



La fotodiagnosi cutanea nella delimitazione in vivo di carcinomi basocellulari problematici dell'estremo cefalico: studio di un caso

Stefania Barruscotti¹, Andrea Carugno¹, Vincenzo Barbaccia¹, Anna Sabena¹,
Riccardo Borroni², Valeria Brazzelli¹

¹*Clinica Dermatologica e* ²*Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

La fotodiagnosi cutanea nella delimitazione in vivo di carcinomi basocellulari problematici dell'estremo cefalico: studio di un caso

Il carcinoma basocellulare (CB) è il più frequente tumore maligno della cute e costituisce l'80% dei tumori cutanei non melanocitari. Presenta un'incidenza superiore a 2 milioni di nuovi casi ogni anno in tutto il mondo. L'elevata prevalenza dei CB, il rischio di recidive e la spesso non semplice delimitazione visiva, sottolineano l'importanza di studiare nuove alternative diagnostiche e terapeutiche che, attraverso una corretta delimitazione dei margini tumorali della lesione cutanea, possano consentire un'asportazione chirurgica completa. La fotodiagnosi cutanea si basa sulla diversa fluorescenza emessa dalle cellule tumorali, trattate con un farmaco fotosensibilizzante e successivamente illuminate con luce di Wood, rispetto al tessuto sano circostante. È una metodica diagnostica che permette una corretta distinzione tra il tessuto tumorale e il tessuto sano circostante rispetto a quanto non sia possibile con la sola diagnosi clinica e rappresenta pertanto una procedura di riferimento per la determinazione visiva e in vivo dei margini di una lesione tumorale da asportare chirurgicamente e mal definibile nei contorni di superficie. Presentiamo il caso di una paziente con un carcinoma basocellulare recidivante, localizzato in sede nasale con difficile definizione dei margini della lesione, in cui la fotodiagnosi ha permesso di ottenere una più precisa valutazione dell'area tumorale e una conseguente asportazione radicale.

In vivo skin photodiagnosis in the delimitation of difficult head and neck basal cell carcinomas: a case report

Basal cell carcinoma (BC) is the most frequent malignant tumor of the skin and it accounts for 80% of non-melanoma skin cancer. The incidence is more than 2 million new cases each year worldwide. The high prevalence of BC, the risk of recurrence and the difficult visual boundaries delimitation emphasize the importance of studying new diagnostic and therapeutic alternatives, through proper demarcation of tumor margins, which may allow complete surgical excision. The photodiagnosis is based on different fluorescence emitted by the tumor cells, treated with a photosensitizer and then illuminated with Wood's light, in comparison with the surrounding healthy tissue. The photodiagnosis represents a diagnostic method that allows a proper distinction between the tumor tissue and the surrounding healthy tissue that is not possible with the clinical diagnosis alone. It represents a reference procedure for the visual and in vivo determination of the margins of a tumor lesion to be surgically excised and that is difficult to define clinically in the boundaries delimitation of the surface. Hereafter we introduce the case of a female patient with a recurrent basal cell carcinoma, located in the nasal area and with margins of difficult definition. In this case the photodiagnosis has allowed to obtain a more precise evaluation and a final radical excision of the tumor.

Introduzione

Il carcinoma basocellulare (CB) è il più frequente tumore maligno della cute, costituisce l'80% dei tumori cutanei non melanocitari e presenta un'incidenza superiore a 2 milioni di nuovi casi ogni anno in tutto il mondo [1]. La diagnosi clinica per il CB è semplice nella maggior parte dei casi e l'accuratezza diagnostica può essere aumentata attraverso la visualizzazione della lesione con una buona illuminazione e ingrandimento [2]. Quando esiste un dubbio diagnostico o quando il sottotipo istologico di CB può influenzare la scelta del trattamento e la prognosi del paziente, per la diagnosi è richiesta una biopsia cutanea incisionale o escissionale con esame istologico [3]. Nonostante l'attenta valutazione dei margini neoplastici, la percentuale di recidive non è rara, soprattutto per carcinomi problematici, perché in sedi difficili come al volto o perché nel contesto di tessuto cicatriziale se si tratta di una recidiva. Pertanto, la valutazione istologica dei margini periferici e profondi del tessuto esciso su sezioni intra-operatorie [4] o, più comunemente, su sezioni verticali post-operatorie fissate in formalina [5], rappresenta la procedura di riferimento e di più frequente utilizzo. L'elevata prevalenza dei CB, il rischio di recidive e la spesso non semplice delimitazione visiva dei margini di escissione, sottolineano l'importanza di studiare nuove alternative diagnostiche e terapeutiche che, attraverso una corretta delimitazione dei margini tumorali della lesione cutanea, possano consentire un'asportazione chirurgica completa.

La fotodiagnosi (Photodynamic Diagnosis - PD) è una metodica diagnostica semplice e non invasiva che permette una più precisa valutazione dell'estensione superficiale di lesioni neoplastiche difficilmente delimitabili e in grado di guidare il medico nella programmazione dell'asportazione del tumore. La PD mutua le basi scientifiche della terapia fotodinamica (Photodynamic therapy - PDT) utilizzata per il trattamento dei carcinomi basocellulari stessi. La possibilità di utilizzare lo studio della fluorescenza per la diagnosi di tumori cutanei non melanocitari è stata dimostrata in uno studio condotto nel 1998 da Svanberg et al e piccoli studi recenti, come quelli condotti da Stenquist et al nel 2005 e da Tierney et al nel 2011, ne hanno dimostrato l'utilità nell'assistere alla diagnosi, al trattamento e al follow-up di lesioni neoplastiche cutanee [6-12]. La PD, infatti, sfrutta la differenza nell'emissione di fluorescenza tra il tessuto tumorale rispetto al tessuto sano circostante, dopo trattamento con un farmaco fotosensibilizzante, permettendo una più precisa valutazione in vivo dell'area tumorale. Si esegue applicando per via topica una sostanza fotosensibilizzante tramite medicazione occlusiva sulla lesione cutanea per un tempo di circa 3 ore. La sostanza fotosensibilizzante utilizzata può essere l'acido 5-metilaminolevulinico (ALA) o più frequentemente il suo estere metilico (MAL) per le sue maggiori proprietà lipofile che lo rendono più facilmente penetrabile attraverso la membrana cellulare. Entrambi i farmaci sono precursori coinvolti nella sintesi dell'eme e vengono convertiti in un composto fluorescente, la protoporfirina IX, attraverso la naturale via biosintetica dell'eme [13]. L'aumento di attività dell'enzima PBG-deaminasi e la limitata attività dell'enzima ferrochelatasi, condizioni entrambe caratteristiche delle cellule tumorali in rapida proliferazione, giustificano un maggior accumulo di PpIX nelle cellule cancerose [14]. Il massimo assorbimento della luce da parte della PpIX è vicino ai 410 nm (luce blu) e viene pertanto evidenziata mediante luce monocromatica nella banda dei 405 nm emessa dalla luce di Wood [15]. Le cellule tumorali, nelle quali si è accumulata PpIX, dopo essere state colpite da una radiazione luminosa con lunghezza d'onda di 405 nm, emettono, secondo le proprietà della fluorescenza, una più alta lunghezza d'onda visibile come fluorescenza rossa. La fluorescenza emessa dal tumore, illuminato con luce di Wood, appare quindi di colore rosso intenso rispetto al tessuto sano circostante meno fluorescente permettendo in questo modo una più chiara definizione della neoplasia.

Scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia diagnostica della PD nella distinzione tra cute tumorale e cute sana circostante in un caso di recidiva di carcinoma basocellulare localizzato all'estremo cefalico, al fine di ottenere una precisa delimitazione in vivo del tumore e di conseguenza un'escissione chirurgica radicale.

Caso clinico

Nel Dicembre 2011, R.P., donna di 79 anni, afferiva presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per la comparsa, da circa sei mesi, di una papula eritematosa localizzata all'empiramide nasale sinistra nel contesto di un'area eritematoso-cicatrizziale mal definibile, sede di pregressa asportazione di carcinoma basocellulare. In anamnesi la paziente aveva infatti asportato nel dicembre 2010 un carcinoma basocellulare ulcerato localizzato alla punta e all'ala sinistra del naso. Nel settembre 2011 l'esecuzione di biopsia cutanea per esame istologico aveva evidenziato proliferazione pluri-focale di elementi epiteliali di tipo basocellulare, confermando il sospetto di recidiva di CB. In relazione alla difficoltà di definire i margini di resezione della neoplasia, alla dimensione e all'importanza estetica della sede stessa, è stata proposta alla paziente l'esecuzione di fotodiagnosi cutanea per una miglior definizione dell'estensione tumorale in previsione dell'intervento di escissione chirurgica.

Dopo acquisizione del consenso informato per la procedura diagnostica, la lesione da trattare è stata documentata fotograficamente (Figura 1). È stato utilizzato come fotosensibilizzante l'acido metilaminolevulinico (MAL) al 16% in crema applicandolo in strato di 1 mm sulla lesione ed estendendone l'applicazione alla cute circostante per un raggio di 5 mm. La zona trattata è stata quindi coperta con medicazione oclusiva mediante pellicole autoadesive e da garze di cotone al fine di impedire la penetrazione di luce visibile durante il periodo di azione del farmaco. La paziente ha mantenuto la medicazione per 3 ore nelle quali è rimasta presso la Clinica per limitare i movimenti al fine di garantire una migliore aderenza della medicazione stessa alla cute e rimanere in osservazione per l'eventuale comparsa di reazioni allergiche ad uno dei componenti della crema. Trascorse le 3 ore, la paziente è stata trasferita in una stanza buia dove è stato rimosso il bendaggio oclusivo e asportata la crema in eccesso con garza sterile. L'area tumorale è stata illuminata con luce di Wood subito dopo la rimozione della medicazione oclusiva per minimizzare il fotodecadimento del farmaco. La fluorescenza emessa dall'area trattata è stata fotografata con fotocamera digitale SAMSUNG WB500, posizionata su cavalletto ad una distanza di 40 cm e senza l'ausilio del flash (Figura 2). In base alla diversa intensità di fluorescenza emessa, si sono potute distinguere due aree: un'area di più intensa fluorescenza definita "area rossa" (area di probabile localizzazione della neoplasia), circondata da un'area di minore intensità definita "area grigia" (apparentemente libera dal tumore). I margini delle due aree sono stati tracciati con penna dermatografica e nuovamente documentati fotograficamente (Figura 3). Per determinare con maggiore accuratezza l'assenza di cellule neoplastiche nell'area con minor fluorescenza, sono state contrassegnate con penna dermatografica due aree in prossimità dei margini esterni della lesione, nelle quali è stato effettuato un prelievo bioptico per esame istologico. La paziente è stata per questo trasferita presso l'Ambulatorio Chirurgico della Clinica Dermatologica dove sono state eseguite due biopsie cutanee con punch da 3 mm. Il risultato istologico di entrambe le biopsie ha dimostrato l'assenza di carcinoma basocellulare esternamente all'area fluorescente. In relazione all'esito delle immagini a fluorescenza e della conferma istologica del dato visivo, è stato programmato l'intervento chirurgico di asportazione della neoplasia secondo i margini tumorali precedentemente determinati.

Il giorno dell'intervento, dopo la raccolta del consenso informato all'intervento chirurgico e l'esecuzione di anestesia locale, la neoplasia è stata asportata mediante incisione di losanga cutanea seguendo i margini chirurgici precedentemente stabiliti con le immagini a fluorescenza e disegnate con penna dermatografica (Figura 4). La perdita di sostanza esitata è stata riparata con un lembo bilobato di rotazione a peduncolo superiore prelevato dall'empiramide nasale omolaterale (Figura 5).

L'analisi anatomo-patologica sul pezzo operatorio ha dimostrato la completa escissione dell'epitelioma basocellulare con margini operatori liberi da neoplasia.

Discussione

La fotodiagnosi rappresenta una nuova metodica diagnostica che permette una chiara distinzione tra il tessuto tumorale e il tessuto sano circostante rispetto a quanto non sia possibile con la sola diagnosi clinica, rappresentando quindi una procedura di riferimento per la determinazione visiva e in vivo dei margini di una lesione tumorale da asportare chirurgicamente e mal definibile clinicamente nei contorni di superficie. L'utilizzo della fotodiagnosi si pone come obiettivo quello di evidenziare i margini di tumori a malignità locale come il carcinoma basocellulare non clinicamente visibili e di fornire al dermatocirurgo o al chirurgo indicazioni sull'estensione superficiale delle lesioni. Il raggiungimento di questo obiettivo costituisce un vantaggio non solo per il paziente in termini di tempo, dolore e preoccupazione associata alla procedura chirurgica, ma anche in termini economici, eliminando il costo di eventuali riescissioni chirurgiche a causa della non radicalità raggiunta.

Nella paziente oggetto del nostro studio, la fotodiagnosi ha permesso di ottenere immagini a fluorescenza che hanno consentito una più precisa valutazione di un carcinoma basocellulare problematico sia perché recidivante, sia per sede che per difficile definizione dei margini. Le biopsie eseguite nell'area grigia, area a minor fluorescenza ma comunque fluorescente, sono servite per ottenere una conferma circa le dimensioni della lesione e i margini liberi della neoplasia. Grazie all'utilizzo combinato della fotodiagnosi e della valutazione istologica, la radicalità dell'escissione dei CB oggetto del nostro studio è stata completa. Pur essendo una metodica che richiede tempo, impegno e accuratezza, la PD ci ha permesso di ottenere un ottimo risultato, relativamente alla radicalità e al risultato clinico. Il principale limite della PD è tuttavia costituito dalla profondità di penetrazione di ALA, che ne limita l'utilizzo in caso di lesioni infiltranti [16]. Anche se per paragonare la fotodiagnosi ad una tecnica di biopsia ottica sono necessari ulteriori studi affinché venga accettata nella routine della pratica clinica, l'esperienza clinica del dermatologo esperto può trarre giovamento dall'utilizzo di questa procedura diagnostica per casi selezionati di pazienti con carcinomi in sedi difficili e/o plurirecidivati.

Tabelle e figure



Figura 1. Aspetto clinico della neoplasia.

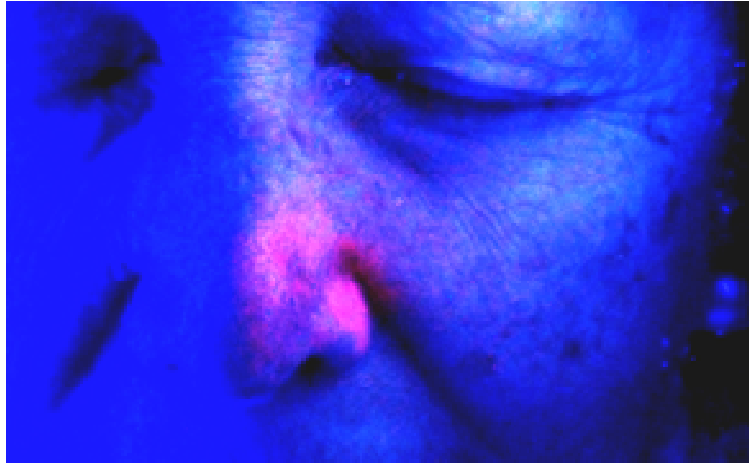


Figura 2. Aspetto della neoplasia tramite fotodiagnosi in vivo con MAL.



Figura 3. Margini della neoplasia e sedi biotiche nell'“area grigia”.



Figura 4. Margini di reseziioni tracciati con dermografica.

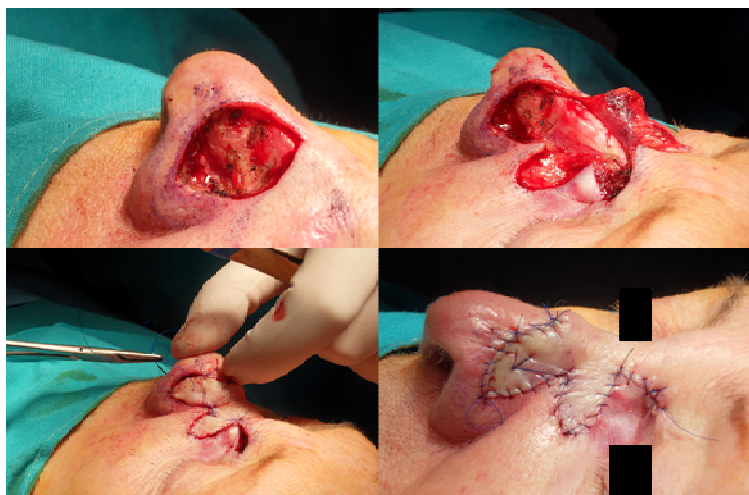


Figura 5. Intervento chirurgico: asportazione di losanga cutanea e riparazione della breccia chirurgica con lembo bilobato di rotazione.

Bibliografia

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146(Suppl):1-6.
2. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M et al. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006;32:423-425.
3. Costantino D, Lowe L, Brown DL. Basosquamous carcinoma – an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:424-428.
4. Cataldo PA, Stoddard PB, Reed WP. Use of frozen section analysis in the treatment of basal cell carcinoma. *Am J Surg* 1990;159:561-563.
5. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol* 2006;47:1-12.
6. Svanberg K, Wang I, Colleen S et al. Clinical multi-colour fluorescence imaging of malignant tumours – initial experience. *Acta Radiol* 1998;39:2-9.
7. Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 2006;154:305-309.
8. Tierney E, Petersen J, Hancke W. Photodynamic diagnosis of tumor margins using methyl aminolevulinate before Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:911-918.
9. Na R, Stender IM, Wulf HC. Can autofluorescence demarcate basal cell carcinoma from normal skin? A comparison with protoporphyrin IX fluorescence. *Acta Derm Venereol* 2001;81:246-249.
10. Brancalion L, Durkin AJ, Tu JH et al. In vivo fluorescence spectroscopy of nonmelanoma skin cancer. *Photochem Photobiol* 2001;73:178-183.
11. Panjehpour M, Julius CE, Phan MN et al. Laser-induced fluorescence spectroscopy for in vivo diagnosis of non-melanoma skin cancers. *Lasers Surg Med* 2002;31:367-373.
12. Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol* 2006;154:305-309.
13. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. PDT with endogenous protoporphyrin IX – basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143-148.
14. Dougherty T. Photodynamic therapy. *JNCI Cancer Spectrum* 1998;90:889-905.
15. Vereecken P, Da Costa CM, Steels E et al. Fluorescence diagnosis of face-located basal cell carcinomas: a new dermatological procedure which may help the surgeon. *Acta Chir Belg* 2007;107:205-207.
16. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH et al. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137:319-324.