

Ulcere neoplastiche degli arti inferiori

Maria Teresa Corradin¹, Rosario Falanga²

¹ Direttore S.C. Dermatologia AAS5 "Friuli Occidentale", ² Medico di Medicina Generale, SIMG Pordenone

Introduzione

Negli ultimi anni, il progressivo invecchiamento della popolazione, associato all'aumento dei fattori di rischio, ha portato ad un incremento della prevalenza e dell'incidenza delle ulcere croniche agli arti inferiori, che si stima interessino circa il 3-5% della popolazione sopra i 65 anni.

Le cause più comuni delle ulcere degli arti inferiori sono rappresentate dall'insufficienza venosa cronica (72%), dall'arteriopatia obliterante (8%) e dall'associazione delle due forme precedenti, le cosiddette forme miste (14%). Nel restante 6% l'eziologia è varia: forme neuropatiche, forme di tipo vasculitico, forme linfatiche, forme neoplastiche; queste ultime sono più rare, ma la loro diagnosi e il loro trattamento è spesso impegnativo, per questo la loro presenza non deve essere dimenticata.

Si definisce come ulcera neoplastica una lesione la cui origine non sia da imputare a cause circolatorie, metaboliche o traumatiche, ma espressione della degenerazione maligna di uno dei componenti della cute o espressione di un processo tumorale originato in altra sede e giunto per via metastatica (linfatica o ematogena) alla cute. Si possono così distinguere ulcere neoplastiche primitivamente cutanee come il carcinoma basocellulare (BCC), il carcinoma squamocellulare (SCC), il melanoma maligno (MM), il linfoma a cellule T e a cellule B, il sarcoma di Kaposi, e ulcere di tipo metastatico, più frequentemente rappresentate dall'adenocarcinoma mammario, anche se in realtà molto rare. Una ulteriore distinzione deve essere fatta tra le forme primitive, cioè le ulcere insorte come tali e le forme secondarie, cioè le ulcere croniche, più spesso rappresentate dalle ulcere venose, sul cui letto si è successivamente

formato un carcinoma. Ma la degenerazione neoplastica può anche insorgere su cute danneggiata da processi infiammatori cronici come nel caso di radiodermiti, ustioni, malattie croniche (lupus discoide e tubercolare, lichen sclero-atrofico, l'osteomielite cronica, ecc.); generalmente il tumore che ne origina è un SCC, mentre è eccezionale l'insorgenza di un BCC.

Ancor oggi non è molto chiaro quale sia l'incidenza delle ulcere neoplastiche nel contesto delle ulcere degli arti inferiori. Tenopyr e Silverman, nel loro importante lavoro del 1952, hanno diagnosticato 4 ulcere di tipo neoplastico su 1000 pazienti esaminati, suggerendo che questo valore sia lo 0,4%, mentre Baldursson et al. nei successivi lavori hanno riscontrato un valore leggermente inferiore, lo 0,34%. Yang et al. in

uno studio retrospettivo successivo, esaminando 981 pazienti Australiani portatori di lesioni ulcerative agli arti inferiori, hanno rilevato 43 soggetti con ulcere neoplastiche, pari a circa il 4,3% del totale. Questo ultimo dato non deve però stupire perché l'Australia è la nazione con un più elevato numero di tumori cutanei non melanoma.

Se dividiamo le ulcere neoplastiche dal punto di vista istologico, il 73% di queste è rappresentato da BCC, il restante 24% da SCC. Tra le forme di più raro riscontro ricordiamo il melanoma, il cheratoacantoma, il poroma, le ulcere causate da processi linfoproliferativi (linfoma cutaneo a cellule T e B, leucemia) e i sarcomi.

Tra le forme secondarie (Fig. 1) ad un preesistente processo flogistico, nel 98% dei casi il tumore che si viene ad instaurare è il

FIGURA 1.
Linfoma a cellule T.



FIGURA 2.
Ulcera di Marjolin.



SCC; in questo caso l'ulcera viene denominata "ulcera di Marjolin" (Fig. 2). Descritta per la prima volta nel 1828 da Marjolin, da cui deriva appunto il nome della lesione. Il termine è stato da allora adottato per indicare la trasformazione maligna di qualsiasi tessuto cicatriziale, riconoscendo al processo un'eziologia multifattoriale.

Baldursson et al. in uno studio retrospettivo, esaminando i dati relativi al Registro dei Tumori in Svezia, hanno stimato che i pazienti portatori di ulcere vascolari croniche hanno un rischio del 5,8% che le loro ulcere possano evolvere verso un SCC.

Il BCC rappresenta la più frequente neoplasia nella razza bianca. Pur prediligendo come sede di localizzazione le aree di fotoesposizione e quindi il distretto testa-collo, può comunque insorgere in ogni parte del corpo. Gli arti inferiori sono interessati in una percentuale variabile, in media dallo 0,2 al 4,5%, anche se secondo altri autori le percentuali possono essere più alte e oscillare dall'8 all'11%.

La modalità di presentazione del BCC agli arti inferiori è quella di una lesione ulcerativa, dal fondo carnoso o apparentemente granuloggiante, a cui però si accompagna una scarsa tendenza alla guarigione. La presenza di una massa esofittica centrale, spesso erroneamente interpretata come tessuto di granulazione, l'aspetto lobato ed ipertrofi-

co sono come altre possibili caratteristiche della neoplasia (Figg. 3, 4). I margini possono essere duri ed irregolari, ma mancano sia le cosiddette perle "cutanee" epiteliomatose, sia le tipiche teleangectasie arborescenti che caratterizzano clinicamente e dermoscopicamente i BCC nelle altre sedi corporee. Se la lesione interessa il sesso femminile, si asso-

FIGURA 3.
Carcinoma basocellulare.



cia molto spesso ai segni dell'insufficienza venosa cronica, questo è il motivo per cui la sua vera origine neoplastica viene diagnosticata generalmente con notevole ritardo, si calcola dai 4,4 ai 5,4 anni dall'insorgenza della neoplasia.

Il SCC è il secondo tumore della cute per ordine di frequenza. L'aumentata incidenza negli ultimi 20 anni del carcinoma squamoso degli arti inferiori riconosce motivi di rischio sia ambientali, come la prolungata esposizione solare, in particolare alle radiazioni ultraviolette, sia personali, come l'innalzamento dell'età media della popolazione, che paiono forse più importanti della predisposizione genetica.

A differenza del BCC, il SCC è un tumore maggiormente aggressivo, ad evoluzione più rapida, metastatizzante e che può portare a morte il soggetto che ne viene colpito. Generalmente interessa soggetti di età più avanzata rispetto al BCC, il sesso maschile è più colpito di quello femminile e molto spesso la neoplasia origina su cute già fotodanneggiata. I fattori favorenti la neoplasia sono dunque i raggi ultravioletti, le radiazioni ionizzanti, i cancerogeni chimici, le malattie geneticamente determinate (come lo xeroderma pigmentosus, l'albinismo) e tutte le condizioni infiammatorie croniche (ulcere venose croniche, ustioni e radiodermiiti croniche). Possono concorrere anche

FIGURA 4.
Carcinoma basocellulare.



- Linfonodi locoregionali.
- Ricerca dei polsi periferici.
- Ricerca di eventuali varici.
- Valutazione al termotatto.

Diagnostica di primo livello

- Test di Winsor (indice pressorio caviglia-braccio).
- Ecocolordoppler per escludere una insufficienza venosa o arteriosa.
- Radiografia loco regionale per escludere lesioni osteomielitiche.
- Esami ematochimici volti a individuare diabete, connettivopatie, emopatie, vasculiti autoimmuni, disturbi metabolici.
- Esame colturale e antibiogramma in casi di segni di infezione.

fattori immunitari come l'immunosoppressione secondaria a trapianti (in particolare renali) e l'infezione da papillomavirus. La neoplasia all'esordio si manifesta abitualmente con un nodulo o una placca ben cheratinizzata, simile a una verruca, che successivamente evolve in maniera rapida e a infiltrare i piani sottostanti e quindi può ulcerarsi e sanguinare (Figg. 5, 6).

FIGURA 5.
Carcinoma squamocellulare.



Inquadramento clinico diagnostico e criteri per la diagnosi differenziale delle ulcere

Anamnesi

- A. famigliare.
- A. patologica remota (diabete, cardiopatie, neoplasie, connettivopatie).
- A. patologica prossima.
- Modalità di insorgenza dell'ulcera, se traumi.
- Se è presente dolore tipo e periodicità.
- Sintomi associati (claudicatio, parestesie).
- Terapie eseguite e/o in atto.
- Stile di vita per la ricerca dei fattori di rischio.

FIGURA 6.
Carcinoma squamocellulare.

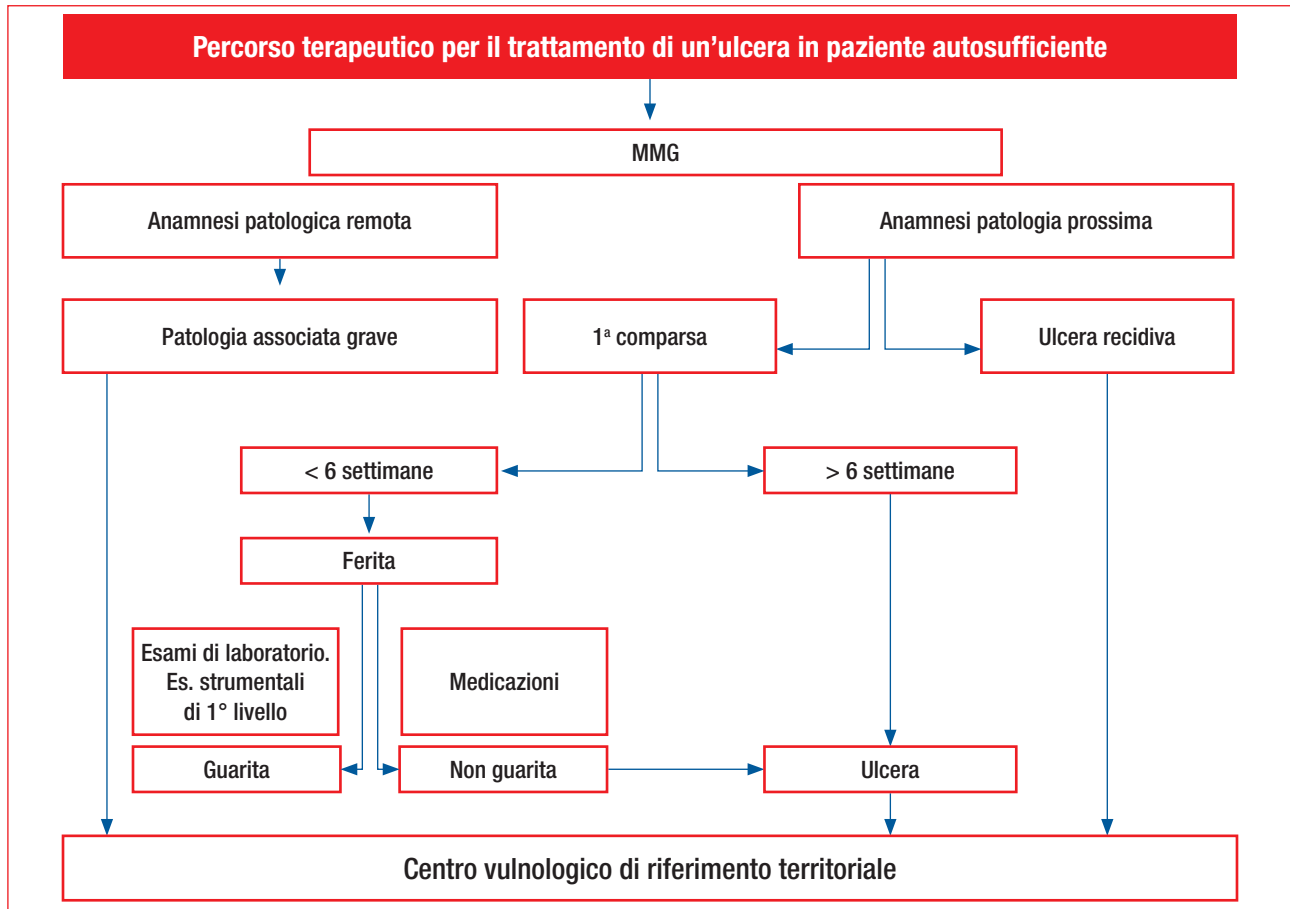


Esame obiettivo generale e locale

- Sede.
- Dimensioni.
- Forma.
- Margini e bordi.
- Profondità e fondo.
- Caratteristiche dell'essudato.
- Segni di infezione.
- Cute perilesionale circostante (edema, discromie, atrofia bianca).

FIGURA 7.

Percorsi diagnostico-terapeutici ospedale territorio per la gestione delle ulcere cutanee (da Campitiello e Lauriello, 2012, mod.).



- Biopsia ed esame istologico nel sospetto di ulcera neoplastica o vasculitica.

Caratteristiche suggestive di un'ulcera neoplastica degli arti inferiori

- Innanzitutto localizzazione atipica, spesso incompatibile con una lesione vascolare.
- Discrepanza tra severità dell'ulcera e modesto stato di insufficienza venosa.
- Margini irregolari dell'ulcera, con bordo emorragico.
- Formazione di un tessuto di granulazione abnorme duro, che si estende oltre i margini.
- Sviluppo di parecchi bottoni ipercheratosici ed infiltrativi sul bordo dell'ulcera.
- Presenza di una formazione vegetante, esofitica, dura che copre l'intera ulcera.
- Rapido aumento delle dimensioni della lesione, nonostante un adeguato trattamento.

- Decorso protratto dell'ulcera resistente ai trattamenti instaurati.
- Presenza di un fondo purulento, di un odore fetido.
- Eccesso di essudato o di tessuto necrotico.
- Presenza di linfadenopatia loco regionale.

L'importanza della diagnosi istologica

Va segnalata l'importanza della diagnosi istologica e di un'adeguata stadiazione delle forme maligne. È fondamentale differenziare la neoplasia dall'iperplasia pseudo-epiteliomatosa, che è una reazione epiteliale benigna non specifica, secondaria a diverse lesioni infiammatorie ulcerative croniche. Per ottenere una maggior accuratezza diagnostica è necessario eseguire il prelievo biptico in più punti della lesione (Burdursson ne suggerisce 5). La prognosi del paziente

è legata al tipo istologico della neoplasia, essendo peggiore per il SCC rispetto al BCC. Per il SCC il grado di differenziazione del tumore è un ulteriore criterio importante nella prognosi, infatti la mortalità nelle forme indifferenziate di neoplasia è del 100%, del 60% in quelle moderatamente differenziate e dello 0% in quelle ben differenziate.

Trattamento

Manca invece ancora un consenso sul trattamento. In linea di massima nelle forme ben differenziate e meno aggressive si preferisce l'asportazione chirurgica con margine largo seguita da un trapianto, anche se sono segnalati casi di recidiva. Un trattamento più radicale è indicato nei pazienti con forme poco differenziate e quindi più aggressive. In queste forme è da considerare l'amputazione maggiore, per il rischio di metastasi e morte. Un trattamento radiante

palliativo è suggerito invece laddove la chirurgia non è attuabile.

Considerazioni e conclusioni

Negli ultimi anni si è assistito ad un drammatico aumento del numero di neoplasie della cute nella popolazione di razza bianca: legato verosimilmente ad una maggiore esposizione alle radiazioni ultraviolette, ma forse anche ad una aumentata suscettibilità genetica. Secondo i dati della letteratura, le ulcere neoplastiche rappresentano circa il 2% del totale delle ulcere degli arti inferiori, ma sono le ulcere che purtroppo più tardivamente vengono diagnosticate.

Se per ogni lesione ulcerativa degli arti inferiori è importante un pronto inquadramento diagnostico ed una appropriata terapia, ciò è particolarmente vero per le ulcere neoplastiche, dove ogni colpevole ritardo può peggiorare la prognosi del paziente. Il medico di medicina generale (MMG) insieme all'assistenza infermieristica operante sul territorio rappresentano i professionisti della salute che in primis valutano queste patologie.

Anche se rare, il medico di medicina generale deve conoscere questa evenienza e nel sospetto richiedere una visita specialistica dermatologica, per avviare un corretto iter diagnostico terapeutico (Fig. 7). In tutte le ulcere che nonostante un congruo trattamento rimangono attive per un lungo periodo (> di 3 mesi) bisogna considerare

la possibilità di eseguire delle biopsie per esami istologici.

Consigliamo anche di controllare la cute del volto e degli arti superiori e di raccogliere un'accurata anamnesi per pregresse asportazioni di neoplasie cutanee. Infatti la cute foto-danneggiata può sicuramente essere un indizio utile e far sospettare l'origine neoplastica di un'ulcera, come pure una pregressa asportazione di un carcinoma anche in altre sedi della cute può aumentare il rischio per quel paziente di sviluppare un altro BCC o un altro SCC.

Bibliografia di riferimento

Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelöf B. *Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma a large-scale epidemiological study*. Br J Dermatol 1995;133:571-4.

Bettini A. *La gestione delle ulcere agli arti inferiori, studio osservazionale in una realtà territoriale dell'ULSS 15*. Tesi di Laurea, Università di Padova, Anno accademico 2014/2015.

Campitiello F, Lauriello C. *Percorsi diagnostico-terapeutici ospedale territorio per la gestione delle ulcere cutanee*. AIUC 2012.

Canonico S, Gallo C, Paolisso G, et al. *Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population*. Angiology 1998;49:129-35.

Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, et al. *Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:935-41.

Conde-Taboanda A, De la Torre C, Florez A, et al. *Chronic leg ulcers and basal cell carcinoma*. JEADV 2006;20:39.

Erfurt-Berge C, Bauerschmitz J. *Malignant tumours arising in chronic leg ulcers: three cases and a review of the literature*. J Wound Care 2011;20:396-400.

Erfurt-Berge C, Schuler G, Bauerschmitz J. *Malignant transformation of a chronic leg ulcer*. Int Wound J 2009;6:234-6.

Meaume S, Fromantin I, Teot L. *Neoplastic wounds and degeneration*. J Tissue Viability 2013; 22:122-3.

Misciali C, Dika E, Fanti PA, et al. *Frequency of malignant neoplasms in 257 chronic leg ulcers*. Dermatol Surg 2013;39:849-54.

Quinteiro Ribeiro AM, Curado MP, Santana Filho JB. *Cutaneous squamous cell carcinoma of lower limbs in Goiânia*. Int J Dermatol 2006;45:1039-104.

Schnirring-Judge M, Belpedio D. *Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology*. J Foot Ankle Surg 2010;49:75-9.

Schwarze HP, Locher F, Gorguet MC, et al. *Basal cell carcinoma associated with chronic venous leg ulcer*. Int J Dermatol 2000;39:75-80.

Sirbi AG, Florea M, Pătrașcu V, et al. *Squamous cell carcinoma developed on chronic venous leg ulcer*. Rom J Morphol Embryol 2015;56:309-13.

Weaver J, Billings SD. *Initial presentation of stasis dermatitis mimicking solitary lesions: a previously unrecognized clinical scenario*. J Am Acad Dermatol 2009;61:1028-32.

Yin NC, Miteva M, Covington DS, et al. *The importance of wound biopsy in the accurate diagnosis of acral malignant melanoma presenting as a foot ulcer*. Int J Low Extrem Wounds 2013;12:289-9.