati dal diametro, profondità di invasione, grado di differenziamento istologico, rapidità di crescita, sede anatomica, neurotropismo, presenza di immunodepressione.

Terapia

Il trattamento dei CS è l'exeresi chirurgica completa che deve essere intrapreso al più presto, dato il rischio di metastatizzazione. Solitamente viene eseguito in anestesia locale. Essa permette l'esame istopatologico della neoplasia con particolare riguardo al

controllo dei margini. Tale controllo è garantito con la chirurgia di Mohs. Se tale tecnica non è disponibile, è preferibile procedere alla ricostruzione in un secondo tempo, quando l'esame istologico abbia confermato che la neoplasia è stata escissa completamente. Per i CS delle estremità è spesso necessario l'amputazione.

Altre tecniche sono state riportate in via sperimentale come iniezione intratumorale di bleomicina, interferone alfa, fototerapia dinamica e l'uso di retinoidi sistemici.

La CM può essere talvolta usata anche per l'asportazione di altre neoplasie cutanee quali:

- 1) *Adenocarcinoma sebaceo*
- 2) *Adenocarcinoma eccrino*
- 3) *Dermatofibrosarcoma protuberans*
- 4) *Fibroxioma atipico*
- 5) *Cheratoacantoma*
- 6) *Morbo di Paget extramammario*
- 7) *Melanoma*
- 8) *Neoplasie rare*
- 10) *Adenocarcinoma mucinoso primitivo del capillizio*

Neoplasie rare :

Emangiosarcoma

Emangioendotelioma

Leiomioma

Liposarcoma

Carcinoma Linfoepiteliomale della cute

Cilindroma maligno

Istiocitoma fibroso maligno

Schwannoma maligno

Carcinoma neuroendocrino della cute

(Carcinoma a cellule di Merkel)

b. Controindicazioni

Lesioni estremamente grandi, anche se non rappresentano una controindicazione assoluta richiedono la scomposizione del pezzo operatorio in numerosi frammenti e quindi tempi lunghissimi per l'esame istologico seriato. Quando lo spessore del pezzo è di alcuni centimetri, è più pratico ricorrere alla tecnica di Mohs modificata secondo Tübingen. Quest'ultimo metodo prevede la scomposizione macroscopica del tessuto escissionale in frammenti più piccoli. Pur consentendo una completa lettura microscopica di frammenti chirurgici asportati, anche con incisione perpendicolare alla superficie cutanea, rappresenta una variazione complessa e più difficile rispetto alla metodica originale.

Quest'ultima metodica trova indicazioni anche in lesioni che infiltrano tessuti e organi profondi (cartilagine, osso, cavità nasali, occhio, condotto uditivo).

3. Valutazione Preoperatoria

L'approccio preoperatorio segue i criteri di valutazione clinica convenzionali di un intervento chirurgico.

1. Anamnesi patologica remota

- a. storia di altri interventi chirurgici*
- b. Storia familiare di tumori e cutanei e trattamento*
- c. allergie note*
- d. terapia domiciliare*
- e. malattie sistemiche*
- f. infezione o malattie immunitarie*
- g. malattie vascolari, valvolari cardiache che richiedono profilassi antibiotica.*
- h. disordini della coagulazione*

2. Anamnesi patologica recente (La storia della neoplasia da trattare)

- a. Durata*
- b. Velocità di crescita*
- c. Trattamenti precedenti*
- d. Caratteristiche collegate alla diagnosi specifica (es trauma, lesione precedente nella stessa sede)*
- e. Fattori di rischio associati con la causa (esposizione solari, terapia radiante nel passato)*

3. Esame obiettivo dermatologico

- a. Dimensioni*
- b. Ulcerazione*
- c. Colore*
- d. Localizzazione*
- e. Consistenza*
- f. Invasione dei piani profondi*

g. Cicatrici associate e cambiamenti da pregresso trattamento

h. Relazione con le strutture adiacenti

i. Esame delle stazioni linfonodali adiacenti

4. Procedura chirurgica

a. Tecnica chirurgica

I metodi tradizionali impiegati in dermochirurgia comprendono una valutazione clinica dell'estensione della lesione ed esame istologico con sezioni verticali rispetto all'epidermide. Quindi, nei tumori ben localizzati, è raccomandabile un margine di 2 mm, specialmente se si tratta del distretto facciale. Alcuni studi, hanno dimostrato che anche per tumori clinicamente ben localizzati un margine di 5 mm è necessario per eradicare completamente il tumore (25-28). Tuttavia in certi tumori come carcinomi basocellulari morfea-like o sclerodermiformi, con diametro maggiore di 2 cm, questa indicazione chirurgica non è più valida per la loro tendenza ad una infiltrazione profonda, per cui deve essere rispettato un margine di 0,9 -1 cm.

La chirurgia microtopografica di Mohs invece, si basa sull'osservazione che spesso i tumori cutanei crescono contiguamente e che spesso sono provvisti di nidi cellulari anche a distanza della lesione primaria. Talvolta presentano tentacoli microscopici che si estendono in profondità e difficilmente si riescono ad asportare con la chirurgia tradizionale. L'escissione a strati e la successiva analisi istopatologica della base e dei margini del tumore garantisce una eradicazione completa. La costruzione di una mappatura che guida i chirurghi durante la procedura chirurgica

permette di individuare /localizzare i nidi /tentacoli e rimuoverli accuratamente.

E' perciò particolarmente indicata nella rimozione dei tumori del distretto facciale ove la conservazione di più tessuto possibile è di importanza sovrapponibile alla preservazione delle funzionalità e della integrità estetica di queste strutture.

L'esecuzione pratica della tecnica prevede tempi diversi.

- 1 - mappatura della lesione in vivo: con matita demografica
- 2 - anestesia della lesione: generalmente anestesia locale, in casi selezionati quella tronculare, locale con sedazione o generale.
- 3 - disegno su un foglio di carta che servirà come riferimento
- 4 - exeresi con incisione "a scodella"
- 5 - posizionamento del pezzo sulla mappatura cartacea
- 6 - colorazione dei margini dopo eventuale suddivisione in frammenti orientati
- 7 - i frammenti vengono poi congelati e tagliati in sezioni orizzontali
- 8 - le sezioni orizzontali permettono di osservare in toto il fondo e il perimetro del pezzo evidenziando con sicurezza l'eventuale sede in cui il tumore raggiunge i margini
- 9 - in caso di persistenza della neoplasia si procede ad "allargamento" mirato.

Lo spessore di ciascun strato di tumore escisso varia da 2 a 4 mm, a secondo della grandezza della lesione da trattare, della regione interessata e delle strutture particolarmente importanti nella vicinanza. Il numero di strati escissi, generalmente chiamati **stadi**

di procedura, varia a seconda della patologia da trattare. Nella maggior parte dei tumori un solo stadio o al massimo due, sono sufficienti a rimuovere il tumore primario. Questo non è reale per quanto riguarda le recidive.

La penetrazione verticale in profondità segnala la possibilità di coinvolgimento di strutture nervose, vasi, ghiandole, cartilagine o tessuto osseo.

Per ogni stadio di procedura si esegue la marcatura e successivo orientamento dei margini. Tre colori sono utilizzati :

Rosso (20 % merbromio in acqua)

Blu (Prussian Blue)

Nero (India Ink).

La sequenza tradizionale della colorazione è rosso, blu e nero. Seguendo una linea di colorazione tradizionale si evitano errori di lettura.

Il pezzo bioptico, dopo fissazione del colorante, è trasportato con una garza bagnata di soluzione fisiologica fino al criostato. A volte ci possono essere piccole aree di sovrapposizione dei colori (1-2mm) che possono creare errori di localizzazione della neoplasia durante la lettura istopatologica. Di solito tuttavia l'area escissa in caso di positività dei margini supera queste dimensioni. Deve essere evitato un eccessivo utilizzo di colore poiché può nascondere aree di invasione tumorale.

Il pezzo chirurgico, orientato e marcato, viene diviso in subunità più piccole, in modo tale da essere completamente sezionati dal microtomo.

Usualmente l'orientamento esatto dello strato tumorale (mediante colorazione e indicazione su mappa) è stato eseguito prima della divisione del tessuto.

Lo scopo di tale divisione è quello di permettere che la subunità sia di dimensioni adatte per essere tagliata al criostato, essere correttamente inclusa sul vetrino istologico e di garantire un leggero appiattimento dei margini laterali e profondi allo scopo di ottenere sezioni parallele al criostato.

Le dimensioni di ciascuna subunità variano da 0,5 a 1,5 cm. I pezzi che contengono una grande quantità di tessuto sottocutaneo, come tessuto adiposo o muscolare, necessitano di tempi maggiori di congelamento prima di essere sezionati. Artefatti possono essere osservati se la temperatura della lama del microtomo è molto diversa da quella del tessuto da tagliare. Le sezioni di tessuto fibrotico cicatriziale spesso si contraggono e rendono difficile l'ottenimento di piani paralleli. Sezioni molto piccole non richiedono la divisione in subunità.

Dopo colorazione con Ematossilina ed Eosina si procede all'esame microscopico dei singoli pezzi.

Il processo sopra descritto viene ripetuto finché i margini profondo ed esterno dei pezzi non risultino completamente negativi per neoplasia.

Si procede infine al tempo chirurgico ricostruttivo.

b. Complicanze

Tra le complicanze, essenzialmente legate al trattamento chirurgico, va annoverato il sanguinamento postoperatorio con la formazione di ematomi. Quest'ultimi possono provocare un'eccessiva tensione della sutura, o mettere in pericolo la vitalità degli eventuali lembi utilizzati per la copertura della perdita di sostanza conseguente all'asportazione di lesioni di grandi dimensioni; o provocare il danneggiamento di strutture funzionali adiacenti al sito della lesione, causato da incaute manovre chirurgiche. Altra complicanza è costituita da inadeguate escissioni chirurgiche che non rispettano i caratteri di radicalità oncologica (19-20). In quest'ultimo caso, la complicanza maggiore è rappresentata dalla ricorrenza della malattia tumorale nella stessa sede della pregressa insorgenza. Per il carcinoma basocellulare, la letteratura evidenzia una percentuale di recidive variabile dal 5 al 40%, a seconda della localizzazione: infatti, sedi quali palpebre, orecchio e naso sono le più interessate da lesioni recidivanti, in quanto è difficile eseguire un'escissione con margine sicuro di 3 mm in queste aree così limitate(21-22). La recidiva tumorale si presenta con ulcerazione intermittente su cicatrici che diventano eritematose, crostose, debordando dai margini di sutura e accompagnandosi a teleangectasie adiacenti, con insorgenza di papule o noduli pericicatrizziali.

Fattori associati ad un alto tasso di recidiva tumorale sono rappresentati dalla sede del tumore (zone ad alto rischio è il volto), dalle sue dimensioni, dall'istotipo, da un inadeguato trattamento

precedente e da anamnesi positiva per esposizione alle radiazioni ultraviolette.

Altre complicanze :

Edema

Ecchimosi

Disestesie

Cicatrizzazione ipertrofica

Imperfezione dei margini

Asimmetrie

Iper-ipopigmentazioni

Reazione da farmaci

Dolore

Necrosi cutanea

c. Prognosi

La prognosi dipende dalla varietà clinica ed istologica, dalla sede interessata e dalle dimensioni della neoplasia escissa. Quando viene rapidamente riconosciuto e adeguatamente trattato, il carcinoma basocellulare ha una buona prognosi. Per quanto riguarda il carcinoma squamocellulare, il rischio di recidiva locale utilizzando la CM è minore rispetto alla chirurgia tradizionale, ma la sorveglianza e l'esplorazione delle stazioni linfonodali (in particolare alla prima stazione di drenaggio) al fine di ricercare eventuale metastasi è necessaria prima dell'atto operatorio con esami di imaging (ecografia). Nei casi di CS primitivo, non associato a metastasi, la prognosi è comparabile ai CB, ma si

effettuano controlli periodici e esami ecografici e esplorazione delle stazioni linfonodali di drenaggio per i primi 5 anni di follow up.

Noi richiediamo anche un esame radiografico del torace annuale durante tale periodo.

Alcune sedi sono associate ad un maggior rischio di secondarismi quali cute preauricolare, labbro, estremità (periungueali), genitali.

d. Follow up

Dopo escissione chirurgica, è necessario effettuare un follow-up a distanza, tramite controlli ambulatoriali clinici ogni 3 o 6 mesi da effettuarsi nei due anni successivi all'intervento e di seguito ogni 6 mesi fino al quinto anno per quanto riguarda i CB.

I CS vengono controllati ogni 6 mesi, per 5 anni. Ad ogni controllo viene richiesta anche l'ecografia delle stazioni linfonodali drenanti ed annualmente un esame radiografico del torace.

5. La nostra esperienza

La terapia di elezione nel trattamento dei tumori cutanei è rappresentato dall'escissione chirurgica. Fino ad ora presso la nostra struttura a tale scopo si utilizza la chirurgia tradizionale, basandosi su linee guida e/o dati di letteratura a secondo della patologia da trattare. Noi abbiamo trattato con la chirurgia microtopografica di Mohs 73 pazienti affetti da tumori cutanei, principalmente neoplasie localizzate nel volto, ma anche 7 casi di carcinomi squamocellulari del letto ungueale e un caso di carcinoma squamocellulare del glande.

Materiali e Metodi

Da aprile 2006 a dicembre del 2008, abbiamo trattato con la chirurgia di Mohs 73 pazienti (47maschi / 26 femmine), presso l'Unità Operativa di Dermatologia. L'età media dei pazienti era 51 anni (range 32-71anni). Il fototipo dei pazienti variava da II- IV, secondo la classificazione di Fitzpatrick, i quali per esigenze di lavoro e/o hobby si sono sottoposti a intense e prolungate esposizioni solari. La maggior parte dei pazienti non aveva utilizzato adeguate protezioni in età giovanile. La storia clinica di ciascun paziente non rappresentava patologie significative di ordine generale o locale, né familiarità per tumori cutanei. Le lesioni erano localizzate nel volto (62), letto ungueale (7), collo (1), braccio(1), dorso (1),glande (1).

Le lesioni trattate rappresentavano: carcinomi basocellulari primari (44), recidive di CB (15),carcinoma squamoso del volto (cute preauricolare e labbro) (6), carcinomi a cellule squamose del letto ungueale (7) e carcinoma squamocellulare del glande (1). La diagnosi era stata posta sulla base dell'esame istologico conseguente ad una biopsia incisionale pre operatoria in quasi tutti i pazienti, mentre in 4 si basava sul solo esame obiettivo.

Le dimensioni cliniche delle lesioni variavano da 1-3 cm, con una media di 1,2 cm di diametro massimo.

Risultati

Dei pazienti trattati, l'eradicazione della neoplasia è stata ottenuta solamente con 1 o 2 stadi di procedura di Mohs (57 pazienti), invece per altri pazienti (16) abbiamo proseguito con 3. Questi ultimi interventi più lunghi, erano in tutti i casi riservati a pazienti che presentavano delle lesioni recidivate di carcinomi basocellulari di istotipo infiltrante. Una sola paziente che presentava un carcinoma basocellulare recidivato dell'ala sx del naso è risultata positiva anche al III stadio di procedura, all'esame istologico. Per procedere al successivo stadio sono stati contattati i chirurghi plastici per l'intervento ricostruttivo, data l'estensione della neoplasia. Per la chiusura dei difetti chirurgici sono state utilizzate la sutura diretta (52), innesto cutaneo (10), guarigione per seconda intenzione (11). Non si sono verificate complicanze pre o post-operatorie.

Tutti i pazienti hanno sopportato bene l'intervento ed i tempi d'attesa, talvolta di alcune ore.

Il follow up viene eseguito in regime ambulatoriale, tramite controlli trimestrali / semestrali fino a cinque anni come suggerito dagli schemi di letteratura.

6. Discussione

La chirurgia di Mohs è una tecnica chirurgica escissionale abbinata ad un controllo molto preciso dei margini resa possibile grazie ad

una verifica istologica completa di tutte le superficie dei frammenti asportati. La sua potenzialità di cura è estremamente elevata pur preservando al massimo il tessuto normale non coinvolto da neoplasia. Negli Stati Uniti e in Australia, dove questa risorsa terapeutica viene utilizzata da anni anche e soprattutto in prima battuta (nel pieno rispetto delle indicazioni specifiche proposte e accettate dalle commissioni statali e private per il controllo dei rapporti costo-beneficio relativi ai vari approcci terapeutici), la chirurgia di Mohs ha potuto realmente dimostrare la sua grande potenza curativa (25-32). Il chirurgo micrografico deve avere competenza adeguata sia in campo chirurgico che in quello istologico, è inoltre necessaria che il servizio di Istopatologia sia facilmente accessibile, nell'ambito della stessa struttura, durante l'intervento, come presente nella nostra clinica. Le indicazioni principali sono rappresentate dai carcinomi basocellulari e da quelli spinocellulari, la cui incidenza continua ad aumentare.

La chirurgia micrografica di Mohs non può ovviamente essere proposta in ogni caso di neoplasia cutanea. Tecniche alternative hanno comunque dimostrato una notevole efficacia oncologica, ma l'impossibilità di una verifica istologica totale o parziale, immediata o dilazionata, dell'operato del chirurgo, ne sconsiglia l'utilizzo nei casi ove sia massima la necessità di preservare i tessuti senza, per questo, rinunciare ad un'adeguata radicalità oncologica. E' infatti molto più difficile eradicare una neoplasia recidivata a causa della diffusione imprevedibile delle sue cellule una volta sovvertiti i rapporti anatomici, microscopici e macroscopici, della sua sede d'origine. "L'intervallo libero" necessario al tumore per dare nuovamente segno di sé, gli concede inevitabilmente un grande vantaggio e spesso la battaglia per la sua eradicazione comporta dei sacrifici importanti e qualche volta può anche non essere vinta. L'insieme delle considerazioni relative alle singole lesioni

neoplastiche, la loro storia evolutiva, la storia clinica dei pazienti che ne sono portatori, i fattori di rischio generali e particolari, devono chiaramente costituire la base necessaria per poter serenamente e correttamente consigliare questa particolare modalità di approccio terapeutico che, se correttamente utilizzato è in grado di dare grandi soddisfazioni sia al medico che al paziente.

7. Conclusioni

Sebbene la nostra esperienza è di pochi anni, i risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli della letteratura. In particolare, abbiamo osservato la necessità di eseguire più stadi di procedura per le neoplasie recidivanti, rispetto alle forme primitive e l'utilità di questa metodica nelle forme di CB di istotipo infiltrante. Per quanto riguarda i CSC, nelle forme in situ, particolarmente in sedi di tipo labbro e cute palpabile, un solo stadio è necessario. Tre casi di morbo di Bowen del letto ungueale sono stati trattati con un solo stadio di procedura.

Le forme di CSC del letto ungueale meritano particolare interesse, non solo per le particolarità della tecnica chirurgica applicabile in questa sede delicata, ma anche per il fatto che se non fosse applicabile la CM l'amputazione dell'ultima falange sarebbe l'unica alternativa chirurgica. Ciò comporterebbe un danno estetico ma anche psicologico per il paziente.

In quattro casi è stata evitata l'amputazione, poiché la neoplasia non si estendeva nei piani profondi (ossei) della falange distale.

Nei restanti pazienti, durante l'ultimo stadio, l'esame istologico dimostrava l'infiltrazione dei piani ossei da parte di cellule neoplastiche ed era inevitabile l'amputazione della falange distale.

Il follow up dei pazienti (di media fino ad ora circa 24 mesi), non ha mostrato alcuna recidiva, in nessuno dei nostri pazienti trattati.

La tecnica microtopografica di Mohs, per quanto complessa ed apparentemente costosa, con dispendio di notevole tempo, va riservata a casi clinici selezionati, come precedentemente esposto, in quanto permette un risparmio di sofferenze fisiche e psicologiche ai pazienti. Infatti, essa evita il ricorso a molteplici ricoveri per reinterventi seguiti da inevitabili recidive.

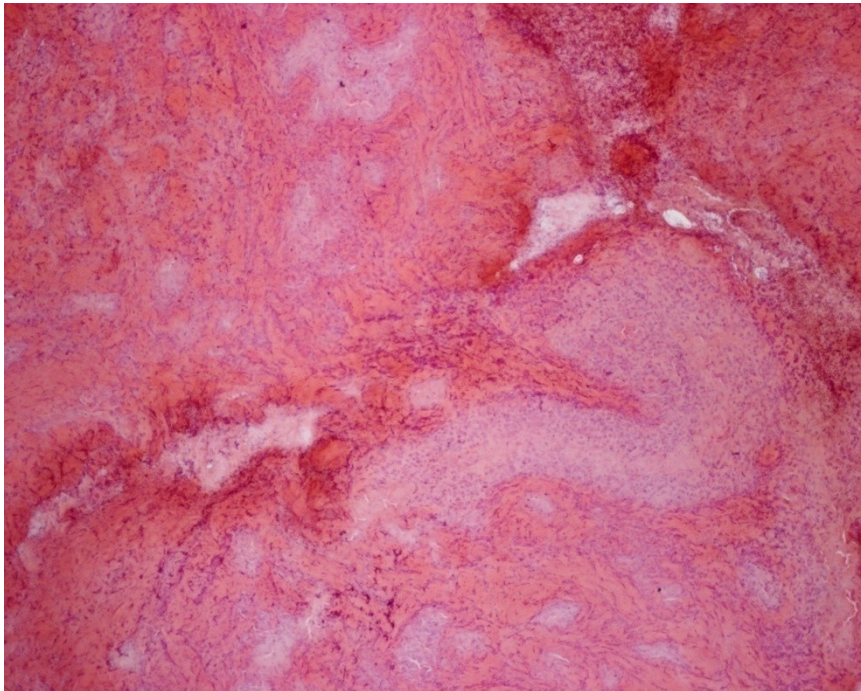
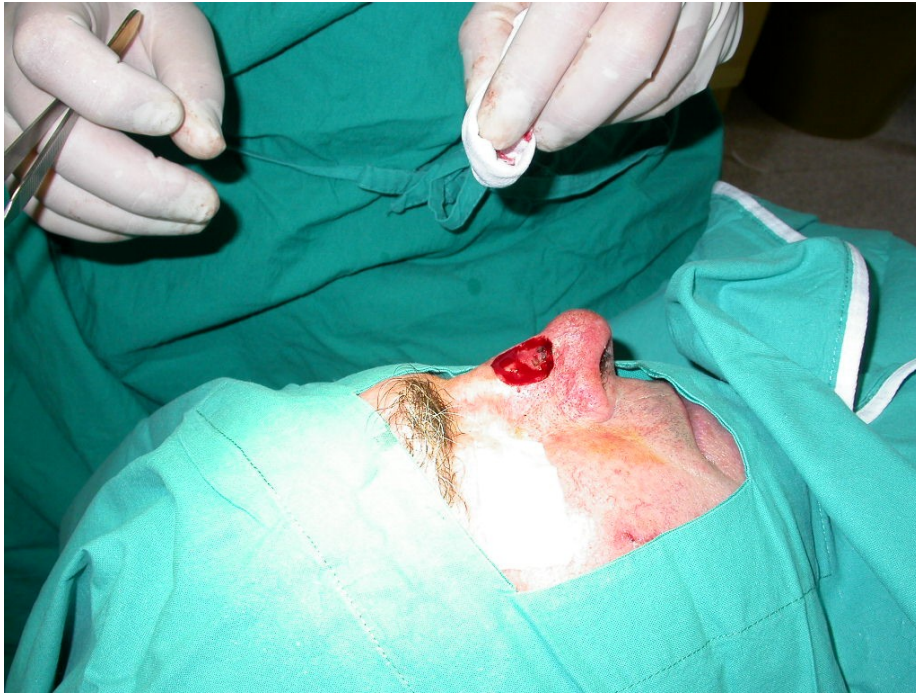
Casi clinici

Paziente 1



Recidiva di CB dell'ala destra del naso

Asportazione della lesione-Mohs I stadio



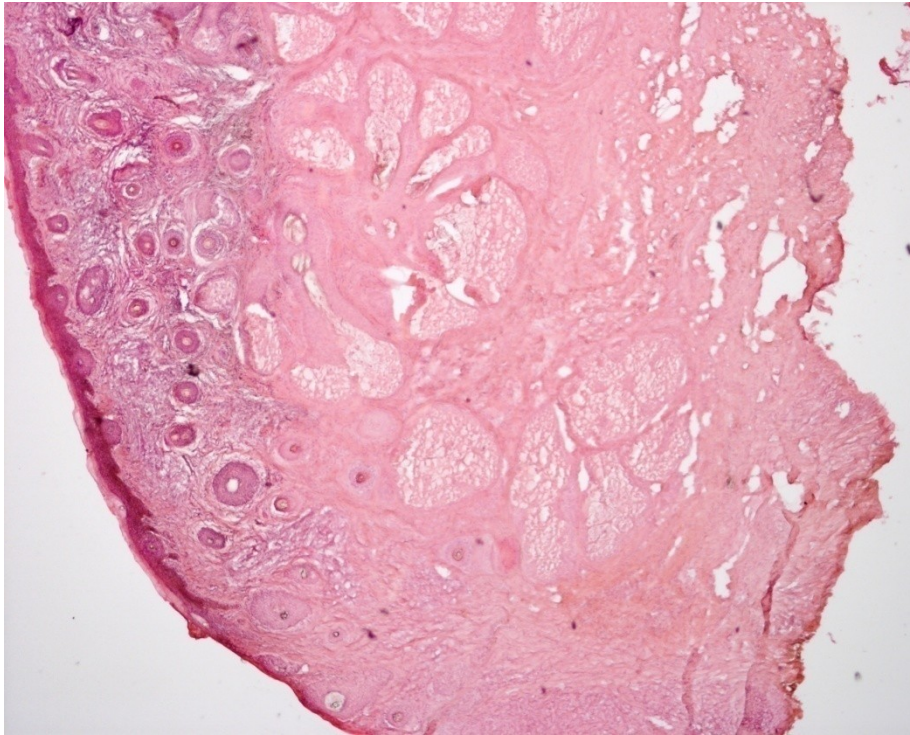
Presenza di zaffi di cellule tumorali nelle sezioni profonde della lesione



Allargamento mirato dei bordi: Mohs -II stadio



Pezzi operatori sezionati del II stadio



Assenza di neoplasia nelle sezioni istologiche

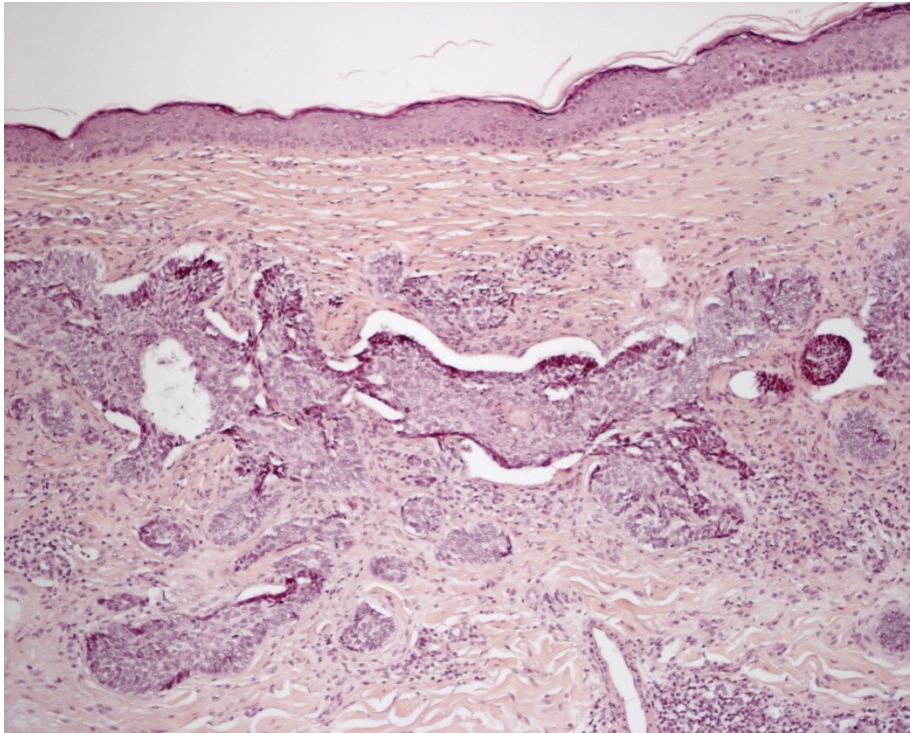
Risultato dopo 3 mesi



Paziente 2.

Recidiva di CB sclerodermiforme



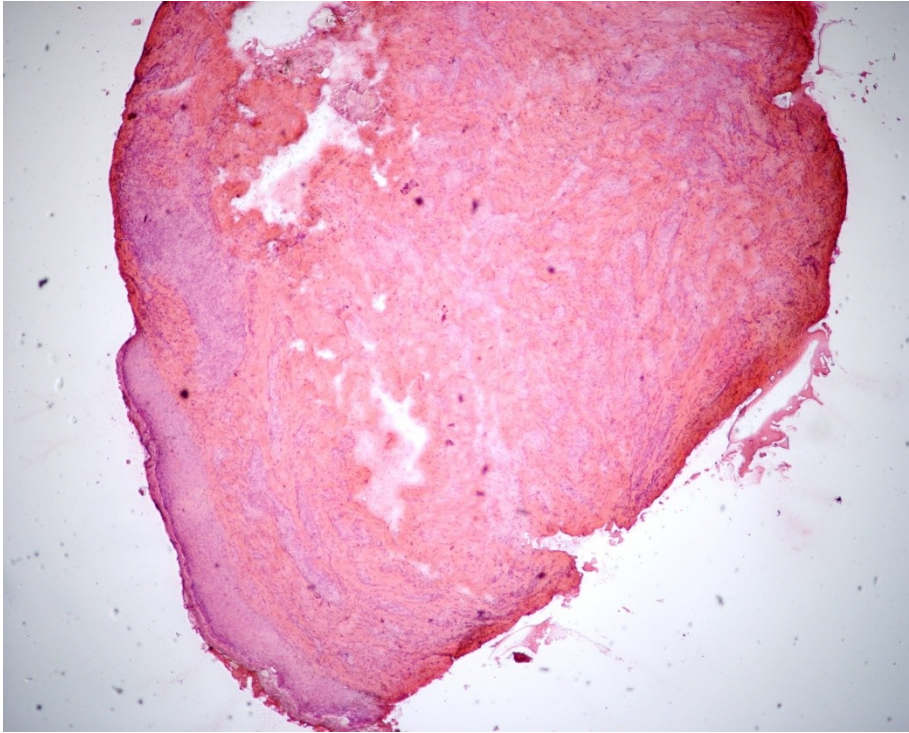


Aspetti istologici della biopsia incisionale preoperatoria

Asportazione a scodella della neoplasia-Mohs I stadio

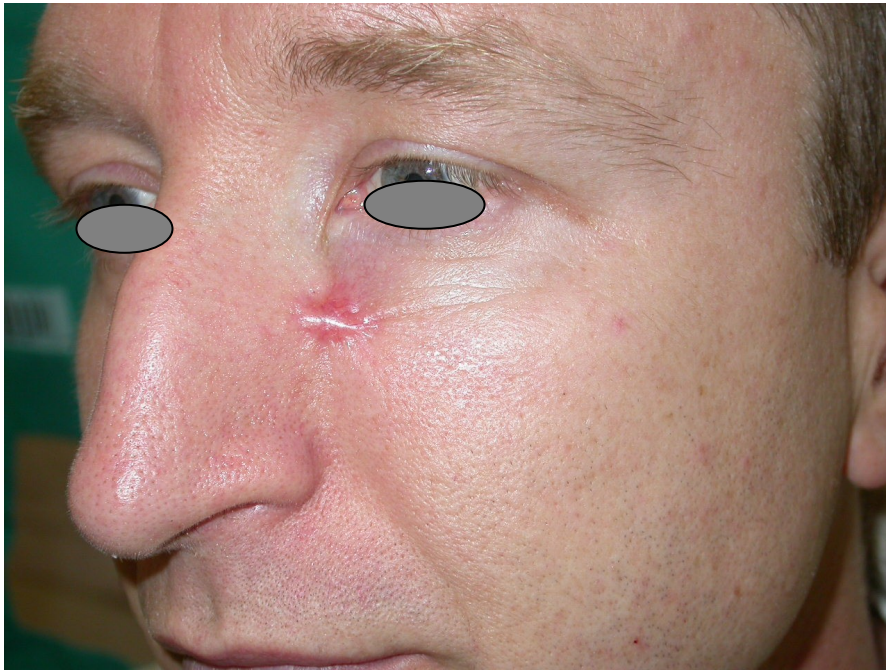


Permanenza di neoplasia al I stadio di procedura



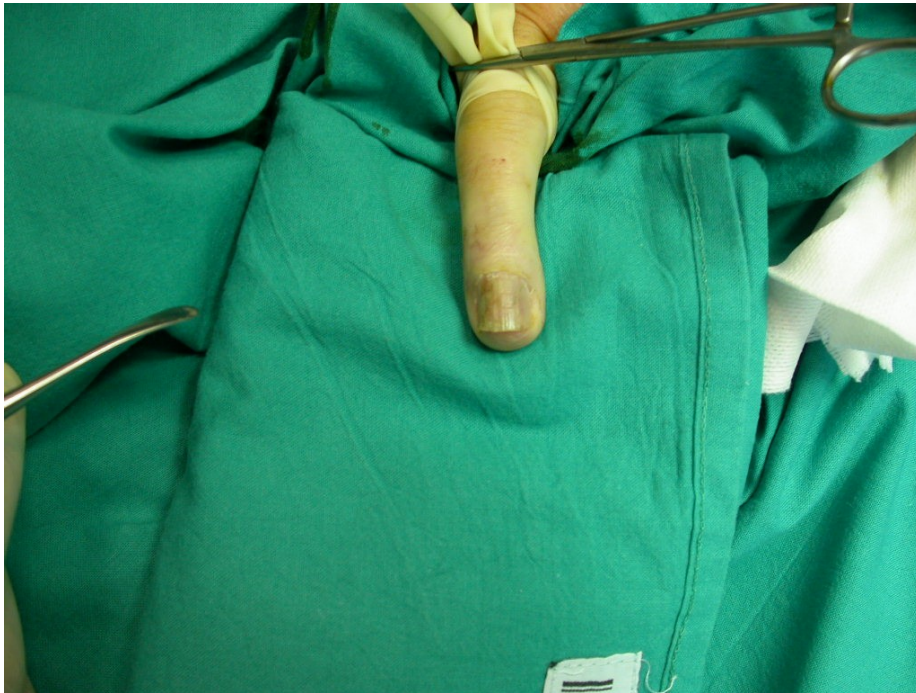
Sezioni istologiche del II stadio di Mohs- Assenza di neoplasia

Follow up dopo 3 mesi



Paziente 3

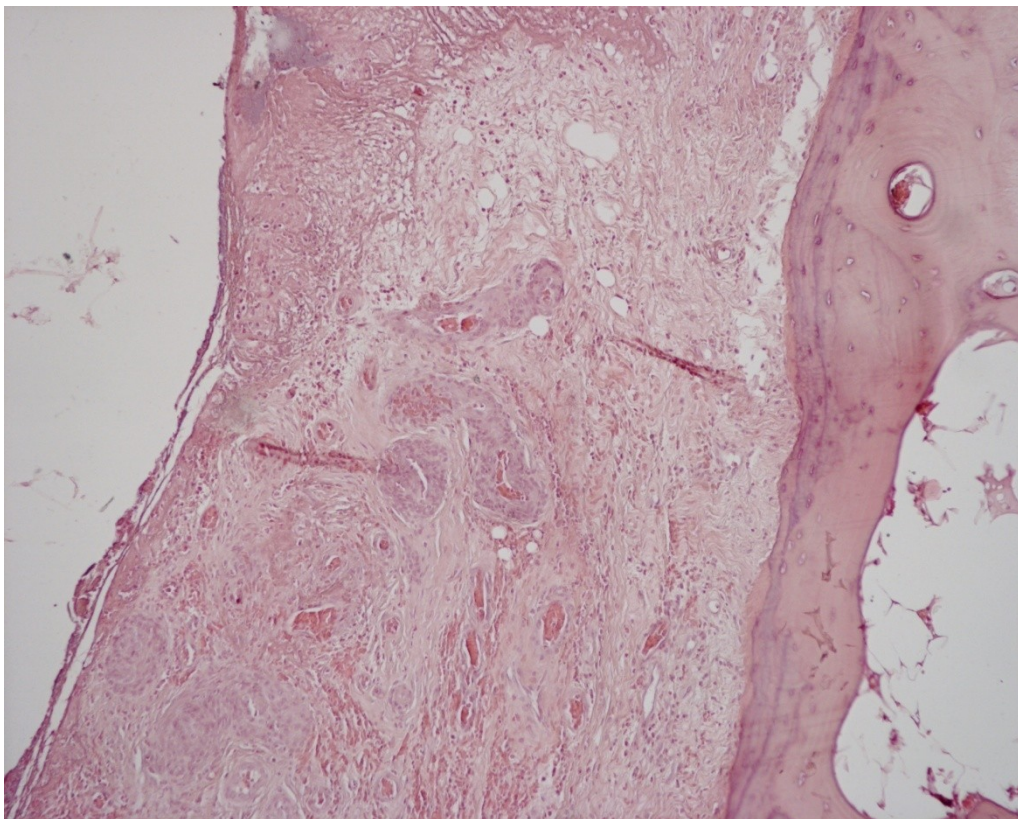
Carcinoma a cellule squamose del letto ungueale





Difetto dopo chirurgia di Mohs, che ha dimostrato la permanenza della neoplasia a livello del periostio.

Aspetti istologici della lesione dopo disarticolazione della falange, che confermano l'estensione del carcinoma a cellule squamose alla falange ossea.



Paziente 4



Curettage pre-exeresi della lesione

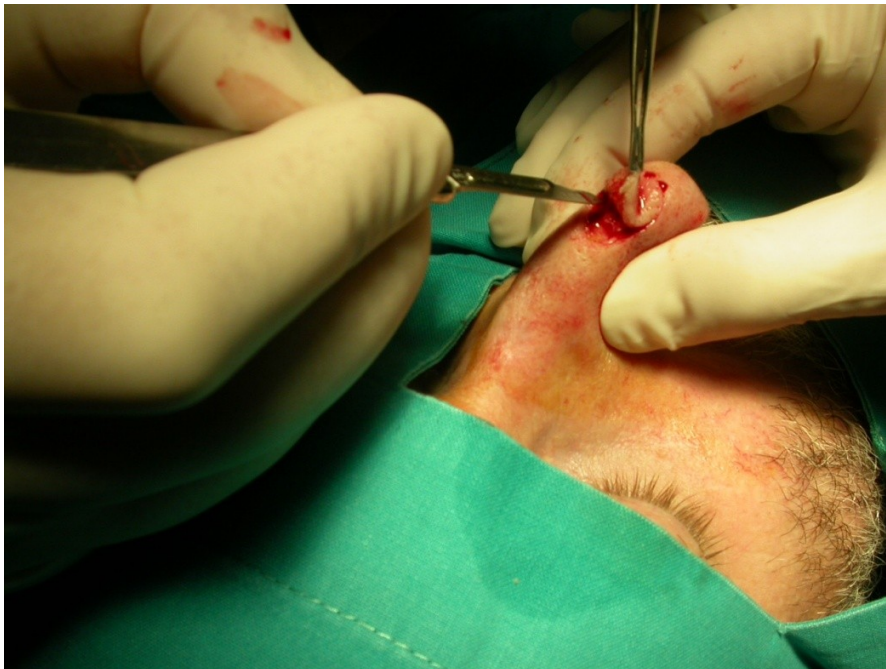




Asportazione a scodella della neoplasia



Aspetti intra-operatori



Difetto post-asportazione



Chiusura diretta



Paziente 5

Carcinoma a cellule basali pigmentato.



Asportazione a scodella della lesione- Mohs I stadio



Mohs II stadio

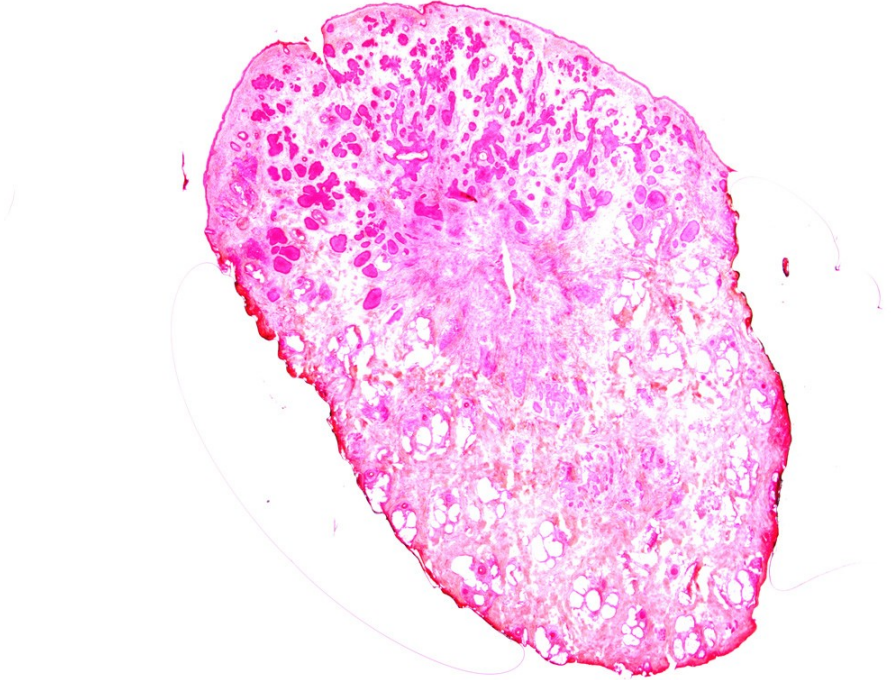


Chiusura diretta della breccia operatoria

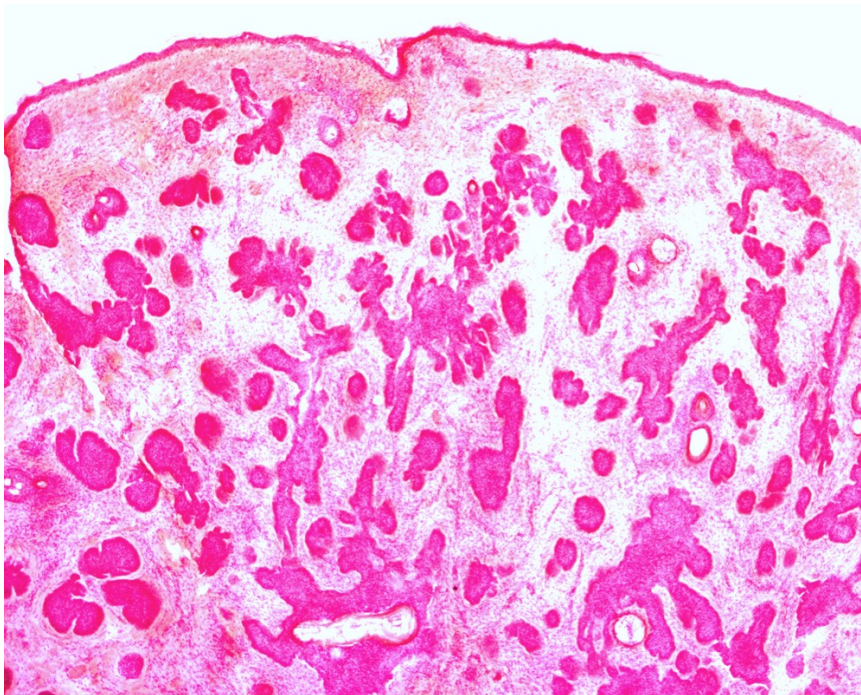


Aspetti istologici delle sezioni cutanee durante la CM

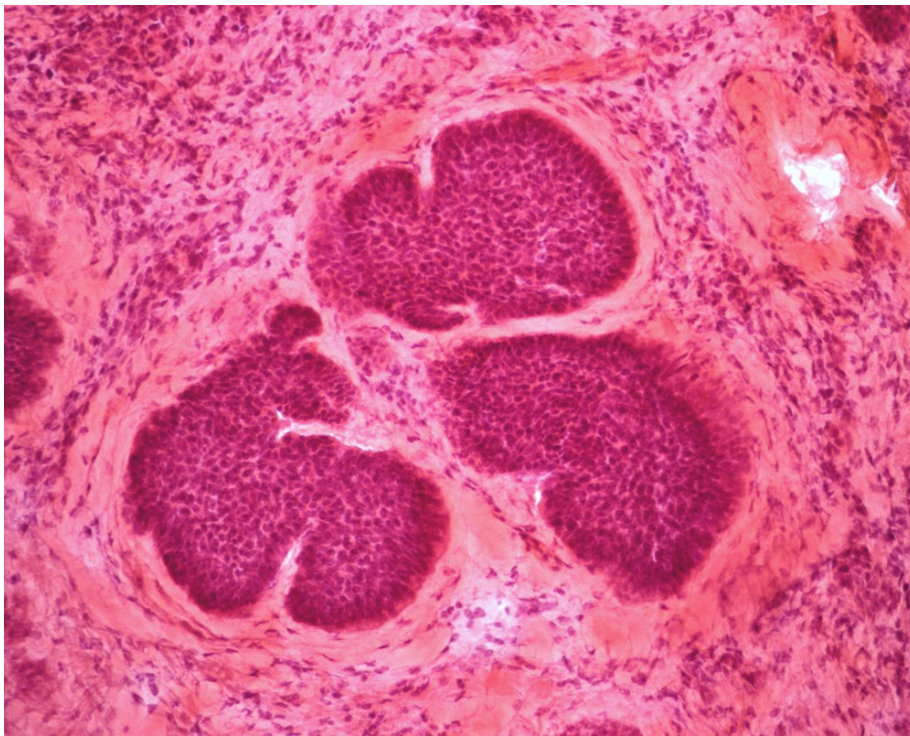
CBB infiltrante della cute zigomatica al primo stadio di CM (H&E, 5 X).



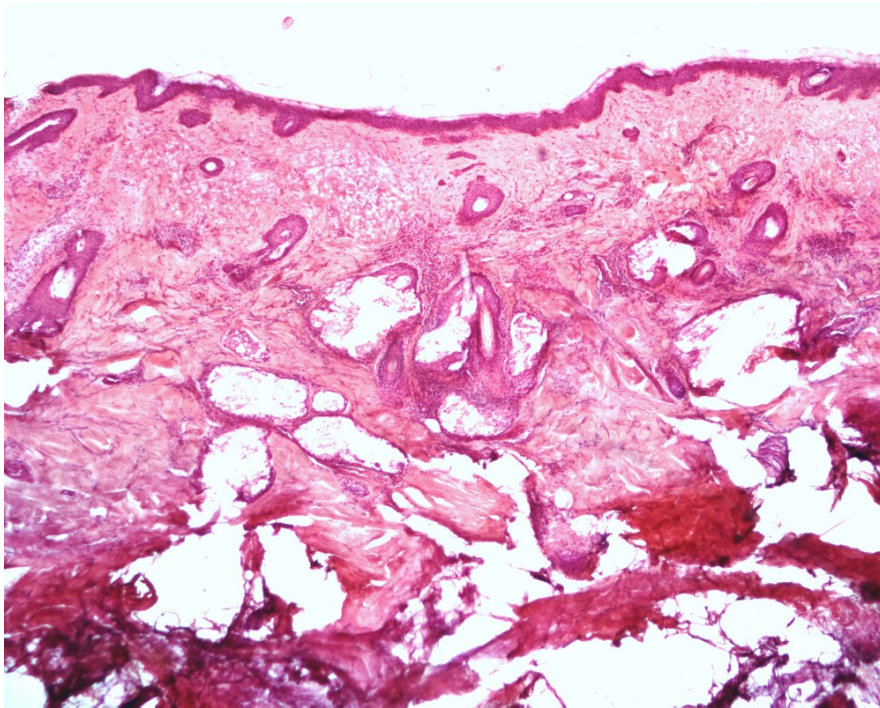
Isole di cellule basaloidi ad un maggior ingrandimento (H&E, 20X)



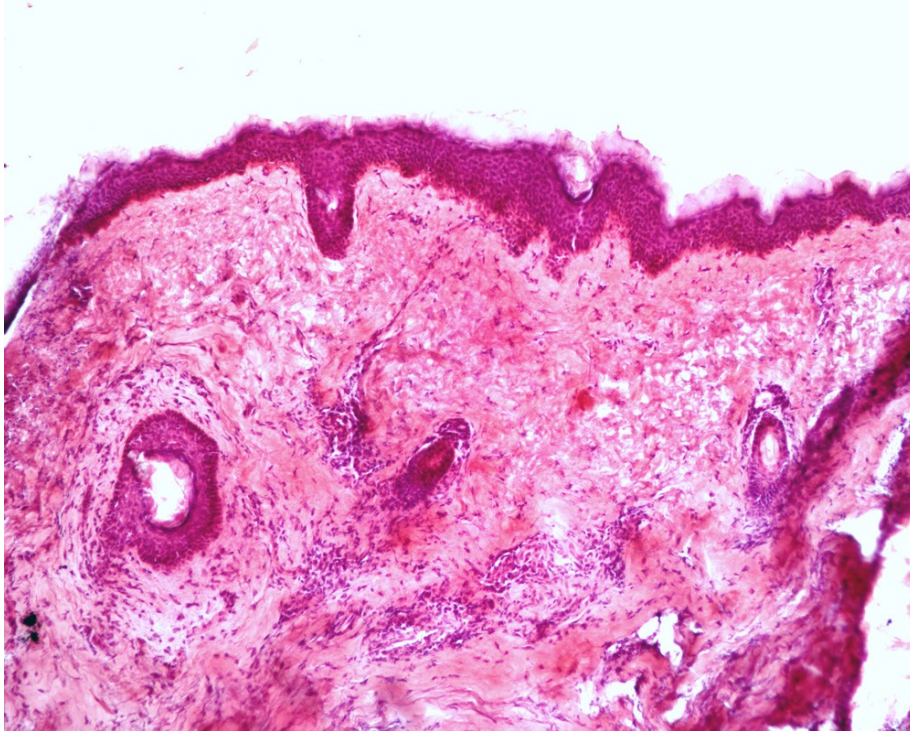
Isole di cellule basaloidi ad un maggior ingrandimento (H&E, 40X)



Assenza di strutture neoplastiche nelle sezioni profonde, o margini del tessuto al II stadio di CM (H&E, 10X)



Assenza di strutture neoplastiche nelle sezioni profonde, o margini del tessuto al II stadio di CM (H&E, 20 X)



Bibliografia

- a. Mohs FE. Chemosurgery : microscopically controlled surgery for skin cancer.In: Springfield, IL: Charles C Thomas,1979; 1-29.
- b. Mohs FE. Chemosurgery : microscopically controlled method for skin cancer excision . Surg 1941,42:279-95.
- c. Mohs FE. Chemosurgery for melanoma. Arch Dermatol 1977; 113:285-91.
- d. Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue technique Arch Dermatol 1976;112: 211-5.
- e. Albom MJ, Swanson NA. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous neoplasms. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, et al,eds. Cancer of the skin. Philadelphia : WB Saunders, 1991:484-529.
- f. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2 cm surgical margins for intermediate thickness melanomas(1-4mm). Ann Surg 1993;218: 262-9.
- g. Beahrs OH, Meyers MH, ed. Manual for staging of cancer. Am Joint Committee Cancer. Philadelphia: JB Lippincott, 1983:117-26.
- h. Bowen GM, White GL, Gerwels JW. Mohs micrographic surgery. Am Fam Physician. 2005 Sep ;72(5)845-8.
- i. Chung VQ, Bernardo L, Jiang SB. Presurgical curettage appropriately reduces the number of Mohs surgery by better delineating the subclinical extensions of tumor margins. Dermat Surg. 2005 Sept;31:1094-9.
- j. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ,et al. Successful treatment of lentigo maligna melanoma with Mohs micrographic surgery aided by rush permanent sections. Cancer 1994;73:2964-9.
- k. Cottell WI, Bailin PL, Albom MJ, et al. Essentials of Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg Oncol 1988;14:11-3.
- l. Fewkes J, Mohs FE. Dermatologic Surgery: microscopically controlled excision –Mohs technique). In Fitzpatrick TB, Eisen ZA, Wolff K, et al. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill,1987:2557-63.
- m. Grabski WJ, Salasche SJ, McCollough ML, et al. Interpretation of Mohs micrographic frozen sections: a peer review comparison study. JAAD,1989;20:670-4.

- n.** Grevey SC, Zax RH, McCall MW. Melanoma and Mohs micrographic surgery. Callen JP, Dahl MV, Golitz LE, et al, eds. *Advances in dermatology*; vol 10 Mosby,1995: 175-200.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53 (3):458-63.
- o. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow -up. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53 (3):458-63.
- p. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53 (3):458-63.
- q. Mikhail GR, ed. *Mohs micrographic surgery.* Philadelphia: WB Saunders,1991.
- r. Leibovitch I, Huilgol S, Selva D, Richards S, Paver R. Basosquamous carcinoma. Treatment with Mohs surgery. *Cancer* 2005;104:170-5.
- s. Hruza GJ, Snow SN. Basal cell carcinoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: treatment with Mohs micrographic surgery fixed tissue technique. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:545-51.
- t. Kimyadi-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR, Silapint S, Jih MH. The incidence of major complications from Mohs micrographic surgery performed in office-based and hospital-based settings. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53 (4):628-34.
- u. Moody BR, McCarthy JE, Linder J, Hruza GJ. Enhanced cosmetic outcome with running horizontal mattress sutures. *Dermatol Surgery.* 2005 Oct;31(10):1313-6.
- v. Matorin PA, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery: technical difficulties posed by perineural invasion. *Int J Dermatol* 2002;31:83-86.
- w. Lo JS, Snow Sn, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: a report of two cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991: 24:715-9.
- x. Greenway HT. Cutaneous tumors : condyloma, basal cell carcinoma, melanoma, in Baron S,et al,eds. *Interferon principles and medical applications.* Austin: University of Texas Press,1992:512-32.
- y.** Rapini RP. Pitfalls of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol,* 1990;22:681-6.
- z.** Roenigk RK. Mohs micrographic surgery. *Mayo Clin Proc* 1988;63:175-83.

- aa.** Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, et al. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:860-5.
- bb. Roenigk RK, Roenigk HH Jr. Current surgical management of skin dermatology. *Dermatol Surg Oncol* 1990;16:136-51.
- cc. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs micrographic surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-30.
- dd. Swanson NA, Grekin RC, Baker Sr. Mohs surgery : techniques, indications and applications in head and neck surgery. *Head Neck Surgery*. 1983;6:683-92.
- ee.** Tromovitch TA, Stegeman Sj. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Dermatol* 1974;110:231-2.
- ff. Zitelli JA. Mohs surgery. Concepts and misconceptions. *Int J Dermatol* 1985;24.
- gg.** Zitelli JA, Mohs FE, Larson P, et al. Mohs micrographic surgery for melanoma. *Dermatol Clin* 1989;7: 833-43.

Ringraziamenti

*Alla mia famiglia,
al mio tutor, Dr. Fanti, per i suoi insegnamenti e la sua pazienza,
a Mimmo e tutto lo staff di istopatologia per avermi aiutato durante lo
svolgimento di questo lavoro, a Francesca per aver condiviso questi 7 anni di
studio, alla Dr.ssa Neri e Prof. ssa Patrizi e Federico ed a tutti i
specializzandi, Giulia, Ricky, Micky, Federica, Sara, Salvatore e Valeria.*