I TUMORI DELLA PELLE

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI

Alessandra Franzetti Pellanda
Primario Servizio di Radioterapia
Clinica Moncucco

PAROLE CHIAVE:
- ✓ Radioterapia
- ✓ Tumori cutanei

GIOTI
Gruppo interesse Oncologia Ticino
Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

TUMORI CUTANEI

- ✓ Tumore/cancro della pelle è un termine generico che comprende **diversi tipi di tumori**
- ✓ Origine da **cellule diverse della cute**
- ✓ **A ciascuno il proprio nome**

- ➢ Carcinoma basocellulare/basalioma
- ➢ Carcinoma spinocellulare/spinalioma
- ➢ Melanoma/melanoma maligno

Carcinoma di Merkel
Dermatofibrosarcoma protuberans
Sarcoma di Kaposi
Angiosarcoma
Carcinoma sebaceo
Linfomi cutanei
……..

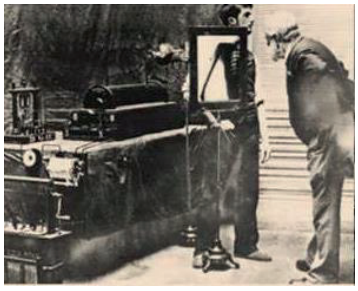
TUMORI CUTANEI

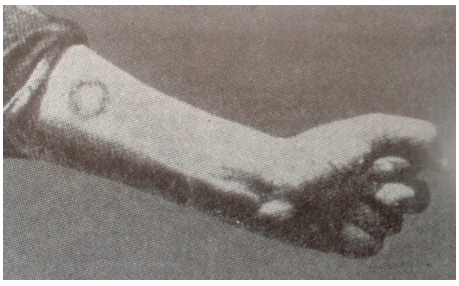
QUALCHE INFORMAZIONE GENERALE

- ✓ **I Tumori cutanei sono i tumori più frequenti**
- ✓ In Svizzera ogni anno ca. 15.000 persone si ammalano di tumore della pelle
- ✓ I Carcinomi **basocellulari** > Carcinomi **spinocellulari**: 70% vs 20%, **tot 90%**
- ✓ Melanoma 10% (ca.1700 persone)
- ✓ **Uomini** > donne
- ✓ Età > 60 anni per Ca basocellulare e Ca spinocellulare
- ✓ Età > 50 anni per Melanoma 1/3 ≤ 50% (raro anche giovani e adolescenti)
- ✓ La maggior parte dei tumori cutanei sono di piccole dimensioni: tra 10 et 20 mm
- ✓ I Carcinomi **spinocellulari (+) e i melanomi (+++)** sono più aggressivi e hanno maggiore tendenza a sviluppare metastasi locoregionali e a distanza

RADIOTERAPIA

1895: Röntgen: scoperta raggi X
1896: reazione cutanea → terapia?



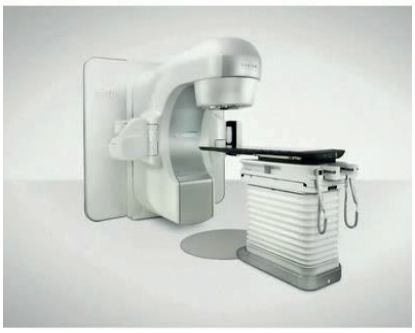


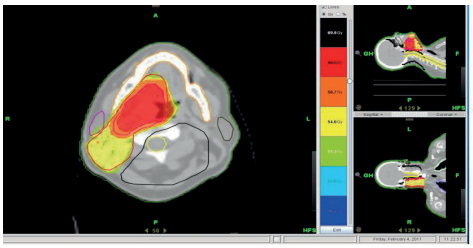
report della bruciatura cutanea causata dal radio fatta da P. Curie sul suo avambraccio come test nel 1901

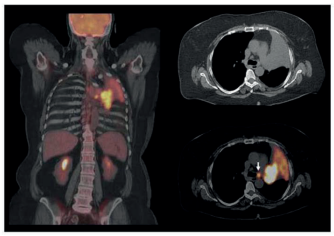
L'Inizio della storia della Radioterapia coincide con l'inizio dell' impiego della radioterapia per le lesioni cutanee.
Infatti….
In assenza di metodiche diagnostiche efficaci le lesioni cutanee e quindi anche i tumori erano le sole lesioni facilmente visibili/diagnosticabili

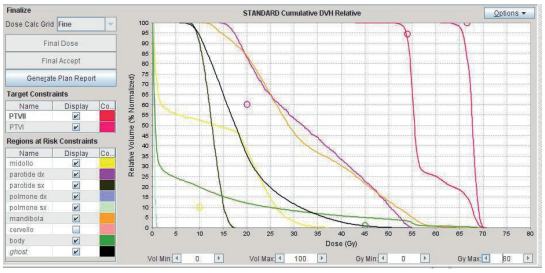
1899: Sjögren & Steinbeck: 1st RT of skin cancer

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI









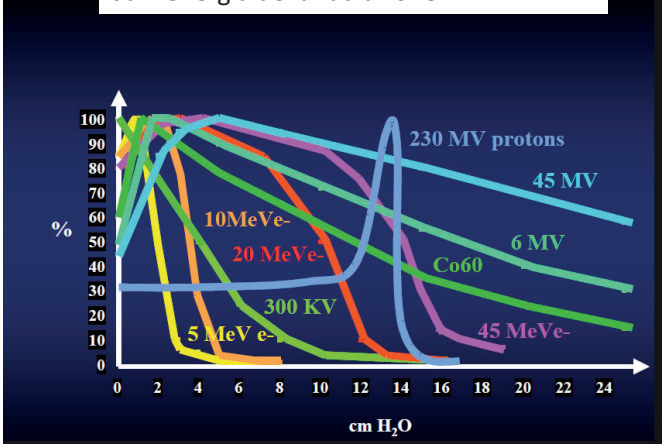
Raggi X (FOTONI) ad alta Energia (E) a scopo terapeutico o ELETTRONI ad alta E
Per tumori situati in profondità nel corpo/organo

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI

Tecniche di radioterapia specifiche legate alla specificificità anatomica dei tumori cutanei = superficiali

- Kilovoltaggio
  - 10 – 40 KV
- Ortovoltaggio
  - 50 - 150 KV
- Elettroni
  - 4 - 18 MeV
- Terapia da contatto
  - e.g. γ- oder β-radiateurs
- Brachiterapia interstiziale
  - e.g. cancers of lips
- Megavoltaggio
  - e.g. tangential postoperative RT

Profondità di penetrazione della curva/energia nella materia dipendente dall' energia della radiazione



Tumori cutanei più frequenti

- Carcinoma basocellulare/basalioma
- Carcinoma spinocellulare/spinalioma
- Melanoma/melanoma maligno

Spesso studi clinici retrospettivi pur trattandosi di grandi numeri di pazienti

Come si procede?

GUIDELINES PER LA RADIOTERAPIA
NCCN GUIDELINES SKIN CANCER 1.2022
ESTRO GUIDELINES SKIN CANCER-brachiterapia

Carcinoma basocellulare

Carcinoma basocellulare

- **Incidenza**:
  - Europa : 100/100 000
  - Australia: 900/100 000
- **Eziologie**: UV
- 80% si localizza a livello della sfera ORL esposta al sole
  - 30% a livello del naso
- 90% crescono lentamente
  - MA senza trattamento hanno un potenziale, di invasione e distruzione locale→a volte necessitanti importanti mutilazioni
- Basso potenziale metastatico

Carcinoma basocellulare:

- Tipo superficiale
- può interessare tutte le parti del corpo maggiormente *il tronco*
- Non sviluppa metastasi
- **escissione = guarigione**
- possono presentarsi in diverse sedi

Carcinoma basocellulare:

-Tipo nodulare **(o cistico)**

- spesso sul viso: naso, palpebre, orecchie

Carcinome basocellulare:

Tipo sclerodermiforme

- recidiva facilmente
- necessaria larga escissione

Carcinome basocellulare:

Tipo pigmentato

-non sviluppa metastasi
- escissione = guarigione

Carcinome basocellulare

Olschewski T et al, *Journal der Deutschen Dermatoligischen Gesellschaft ,JDDG* 2006

J Am Acad Dermatol 2021;85:551-62
The role of radiation therapy in the management of cutaneous malignancies. Part II: When is radiation therapy indicated?

- **Trattamento:**
  - Chirurgia
    - Chirurgia conventionale
    - Chirurgie micrografica di Mohs (sezionamento seriale e tracciatura tridimensionale della lesione)
    - Curetage et elettrodissicazione
    - Criochirurgia
  - **Radiothérapie**
  - Trattamenti topici
    - Chemioterapia (5FU)
    - Immunomodulatori (imiquimod=Aldara®)

Carcinome basocellulaire

- **Tasso di controllo locale**
  - Chirurgia di Mohs: 99%
  - Chirurgia convenzionale: 92-95%
  - Radioterapia: 92-96%
- **Recidiva dopo radioterapia**

  secondo il sotto-tipo istologico:

TABLE 2
Basal Cell Carcinoma Subtype-Specific Recurrences after Radiotherapy

BCC subtype	No. of patients	No. of recurrences (%)
Nodular	103	8 (7.8)
Superficial	25	4 (16.0)
Sclerosing	47	10 (21.3)

BCC: basal cell carcinoma.

Carcinome basocellulare

Olschewski T et al, 2006

Table 5: Results of RT in the treatment of BCC in studies larger than 700 patients within the last two decades.
Tabelle 5: Ergebnisse der Radiotherapie in der Behandlung des BCC: Studien der letzten 2 Jahrzehnte mit mehr als 700 Patienten.

Authors, year	Number of patients	Local cure rate
Fitzpatrick et al., 1984 (4)	1062	95%
Abbatucci et al., 1989 (12)	742	96%
Suter et al., 1990 (15)	1083	93%
Silverman et al., 1992 (16)	862	93%
Finizio et al., 2002 (5)	1863	96%

Carcinome basocellulaire

Olschewski T et al, *JDDG*, 2006

- **Indicazioni per un trattamento di RTH**:
  - Localizzazione della lesione: naso, palpebra, orecchio…
  - Lesioni necessitanti un trapianto o un lembo
  - Comorbidità e stato generale del paziente
  - Scelta del paziente
  - Età avanzata
  - Anticoagulazione
  - Carcinoma basocellulare superficiale esteso
  - Carcinome basocellulare recidivante

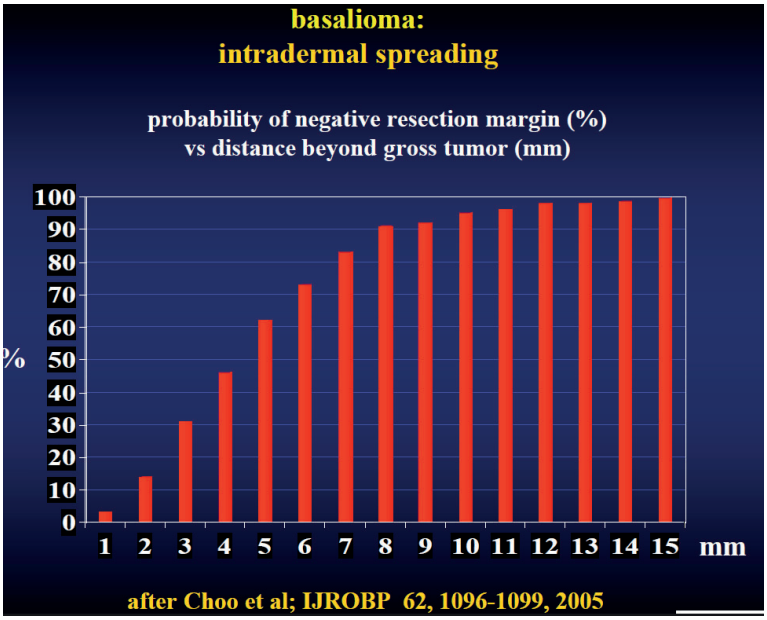
Carcinome basocellulare

Olschewski T et al, *JDDG*, 2006

- **Potenziali svantaggi della RTH**:
  - Non un vero controllo dei **margini tumorali** rispetto alla chirurgia, **importanza di considerarli per il campo di irradiazione!**
  - Durata del trattamento e necessità di recarsi alle sedute regolarmente
  - Complicanze: 0-5%
  - Riduzione del risultato estetico a lungo termine (vedi diapositiva successiva)

Carcinome basocellulare

CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL CHIRURGO !



CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)

CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)

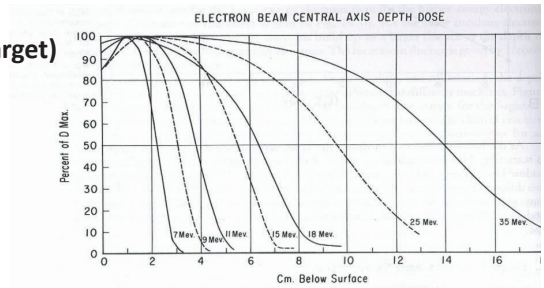
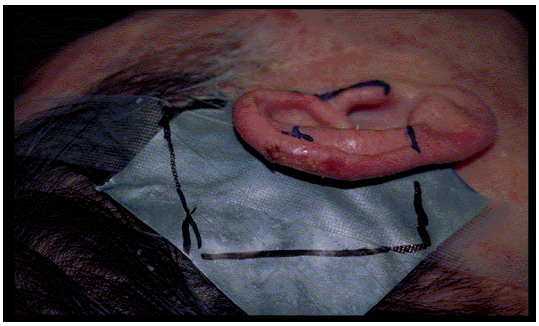
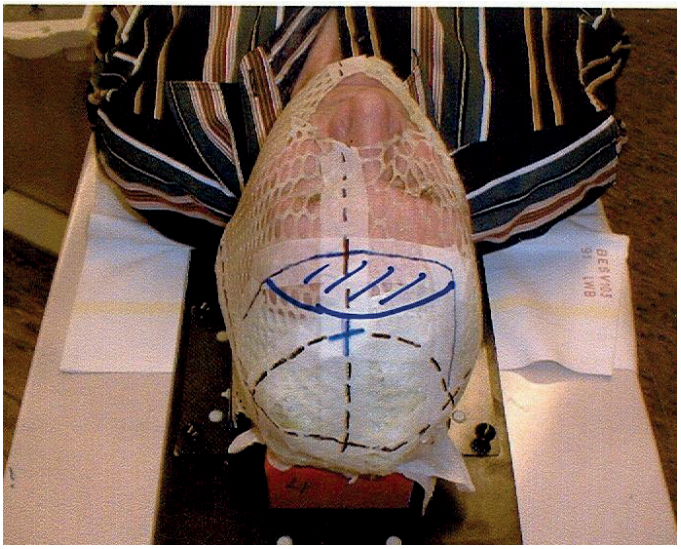


FIG. 14.11. Comparison of central axis depth-dose distributions of the Sagittaire linear accelerator *(continuo curves)* and the Siemen's betatron *(dashed curves)*. (From Tapley N, ed. *Clinical applications of the electron bea* New York: John Wiley & Sons, 1976, with permission.)



CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)



RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI

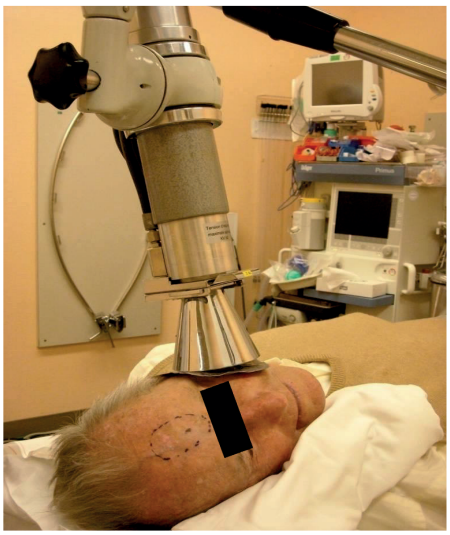
CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI

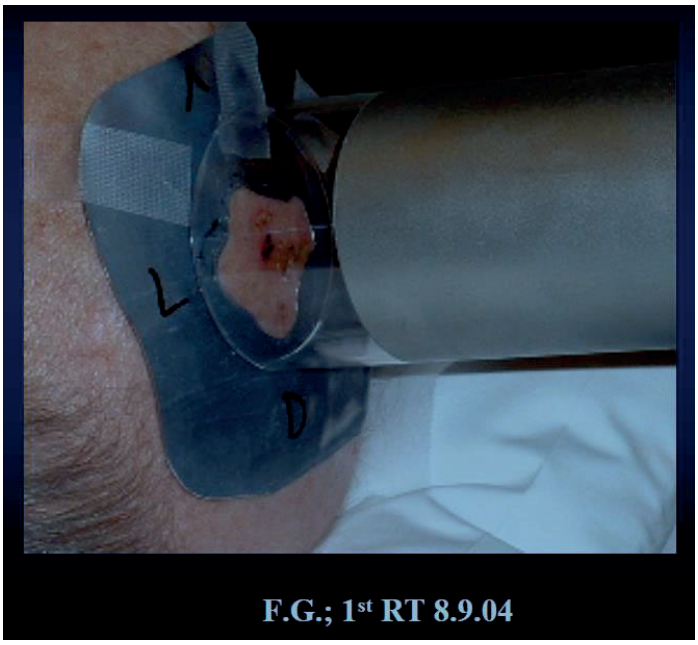
CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)

CRITICITÀ DEI MARGINI TUMORALI PER IL RADIOTERAPISTA(target)

Esempio di apparecchio per l'applicazione



Esempio di apparecchio per l'applicazione



Radioterapia

- **Energia:**
  - Elettroni : 6-8 MeV (6-25 MeV)
  - Radioterapia superficiale/orthovoltage: 30-200 kV
    - Protezione con fogli in piombo di 3-4 mm
    - Lenti di protezione (vedi diapositiva successiva)
  - Curiterapia/Brachiterapia

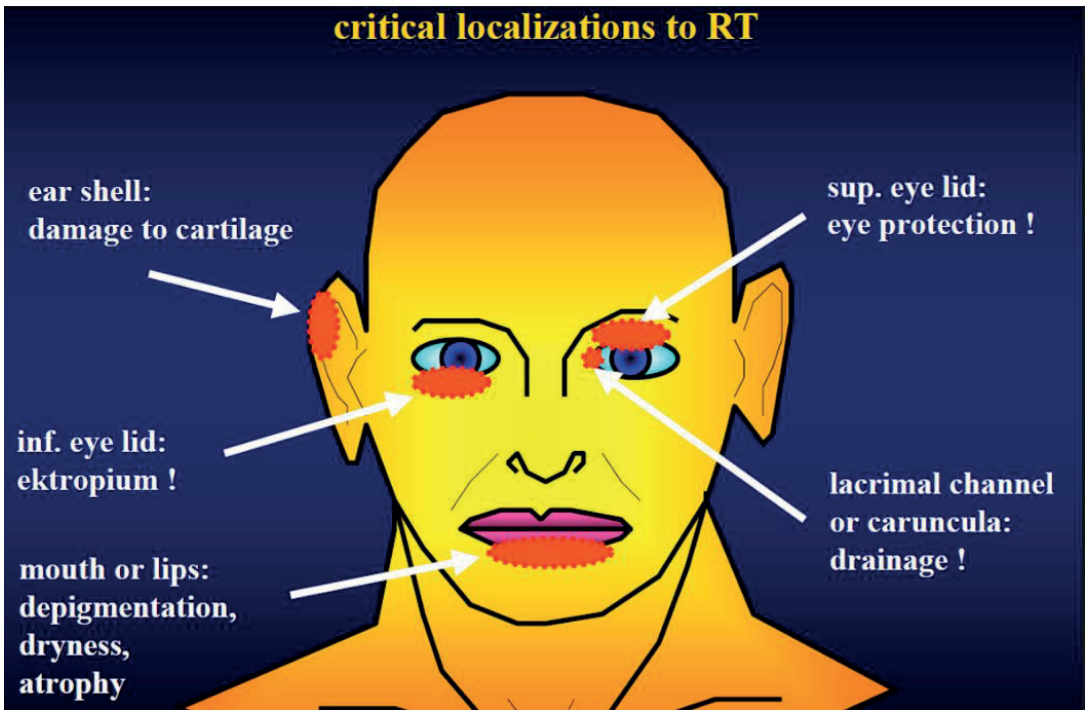
Radioterapia

- Effetti locali a lungo termine sono dipendenti da:
  - Dose / frazione
- Schemi di trattamento:
  - 33 -35 frazioni di 2 Gy = 66-70 Gy
  - 20 frax. di 2.5 Gy =50 Gy (BED= 55Gy)
  - 19 frax. di 3 Gy = 57Gy (BED= 68 Gy)
  - 12 frax. di 4 Gy = 48 Gy (BED= 67 Gy)
  - 1 frax. di 20 Gy

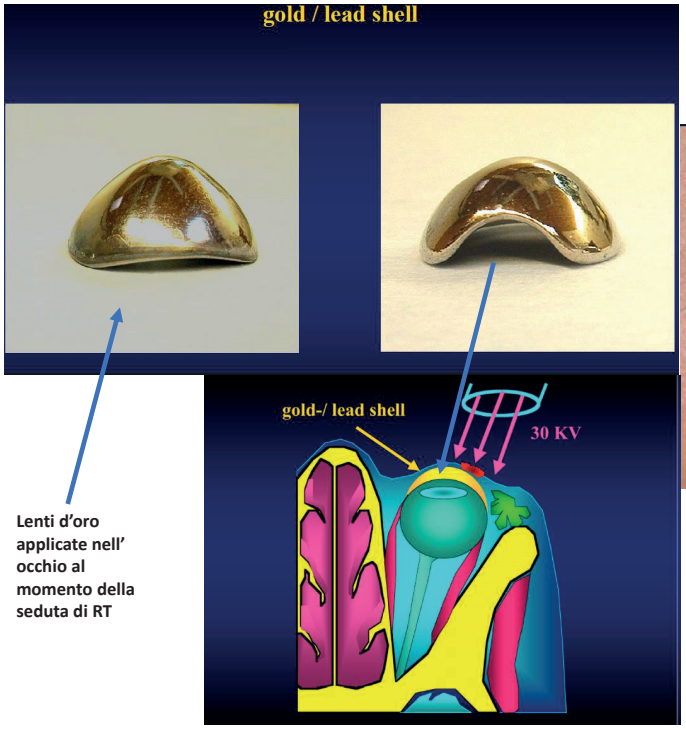
Effetti secondari della radioterapia

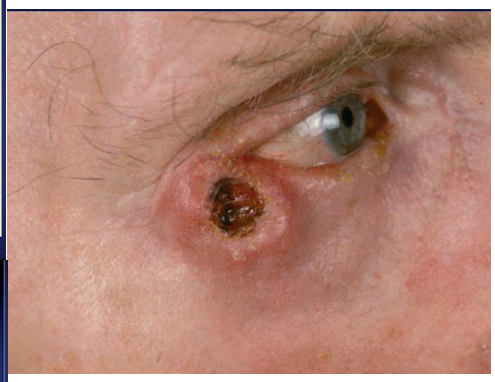
- **Acuti (in corso di trattamento fino ad alcune settimane dopo)**:
  - Eritema
  - Desquamazione secca
  - Desquamatione umida
- **Tardivi (mesi o anni dopo)**:
  - Ipopigmentazione
  - Atrofia cutanea
  - Telangiectasie
  - Depilazione
  - Fibrosi sotto-cutanea
  - Tumore radio-indotto (<1/1000 à 10-15 ans)

Le sedi critiche per il radioterapista lo sono anche per il chirurgo



Esempio di localizzazione critica per la Radioterapia (cristallino e cornea) e sua gestione





Lenti d'oro applicate nell' occhio al momento della seduta di RT

Carcinoma basocellulare

Olschewski T et al, *JDDG*, 2006

- Lesioni più estese o con infiltrazione più profonda
  - Tasso di controllo locale con RTH: 80-85%
  - Escissione +/- RTH offre un migliore controllo locale
  - Infiltrazione ossea o della cartilagine(T4) non è una controindicazione formale
    - tasso di controllo locale con RTH: 50-75%

- 2/3 dei pazienti svilupperanno lesioni multiple

Carcinome basocellulare

Olschewski T et al , 2006

Table 3: Lovett score for the evaluation of cosmesis.
Tabelle 3: Lovett-Score zur Beurteilung des kosmetischen Ergebnisses.

"Excellent" cosmesis	No telangiectases, pigment change or fibrosis
"Good" cosmesis	Mild telangiectases or slight pigment change
"Fair" cosmesis	Severe telangiectases or pigment change or mild to moderate fibrosis
"Poor" cosmesis	Severe fibrosis or skin contracture

Table 4: Own results.
Tabelle 4: Eigene Ergebnisse.

1. Treatment outcome:	
• 100% local control, no recurrences	
2. Acute toxicity profile (6 weeks after RT):	
• CTC-Grade 0: 54% of all lesions	
• CTC-Grade 1: 46% of all lesions	
3. Late toxicity profile:	
• Pigmentary change:	LENT-SOMA Grade 1 and 2 in 92% of all lesions
• Telangiectases:	LENT-SOMA Grade 2 in 10% of all lesions
• Fibrosis:	LENT-SOMA Grade 1 in 43% of all lesions
• Atrophy:	LENT-SOMA Grade 1 in 73% of all lesions
4. Cosmetic evaluation:	
• "Excellent" cosmesis in 38% of all lesions	
• "Good" cosmesis in 56% of all lesions	

Risultati estetici

Eccellenti: 38%

Buoni : 56%

Pessimi: 6%

In letteratura: le cifre *buono* variano entro 60 et 90%

Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy?
Results of a randomized study

Avril MF et al (Institut Gustave Roussy) *Br J Cancer*, 1997

- Carcinoma basocellulare < 4 cm
- 347 pazienti (174: chirurgia, 173:RTH)
- Tasso di recidiva a 4 anni:
  - 0.7% gruppo chirurgia
  - 7.5% gruppo radiothérapie
- **Risultati estetici: buoni**
- 87% gruppo chirurgia
- 69% gruppo radioterapia

TABLE V
Cosmetic Results after Treatment According to the Patient

	6 Months	12 Months	24 Months	36 Months	48 Months
Surgery	147	151	150	137	131
Radiotherapy	154	149	141	127	113
Patient scale					
Surgery	8.9 (1.6)	9.1 (1.3)	9.1 (1.5)	9.0 (1.6)	9.1 (1.6)
Radiotherapy	8.6 (1.8)	8.8 (1.5)	8.6 (2.1)	8.3 (2.0)	8.1 (2.0)
	NS	NS	0.02	0.003	0.0002
Patient evaluation					
Good					
Surgery	114 (79%)	124 (83%)	126 (84%)	109 (82%)	106 (87%)
Radiotherapy	112 (73%)	113 (76%)	104 (74%)	85 (69%)	75 (69%)
Fair					
Surgery	26 (18%)	24 (16%)	22 (15%)	20 (15%)	13 (11%)
Radiotherapy	37 (24%)	30 (20%)	31 (22%)	32 (26%)	24 (22%)
Poor					
Surgery	5 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	4 (3%)	3 (2%)
Radiotherapy	4 (3%)	5 (3%)	6 (4%)	6 (5%)	9 (8%)
	NS	NS	0.02	0.056	0.004

NS, not significant.

Carcinome basocellulare

- **30% - 40% dei carcinomi basocellulari hanno un' escissione incompleta e recidiva** (Berlin B et al, *J Am Acad Dermatol*, 2002)
- **Margini di resezione profondi positivi**:
  - Ri-escissione
  - Radioterapia adiuvante
- Studio randomizzato: (Liu et al, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991)
  - Escissione incompleta + RTH adiuvante: migliora il controllo locale a 5 ans dal 61 % al 91%

DECISIONE FINALE PER LA RADIOTERAPIA: 4C

- CURA
- COSMESI
- COSTO
- CONVENIENZA

Carcinoma spinocellulare

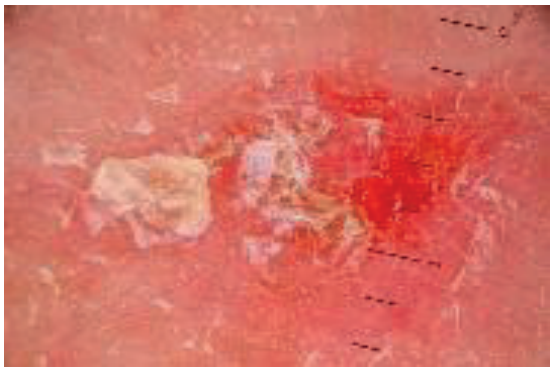
J Am Acad Dermatol 2021;85:551-62
The role of radiation therapy in the management of cutaneous malignancies. Part II: When is radiation therapy indicated?

- ✓ Se margini non idonei e non possibile ripresa
- ✓ Infiltrazione perineurale
- ✓ Linfonodi dopo escissione es collo (frazionamento adeguato)

Grande limite solo studi retrospettivi

Carcinoma spinocellulare: Tipo ipercheratosico

- Principalmente nelle zone esposte al sole
- Nelle pieghe cutanee per irritazione cronica
- Può avere crescita aggressive localmente
- Basso tasso di metastatizzazione

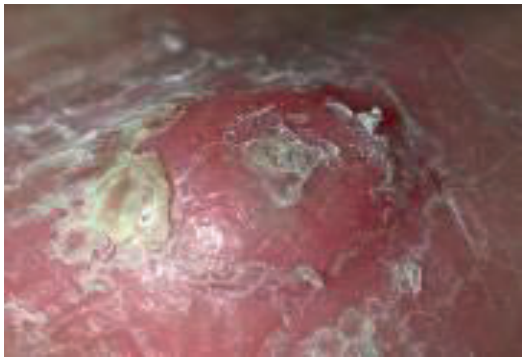


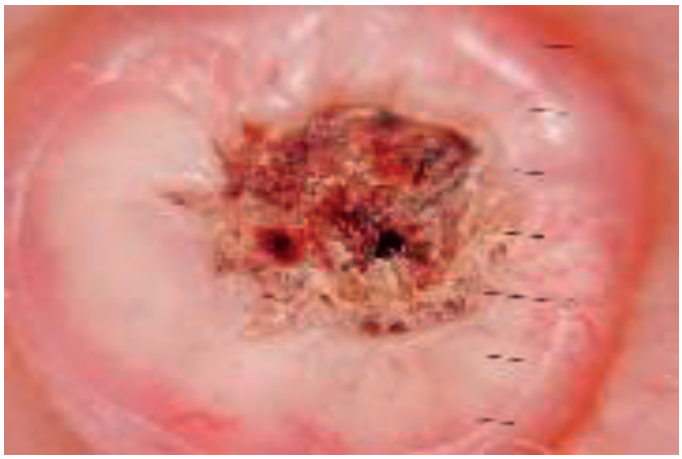
Carcinome spinocellulare delle labbra

- provocato dal tabacco o da irritazione cronica irritation chronique (soffiatore di vetro o cannello della pipa)
- in alcuni casi aggressivo
- potenziale metastatico

Cheratoacantoma

- un sotto-tipo di carcinoma spinocellulare
- A volte rapida crescita
- escissione complete chirurgica





Carcinome spinocellulare

- Incidenza di metastasi linfonodali: < 5%
- Con fattori di rischio sfavorevoli: 10-15%
- **Fattori di rischio**
  - Lesione spessa o invasiva > 4 à 5 mm
  - Lesione estesa > 2cm
  - Lesioni recidivanti
  - Lesioni di alto grado
  - **Invasion perineurale**
  - In pazienti immunosoppressi
  - Localizzati vicino alla ghiandola parotide

Motley R et al, *Br J Dermatol* 2006

Carcinome spinocellulare

- **Invasione** in profondità: > 4-5 mm → spesso in pazienti N+
  - 17% con lesione < 4mm
  - **83% con lesione > 4mm!**

Kraus DH et al, *Arch Otolaryngol head and Neck surg* 1998

- **Dimensioni** : > 2 cm → pazienti N+
  - 13% con lesione <2 cm
  - **68% con lesione > 2 cm**

Cherpelis BS et al, *Dermatol Surg*, 2002

  - 19% con lesione < 2 cm
  - 81% con lesione > 2 cm

Kraus DH et al, *Arch Otolaryngol head and Neck surg* 1998

Carcinome spinocellulaire

- Grado:
  - Alto grado : 17% vs
  - Basso grado: 4%

Brueuninger H et al, *Am J Clin Path* 1990

- Invasione perineurale presente
  - Interessamento linfonodale: 35% vs 15%
  - Interessamento a distanza: 15% vs 3.3%

Goepfert H et al, *Am J Surg* 1984

Carcinome spinocellulare

Veness MJ et al, 2005

La complessità della vascolarizzazione linfatica ed ematica facilita la diffusione di metastasi linfonodali

- Metastasi locoregionali
  - Regione parotidea
    - Parotidectomia e svuotamento linfonodale cervicale selettivo
    - Radioterapia adjuvante (60Gy)
  - Regione cervicale
    - Svuotamento linfonodale cervicale
    - Radioterapia adiuvante (60 Gy)

Vauterin T et al, Head and Neck, 2006

La radioterapia delle metastasi linfonodali è tecnicamente quella utilizzata nei tumori ORL e non quella superficiale dei tumori cutanei

FIGURE 3. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. This illustration is original and based on the findings of the current study, but we acknowledge similarities to the style used by Jackson and Ballantyne.[8]

Carcinome spinocellulare

Andruchow JL et al Cancer, 2006

TABLE 1
Clinical Staging System for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Parotid and/or neck

Parotid	
P0	No clinical disease in the parotid
P1	Metastatic node up to 3 cm in diameter
P2	Metastatic node > 3 cm and up to 6 cm in diameter or multiple nodes
P3	Metastatic node > 6 cm in diameter or disease involving the facial nerve or skull base
Neck	
N0	No clinical disease
N1	Single ipsilateral neck node up to 3 cm in diameter
N2	Single node > 3 cm in diameter or multiple nodes or contralateral nodes

Carcinome spinocellulare

Veness MJ et al, 2005

- Paziente con un carcinoma spinocellulare e interessamento linfonodale:
  - Chirurgia + radioterapia > chirurgia sola (o RTH sola)
  - Recidiva loco-régionale: 43% vs 20%
  - Tasso di sopravvivenza senza malattia a 5 ans: 54% vs 73%
- Localizzazioni primarie con tendenza a sviluppare metastasi linfonodali:
  - Orecchio
  - Regione fronto-temporale

Carcinome spinocellulare

Veness MJ et al, 2005

- **Invasione perineurale**
  - Tumori più agressivi
  - 5-10% dei casi operati
  - Minoranza (30-40%) si presentano o sviluppano sintomi neurologici
  - Se sintomi→ la prognosi é peggiore con sopravvivenza a lungo termine di 20 à 30 %

Carcinome spinocellulare

- Non c'é consenso sul margine di resezione: tra 3 e 10 mm in letteratura
  - 4 –5 mm per la maggior parte delle lesioni
  - ≥ 6 mm per le lesioni ad alto rischio
- RTH adiuvante **se** la resezione è incompleta e la ri-escissione non possibile (55-60 Gy)

Carcinome spinocellulare

- Trattamento in pazenti con carcinoma spinocellulare ad alto rischio
  - Chirurgia di Mohs con margini di resezione negativi che tenga conto del risultato funzionale e estetico.
  - Chirurgia convenzionale: larga escissione(1cm di margine) e radioterapia adiuvante se necessaria
  - **Radioterapia è un' opzione terapeutica per i pazienti che non possono essere operati**
- Il Carcinoma recidivante è associato ad un alto rischio di metastatizzazione linfonodale: 25-45% secondo la localizzazione di partenza.

Curiterapia/Brachiterapia

Curiterapia/Brachiterapia

- Conill C et al, *Clin Transl Oncol*, 2007
  - Curiethérapie con Iridium –192
  - Dose médiana di 61.5 Gy
  - 54 pazienti, età media 70 ans
  - 92.6% labbro inferiore
  - 61% T1, 39% T2
  - Mediana di sopravvivenza 7ans
    - Tasso di controllo locale 98%

Curiterapia del labbro: più il tumore è grande più il risultato estetico e funzionale non sarà ottimale

Casistiche anni `80-`90

Stade clinique	Contrôle local à 2 ans	Conservation aspect de la lèvre	Séquelles visibles	Mauvais résultat esthétique ou fonctionnel
T1(≤ 2 cm)	98.4%	82%	17%	1%
T2 (2-4cm)	96.6%	51%	44%	5%
T3 (> 4 cm)	89.9%	27%	64%	9%

MELANOMA

Indicazioni assai limitate per la radioterapia

- ✓ **Considerato un tumore radioresistente**
- ✓ Estesi Melanomi in situ: Lentigo maligna estesa in pz anziani
- ✓ Melanomi desmoplastici associati ad alto rischio di recidiva es nel collo, margini non riprendibili.(RT adiuvante, analisi retrospettiva, cancer 2014, beneficio sul controllo locale)
- ✓ Situazioni di palliazione

GIOTI
Gruppo interesse Oncologia Ticino
Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

Come proporre il miglior trattamento?

Discussione multidisciplinare: dermatologo, patologo, radioterapista…

Discussione con il paziente

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI TUMORI CUTANEI

GIOTI
Gruppo interesse Oncologia Ticino
Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera

GRAZIE PER L' ATTENZIONE