



**UNIVERSITÀ
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

U.O.C. Chirurgia Plastica

Direttore: Prof. Franco Bassetto

TESI DI LAUREA

**L'elettrochemioterapia nel trattamento dei Non-Melanoma
Skin Cancer nel distretto testa-collo nel paziente fragile:
analisi dell'efficacia clinica e della sostenibilità terapeutica**

Relatore: Ch.mo Prof. Franco Bassetto

Correlatore: Dr. Tito Brambullo

Laureanda: Anna Canala

Matricola: 2020002

Anno Accademico 2025/2026



**UNIVERSITÀ
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

U.O.C. Chirurgia Plastica

Direttore: Prof. Franco Bassetto

TESI DI LAUREA

**L'elettrochemioterapia nel trattamento dei Non-Melanoma
Skin Cancer nel distretto testa-collo nel paziente fragile:
analisi dell'efficacia clinica e della sostenibilità terapeutica**

Relatore: Ch.mo Prof. Franco Bassetto

Correlatore: Dr. Tito Brambullo

Laureanda: Anna Canala

Matricola: 2020002

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
Capitolo 1: Introduzione	5
1.1 Epidemiologia dei NMSC	5
1.2 Il distretto testa-collo	6
1.3 Il paziente fragile	7
1.4 Carcinoma squamocellulare (SCC)	7
1.5 Diagnosi e stadiazione: il sistema TNM (AJCC 8th ed.)	10
1.6 Il campo di cancerizzazione	12
1.7 International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy	12
Capitolo 2: Strategie terapeutiche convenzionali	14
2.1 Exeresi chirurgica e tecniche ricostruttive	14
2.2 Radioterapia	14
2.3 Terapie sistemiche e Immunoterapia	15
2.4 Il limite delle strategie convenzionali	16
Capitolo 3: L'elettrochemioterapia (ECT)	18
3.1 Principi fisici: elettroporazione reversibile	18
3.2 Farmacocinetica: Bleomicina e Cisplatino	18
3.3 Standardizzazione ESOPE e aspetti operativi	19
3.4 Meccanismi vascolari e immunologici	20
3.5 Obiettivo della tesi	21
Capitolo 4: Materiali e Metodi	22
4.1 Popolazione di studio e criteri di selezione	22
4.2 Descrizione della coorte	22
4.3 Valutazione delle lesioni e Risposta Clinica (Scala INSPECT)	23
4.4 Valutazione della Qualità della Vita (QoL)	24

4.5 Analisi statistica.....	25
Capitolo 5: Risultati	26
5.1 Risposta clinica oggettiva.....	26
5.2 Outcome funzionale e qualità della vita	27
5.3 Analisi della Sopravvivenza (Overall Survival)	28
Capitolo 6: Discussione.....	33
6.1 Risposta clinica oggettiva e tasso di risposta	33
6.2 Parametri clinici locali e stato funzionale	34
6.3 Analisi della sopravvivenza	34
6.3.1 Campo di cancerizzazione	34
6.3.2 Debulking tumorale	35
6.3.3 Chirurgia precedente nella stessa sede.....	36
6.3.4 Numero di sessioni	36
6.4 Prospettiva del paziente e tollerabilità.....	38
6.5 Limiti dello studio	39
6.6 Prospettive future.....	40
7. Conclusioni	42
Bibliografia	44

RIASSUNTO

Premesse. I Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC) rappresentano le neoplasie maligne più frequenti nella popolazione caucasica, con un'incidenza in crescita stimata tra il 3% e l'8% annuo. Il distretto testa-collo costituisce la sede elettiva di insorgenza in oltre l'80% dei casi, ponendo sfide cliniche rilevanti in termini di radicalità oncologica e preservazione funzionale. Nel paziente anziano fragile, caratterizzato da comorbidità sistemiche severe, politerapia e ridotta riserva d'organo, le opzioni terapeutiche standard (chirurgia, radioterapia, immunoterapia sistemica) presentano un profilo di rischio/beneficio spesso insostenibile. L'elettrochemioterapia (ECT), combinando l'azione citotossica di farmaci chemioterapici con l'elettroporazione reversibile della membrana cellulare, rappresenta un approccio loco-regionale mini-invasivo potenzialmente adatto a questa popolazione.

Obiettivi. Lo studio si propone, come obiettivo primario, di valutare l'efficacia clinica dell'ECT, in termini di risposta obiettiva secondo i criteri RECIST modificati InspECT, in una coorte di pazienti anziani fragili affetti da NMSC del distretto testa-collo; inoltre l'intento è anche quello di analizzare l'impatto del trattamento sulla qualità della vita (EQ-5D, VAS) e sul Performance Status (ECOG) e di caratterizzare i fattori prognostici associati alla sopravvivenza globale.

Materiali e metodi. Analisi retrospettiva monocentrica condotta presso l'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo gennaio 2023 – dicembre 2025. La coorte comprende 7 pazienti (5 maschi, 2 femmine; età media 84 ± 6 anni) con 13 lesioni target da SCC del distretto testa-collo, non candidabili a chirurgia demolitiva o radioterapia per condizioni generali compromesse (ECOG medio $2,7 \pm 1,1$). Il trattamento è stato condotto secondo il protocollo ESOPE con Bleomicina endovenosa (15.000 UI/m^2) o Cisplatino intratumorale, con eventuale debulking pre-procedurale (shaving). La risposta clinica è stata valutata mediante criteri RECIST modificati InspECT; la qualità della vita con questionario EQ-5D (utility index e VAS) pre- e post-trattamento. L'analisi statistica è stata effettuata con NCSS, mediante test per campioni appaiati; la sopravvivenza globale è stata analizzata con metodo di Kaplan-Meier, stratificando per campo di cancerizzazione, debulking, chirurgia pregressa e numero di sessioni ECT.

Risultati. Nella coorte analizzata, 9 lesioni su 13 hanno raggiunto una risposta parziale (PR, 69%) e 4 una malattia stabile (SD); nessuna progressione è stata registrata nel campo trattato. La dimensione media delle lesioni si è ridotta da 55 ± 49 mm a 37 ± 38 mm, con regressione dell'ulcerazione dall'86% al 29% dei casi. L'ECOG medio è migliorato significativamente da 2,7 a 1,6 ($p = 0,030$); l'utility index EQ-5D ha mostrato un incremento di 0,035 (da 0,467 a 0,502; $p = 0,250$), non statisticamente significativo per le ridotte dimensioni del campione, con valori di 1,000 e VAS 90–100/100 nei due pazienti con follow-up prolungato (16–17 mesi). All'analisi di Kaplan-Meier, la presenza di campo di cancerizzazione è risultata associata a sopravvivenza significativamente superiore (50% vs 11%; $p = 0,0283$); la chirurgia pregressa nella stessa sede si è confermata fattore prognostico negativo indipendente (13% vs 40%; $p = 0,034$). Il numero di sessioni ECT non ha mostrato effetto significativo sulla sopravvivenza in analisi aggiustata per la gravità basale, configurando un possibile bias di selezione.

Conclusioni. In questa coorte di pazienti anziani fragili con NMSC testa-collo non operabili, l'ECT ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva del 69% e un miglioramento funzionale statisticamente significativo, con un profilo di tollerabilità favorevole. Il carico comorboso e la biologia della malattia risultano determinanti principali della prognosi. I risultati supportano l'integrazione dell'ECT nell'algoritmo terapeutico del NMSC avanzato nel paziente fragile, non come terapia di ultima istanza, ma come opzione mirata di cura attiva palliativa.

ABSTRACT

Background. Non-melanoma skin cancers (NMSC) are the most common malignancies in the Caucasian population, with an incidence growing at an estimated 3–8% per year. The head and neck district accounts for over 80% of cases and poses major clinical challenges in balancing oncological radicality with functional preservation. In elderly frail patients — characterized by severe systemic comorbidities, polypharmacy and reduced organ reserve — standard therapeutic options (surgery, radiotherapy, systemic immunotherapy) frequently carry an unsustainable risk–benefit profile. Electrochemotherapy (ECT), combining the cytotoxic action of chemotherapeutic agents with reversible cell membrane electroporation, represents a minimally invasive locoregional approach potentially suited to this population.

Aims. The primary aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of ECT — in terms of objective response according to modified InspECT RECIST criteria — in a cohort of elderly frail patients with NMSC of the head and neck district. Secondary aims were to assess the impact of treatment on quality of life (EQ-5D, VAS) and Performance Status (ECOG), to characterize prognostic factors associated with overall survival (Kaplan-Meier), and to describe the therapeutic patterns adopted at the center.

Materials and methods. Retrospective single-center analysis conducted at Padua University Hospital between January 2023 and December 2025. The cohort comprised 7 patients (5 males, 2 females; mean age 84 ± 6 years) with 13 target lesions from head and neck SCC, not eligible for demolitive surgery or radiotherapy due to compromised general conditions (mean ECOG 2.7 ± 1.1). Treatment was performed according to the ESOPE protocol with intravenous Bleomycin (15,000 IU/m²) or intratumoral Cisplatin, with optional pre-procedural debulking (shaving). Clinical response was assessed using modified InspECT RECIST criteria; quality of life was evaluated with the EQ-5D questionnaire (utility index and VAS) pre- and post-treatment. Statistical analysis was performed using NCSS with paired-sample tests; overall survival was analysed by the Kaplan-Meier method, stratified by cancerization field, debulking, prior surgery and number of ECT sessions.

Results. In the study cohort, 9 of 13 lesions achieved partial response (PR, 69%) and 4 stable disease (SD); no progression was recorded within the treated field.

Mean lesion size decreased from 55 ± 49 mm to 37 ± 38 mm, with regression of ulceration from 86% to 29% of cases. Mean ECOG improved significantly from 2.7 to 1.6 ($p = 0.030$); EQ-5D utility index showed an increase of 0.035 (from 0.467 to 0.502; $p = 0.250$), not statistically significant owing to the limited sample size, with values of 1.000 and VAS 90–100/100 in the two patients with extended follow-up (16–17 months). Kaplan-Meier analysis showed that the presence of a cancerization field was associated with significantly superior survival (50% vs 11%; $p = 0.0283$); prior surgery at the same site was confirmed as an independent negative prognostic factor (13% vs 40%; $p = 0.034$). The number of ECT sessions did not show a significant effect on survival after adjustment for baseline severity, suggesting a possible selection bias.

Conclusions. In this cohort of elderly frail patients with inoperable head and neck NMSC, ECT demonstrated a 69% objective response rate and a statistically significant functional improvement, with a favorable tolerability profile. Comorbidity burden and tumor biology — rather than the technique itself — emerge as the primary determinants of prognosis. These findings support integrating ECT into the therapeutic algorithm for advanced NMSC in frail patients, not as a last-resort option, but as a targeted, active palliative care strategy.

Capitolo 1: Introduzione

1.1 Epidemiologia dei NMSC

I tumori cutanei non melanoma (NMSC) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie derivanti dalla proliferazione dei cheratinociti epidermici. Le varianti di maggiore riscontro clinico sono il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma squamocellulare (SCC). Sebbene il BCC sia caratterizzato da una crescita tendenzialmente indolente e da un potenziale metastatico piuttosto scarso, esso può manifestare una spiccata aggressività locale, infiltrando distruttivamente i tessuti profondi. Di contro, l'SCC presenta un comportamento biologico più insidioso, associando all'invasività tissutale un rischio concreto di diffusione metastatica, stimato tra il 2% e il 5% nei casi avanzati [10][11].

Nonostante presentino generalmente una prognosi favorevole se diagnosticati precocemente, la loro rilevanza clinica è determinata da una diffusione capillare: oggi queste neoplasie costituiscono le forme tumorali più frequenti nella popolazione caucasica, con un'incidenza che supera numericamente quella di tutte le altre neoplasie messe insieme [1][2][3].

Questo scenario è il risultato di una complessa interazione tra biologia e ambiente: il progressivo invecchiamento della popolazione sta ridisegnando l'epidemiologia oncologica globale, poiché il danno attinico cumulativo si manifesta con maggiore frequenza nelle decadi più avanzate della vita. Tuttavia, l'incremento annuo globale dei casi, stimato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità tra il 3% e l'8%, non è riconducibile solo all'allungamento della vita media, infatti fenomeni come la progressiva riduzione della fascia di ozono e, soprattutto, il cambiamento radicale delle abitudini comportamentali — con una ricerca sempre più intensa dell'esposizione solare e dei raggi UV artificiali — giocano un ruolo determinante nella genesi di questa "epidemia silenziosa" [3][4].

Oltre ai fattori demografici, l'incidenza è strettamente legata al fenotipo (fototipo I e II di Fitzpatrick) e riflette l'accumulo dei danni attinici stratificati nel corso dei decenni. A livello molecolare, l'evento cardine della carcinogenesi cutanea è rappresentato dalle mutazioni del gene oncosoppressore TP53 indotte dai raggi UV [5]. Nei pazienti anziani, i NMSC presentano spesso una maggiore complessità clinica, derivante non solo da diagnosi tardive ma anche dalla presenza di ampie

aree di cute cronicamente foto danneggiata. Tale condizione si manifesta tipicamente in sedi elettive come il cuoio capelluto, dove l'assenza di capelli espone l'area a una foto-esposizione costante e con effetti cumulativi. In questi distretti si osserva un'insorgenza diffusa di lesioni multiple, spesso in fase iniziale o precancerosa, che a causa del loro andamento cronico e asintomatico non allarmano precocemente il paziente; tuttavia, tali aree costituiscono un substrato ad alto rischio, capace di evolvere rapidamente in carcinomi invasivi e di favorire la comparsa di lesioni sincrone o metacrone [1][6][2].

1.2 Il distretto testa-collo

Il distretto testa-collo rappresenta la sede d'elezione per lo sviluppo dei NMSC, ospitando oltre l'80% delle lesioni totali a causa della sua costante ed inevitabile foto-esposizione. All'interno di quest'area, la distribuzione delle neoplasie non è uniforme: il carcinoma basocellulare (BCC) mostra una predilezione per i due terzi superiori del volto, con una frequenza particolarmente elevata a livello della piramide nasale e delle regioni periorbitali [10][14]; al contrario, il carcinoma squamocellulare (SCC) tende a localizzarsi con maggiore incidenza in aree soggette a danno attinico severo e cronico, come il labbro inferiore, i padiglioni auricolari e il cuoio capelluto soprattutto nei soggetti affetti da alopecia [11][15]. Studi epidemiologici evidenziano come la densità dei tumori in queste zone critiche sia correlata non solo all'intensità dell'irradiazione UV, ma anche alla complessa architettura anatomica che ne favorisce l'infiltrazione verso i piani profondi.

La gestione delle neoplasie in quest'area comporta sfide cliniche che trascendono l'aspetto puramente oncologico: il volto, infatti, costituisce l'elemento centrale dell'identità relazionale, comunicativa e sociale dell'individuo. Di conseguenza, ogni strategia terapeutica deve necessariamente ricercare un delicato equilibrio tra il rigore della radicalità curativa e la preservazione dell'armonia estetica e delle funzioni vitali essenziali, quali la vista, la respirazione e la fonazione. La compromissione di tali funzioni o l'alterazione marcata dei tratti somatici possono condurre a un grave isolamento sociale e a un profondo decadimento della qualità della vita percepita dal paziente, rendendo la scelta del trattamento un atto di estrema responsabilità clinica [7][8][9].

1.3 Il paziente fragile

Nel paziente anziano, la pianificazione di un percorso terapeutico non può prescindere dal confronto con il concetto di fragilità, una condizione multidimensionale che trascende il semplice dato anagrafico. In questo scenario, l'approccio clinico deve misurarsi con un equilibrio estremamente complesso, in cui ogni decisione medica deve essere ponderata sulla reale riserva funzionale dell'individuo. La coesistenza di comorbidità sistemiche e il declino fisiologico delle riserve d'organo riducono drasticamente la capacità del soggetto di compensare gli stress biologici. A questo quadro si aggiunge spesso l'onere della politerapia: l'assunzione cronica di numerosi farmaci rende i percorsi clinici standard non solo eccessivamente rischiosi, ma in certi casi del tutto impraticabili [1][10].

Un sottogruppo di particolare rilevanza clinica è rappresentato dai pazienti cronicamente immunocompromessi, con specifico riferimento ai soggetti sottoposti a trapianto d'organo solido in regime di terapia immunosoppressiva permanente. Questi individui incarnano una forma peculiare di fragilità ad alto rischio: la soppressione farmacologica delle difese immunitarie non solo accelera la carcinogenesi cutanea e ne aumenta l'aggressività biologica, ma limita drasticamente le possibilità di risposta dell'organismo a insulti esterni. In tali pazienti, la gestione clinica diventa critica qualora si rendano necessarie procedure invasive o ricostruzioni lunghe e complesse, basate sull'allestimento di lembi o innesti. Tempi di anestesia generale prolungata, infatti, possono essere difficilmente tollerati da un fisico già provato, esponendo il soggetto a un rischio concreto di declino cognitivo post-operatorio o a un peggioramento irreversibile delle condizioni generali.

In questo quadro di vulnerabilità stratificata, la sfida medica non è più limitata alla sola risoluzione della patologia oncologica, ma si estende alla salvaguardia di una qualità della vita dignitosa. Il rischio reale è quello di un approccio che, pur ricercando la radicalità, finisca per compromettere irrimediabilmente l'omeostasi e le residue capacità di compenso fisiologico del paziente [1][10][7].

1.4 Carcinoma squamocellulare (SCC)

Nell'ambito dei tumori cutanei non melanoma, il carcinoma squamocellulare (SCC) rappresenta la seconda neoplasia per frequenza epidemiologica, la sua patogenesi

risiede nella trasformazione maligna dei cheratinociti dello strato spinoso dell'epidermide, un processo strettamente correlato al danno attinico cumulativo. A differenza delle forme basocellulari, l'SCC manifesta una cinetica di crescita più rapida e una propensione non trascurabile alla metastatizzazione linfonodale e a distanza, con tassi riportati in letteratura che oscillano tra il 2% e il 5% nelle varianti localmente avanzate o ad alto rischio [10][11].

L'eziologia riconosce nell'esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette (UV) il principale driver oncogenico: l'accumulo di mutazioni indotte dai raggi UV determina un'instabilità genomica progressiva, che culmina nell'evasione dei meccanismi di riparazione del DNA e nella proliferazione cellulare incontrollata. Sotto il profilo istopatologico, l'SCC è caratterizzato da una marcata eterogeneità, potendo presentarsi con diversi gradi di differenziazione cellulare (da ben differenziato a anaplastico), parametro che correla direttamente con la prognosi e la capacità infiltrativa del tumore.

Un aspetto centrale nella moderna comprensione del carcinoma squamocellulare è l'indissolubile legame con la cheratosi attinica (AK). Sebbene l'AK sia stata tradizionalmente classificata come una semplice lesione precancerosa, oggi la tendenza della letteratura oncologica è quella di cambiare prospettiva. L'orientamento attuale, supportato da solide evidenze molecolari, è quello di considerare l'AK non più come un semplice segnale d'allarme, bensì come un vero e proprio carcinoma squamocellulare *in situ* colto nella sua fase iniziale [10][5].

Questa visione si basa sul fatto che le AK presentano le stesse identiche alterazioni genetiche dell'SCC invasivo, in particolare le mutazioni precoci a carico del gene TP53. Anche a livello microscopico, la struttura delle cellule appare molto simile: in entrambi i casi si osservano cellule atipiche e una perdita della normale organizzazione della cute. In quest'ottica, la distinzione tra le due patologie diventa quasi esclusivamente una questione di tempo e di spazio: si tratta di un unico percorso biologico in cui la lesione che vediamo in superficie è solo il primo stadio di un processo che può spingersi in profondità.

La rilevanza clinica di questa interpretazione è fondamentale: capire che esiste una continuità diretta tra le lesioni superficiali e quelle infiltranti significa riconoscere che la cheratosi attinica ha già in sé il potenziale per oltrepassare la membrana basale e invadere i tessuti. Una gestione tardiva o approssimativa di queste macchie

superficiali può portare, in tempi spesso imprevedibili, all'infiltrazione del derma: l'AK non va vista come una condizione che "forse" diventerà tumore, ma come un processo dinamico che va fermato subito per evitare che si trasformi in una forma invasiva capace di dare metastasi [10][5][11].

L'SCC invasivo si presenta con un polimorfismo clinico che riflette la sua profonda eterogeneità biologica: le manifestazioni spaziano da placche eritematose e ipercheratosiche a formazioni esofitiche di consistenza aumentata, spesso sormontate da croste cornee o aree di ulcerazione centrale soggette a sanguinamento spontaneo. Nel distretto cefalico, una sede critica è rappresentata dal cuoio capelluto, dove la neoplasia può assumere dimensioni considerevoli e un aspetto vegetante prima di essere diagnosticata, complice la difficoltà di auto-ispezione nei pazienti anziani o con ridotta mobilità. In queste varianti più aggressive, il tumore dimostra una spiccata capacità di infiltrare i piani anatomici profondi, traducendosi nel coinvolgimento progressivo dei tessuti molli, delle fasce muscolari e, nei casi più avanzati, delle strutture ossee sottostanti come la teca cranica o le ossa malari. L'invasione ossea non rappresenta soltanto una sfida tecnica per la chirurgia, ma costituisce un segno di malattia ad alto rischio che impone spesso approcci multidisciplinari complessi.



Figura 1. Carcinoma squamoso (SCC) in regione malare (DermNet).

Un capitolo di fondamentale importanza nella valutazione prognostica riguarda il fenomeno del neurotropismo, ovvero l'invasione perineurale (PNI). Questa specifica caratteristica biologica consiste nella capacità delle cellule tumorali di migrare lungo lo spazio virtuale che circonda i nervi cutanei, sfruttandoli come vie preferenziali per la diffusione a distanza. La PNI è un indicatore di estrema gravità poiché permette al tumore di estendersi in modo invisibile ben oltre i margini macroscopicamente visibili della lesione, seguendo il decorso dei tronchi nervosi anche verso la base del cranio. Dal punto di vista clinico, tale infiltrazione può manifestarsi con dolore localizzato, alterazioni della sensibilità o deficit motori, come la paralisi del nervo facciale, sebbene rimanga frequentemente asintomatica fino agli stadi più avanzati. La presenza documentata di invasione perineurale altera drasticamente il destino del paziente, triplicando il rischio di recidiva locale e aumentando in modo significativo la probabilità di metastasi linfonodali, configurando una prognosi decisamente più infausta [4][12][15].

1.5 Diagnosi e stadiazione: il sistema TNM (AJCC 8th ed.)

La corretta gestione clinica e prognostica dei carcinomi squamocellulari (SCC) del distretto testa-collo non può prescindere da una stadiazione rigorosa. Il gold standard di riferimento è attualmente rappresentato dall'8ª edizione del manuale AJCC (American Joint Committee on Cancer), che ha introdotto criteri di stratificazione del rischio più raffinati rispetto alle versioni precedenti,

focalizzandosi su parametri biologici e dimensionali predittivi di outcome sfavorevoli [10][14].

Nella valutazione del parametro T, la dimensione orizzontale della neoplasia rimane un fattore determinante: il superamento della soglia critica di 2 cm di diametro massimo (stadio T2) correla statisticamente con un incremento esponenziale del rischio di recidiva locale e di disseminazione ai linfonodi regionali.

Tuttavia, la moderna stadiazione pone una particolare enfasi sulle caratteristiche di profondità e sulle modalità di invasione tissutale. In questo contesto, un ruolo prognostico preminente è rivestito dall'invasione perineurale (PNI), definita istologicamente come la presenza di cellule neoplastiche all'interno della guaina nervosa o in stretto contatto con oltre il 33% della circonferenza del nervo [10][15]. Nel distretto cervico-facciale, la PNI si configura come un meccanismo di diffusione estremamente subdolo; le guaine dei nervi cranici fungono infatti da "binari" a bassa resistenza che facilitano l'espansione tumorale lungo il decorso nervoso, permettendo alla neoplasia di estendersi ben oltre i margini macroscopicamente visibili [29].

Tale fenomeno non solo incrementa drasticamente il rischio di fallimento della chirurgia standard e della radioterapia convenzionale, ma impone la necessità di un approccio multidisciplinare e l'integrazione sistematica della Risonanza Magnetica (RM) nel protocollo di stadiazione. L'imaging avanzato risulta infatti essenziale per escludere il coinvolgimento dei tronchi nervosi maggiori e dei forami della base cranica, elementi che muterebbero radicalmente l'iter terapeutico e la prognosi del paziente [10][14][29].

La valutazione del parametro N è cruciale nella storia naturale dell'SCC, data la ricca e complessa rete di drenaggio linfatico che caratterizza le stazioni cervicali e la loggia parotidea. La presenza di metastasi linfonodali regionali trasforma drasticamente la prognosi, riducendo significativamente i tassi di sopravvivenza a lungo termine [10][16]. Per tale ragione, nei pazienti con SCC ad alto rischio (T2-T3 o con PNI positiva), è fondamentale implementare protocolli di stadiazione e follow-up rigorosi, basati su un monitoraggio ecografico periodico delle stazioni linfonodali del collo, volto a intercettare precocemente eventuali micrometastasi non palpabili.

Sebbene l'SCC cutaneo tenda a rimanere localizzato o a diffondere preferenzialmente per via linfatica, il parametro M definisce la presenza di localizzazioni secondarie in organi distanti (frequentemente polmone, fegato o ossa). La comparsa di metastasi a distanza, pur essendo un evento meno comune rispetto alle neoplasie di altra origine, configura uno stadio IV avanzato, in cui l'obiettivo terapeutico vira verso il controllo sistemico della malattia e la palliazione dei sintomi.

1.6 Il campo di cancerizzazione

La frequente recidività dei tumori del volto, anche a seguito di interventi chirurgici eseguiti con criteri di apparente radicalità, trova una spiegazione scientifica nel concetto di "campo di cancerizzazione" (field cancerization). Il principio cardine di tale fenomeno è che l'insulto attinico non agisce in modo puntiforme, ma determina un'alterazione genetica diffusa su ampie aree di tessuto cutaneo che, pur mantenendo un aspetto macroscopicamente sano, risultano biologicamente compromesse [1][17].

Evidenze di biologia molecolare confermano come i tessuti limitrofi a una neoplasia asportata ospitino frequentemente cluster cellulari caratterizzati da mutazioni pre-neoplastiche, con particolare riferimento alle alterazioni del gene oncosoppressore p53. Questo "serbatoio" subclinico rappresenta il substrato patogenetico per l'insorgenza di recidive sincrone o metacrone, costituendo la sfida principale per i trattamenti convenzionali. La presenza di tali focolai molecolari spiega infatti perché la semplice rimozione del nodulo visibile non sia sempre sufficiente a garantire la guarigione definitiva, poiché il tessuto circostante rimane un terreno fertile per lo sviluppo di nuovi eventi neoplastici nel tempo [1][18].

1.7 International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy

Insp-ECT è stata costituita nel 2008 per consentire ai team medici che lavorano con l'elettrochemioterapia di incontrarsi e discutere questioni legate all'utilizzo dell'Elettrochemioterapia (ECT). Una priorità fondamentale è la creazione di un database in cui possano essere raccolti i dati dei trattamenti provenienti dai vari centri. Ogni centro mantiene il controllo dei dati ottenuti, ma l'obiettivo è che la rete favorisca pubblicazioni collaborative, poiché tutti i dati vengono inseriti nello stesso database e monitorati continuamente secondo le procedure GCP.

L'obiettivo è offrire ai pazienti trattamenti migliori e più rapidi, pubblicando ricerche di alta qualità e creando una rete per una formazione continua nel settore. Attualmente il gruppo è costituito da oltre 45 centri in 11 paesi Europei, e ha al suo attivo 24 pubblicazioni su peer reviewed journals internazionali.

Nel database sono raccolti dati su circa 2800 pazienti e oltre 6000 lesioni trattate con ECT. Le istologie maggiormente rappresentate nel database sono: melanoma, carcinoma basocellulare, carcinoma squamocellulare, metastasi da carcinoma della mammella, sarcoma di Kaposi e altri sarcomi della cute e dei tessuti molli [32].

Capitolo 2: Strategie terapeutiche convenzionali

2.1 Exeresi chirurgica e tecniche ricostruttive

L'exeresi chirurgica radicale permane il trattamento di prima scelta e il *gold standard* per la quasi totalità dei tumori cutanei non melanoma (NMSC), in virtù di tassi di controllo locale estremamente elevati e della possibilità di una valutazione istopatologica completa dei margini. Secondo le linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e le raccomandazioni europee EADO/EADV, l'obiettivo primario è l'asportazione della lesione con margini di sicurezza periferici clinicamente sani. Per i carcinomi basocellulari (BCC) a basso rischio, margini di 4 mm garantiscono il controllo della malattia in oltre il 95% dei casi, mentre per i carcinomi squamocellulari (SCC) e le varianti istologiche aggressive, le linee guida suggeriscono un'estensione dei margini fino a 6-10 mm per minimizzare il rischio di persistenza subclinica [10][19].

Nel distretto testa-collo, l'efficacia oncologica della chirurgia è supportata dalla sofisticata evoluzione delle tecniche di chirurgia plastica ricostruttiva. Il ricorso a lembi locali (di avanzamento, trasposizione o rotazione) e innesti cutanei consente di riparare difetti complessi in sedi anatomiche critiche come la piramide nasale, le unità periorbitarie e i padiglioni auricolari, garantendo il ripristino della continuità tissutale e della funzionalità organica. Laddove la chirurgia standard mostri limiti nel risparmio di tessuto nobile, la Chirurgia Micrografica di Mohs si pone come riferimento d'eccellenza, permettendo un controllo microscopico del 100% dei margini e riducendo al minimo il sacrificio di cute sana. Tuttavia, nel paziente anziano caratterizzato da spiccata fragilità, la pianificazione chirurgica deve considerare attentamente non solo l'estensione dell'atto demolitivo, ma anche la sostenibilità biologica dei tempi ricostruttivi, specialmente in presenza di deficit vascolari o severe comorbidità sistemiche che potrebbero condizionare i processi di guarigione o la tolleranza all'anestesia [6][20].

2.2 Radioterapia

La radioterapia (RT) occupa un ruolo fondamentale e paritetico alla chirurgia in numerosi scenari clinici, venendo indicata dalle linee guida AIOM e EADO come principale alternativa curativa in presenza di controindicazioni all'atto operatorio o

esplicito rifiuto del paziente. La RT si rivela inoltre un presidio adiuvante imprescindibile nel trattamento post-operatorio di lesioni ad alto rischio che presentano coinvolgimento dei margini, invasione perineurale (PNI) estesa o interessamento linfonodale. Grazie alla moderna Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT) e alla Brachiterapia, è possibile oggi erogare dosi curative con un'estrema precisione balistica, risparmiando i tessuti sani circostanti e le strutture critiche sottostanti.

Un aspetto cruciale nella gestione del paziente fragile è la flessibilità dei protocolli di frazionamento. Le moderne evidenze cliniche supportano l'efficacia dei trattamenti ipofrazionati, che consentono di somministrare dosi biologicamente equivalenti in un numero ridotto di sedute; tale approccio è specificamente mirato a migliorare la compliance dei pazienti con ridotta mobilità o fragilità sistemica, limitando l'onere logistico del trattamento. Sebbene la RT possa indurre sequele nel lungo periodo, quali atrofia cutanea, teleangectasie o fibrosi, il costante miglioramento tecnologico ha ridotto significativamente l'incidenza di radiodermiti gravi.

La valutazione radioterapica rimane dunque un pilastro della gestione multidisciplinare, specialmente laddove l'obiettivo primario sia il controllo regionale della malattia in sedi non agevolmente approcciabili chirurgicamente [7][21][22].

2.3 Terapie sistemiche e Immunoterapia

L'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (anti-PD1), quali Cemiplimab e Pembrolizumab, ha radicalmente trasformato l'algoritmo terapeutico per i carcinomi squamocellulari localmente avanzati o metastatici non più suscettibili di chirurgia o radioterapia curativa. Come sancito dalle recenti approvazioni EMA e dalle linee guida internazionali, l'immunoterapia rappresenta oggi lo standard di cura sistemico, avendo dimostrato risposte obiettive durature in una percentuale significativa di pazienti precedentemente privi di opzioni efficaci. L'efficacia di questi farmaci si basa sul ripristino della capacità del sistema immunitario di riconoscere e colpire le cellule neoplastiche, un meccanismo che tuttavia richiede un'attenta gestione clinica. Il profilo di sicurezza è generalmente favorevole, ma l'insorgenza di eventi avversi immuno-correlati (irAEs) impone un

monitoraggio rigoroso e multidisciplinare. Nel contesto del paziente "grande anziano" o affetto da immunodepressione (come i trapiantati d'organo), la decisione clinica deve essere estremamente personalizzata. In questi casi, il rapporto rischio-beneficio viene pesato non sulla base dell'età anagrafica, ma sulla stabilità delle riserve d'organo e sulla presenza di patologie autoimmuni concomitanti, al fine di garantire che il beneficio oncologico non vada a scapito dell'omeostasi sistemica del paziente fragile [10][23][25].

2.4 Il limite delle strategie convenzionali

Il concetto di fragilità rappresenta un elemento di estrema complessità nella pianificazione dei protocolli terapeutici. In presenza di declino cognitivo, patologie cardiovascolari severe o regimi di anticoagulazione cronica, il rischio anestesilogico e chirurgico deve essere attentamente bilanciato rispetto alla prognosi oncologica e all'aspettativa di vita del paziente. Dinanzi a quadri clinici caratterizzati da recidive pluritratate o lesioni sintomatiche (dolore, sanguinamento, necrosi) in cui le opzioni convenzionali possono risultare biologicamente onerose, emerge la necessità di strategie mirate al controllo locale della malattia con il minor impatto sistemico possibile.

Nonostante l'efficacia oncologica consolidata, l'applicazione dei protocolli standard di chirurgia radicale e radioterapia richiede una valutazione estremamente cauta del rapporto rischio-beneficio in determinate categorie di pazienti. Intervenire chirurgicamente in aree critiche del volto di un soggetto fragile non significa solo confrontarsi con rischi anestesilogici potenzialmente elevati, ma anche con una biologia tissutale caratterizzata da processi di guarigione rallentati e una maggiore suscettibilità a complicanze post-operatorie. A ciò si aggiunge l'importante impatto psicologico legato alla modifica dell'immagine corporea, fattore che nel paziente anziano può incidere pesantemente sull'autosufficienza e sull'equilibrio relazionale. Parallelamente, anche le terapie sistemiche di ultima generazione, pur rappresentando una fondamentale risorsa oncologica, mostrano una complessità di gestione rilevante nel contesto geriatrico. Il declino fisiologico delle riserve d'organo e la presenza di comorbidità sistemiche stratificate aumentano la probabilità di tossicità gravi, rendendo talvolta difficoltoso il completamento dei cicli terapeutici previsti. In questo scenario, la sfida clinica non risiede nell'efficacia

intrinseca della molecola o della tecnica, quanto nella tollerabilità del trattamento da parte di un organismo il cui equilibrio omeostatico è estremamente precario [1][7][10][11].

In questo scenario, l'elettrochemioterapia (ECT) si configura come una tecnica per il trattamento locale di lesioni cutanee, siano esse primitive o metastatiche, basata sulla combinazione di impulsi elettrici e farmaci chemioterapici non permeanti. Tale metodica si presenta come un approccio mini-invasivo finalizzato a indurre la citotossicità tumorale preservando l'integrità dei tessuti sani circostanti. Per le sue caratteristiche di rapidità d'esecuzione e limitata tossicità sistemica, l'ECT appare un'opzione da considerare per il mantenimento del controllo locale di malattia e della qualità della vita, ponendosi come alternativa o complemento nei casi in cui l'iter standard richieda una personalizzazione guidata dalla vulnerabilità del paziente [1][7][12][8][26].

Capitolo 3: L'elettrochemioterapia (ECT)

L'elettrochemioterapia si configura come una modalità terapeutica loco-regionale basata sulla sinergia tra la somministrazione di agenti citotossici a bassa permeabilità cellulare e l'erogazione di impulsi elettrici ad alta intensità direttamente nel volume tumorale. La metodica sfrutta il fenomeno fisico dell'elettroporazione per superare la selettività della membrana plasmatica; ciò permette di potenziare l'efficacia citotossica locale senza aumentare il carico tossico sistemico, garantendo un profilo di sicurezza ottimale anche nel paziente fragile [1][15][27].

3.1 Principi fisici: elettroporazione reversibile

Il presupposto fisico dell'ECT risiede nell'applicazione di un campo elettrico esterno capace di destabilizzare temporaneamente il potenziale di membrana delle cellule neoplastiche. Quando tale differenza di potenziale raggiunge una soglia critica — generalmente compresa tra 200 e 1000 V/cm, a seconda della conducibilità del tessuto — il doppio strato fosfolipidico subisce una riorganizzazione molecolare che determina l'apertura di "elettropori" transitori.

La calibrazione degli impulsi è determinante: la permeabilizzazione deve rimanere esclusivamente reversibile per permettere alle molecole di farmaco di diffondere nel citosol e restarvi intrappolate alla chiusura dei pori. Questo processo preserva l'integrità cellulare immediata, condizione necessaria affinché la cellula possa avviare i processi di morte programmata (apoptosi) indotti dal chemioterapico. Senza l'ausilio dell'elettroporazione, le molecole idrofile di grandi dimensioni incontrerebbero una barriera insormontabile nel bilayer lipidico, rendendo il trasporto intracellulare pressoché nullo [1][4][27].

3.2 Farmacocinetica: Bleomicina e Cisplatino

I protocolli internazionali prevedono l'impiego elettivo di Bleomicina o Cisplatino, la cui azione viene potenziata dal campo elettrico. La Bleomicina, antibiotico che induce rotture del doppio filamento di DNA, vede aumentare la propria efficacia da 300 a 7000 volte rispetto alla somministrazione standard. Tale incremento consente di utilizzare dosaggi sistemici estremamente contenuti, prevenendo complicanze gravi come la fibrosi polmonare.

Il Cisplatino, che agisce formando addotti citotossici con il DNA, vede un potenziamento di circa 10-80 volte, viene generalmente riservato a iniezioni intratumorali soprattutto in presenza di lesioni circoscritte o qualora siano stati raggiunti i limiti di sicurezza per la dose cumulativa di Bleomicina [1][10][15].

3.3 Standardizzazione ESOPE e aspetti operativi

La pratica clinica dell'ECT è oggi rigorosamente guidata dallo studio europeo ESOPE (European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy), che ha definito i parametri tecnici necessari per garantire la riproducibilità dei risultati e la sicurezza del paziente. L'iter procedurale inizia con una fase preparatoria critica: il calcolo del dosaggio della Bleomicina, che deve essere personalizzato in base alla superficie corporea del paziente. È fondamentale monitorare la dose cumulativa somministrata nell'arco della vita, che convenzionalmente non dovrebbe superare le 400.000 UI, al fine di prevenire il rischio di tossicità polmonare (fibrosi), un parametro di estrema rilevanza nel paziente anziano o con pregresse patologie respiratorie.

L'intervento si svolge in sala operatoria sotto monitoraggio anestesiológico continuo. Nel caso della somministrazione endovenosa (15.000 UI/m²), l'infusione del farmaco precede l'applicazione degli impulsi elettrici. Si osserva una finestra d'attesa di circa 8-10 minuti per consentire il raggiungimento del picco di concentrazione tissutale, con una finestra terapeutica utile che si estende fino a 28 minuti. Per lesioni nodulari singole o di dimensioni ridotte, si può optare per la via intratumorale (1.000 cm³), applicando gli impulsi immediatamente dopo l'iniezione locale.

La scelta del manipolo e la geometria degli elettrodi sono dettate dalla morfologia della lesione: si utilizzano piastre parallele per superfici piane e aghi di diversa configurazione (lineari o circolari) per i tumori infiltranti o localizzati in distretti anatomicamente complessi come il volto. In presenza di lesioni particolarmente esofitiche o ipercheratosiche, il protocollo può prevedere una resezione chirurgica preliminare mediante shaving della lesione; tale manovra che si configura in un quadro di debulking tumorale non ha finalità di radicalità oncologica, ma serve a facilitare la corretta penetrazione degli aghi e a garantire una copertura omogenea

del campo elettrico su tutto il volume target, fattore prognostico principale per la risposta completa.

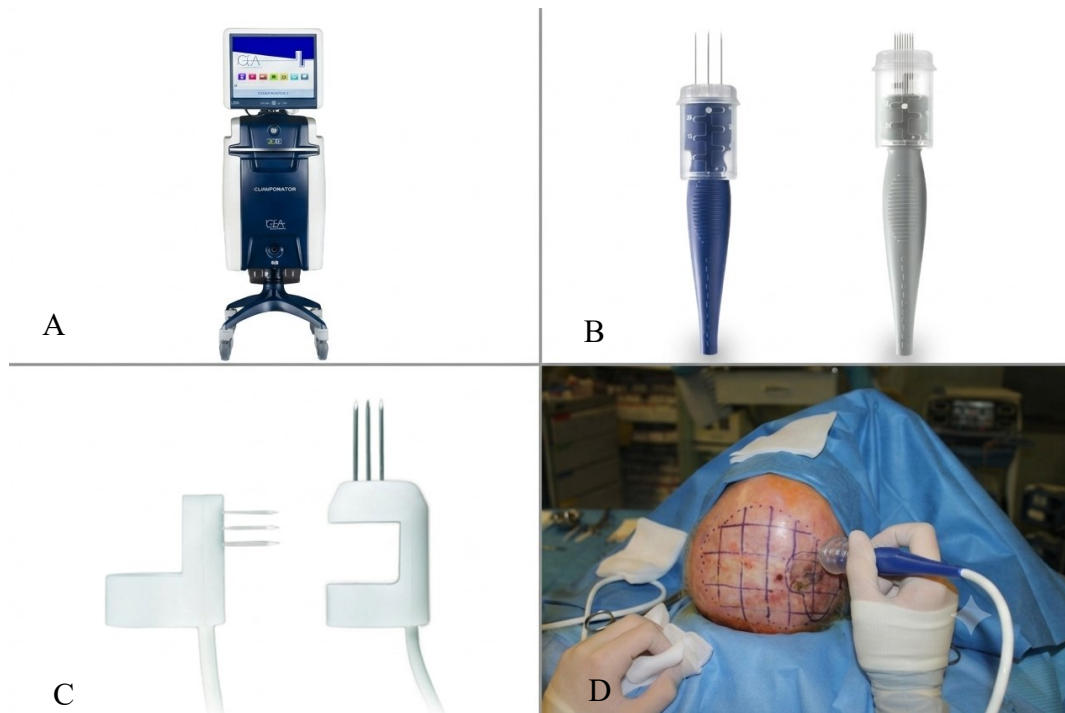


Figura 2: A) Device Cliniporator®; B) Manipoli regolabili lineare ed esagonali; C) Manipolo finger; D) Applicazione su lesione con campo di cancerizzazione

Al termine della procedura, si esegue una medicazione locale con garze grasse o antisettiche. Il decorso post-operatorio è generalmente caratterizzato da un dolore contenuto, gestibile con comuni analgesici. La pianificazione clinica prevede una rivalutazione della risposta terapeutica a distanza di circa 3-4 settimane: in base all'esito clinico e alla riduzione volumetrica della massa, si valuta l'opportunità di programmare una seconda seduta di ECT per consolidare il risultato o trattare eventuali residui di malattia [1][15][4][12].

3.4 Meccanismi vascolari e immunologici

Oltre alla citotossicità diretta, l'ECT innesca risposte vascolari e immunologiche di rilievo. Il cosiddetto “vascular lock” consiste in un vasospasmo immediato delle arteriole afferenti unito alla disorganizzazione del citoscheletro endoteliale. Questo blocco della perfusione (30-60 minuti) riduce il rischio di sanguinamento e previene il *wash-out* del farmaco, prolungandone il contatto con il DNA tumorale. Parallelamente, la necrosi cellulare massiva stimola il rilascio di antigeni nel microambiente, favorendo il reclutamento di cellule dendritiche e linfociti T. Tale

effetto suggerisce una possibile sinergia con i moderni inibitori dei checkpoint immunologici per potenziare la risposta anti-tumorale sistemica [1][10][12].

3.5 Obiettivo della tesi

Alla luce delle evidenze fisiche e biologiche discusse, il presente lavoro si propone di valutare l'elettrochemioterapia come opzione terapeutica nei pazienti affetti da NMSC del distretto del cuoio capelluto che, per ragioni legate alla fragilità clinica, alle comorbidità o al fallimento dei trattamenti precedenti, non sono candidabili a chirurgia radicale né a radioterapia. In questa specifica popolazione, l'ECT si configura non come alternativa competitiva alle terapie standard, ma come presidio con finalità palliativa o di salvataggio, mirato al controllo locale della malattia e alla preservazione della qualità della vita residua nei casi in cui le opzioni convenzionali siano impraticabili o già esaurite.

L'obiettivo dell'indagine è analizzare le performance della metodica in termini di controllo locale di malattia e tasso di risposta obiettiva in questa coorte, verificando se il meccanismo d'azione dell'ECT — basato su una citotossicità mirata con risparmio dei tessuti sani circostanti — sia in grado di garantire un beneficio clinico concreto anche in quadri di fragilità marcata. La ricerca mira inoltre a valutare l'impatto del trattamento sulla qualità della vita del paziente, con l'ipotesi che la riduzione dei sintomi locali — ulcerazione, sanguinamento, essudato — possa tradursi in un miglioramento misurabile dello stato funzionale globale, senza esporre il paziente ai rischi di procedure demolitive che il suo profilo clinico non consentirebbe di tollerare [1, 12, 26].

Capitolo 4: Materiali e Metodi

4.1 Popolazione di studio e criteri di selezione

Il presente lavoro analizza retrospettivamente una coorte di 7 pazienti trattati con l'elettrochemioterapia presso l'Azienda Ospedaliera di Padova tra gennaio 2023 e dicembre 2025, riservando il trattamento a quei soggetti affetti da carcinoma squamoso del distretto testa-collo non candidabili a opzioni chirurgiche radicali o radioterapia convenzionale.

I criteri di inclusione sono aderenti a quello che è il protocollo internazionale ESOPE [1] e consistono in una diagnosi istologica confermata, funzionalità d'organo conservata e un Performance Status valutato tramite score ECOG < 2 [11]. Sono stati esclusi i portatori di pacemaker o defibrillatori incompatibili con gli impulsi elettrici e soggetti con controindicazioni specifiche ai farmaci impiegati. Tuttavia, trattandosi di uno studio condotto nel contesto della pratica clinica reale su una coorte caratterizzata da spiccata fragilità, l'inclusione è stata estesa anche a pazienti con uno score ECOG basale superiore a 2.

4.2 Descrizione della coorte

La coorte in studio è composta da sette pazienti con un'età media di 84 ± 6 anni. Complessivamente sono state trattate 13 lesioni target con casi di lesioni multiple sullo stesso soggetto e la presenza, in 3 pazienti, di un'ampia area di cancerizzazione.

Dal punto di vista dei trattamenti già eseguiti, tre pazienti presentavano una storia di chirurgia radicale pregressa eseguita sulla stessa sede della lesione, configurando quindi il quadro clinico come una recidiva locale. In quattro pazienti, invece, è stato necessario associare una chirurgia concomitante all'elettrochemioterapia: nello specifico, è stata eseguita una manovra di debulking mediante lo shaving della lesione finalizzata alla citoriduzione della massa tumorale prima dell'applicazione degli impulsi elettrici.

Il percorso terapeutico ha previsto la ripetizione del trattamento in 4 pazienti. Infine, a fronte di un follow-up medio di 8.9 ± 7.9 mesi, l'analisi dell'outcome mostra un tasso di mortalità pari a 5 decessi totali di cui 4 dovuti ad ulteriori comorbidità del paziente stesso e non alla progressione della malattia trattata.

Pazienti	Totale	7 (5M / 2F)
	Età media	84 ± 6 anni (74-94)
Lesioni	Numero totale	13
	Dimensione media	55 ± 49 mm (range 20-200 mm)
	Zona di cancerizzazione	3 pazienti (4 lesioni)
Chirurgia	Precedente	3 pazienti
	Concomitante	4 pazienti
Trattamento	Sessioni ECT	4 pazienti: 2 sessioni 3 pazienti: 1 sessione
Follow-up	Durata media	8.9 ± 7.9 mesi (range 2-28 mesi) ¹
Outcome	Sopravvivenza	5 decessi
	Causa del decesso	4 pazienti: altre comorbidità 1 paziente: progressione della malattia

Tabella I. Caratteristiche demografiche, parametri clinici delle lesioni e dettagli del percorso terapeutico (chirurgia e sessioni ECT) della coorte di studio.

4.3 Valutazione delle lesioni e Risposta Clinica (Scala INSPECT)

Il monitoraggio della risposta terapeutica è stato effettuato durante il follow-up applicando i criteri RECIST modificati, indicati dal registro multicentrico europeo InspECT (*International Network for Sharing Practice on Electrochemotherapy*) [32], che ne adatta l'applicazione alla valutazione clinica e visiva delle lesioni cutanee stesse [15].

La risposta è stata documentata tramite misurazioni millimetriche del diametro maggiore e documentazione fotografica seriale, e classificata nelle seguenti categorie:

- Risposta completa (CR): scomparsa totale della lesione trattata.
- Risposta parziale (PR): riduzione del diametro maggiore $\geq 30\%$ rispetto al basale.
- Malattia stabile (SD): variazioni non sufficienti a soddisfare i criteri di PR né di PD.
- Progressione di malattia (PD): incremento del diametro maggiore $\geq 20\%$ rispetto al valore minimo registrato, o comparsa di nuove lesioni.

¹ Il calcolo esclude un singolo paziente il cui follow-up si è interrotto precocemente a 1 mese a causa del decesso per cause intercorrenti non legate alla patologia oncologica.

Oltre alle misurazioni dimensionali, sono stati registrati alcuni parametri clinici locali direttamente legati alla qualità di vita: la riduzione o scomparsa del sanguinamento, il controllo dell'essudato e la guarigione dell'ulcerazione [1, 12].

Le linee guida InspECT raccomandano una prima valutazione a 30 giorni dal trattamento, confermata poi a 60 giorni. Nel presente studio, le valutazioni sono state effettuate in occasione delle visite ambulatoriali di controllo, con tempistiche non sempre coincidenti con questo schema, collocandosi generalmente in un intervallo compreso tra 4 e 12 settimane dal trattamento.

4.4 Valutazione della Qualità della Vita (QoL)

L'esecuzione del trattamento in una popolazione di pazienti fragili ha reso la valutazione della qualità della vita un elemento centrale dello studio e a tal fine sono stati impiegati due strumenti validati e complementari tra loro.

Il primo strumento utilizzato è il questionario EQ-5D (EuroQol 5-Dimension), un sistema standardizzato e generico ampiamente validato a livello internazionale per la misurazione e la standardizzazione della qualità della vita correlata alla salute [33]. Il questionario è costituito da un sistema descrittivo che esplora cinque domini fondamentali per l'autonomia e l'esperienza quotidiana del paziente:

1. **Mobilità:** valuta la capacità di deambulazione e i margini di confinamento a letto o in sedia a rotelle.
2. **Cura di sé:** indaga l'indipendenza nelle attività igieniche di base, come il lavarsi e il vestirsi autonomamente.
3. **Attività abituali:** esamina l'impatto dello stato di salute sullo svolgimento delle mansioni quotidiane, incluse le attività domestiche, familiari e il tempo libero.
4. **Dolore o disagio:** quantifica la presenza e la severità della sintomatologia dolorosa o della sofferenza fisica.
5. **Ansia o depressione:** misura lo stato emotivo, lo stress psicologico e le alterazioni del tono dell'umore legati alla condizione clinica.

Per ciascuna di queste dimensioni, il paziente è chiamato a selezionare il livello di gravità che meglio descrive la propria condizione attuale su una scala ordinale.

Le risposte ai cinque domini vengono combinate in un profilo di salute rappresentato da un codice numerico a cinque cifre dove, ad esempio, il codice "11111" indica l'assenza di problemi in tutte le aree considerate. A partire da questo

profilo è possibile ricavare un indice sintetico, detto utility index, applicando algoritmi detti value sets derivati da studi sulla popolazione generale. Il valore ottenuto si colloca tipicamente su una scala da 0 a 1, dove 0 corrisponde a uno stato di salute equiparabile alla morte e 1 alla piena salute. Questo indice consente di quantificare in modo standardizzato le variazioni dello stato di salute percepito dal paziente, risultando particolarmente utile per valutare l'impatto dell'elettrochemioterapia nel tempo [34]. Nel presente studio, la conversione dei profili EQ-5D in utility index è stata eseguita applicando il value set italiano di riferimento, ottenuto da studi di preferenza sulla popolazione generale italiana. Il calcolo è stato condotto sommando i coefficienti di penalità associati a ciascun livello di ogni dominio, con l'aggiunta di un termine correttivo (N3) nei profili in cui almeno un dominio presentava il massimo livello di compromissione tramite il calcolatore ufficiale reso disponibile alla EuroQolGroup.

Il secondo strumento è la Visual Analogue Scale (VAS) [33], in cui il paziente indica autonomamente, su una scala da 0 a 100, il proprio stato di salute globale percepito al momento della visita.

4.5 Analisi statistica

L'analisi statistica e la rappresentazione grafica dei dati sono state condotte con il software NCSS (NCSS Statistical Software, NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA).

Le caratteristiche della coorte sono state descritte con metodi di statistica descrittiva; le variabili sono espresse come media $\pm$ deviazione standard (SD) con il relativo range, le variabili categoriche e ordinali sono riportate come frequenze assolute.

Le variazioni longitudinali dei parametri clinici e funzionali tra il basale e i controlli successivi al trattamento sono state valutate con test per campioni appaiati. La sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) è stata stimata e rappresentata graficamente con il metodo di Kaplan-Meier. Per tutte le analisi è stato adottato un livello di significatività di $p < 0,05$.

Capitolo 5: Risultati

5.1 Risposta clinica oggettiva

Le dimensioni medie delle lesioni si sono ridotte da 55 ± 49 mm a 37 ± 25 mm dopo il trattamento (range pre-trattamento: 20–200 mm; $p = 0,1165$). Delle 13 lesioni valutate secondo i criteri RECIST, 9 hanno raggiunto una risposta parziale (PR) e 4 una stabilità di malattia (SD), per un tasso di risposta obiettiva del 69%. Non sono state registrate risposte complete né progressioni di malattia nel campo trattato.

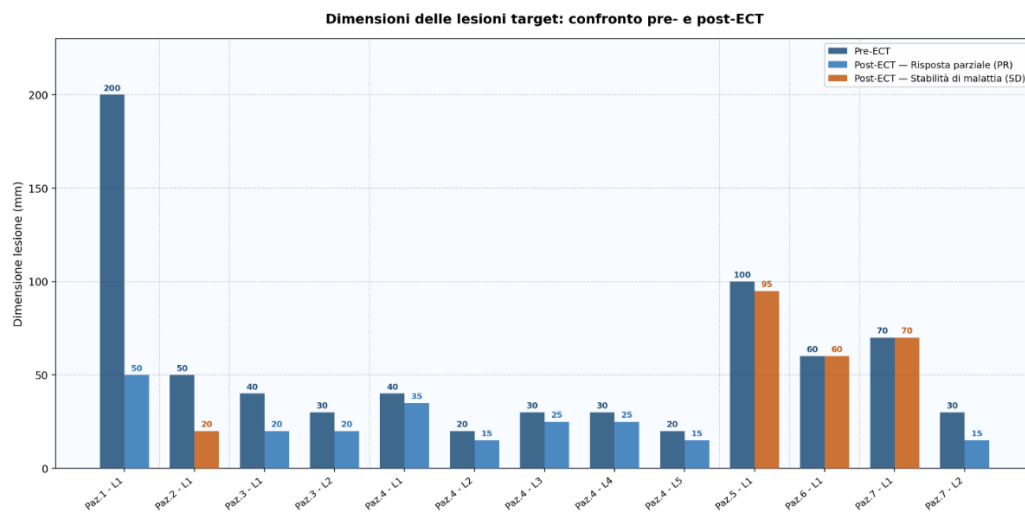


Figura 3. Dimensioni delle lesioni target espresse in mm al basale e all'ultimo follow-up raggruppate per paziente. Le barre blu scuro rappresentano le dimensioni pre-ECT; le barre blu chiaro indicano le lesioni che hanno raggiunto una risposta parziale (PR) al follow-up; le barre arancioni indicano le lesioni con stabilità di malattia (SD).

L'analisi stratificata per dimensione ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nel tasso di risposta parziale tra lesioni con diametro basale ≤ 3 cm, che hanno raggiunto tutte tale risultato (100%), e lesioni > 3 cm, in cui la risposta parziale è stata ottenuta nel 67% dei casi e la stabilità di malattia nel restante 33% ($p = 0,0143$). Nessuna delle altre covariate analizzate come la presenza di area di cancerizzazione, numero di lesioni, chirurgia precedente, debulking concomitante e sesso ha mostrato un'influenza statisticamente significativa sulla risposta.

Sul piano dei parametri clinici locali, la prevalenza di ulcerazione attiva si è ridotta dall'86% al 29% dopo il trattamento; la suppurazione è rimasta stabile in 2 dei 7 pazienti in entrambe le valutazioni e l'iperpigmentazione, presente in un solo caso si è risolta completamente.

5.2 Outcome funzionale e qualità della vita

L'ECOG Performance Status (scala ordinale 0–4, dove 0 indica piena autonomia e 4 completa dipendenza) ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo, passando da un valore medio di $2,7 \pm 1,1$ prima del trattamento a $1,6 \pm 1,5$ dopo il trattamento ($p = 0,0300$).

Il questionario EQ-5D è stato compilato in 6 dei 7 pazienti; per un paziente la valutazione basale non è stata raccolta, rendendo disponibile il solo dato al follow-up, mentre per un secondo paziente è disponibile unicamente la valutazione basale, in quanto il decesso è sopraggiunto prima del primo controllo successivo al trattamento. L'analisi è stata pertanto condotta sui 5 pazienti con entrambe le valutazioni disponibili.

L'utility index, calcolato applicando il value set italiano, è risultato pari a $0,467 \pm 0,481$ al basale (range: $-0,006 - 1,000$) e a $0,502 \pm 0,466$ all'ultimo follow-up disponibile (range: $0,074 - 1,000$), con un incremento medio di 0,035 punti; la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,250$).

A livello individuale, i profili EQ-5D mostrano andamenti differenziati tra i pazienti. Un paziente presentava già al basale un profilo di piena salute (utility = 1,000), rimasto invariato all'unico follow-up disponibile. Un secondo paziente, con un profilo basale già favorevole (utility = 0,964), ha mantenuto questo livello nei controlli intermedi e ha raggiunto all'ultimo follow-up, a circa 17 mesi dal trattamento, un profilo con punteggio 1 in tutti i domini e dunque un utility pari a 1,000 e un VAS di 100/100. Un terzo paziente ha mostrato un miglioramento nel dominio attività abituali con un incremento dell'utility index da 0,272 a 0,330 all'unico follow-up disponibile. Un quarto paziente ha registrato una riduzione nel dominio dolore/disagio con utility passato da 0,006 a 0,074. Un quinto paziente ha mantenuto un profilo stabile in tutti i domini per l'intera durata del follow-up (utility = 0,104).

Per il paziente privo di valutazione basale calcolabile, i domini risultavano non compilati in tutti i controlli precedenti all'ultimo; all'ultima valutazione disponibile, a circa 16 mesi dal trattamento, il profilo mostrava punteggio 0 in tutti e cinque i domini, utility = 1,000 e VAS di 90/100, documentando uno stato di salute percepita di quasi piena salute.

Paziente	ECOG		Utility EQ-5D			VAS	
	Pre-ECT	Ultimo follow-up	Pre-ECT	Ultimo follow-up	Variazione	Pre-ECT	Ultimo follow-up
001	n.d.	1	n.d. ²	1,000	n.d.	n.d.	90
002	3	0	0,380	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
003	4	3	0,104	0,104	0,000	n.d.	n.d.
004	3	2	0,272	0,330	+0,058	n.d.	n.d.
005	2	0	0,964	1,000	+0,036	n.d.	100
006	4	4	-0,006	0,074	+0,080	n.d.	n.d.
007	2	1	1,000	1,000	0,000	n.d.	n.d.

Tabella II. ECOG, Utility EQ-5D e VAS per paziente: confronto pre-ECT vs ultimo follow-up.

5.3 Analisi della Sopravvivenza (Overall Survival)

La sopravvivenza globale è stata analizzata su una coorte con età media di 84 ± 6 anni e follow-up medio di $8,9 \pm 7,9$ mesi (range 2–28 mesi). Al termine del periodo di osservazione, 5 pazienti su 7 (71%) erano deceduti. In un solo caso (14%) il decesso è stato attribuito alla progressione della malattia oncologica; nei restanti 4 casi (86%) la causa del decesso è stata ricondotta a comorbidità non correlate alla neoplasia.

L'analisi delle curve di Kaplan-Meier ha valutato l'influenza di quattro variabili sulla sopravvivenza globale (Figure 2, 3, 4, 5).

La presenza di un'area di cancerizzazione si è associata a una sopravvivenza del 50% (IC 95%: 1%–99%) nei pazienti con cancerizzazione documentata, rispetto all'11% (IC 95%: 0%–32%) nei pazienti senza, con una differenza statisticamente significativa ($p = 0,0283$).

² Dato non raccolto

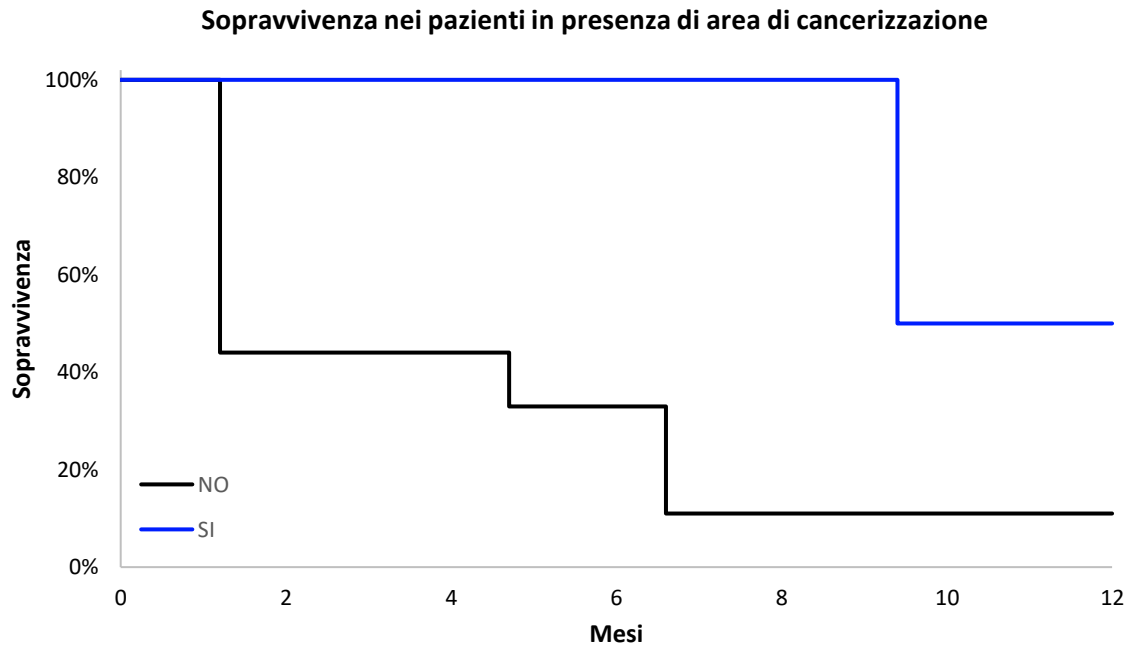


Figura 4. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate per presenza o assenza di area di cancerizzazione. I pazienti con area di cancerizzazione documentata mostrano una sopravvivenza superiore rispetto a quelli senza ($p = 0,0283$).

La chirurgia concomitante ossia il debulking non ha mostrato un'influenza significativa sulla sopravvivenza: 20% (IC 95%: 0%–55%) nei pazienti sottoposti a debulking rispetto al 25% (IC 95%: 0%–55%) nei pazienti senza chirurgia concomitante ($p = 0,5056$).

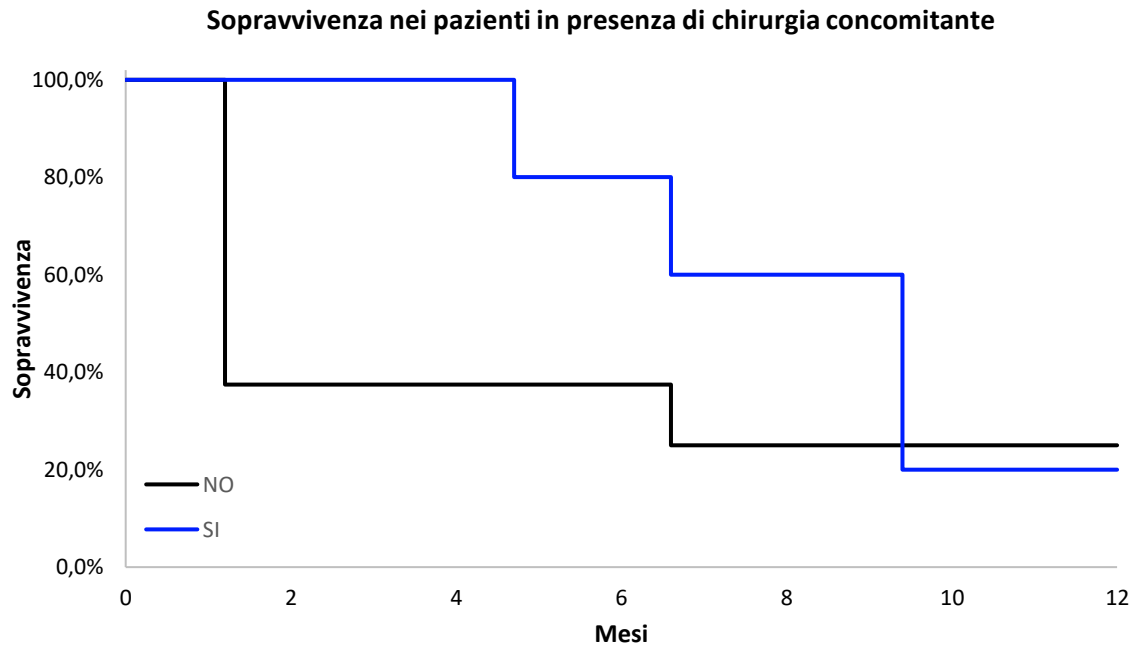


Figura 5. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate per presenza o assenza di chirurgia concomitante (debulking) ($p = 0,5056$).

La chirurgia precedente nella stessa sede è risultata associata a una sopravvivenza del 13% (IC 95%: 0%–35%) nei pazienti con pregressa chirurgia, rispetto al 40% (IC 95%: 0%–83%) nei pazienti senza ($p = 0,0340$).

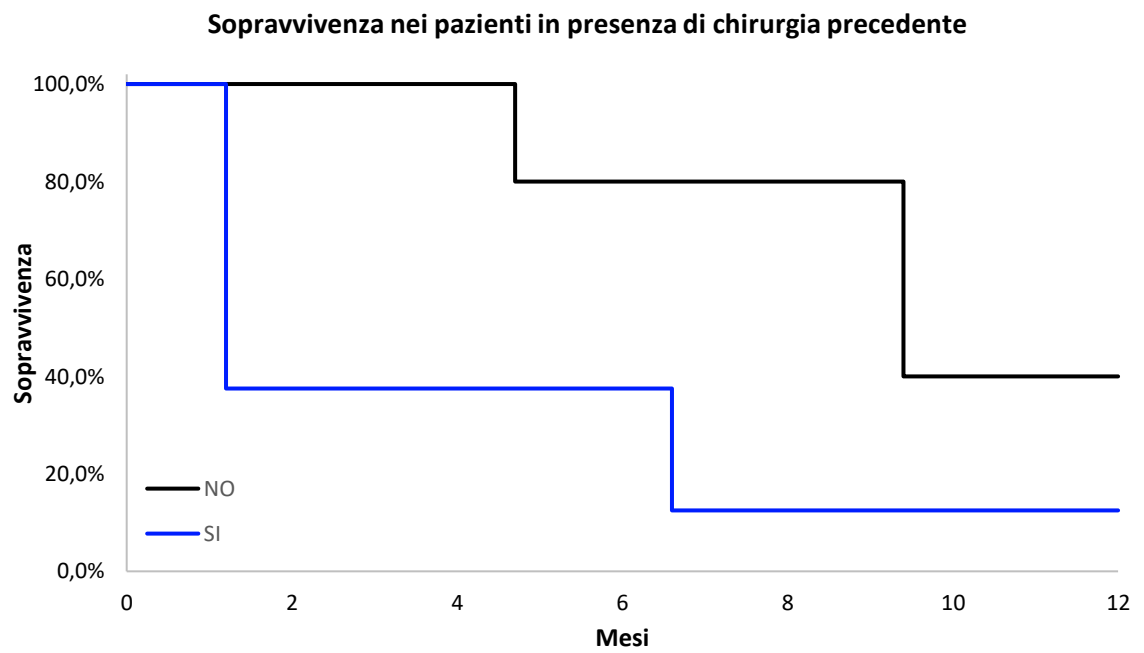


Figura 6. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate per presenza o assenza di chirurgia precedente nella sede trattata. ($p = 0,0340$).

Infine, i pazienti trattati con una sola sessione ECT hanno mostrato una sopravvivenza del 13% (IC 95%: 0%–35%), rispetto al 40% (IC 95%: 0%–83%) dei pazienti trattati con due sessioni ($p = 0,0340$).

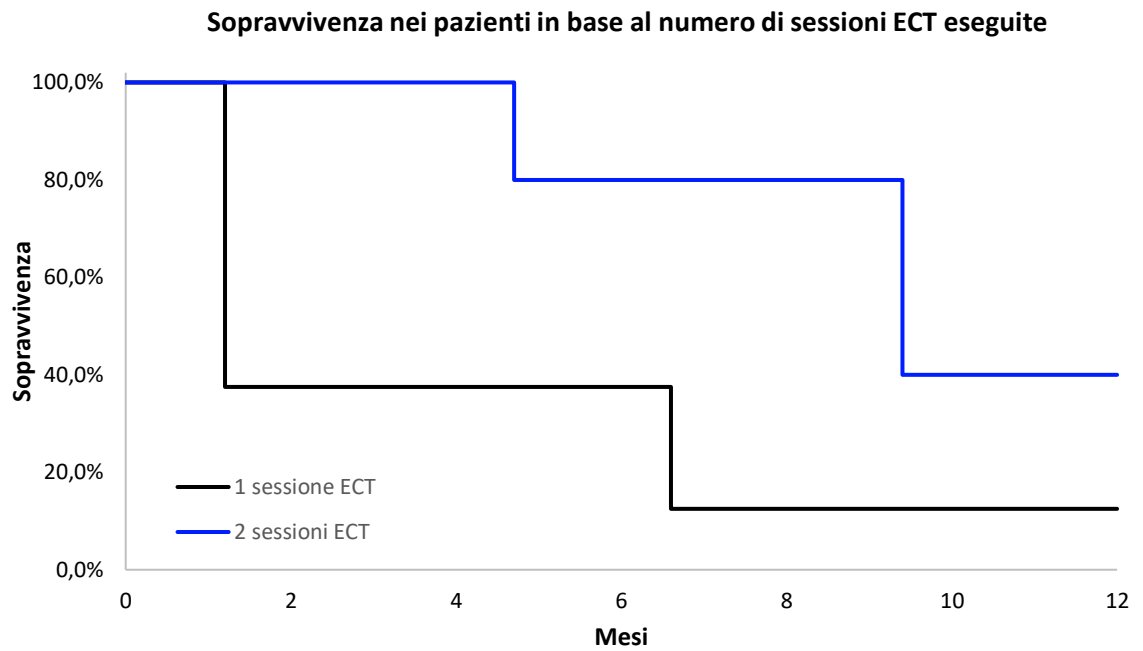


Figura 7. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate per numero di sessioni ECT ricevute. I pazienti trattati con due sessioni mostrano una sopravvivenza superiore rispetto a quelli trattati con una sola sessione ($p=0,0340$).

Capitolo 6: Discussione

Il presente studio ha analizzato l'efficacia dell'elettrochemioterapia nel trattamento del carcinoma squamoso del distretto testa-collo in una coorte di 7 pazienti, con età media di 84 ± 6 anni, giudicati non idonei alle opzioni terapeutiche standard. Le lesioni trattate avevano dimensioni medie di 55 ± 49 mm e i pazienti un profilo di fragilità marcato documentato dall'ECOG Performance Status medio di $2,7 \pm 1,1$. L'obiettivo di questo studio era valutare se l'elettrochemioterapia possa garantire un controllo oncologico locale efficace e una qualità della vita accettabile anche in questa specifica tipologia di pazienti caratterizzata da una consistente fragilità clinica.

6.1 Risposta clinica oggettiva e tasso di risposta

In questo si è potuto osservare che le dimensioni medie delle lesioni si sono ridotte da 55 ± 49 mm al basale a 37 ± 25 mm dopo il trattamento senza raggiungere la significatività statistica; questo è attribuibile alla ridotta numerosità del campione e all'elevata variabilità dimensionale delle lesioni trattate, con un range che va da 20 a 200 mm. Nella nostra coorte, 9 delle 13 lesioni valutate hanno raggiunto una risposta parziale dove per risposta parziale si intende una riduzione $>30\%$ del diametro basale; 4 una stabilità di malattia, senza alcuna progressione nel campo trattato. Questo risultato è confrontabile con i dati del registro InspECT, che su 162 pazienti con carcinoma squamoso è stata osservata una risposta completa nel 62% dei casi, dove per completa si intende la scomparsa totale della lesione trattata; e parziale nel 21% dei casi [35]. L'assenza di progressioni è un dato molto rilevante, in quanto anche la sola stabilità locale ha un valore clinico positivo se riportato in termini di controllo non solo della malattia locale ma anche dei sintomi.

L'analisi della risposta delle lesioni stratificata per dimensione ha restituito uno dei dati più statisticamente significativi dello studio: tutte le lesioni con diametro ≤ 3 cm hanno raggiunto una risposta parziale, mentre tra quelle > 3 cm la stessa è stata ottenuta nel 67% dei casi, con il restante 33% che si è attestato su una stabilità di malattia. Questo andamento è coerente con i principi fisici alla base dell'elettrochemioterapia: nelle lesioni di dimensioni più contenute gli elettrodi riescono a coprire in modo più uniforme l'intero volume tumorale, garantendo una distribuzione del campo elettrico sufficientemente omogenea da permeabilizzare la

quasi totalità della popolazione cellulare. Al contrario, nelle lesioni voluminose la geometria della lesione rende più difficile ottenere una copertura elettrica adeguata in profondità, con aree sotto-trattate che spiegano la risposta parziale o la stabilità di malattia [1, 10]. Il ruolo predittivo delle dimensioni tumorali sull'efficacia dell'ECT è confermato anche dai dati del registro InspECT sul SCC, che su 162 pazienti ha identificato le dimensioni ridotte del tumore come uno dei predittori indipendenti di risposta obiettiva favorevole, indipendentemente dal cut-off dimensionale adottato [35].

6.2 Parametri clinici locali e stato funzionale

Il miglioramento dei parametri sintomatologici locali, con riduzione della prevalenza di ulcerazione attiva dall'86% al 29%, si è accompagnato a un miglioramento statisticamente significativo dell'ECOG (da $2,7 \pm 1,1$ a $1,6 \pm 1,5$; $p = 0,0300$). In una coorte di pazienti anziani e fragili, il controllo dei sintomi locali come sanguinamento, essudato e ulcerazione rappresenta spesso una delle finalità terapeutiche principali, e il miglioramento dell'ECOG riflette proprio questo beneficio locale che si concretizza in un miglioramento sul piano funzionale del paziente [7; 8].

I profili EQ-5D hanno mostrato una stabilità nella maggior parte dei pazienti, con un incremento medio dell'utility index di 0,035 punti (da 0,467 a 0,502; $p = 0,250$), non statisticamente significativo; questo perchè la ridotta numerosità del campione e l'elevata variabilità interindividuale limitano la significatività dell'analisi. Nei due pazienti con follow-up più prolungato (circa 16 e 17 mesi), si è documentato un recupero funzionale marcato con utility = 1,000 e VAS di 90/100 e 100/100 rispettivamente, a conferma che in pazienti selezionati l'ECT può produrre un beneficio sulla qualità della vita percepita sostenuto nel tempo [7, 28].

6.3 Analisi della sopravvivenza

6.3.1 Campo di cancerizzazione

Il dato più controintuitivo emerso dall'analisi della sopravvivenza è la migliore sopravvivenza nei pazienti con area di cancerizzazione documentata rispetto a quelli senza (50% vs 11%; $p = 0,0283$). Una spiegazione possibile risiede nella differente tipologia di malattia tra i due gruppi: i pazienti con campo di

cancerizzazione presentavano lesioni multiple ma di dimensioni contenute, espressione di una malattia biologicamente meno aggressiva. Al contrario, i pazienti privi di campo di cancerizzazione erano portatori di una singola lesione di grandi dimensioni, localmente invasiva, espressione di un carcinoma squamocellulare ad alto rischio con maggiore carico neoplastico e comportamento biologico più aggressivo [17]. Il campo di cancerizzazione, solitamente associato a un aumentato rischio di trasformazione maligna su tutta la superficie epiteliale per accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche, rappresenta in questo senso un indicatore di malattia distribuita ma non necessariamente avanzata sul piano dell'invasività locale [17]. La migliore sopravvivenza in questo gruppo quindi non è espressione della presenza del campo in sé, piuttosto la minore aggressività biologica delle lesioni in esso contenute rispetto a quella di un carcinoma singolo localmente avanzato.

Un'ulteriore ipotesi interpretativa riguarda il possibile contributo di un effetto abscopale, ovvero un potenziamento sistemico della risposta immunitaria del paziente nei confronti di ulteriori lesioni da carcinoma squamocellulare (SCC) locoregionali, innescato dal danno cellulare indotto dalla ECT sulla lesione trattata. Questo fenomeno, inizialmente descritto da Richard H. Mole nel 1953 [43] nel contesto della radioterapia, è stato successivamente osservato anche in associazione ad altri trattamenti oncologici loco-regionali, tra cui la ECT stessa. Tuttavia, ad oggi, tale effetto non risulta ancora documentato in casi di carcinoma squamoso, rendendo la presente osservazione potenzialmente rilevante per la comprensione dei meccanismi immunologici sottesi alla risposta terapeutica in questo specifico istotipo.

6.3.2 Debulking tumorale

La chirurgia concomitante, eseguita con finalità citoriduttiva ovvero come resezione macroscopicamente incompleta della lesione mirata al solo controllo locale senza intento di radicalità, non ha mostrato un'influenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza (20% vs 25%; $p = 0,5056$). Questo risultato è coerente con le evidenze disponibili sul ruolo del debulking R2 in oncologia. Nel sistema di classificazione delle resezioni chirurgiche, la resezione R2 indica la presenza di residuo tumorale macroscopico visibile dopo l'intervento: a differenza

della resezione R0 con margini liberi e assenza di malattia residua, e della R1 con residuo microscopico ai margini, la R2 viene eseguita con intento palliativo, rimuovendo la porzione di tumore tecnicamente asportabile. Una resezione di questo tipo non modifica il decorso prognostico della malattia né la sopravvivenza globale, agendo esclusivamente sul controllo dei sintomi locali come appunto sanguinamento o ulcerazione e sulla facilitazione tecnica del trattamento successivo [36]. Quindi, nel contesto dell'ECT, il debulking preoperatorio può migliorare la copertura elettrica della lesione residua e facilitare il posizionamento degli elettrodi, senza tuttavia incidere sulla biologia della malattia sottostante.

6.3.3 Chirurgia precedente nella stessa sede

La storia di chirurgia pregressa nella stessa sede si è confermata come fattore prognostico negativo (13% vs 40%; $p = 0,0340$). I pazienti giunti all'ECT dopo uno o più interventi chirurgici sulla stessa lesione erano per definizione portatori di una malattia recidivante, caratterizzata da una biologia più aggressiva e da una maggiore resistenza ai trattamenti locali. La storia di chirurgia pregressa nella stessa sede si è confermata come fattore prognostico negativo indipendente sulla sopravvivenza globale (13% vs 40%; $p = 0,0340$). I pazienti giunti all'ECT dopo uno o più interventi sulla stessa lesione erano portatori di malattia recidivante, condizione riconosciuta come uno dei principali determinanti di prognosi sfavorevole del carcinoma squamocellulare. Rowe et al. hanno documentato che nei carcinomi squamocellulari già recidivati i tassi di recidiva locale variano dal 10% con chirurgia di Mohs al 23,3% con chirurgia standard, con tassi di metastasi significativamente più elevati rispetto ai tumori primari. Accanto alla recidiva, altri fattori prognostici sfavorevoli ben consolidati includono le dimensioni tumorali, la profondità di invasione, il grado di differenziazione e l'invasione perineurale: una metanalisi su oltre 21.500 pazienti ha confermato che scarsa differenziazione, invasione perineurale e spessore di Breslow superiore a 2 mm sono i principali predittori di recidiva e morte malattia-dipendente nel carcinoma squamoso del distretto testa-collo [37; 38].

6.3.4 Numero di sessioni

I pazienti trattati con due sessioni ECT hanno mostrato una sopravvivenza superiore rispetto a quelli trattati con una sola sessione (40% vs 13%; $p = 0,0340$). Questo

dato è interpretabile in duplice modo: da un lato, la possibilità di eseguire una seconda sessione riflette il mantenimento di un Performance Status adeguato nel tempo, che è già di per sé un indicatore prognostico favorevole indipendente dall'effetto del trattamento stesso; dall'altro, la ripetibilità del trattamento consente un controllo locale più prolungato e potenzialmente cumulativo della malattia, suggerendo che un approccio sequenziale possa tradursi in un beneficio clinico misurabile rispetto alla singola seduta.

Tuttavia, tale interpretazione richiede alcune importanti considerazioni critiche. La superiorità in termini di sopravvivenza nei pazienti che hanno ricevuto due sessioni potrebbe riflettere, un bias di selezione: i pazienti in grado di sottoporsi a un secondo trattamento sono verosimilmente quelli con condizioni generali migliori e con minore carico di comorbidità, fattori che di per sé conferiscono una prognosi più favorevole indipendentemente dal trattamento svolto.

A ciò si aggiunge la necessità di considerare il costo clinico e assistenziale associato a sessioni multiple, piuttosto rilevante nella popolazione che affrisce a questo tipo di trattamento, costituita prevalentemente da pazienti anziani, fragili e portatori di patologie sistemiche significative. La ripetizione della ECT implica infatti ricoveri multipli, con tutto ciò che ne consegue per il paziente e i caregiver, e una ripetuta esposizione ad interventi anestesiológicos con il comprensibile incremento del rischio di complicanze cardiorespiratorie, cognitive e infettive, particolarmente temibili nei soggetti già fragili. In questo senso, il concetto di "ripetibilità" come vantaggio della ECT deve essere valutato caso per caso nell'ambito di una discussione multidisciplinare che tenga conto non solo dell'obiettivo oncologico, ma anche della sostenibilità globale del percorso per il singolo paziente.

Uno studio con follow-up medio di dieci anni su pazienti con NMSC ad alto rischio del distretto testa-collo trattati con ECT con intento curativo ha documentato la guarigione in 5 pazienti su 7 come monoterapia, con i 2 restanti che hanno richiesto chirurgia di salvataggio e radioterapia per recidiva o malattia persistente [39]. Questi dati sono incoraggianti e suggeriscono che l'ECT possa offrire, in pazienti selezionati, non solo un controllo palliativo della malattia ma anche risultati duraturi con potenziale curativo. Tuttavia, bisogna sottolineare come tali evidenze derivino da casistiche numericamente molto limitate e con una notevole

eterogeneità in termini di caratteristiche dei pazienti, stadiazione della malattia, protocolli di trattamento adottati e durata del follow-up.

6.4 Prospettiva del paziente e tollerabilità

Nella popolazione anziana e fragile, la tollerabilità di un trattamento oncologico è spesso determinante tanto quanto la sua efficacia e in quest'ottica l'ECT si distingue per un profilo di sicurezza particolarmente favorevole. Infatti la procedura, che può essere anche ripetuta nel tempo, viene eseguita in un'unica seduta in sala operatoria, con un tempo di anestesia contenuto, effetti collaterali locali lievi e transitori, e un recupero rapido che non richiede ospedalizzazione prolungata. Sul piano della tollerabilità delle sessioni ripetute, i dati del registro InspECT sul BCC in testa-collo mostrano che il 96% dei pazienti ha dichiarato disponibilità a ripetere il trattamento se necessario, e tutti hanno raggiunto una risposta clinica completa dopo 1-3 sessioni, con tossicità lievi [15]. Questo profilo è confermato anche nel registro InspECT per il cSCC [35] e rappresenta uno dei principali vantaggi dell'ECT rispetto a chirurgia demolitiva e radioterapia nella popolazione anziana, essendo la stessa ECT caratterizzata dalla ripetibilità del trattamento senza incremento della tossicità [1, 12].

Dal punto di vista del paziente, il beneficio percepito si traduce nella risoluzione dei sintomi che più incidono sulla qualità della vita quotidiana come la scomparsa dell'ulcerazione, il controllo del sanguinamento e la riduzione dell'essudato. Questi miglioramenti, pur non essendo sempre percepiti dagli strumenti di valutazione standardizzati come l'EQ-5D in una coorte così ridotta, si riflettono nel miglioramento dell'ECOG e, nei due pazienti con follow-up più prolungato, in valori VAS di 90/100 e 100/100 a distanza di 16 e 17 mesi dal trattamento.

Per un paziente anziano fragile con una neoplasia localmente avanzata non operabile, il beneficio atteso dal trattamento non si misura in mesi di sopravvivenza, ma nella reale qualità di vita che è inficiata dalla malattia stessa. La chirurgia demolitiva, quando praticabile, comporta medicazioni complesse e processi di guarigione prolungati che un individuo già compromesso fatica a sostenere; la radioterapia, d'altro canto, richiede accessi ripetuti, espone ad effetti collaterali come radiodermiti o fibrosi e può risultare dunque allo stesso modo poco sostenibile per questa categoria di pazienti. Le terapie sistemiche, infine, sono caratterizzate da

un profilo di tossicità che nel paziente anziano e con pluricomorbidità può tradursi in ospedalizzazioni, decadimento funzionale e cognitivo e perdita di compliance del trattamento stesso. In questo contesto quindi L'ECT ha mantenuto una buona tollerabilità terapeutica permettendo allo stesso tempo di raggiungere un soddisfacente mantenimento della qualità della vita.

6.5 Limiti dello studio

Il principale limite di questo lavoro è la ridotta numerosità del campione, con 7 pazienti e 13 lesioni trattate, che riduce la potenza statistica delle analisi e impedisce di trarre conclusioni definitive su molte delle variabili esaminate. Si tratta di uno infatti condotto nell'ambito della pratica clinica ordinaria, con una raccolta dati non sempre strutturata secondo protocolli prospettici rigidi. Ne consegue una incompletezza dei dati in alcune variabili e una variabilità nelle tempistiche di follow-up che non sempre coincidono con le finestre raccomandate dal protocollo InspECT; inoltre l'assenza di un gruppo di controllo non consente di distinguere gli effetti specifici dell'ECT dall'evoluzione naturale della malattia. Infine, l'eterogeneità clinica della coorte (lesioni che variano da 20 a 200 mm, pazienti con ECOG da 0 a 4 e storie cliniche differenti) rende difficile l'identificazione di sottogruppi omogenei su cui condurre analisi stratificate. Tuttavia questi limiti sono intrinseci alla natura dello studio, che si propone come un'analisi esplorativa di una casistica reale in un contesto clinico dove il disegno prospettico randomizzato è spesso impraticabile.

Un ulteriore limite riguarda la mancata comparazione sistematica tra bleomicina e cisplatino come agenti chemioterapici. In questo studio la scelta del farmaco è stata preordinata e basata sulla letteratura di settore e sulle caratteristiche cliniche del singolo paziente, senza che fosse previsto un confronto diretto tra i due agenti. Tale aspetto rappresenta una limitazione rilevante, in quanto i dati disponibili in letteratura non consentono ancora di stabilire con certezza la superiorità di uno dei due farmaci nei casi di SCC localmente avanzato del distretto testa-collo: le evidenze esistenti, derivanti prevalentemente da studi su istotipi diversi o su popolazioni eterogenee, non sono sufficientemente solide da orientare in modo definitivo la scelta terapeutica in questo specifico contesto. La conduzione di studi prospettici comparativi tra bleomicina e cisplatino in pazienti con SCC avanzato

rappresenta pertanto una priorità per ottimizzare i protocolli di trattamento e massimizzare l'efficacia della ECT in questa indicazione.

6.6 Prospettive future

L'esperienza di questo studio suggerisce che le potenzialità dell'ECT possano andare ben oltre l'attuale impiego come terapia di salvataggio, aprendo la strada a nuovi scenari clinici.

Una prima possibilità riguarda l'introduzione di un mini-ciclo di ECT neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico con intento radicale: una citoriduzione della neoplasia ottenuta nella fase pre-operatoria potrebbe tradursi in resezioni meno demolitive, margini più puliti e una minore difficoltà ricostruttiva, con ricadute concrete sulla qualità di vita post-operatoria.

Una seconda prospettiva, riguarda l'impiego dell'ECT in fase adiuvante dopo l'escissione di un carcinoma invasivo: il trattamento elettrochemioterapico del tessuto perilesionale potrebbe ridurre il substrato per le recidive sincrone e metacrone, affrontando uno dei principali limiti delle strategie convenzionali in questi pazienti.

Una terza linea di sviluppo è quella dell'introduzione dell'ECT nei protocolli di follow-up terapeutico a lungo termine: l'applicazione frazionata nell'arco di 3-5 anni, pianificate dopo chirurgia o radioterapia, potrebbero consolidare il controllo locale della malattia nel tempo con un impatto minimamente invasivo sulla quotidianità del paziente [7].

Infine alla luce della possibile osservazione di un effetto abscopale in risposta al trattamento con ECT in un caso di carcinoma squamocellulare locoregionale [43], istotipo nel quale tale fenomeno non è ancora stato documentato in letteratura, appare di particolare interesse approfondire questo aspetto in studi futuri. In tale ottica, l'identificazione e la validazione di biomarcatori immunologici predittivi come il profilo delle cellule T circolanti, i livelli di citochine pro-infiammatorie o l'espressione di marker di checkpoint immunitari potrebbe consentire di stratificare i pazienti con maggiore probabilità di beneficiare di un effetto abscopale. Parallelamente, potrebbe risultare promettente esplorare la possibile sinergia tra ECT e immunoterapia, in particolare gli inibitori dei checkpoint immunitari, sulla base dell'ipotesi che il danno cellulare indotto dall'elettroporazione possa

amplificare la risposta immunitaria già stimolata da questi agenti immunomodulanti.

Sul piano delle nuove indicazioni, un ambito di crescente interesse riguarda i tumori aggressivi degli arti come i sarcomi dei tessuti molli, nei casi in cui l'amputazione rappresenterebbe l'unica alternativa chirurgica praticabile. Uno studio di fase II su 34 pazienti con sarcomi localmente avanzati o metastatici non candidabili a trattamenti standard ha documentato una risposta obiettiva del 92,2% su 71 lesioni target, con risposta completa nel 32,3% dei casi [40]. Inoltre un caso clinico di condrosarcoma digitale trattato con ECT ha permesso di evitare l'amputazione del dito, con assenza di malattia a tre anni [41]. Questi dati suggeriscono che l'ECT possa configurarsi come alternativa reale all'amputazione in pazienti selezionati con tumori degli arti non resecabili.

Un secondo ambito emergente riguarda l'ulcera di Marjolin ossia la trasformazione maligna, ad alto tasso di recidiva e metastasi, in carcinoma squamocellulare insorta in aree di cute cronicamente traumatizzata come quella delle cicatrici da ustione, ulcere venose croniche o fistole da osteomielite. Una revisione sistematica su 599 pazienti ha confermato che il carcinoma squamocellulare è l'istologia predominante e in questo contesto, l'ECT potrebbe rappresentare un'opzione di controllo locale nei casi non operabili o come complemento alla chirurgia, sfruttando la sua efficacia in tessuti con architettura vascolare compromessa [42].

7. Conclusioni

Questo lavoro ha valutato l'impiego dell'elettrochemioterapia in 7 pazienti con NMSC del distretto testa-collo non candidabili a chirurgia radicale o radioterapia. Dal punto di vista delle lesioni trattate, il 69% ha raggiunto una risposta parziale, senza progressioni nel campo trattato; dal punto di vista dello stato funzionale del paziente, il miglioramento dell'ECOG Performance Status documenta un recupero funzionale reale ottenuto attraverso il controllo locale dei sintomi, senza esporre pazienti con età media di 84 anni ai rischi di procedure demolitive.

L'analisi complessiva di questi dati richiede un'interpretazione cauta ma promettente. Da un lato, i risultati clinici sono incoraggianti; infatti in una popolazione con un'età media di 84 anni e un carico importante di comorbidità, ottenere una risposta parziale nel 69% delle lesioni trattate, l'assenza di progressioni nella zona del trattamento e il miglioramento dell'ECOG Performance Status sono obiettivi significativi. Questi dati dimostrano che effettivamente l'elettrochemioterapia sia efficace nell'offrire un beneficio clinico reale e misurabile anche nei pazienti più fragili.

Dall'altro lato, i limiti intrinseci dello studio come la bassa numerosità del campione e l'eterogeneità della coorte non permettono di dare a questi risultati una forza statistica sufficiente a trarre conclusioni definitive. In particolare, non abbiamo registrato risposte complete, un dato che nella letteratura internazionale sull'ECT nei tumori cutanei non melanoma (NMSC) è invece descritto con una certa frequenza. Questa differenza solleva dubbi sulla nostra specifica casistica, che era verosimilmente caratterizzata da lesioni più avanzate e da pazienti in condizioni generali peggiori rispetto a quelli dei grandi registri.

Di conseguenza, questi risultati non vanno letti come un fallimento della tecnica, ma come la fotografia fedele di ciò che si può realisticamente ottenere con l'elettrochemioterapia in un contesto di cure palliative attive su pazienti ad altissima fragilità.

In quest'ottica, i dati di questo studio, pur con i limiti di una casistica ridotta, suggeriscono che l'elettrochemioterapia meriti di entrare a far parte dell'algoritmo terapeutico per i pazienti fragili con NMSC avanzato. L'ECT si configura così come una scelta consapevole e mirata a un obiettivo preciso: controllare la malattia a

livello locale con il minor rischio biologico possibile, tutelando prima di tutto la qualità della vita residua del paziente.

Bibliografia

- [1] Campana LG, Miklavčič D, Bertino G, et al. Electrochemotherapy of superficial tumors: Current status: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. *Seminars in Oncology*. 2019; 46(3):173-191.
- [2] Leiter U, et al. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020.
- [3] Lomas C, et al. World Cancer Report 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC).
- [4] Heidari F, et al. Electrochemotherapy in Basal & Squamous Cell Carcinoma of Head & Neck; A Prospective Study. *Research Square (Preprint)*. 2024.
- [5] Kang S, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th Edition. McGraw-Hill Education; 2019.
- [6] Linee Guida AIOM. Tumori cutanei non melanoma. Edizione 2023.
- [7] Riva G, et al. Quality of Life in Electrochemotherapy for Cutaneous and Mucosal Head and Neck Tumors. *J. Clin. Med*. 2021; 10(19):4366.
- [8] Longo F, et al. Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with advanced head and neck tumours. *Oral Oncol*. 2019; 92:77-84.
- [9] Heidari F, et al. Electrochemotherapy in Basal & Squamous Cell Carcinoma of Head & Neck. *Research Square*. 2024.
- [10] Tan YTN, Oh CC. Electrochemotherapy in the Management of Keratinocyte Carcinomas: A Systematic Review. *Cancers*. 2025; 17(11):1766.
- [11] DeVita VT, et al. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
- [12] Caballero-Borrego M, et al. Effectiveness and tolerance of electrochemotherapy as palliative therapy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024; 90:101365.
- [13] Queirolo P, et al. Italian Intergroup Melanoma (IMI) guidelines for the management of non-melanoma skin cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021.
- [14] Amin MB, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. Springer; 2017.
- [15] Bertino G, Muir T, Odili J, et al. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Electrochemotherapy: Insights from the InspECT Registry (2008-2019). *Curr Oncol*. 2022; 29(8):5324-5337.
- [16] NCCN Guidelines. Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Version 1.2024.

- [17] Braakhuis BJ, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization. *Cancer Res.* 2003; 63(8):1727-30.
- [18] Curatolo P, et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012.
- [19] Stratigos A, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2021; 148:172-193.
- [20] Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 21st Edition. Elsevier; 2021.
- [21] Lansbury L, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
- [22] Yu Z, et al. Tissue fibrosis induced by radiotherapy: Current understanding of the molecular mechanisms. *J. Transl. Med.* 2023; 21:708.
- [23] Migden MR, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2020; 21:102-105.
- [24] Heppt MV, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2016.
- [25] Amaral T, et al. Management of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a European Dermatology Forum expert consensus. *Eur J Cancer.* 2019.
- [26] Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001.
- [27] Minotto A. Elettrochemioterapia: analisi dei trials clinici. Tesi di Laurea, Università degli Studi di Padova, A.A. 2011-2012.
- [28] Riva G, Salonia L, Fassone E, et al. Quality of Life in Electrochemotherapy for Cutaneous and Mucosal Head and Neck Tumors. *J Clin Med.* 2021; 10(19):4366.
- [29] Gandini S, et al. Epidemiology of non-melanoma skin cancer: infection and immunity. *Seminars in Cancer Biology.* 2018.
- [30] NCCN Guidelines. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Version 1.2024.
- [31] Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th Edition. Wolters Kluwer; 2018.

- [32] Insp-ECT (International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy). *About the Network & Database Overview*. Disponibile online all'indirizzo: [www.insp-ect.org] (Consultato in data: Maggio 2026).
- [33] EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
- [34] Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, et al. Comparing the performance of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in patients with chronic hepatic diseases. *Value in Health*. 2013;16(6):1070-1078.
- [35] Campana LG, Kis E, Bottyán K, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Frontiers in Oncology*. 2022. PMID: 36203425.
- [36] Amit M, Tamplen M, Truelson J, et al. Palliative surgery for head and neck cancer with extensive skin involvement. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2013. PMID: 23553219.
- [37] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(6):976-990. doi: 10.1016/0190-9622(92)70144-5. PMID: 1607418.
- [38] Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(2):249-261.
- [39] Kristiansson et al., *Acta Otolaryngol* 2019
- [40] Campana LG, Mocellin S, Basso M, et al. Electrochemotherapy Treatment of Locally Advanced and Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of a Non-Comparative Phase II Study. *World Journal of Surgery*. 2014;38(4):813-822. doi: 10.1007/s00268-013-2321-1. PMID: 24170155
- [41] Tanaka N, Nishida T, Yumoto E. Electrochemotherapy for digital chondrosarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2003;33(2):79-82. doi: 10.1093/jjco/hyg019. PMID: 12665967.
- [42] Kramer D et al. Marjolin's ulcer — StatPearls. NCBI Bookshelf. 2023. NBK532861.

[43] Mole, R. H. "Whole body irradiation—radiobiology or medicine." *The British journal of radiology* 26.305 (1953): 234-241