



Allegato 1 : Referto istologico

Anno di pubblicazione 2024

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE (SCC): ANATOMIA PATOLOGICA

CITOLOGIA AGOASPIRATIVA (FNAC)

La citologia agoaspirativa ha un ruolo trascurabile nella diagnosi del SCC. Al contrario, è utile nella diagnostica delle metastasi linfonodali; un doppio esito negativo dopo due successivi agoaspirati su linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti giustifica la biopsia linfonodale diagnostica (2). Da considerare, in alternativa, l'agobiopsia linfonodale con ago tranciante (tru-cut).

ESAME ISTOPATOLOGICO SU BIOPSIA NON ESCISSIONALE

La valutazione istopatologica di biopsie cutanee effettuate con intento non terapeutico (biopsia incisionale, punch biopsy, shave biopsy, curetting) dovrebbe limitarsi a fornire la diagnosi di istotipo e i fattori morfologici indicativi di alto rischio per recidiva/metastasi a distanza (2).

IMMUNOISTOCHEMICA (IIC)

I marcatori immunoistochimici di valore diagnostico per il SCC sono quelli di differenziazione epiteliale squamosa: p63, p40, CK5/6, CK MNF116, CK 34βE12; utili inoltre EMAe BerEP4 (quest'ultimo positivo nel carcinoma basocellulare / BCC e negativo nel SCC).

Il ruolo primario della IIC, quale metodica ancillare, risiede nel riconoscimento di SCC scarsamente differenziati o in particolari contesti (localizzazioni metastatiche) e delle varianti istologiche di SCC con morfologia ambigua. In tabella n. 1 sono riportate le principali situazioni in cui le indagini IIC possono essere determinanti per la diagnosi differenziale.

Tab 1: principali markers immunoistochimici utilizzati nella diagnosi del SCC e dei suoi simulatori

MARKER	DIAGNOSI DIFFERENZIALE
p40, p63, CK5/6, 34betaE12	SCC a cellule fusate, SCC a differenziazione sarcomatoide, metastasi cutanee
SOX10	Melanoma
CEA (+mucicarminio)	SCC acantolitico, SCC adenosquamoso, porocarcinoma
AR, Adipophilin	SCC a cellule chiare, carcinoma sebaceo
CK7	SCC adenosquamoso, malattia di Paget extramammaria
CD45/LCA	SCC scarsamente differenziato, SCC linfoepitelioma-simile
CD31, CD34, Fli-1	SCC acantolitico
CDX2, ER, TTF-1	metastasi cutanee
CK20, EBV	SCC linfoepitelioma-simile

BIOLOGIA MOLECOLARE

La biologia molecolare non ha attualmente un ruolo rilevante nella gestione del SCC (2).

REFERTO ANATOMOPATOLOGICO STANDARD

Modulo di richiesta di esame istologico:

- dati anagrafici (*)
- sito anatomico di prelievo e lateralità (*)
- tipo di campione inviato (biopsia escissionale, biopsia incisionale, punch, shave, curettage) e descrizione degli eventuali reperi chirurgici per l'orientamento (*)
- dimensioni della lesione in mm (almeno il diametro maggiore) valutate in fase preoperatoria
- eventuale evidenza clinico-radiologica di coinvolgimento di uno specifico tronco nervoso (testa e collo)
- eventuale evidenza clinica di metastasi linfonodali con estensione extralinfonodale (ENE)

Ulteriori informazioni utili per la diagnosi (a cura del richiedente):

- se tumore prima diagnosi o recidiva
- condizioni di immunosoppressione/immunodeficienza
- comorbidità (pregressa RT, ustioni, infiammazione cronica, cicatrici, infezione da HPV, esposizione all'arsenico o al catrame di carbon fossile)
- crescita nel tempo (rapida / lenta / rapida iniziale)
- complessi sindromici con predisposizione genetica a sviluppare il SCC

Principali caratteristiche macroscopiche della lesione (a cura del richiedente):

- si consiglia di utilizzare la terminologia specialistica standard (es: chiazza, placca, papula, nodulo ecc)
- caratteristiche cromatiche e dei margini originarie (spesso alterate dalla fissazione).

(*) informazioni indispensabili

Referto Istologico, composto da tre parti (a-c):

a) Descrizione macroscopica:

dimensioni del campione (lunghezza x larghezza x spessore in mm)

descrizione degli eventuali reperi per l'orientamento

dimensioni della lesione (lunghezza x larghezza x altezza sul piano cutaneo in mm)

distanza dai margini chirurgici (in mm)

presenza di ulcerazione o squamocrosta

localizzazione della lesione rispetto al piano cutaneo (esofitica, superficiale, intradermica, dermo-ipodermica)

silhouette (a placca, nodulare, moriforme, verrucosa, polipoide, crateri forme)

b) Descrizione microscopica (facoltativa: nei casi complessi di difficile interpretazione o di incertezza diagnostica)

c) Diagnosi istologica

Carcinoma squamocellulare della cute (*)

Variante (sec WHO 5th Ed, 2023) (**)

Grado istologico: ben differenziato (G1), moderatamente differenziato (G2), scarsamente differenziato (G3) (°)

Profondità di infiltrazione: [spessore assoluto in mm sec. Breslowmod; nelle lesioni crateriformi o a coppa, conviene utilizzare il metodo proposto da Fernandez-Flores (5), misurando lo spessore in mm dal punto più declive della superficie della lesione al punto più profondo della sua base] **Parametri minimi:** < 4 mm, tra 4 e 6 mm, > 6 mm)

Invasione in profondità: (se assente o presente, indicando le strutture coinvolte)

Ulcerazione: assente / presente

Livello sec Clark: I – V. **Parametri minimi:** <= IV (al di sopra della giunzione dermo-epidermica), > IV (esteso al tessuto adiposo sottocutaneo)

Invasione linfo-vascolare: assente / presente

Infiltrazione perineurale/neurotropismo: assente / presente; se presente, specificare:

- dei nervi di calibro < 0.1 mm
- dei nervi di calibro >= 0.1 mm del derma profondo e dell'ipoderma (upstaging)

Desmoplasia(>=30% della componente stromale della neoplasia): assente / presente

Lesioni associate: (indicare la presenza o meno di precursori, associazione con lesioni HPV-correlate)

Margini di exeresi: distanza dai margini laterali in mm; distanza dal piano di exeresi profondo in mm; margini non coinvolti ma prossimi alla lesione (distanza < 1 mm); neoplasia estesa al margine (specificare) (R1)

Classificazione TNM: sec UICC 8 th Edition, 2017

In caso di invio di stazioni linfonodali: numero di linfonodi metastatici sul numero totale di linfonodi esaminati; assenza/presenza di estensione extra linfonodale (ENE).

Biopsia del linfonodo sentinella: opzione da prendere in considerazione in casi selezionati, a seguito di una decisione condivisa in sede di discussione interdisciplinare dei componenti del GIC, sulla base del PSDTA e delle linee guida.

La linfadenectomia profilattica non dovrebbe essere presa in considerazione nei SCC ad alto rischio rispetto al solo follow-up (1).

L'esame criostatico estemporaneo dei linfonodi non ha alcun ruolo (2).

NOTE:

(*) **Riconosciuti fattori istomorfologici prognostici di alto rischio:** profondità di infiltrazione >2 mm, livello di Clark IV o V, invasione delle guaine di nervi di diametro >= 0.1 mm, sito primitivo di insorgenza sull'orecchio o sul labbro, scarsa differenziazione.

Altri marker morfologici di alto rischio: sottotipo adenosquamoso, **SCC associato a desmoplasia, SCC con espressioni metaplastiche** (sarcomatoide, a cellule fusate). **Il sottotipo acantolitico, ritenuto una classica variante aggressiva, è stato ricollocato da recenti dati della letteratura in una fascia di rischio non superiore rispetto al SCC convenzionale** (4).

(**) **Sottotipo acantolitico** (pattern pseudoghiandolare/pseudovascolare). **Sottotipo a cellule chiare** (elementi a citoplasma chiaro per accumulo di glicogeno in almeno il 25% delle cellule). **Sottotipo adenosquamoso** (differenziazione squamosa e ghiandolare). **Sottotipo linfoepitelioma-simile** (isole di cellule epiteliali scarsamente differenziate di aspetto sinciziale circondate e infiltrate da linfociti e, in quota minore, plasmacellule; non EBV-correlato). **Sottotipo a cellule fusate** (elementi fusati diffusi, non cheratinizzanti, sarcomatoidi, esprimenti markers immunoistochimici di differenziazione squamosa). **Sottotipo con differenziazione sarcomatoide/carcinosarcoma** (bifenotipico, costituito da SCC convenzionale e da elementi sarcomatosi). **Sottotipo cheratoacantoma.**

Sottotipi rari: verrucoso, cuniculatum (variante del SCC verrucoso a crescita endofitica), **pseudovascolare, con cellule osteoclasto-simili.**

(°) **Valutazione del grado di differenziazione:** basata sui criteri di Broder (1927) integrati dai criteri del Royal College of Pathologists (2019)

INDICATORE e STANDARD

Indicatore:

Tempi di refertazione (TAT) (tempo massimo in giorni lavorativi per il 90% dei referti, escluse eventuali metodiche ancillari)

Standard:

Gli standard fanno riferimento alle linee guida internazionali e regionali (si veda ad es. la DGR Regione Lombardia n. XI/772 del 12/11/2018), tenendo in considerazione le risorse disponibili presso le diverse Strutture operanti sul territorio regionale e relativo PSDTA.

Per le prestazioni urgenti si raccomanda un tempo massimo di 10 giorni.

BIBLIOGRAFIA

1) AIOM Linee Guida : Tumori Cutanei Non Melanoma – Carcinoma squamocellulare cutaneo (2024) <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-tumori-cutanei-non-melanoma-carcinoma-squamocellulare-cutaneo/>

2) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skintumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.

3) Slater et al (2019). Dataset for histopathological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regionallymphnodes. The Royal College of Pathologists. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>

4) Ogawa T, Kiuru M, Konia TH. and Fung MA: Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not “high risk”: Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(2): 327-333. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.024.

5) Fernandez-Flores A: Considerations on the measurement of follicular squamous cell carcinoma. Am J Dermatopathol. 2013; 35(1): 135-7. doi:10.1097/DAD.0b013e318213bc97