



**RACCOMANDAZIONI  
PER LE NEOPLASIE CUTANEE EPITELIALI:  
“II CARCINOMA SPINOCELLULARE”**

**Documento redatto da:**

**Dr.ssa Annamaria RONCO**

**Dr.ssa Alessandra FARNETTI**

**Dr. Roberto MATTIO**

**Prof. Luigi SANTORO**

**Servizio di Dermochirurgia Oncologica P.S.Gradenigo**

Dipartimento interaziendale ed interregionale  
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d' Aosta  
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.  
Presidio Ospedaliero Molinette  
C.so Bramante n. 88 – 10126 Torino  
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: ucr@reteoncologica.it

**PRECURSORI DEI CARCINOMI SPINOCELLULARI IN SEDE CUTANEA:**

**CHERATOSI ATTINICA:** Presenta a livello istologico anomalie cheratinocitarie.

- AK I
- AK II
- AK III
- ✓ A seconda della localizzazione dei cheratinociti atipici (AK III interessamento dell'epidermide a tutto spessore).
- ✓ In tutte le AK si possono trovare alterazioni morfologiche legate alle mutazioni genetiche (es. p53).
- ✓ AK I e II possibile regressione
- ✓ AK III progressione in ca invasivo
- ✓ Fondamentale ruolo del fotodanneggiamento

**VARIETA' CLINICHE DELLA CHERATOSI ATTINICA:**

COMUNE: con varianti morfologiche: atrofica, ipertrofica, acantolitica, lichenoidale.

CORNO CUTANEO

PIGMENTATA

CHERATOSI LICHENOIDE SOLITARIA

CHERATOSI RADIOINDOTTA

**PRRECURSORI IN SEDE SEMIMUCOSA:**

CHEILITE ATTINICA CRONICA

LEUCOPLACHIA LABIALE

**CARCINOMI SPINOCELLULARI INTRAEPITELIALI:**

MALATTIA DI BOWEN

CARCINOMA IN SITU SU CHERATOSI ATTINICA

CARCINOMA IN SITU ANOGENITALI E PERINEALI: MALATTIA DI BOWEN E ERITROPLASIA DI

QUEYRAT

M. DI PAGET MAMMARIO E EXTRAMAMMARIO

### **CHERATOACANTOMA**

Classificato in passato come un tumore benigno o come un processo proliferativo reattivo che evolve spontaneamente verso la regressione , e' considerato attualmente come una forma particolare di carcinoma spino cellulare ben differenziato, focalmente invasivo, evolutivamente abitualmente regressivo, o come un precursore di quest'ultimo.

### **CARCINOMA SPINOCELLULARE INVASIVO**

Compare de novo o su precancerosi o ca in situ: l'opinione secondo la quale i carcinomi che compaiono su cute sana siano piu' aggressivi non e' dimostrata.

Clinicamente si presenta con tre componenti: proliferazione –vegetazione , ulcerazione , infiltrazione.

Secondo il Saurat si possono distinguere tre forme cliniche:

- FORMA CLINICA ULCEROVEGETANTE: la piu' frequente
- FORMA CLINICA VEGETANTE (IPERCHERATOTICO, VERRUCEOIDE)
- FORMA CLINICA SUPERFICIALE

La **World Health Organization Classification of Tumours** nel testo **“Patology & genetics: skin tumours”** classifica il carcinoma spino cellulare secondo le seguenti varianti istologiche:

- ***carcinoma spino cellulare (varietà classica)***
- ***carcinoma spino cellulare acantolitico***
- ***carcinoma spino cellulare a cellule fusate***
- ***carcinoma spino cellulare pseudovascolare***
- ***carcinoma adenosquamo cellulare***
- ***carcinoma spino cellulare verrucoso***

Questo ultimo termine raggruppa piu' entita':

1. carcinoma cuniculatum (gambe, piedi)
2. papillomatosi orale florida (mucosa buccale e faringea)
3. tumore di buschke- lowenstein (regione genitale e perianale)

(la forma meta tipica o intermediaria o basospino cellulare è classificata nei ca basocellulari)

*La forma spinocellulare varietà classica e la forma spinocellulare verrucosa presentano una aggressività minore con conseguente prognosi meno infausta rispetto alle forme a cellule fusate, acantolitiche, pseudovascolare e adenosquamocellulare.*

**CLASSIFICAZIONE TNM (7° EDIZIONE 2009)**

**T**

Tx tumore primitivo non valutabile

T0 nessuna evidenza di tumore primitivo

Tis ca in situ

T1 tumore di dimensione massima non superiore a 2 cm

T2 tumore di dimensione massima superiore a 2 cm

T3 tumore con invasione di strutture profonde, per esempio muscolo, osso, cartilagine, mandibola e mascella, orbita

T4 tumore con invasione diretta o perineurale della base cranica o dello scheletro assiale

**N**

Nx linfonodi regionali non valutabili

N0 assenza di metastasi nei linfonodi regionali

N1 metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima non superiore a 3 cm

N2 metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima superiore a 3 cm ma non superiore a 6 cm, oppure metastasi in più linfonodi, nessuna di dimensione massima superiore a 6 cm

N3 metastasi in un linfonodo, di dimensione massima superiore a 6 cm

**M**

M0 assenza di mts a distanza

M1 mts a distanza

Classificazione patologica : pT e pN corrispondono a T e N.

pN0 l'esame istologico di un campione da linfadenectomia regionale include di norma 6 o più linfonodi.

GRADING istopatologico

Gx grado di differenziazione non valutabile

G1 ben differenziato

G2 moderatamente differenziato

G3 scarsamente differenziato

G4 indifferenziato

### **CARCINOMA SPINOCELLULARE INVASIVO DELLE SEMIMUCOSE**

CA SPINOCELLULARE DEL LABBRO INFERIORE- VERMILIO

Insorge su cheilite attinica o su leucoplachia

L'estensione all'N è più precoce e più frequente

L'esame clinico deve essere completato da una ecografia laterocervicale.

La tecnica del linfonodo sentinella è ancora discussa.

TNM di poco diverso rispetto al ca della cute:

T1 < = 2cm

T2 >2 cm <= 4cm

T3>4cm

T4 invade le strutture profonde

### **FATTORI PROGNOSTICI DEL CARCINOMA SPINOCELLULARE**

#### **FATTORI PROGNOSTICI CLINICI:**

##### 1. LOCALIZZAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO:

Utile la classificazione delle sedi corporee presente nelle linee guida del NCCN del 2009 e del 2011 così composta:

**area H:** area maschera del volto( volto centrale, palpebre, sopracciglia, area periorbitale, naso, labbra parte cutanea e vermilio, mento, mandibola, solco e cute preauricolare e postauricolare, regione temporale, orecchio), genitali, mani e piedi : questa area è l'area a maggior rischio recidiva e metastatizzante.

**area M:** guance, fronte, cuoio capelluto, collo

**area L:** tronco e arti.

(non è chiara la localizzazione del cuoio capelluto che sarebbe suddiviso in due parti senza specificazione ).

Recidive e metastasi sono piu' frequenti nelle zone periorificali della faccia: labbra, orecchie, in vicinanza della ghiandola parotide: padiglione auricolare, zona temporo-frontale e cuoio capelluto, zone genitali ,su lesioni cutanee croniche: radiodermite, cicatrice da ustione, infiammazione, ulcera.

## 2. DIMENSIONE DEL TUMORE: CLASSIFICAZIONE TNM

Le linee guida NCCN suddividono il T 1 a seconda delle aree corporee ,dando un significato di alto o basso rischio a seconda delle dimensioni cosi distinte:

basso rischio:

area L < 20mm

area M <10 mm

area <6mm

alto rischio:

area L > = 20 mm

area M >= 10 mm

area H >= 6mm

3. **RECIDIVA LOCALE:** E' UN FATTORE DI RISCHIO ELEVATO. Il rischio di recidiva locale non e' tuttavia indipendente dall'estensione del tumore iniziale .

4. **IMMUNODEPRESSIONE:** è insieme un fattore eziologico e prognostico. L'aggressivita dei ca osservata nei trapiantati è superiore ai quella osservata nei pz immunocompetenti.

**FATTORI PROGNOSTICI ISTOLOGICI:****1. SPESSORE TUMORALE E LIVELLO DI INVASIONE:**

sono il miglior fattore predittivo anche se le classi di spessore non sono omogenee tra gli autori:  
secondo l' Enciclopedia : uno spessore = o inferiore a 3 mm o un livello di Clark = o inferiore a 3 metastatizza eccezionalmente.

uno spessore da 3 a 5 mm o Clark 4 è a rischio moderato

al di sopra di 5 mm e un Clark = o superiore a 5 il rischio varia dal 15 al 45 %.

**2. INVASIONE PERINEURALE:**

se è presente aumenta il tasso di recidive e di metastasi. A livello del volto provoca un rischio di neuropatia carcinomatosa endocranica (trigemino e faciale)

**3. GRADO DI DIFFERENZIAMENTO CITOLOGICA:**

4 gradi secondo Broders in funzione del rapporto cellule differenziate/ indifferenziate:

Gx: grado di differenziazione non valutabile

G1: ben differenziato

G2: moderatamente differenziato

G3: scarsamente differenziato

G4: indifferenziato

**4. INVASIONE LINFOVASCOLARE:**

una recente evidenza suggerisce che la presenza di invasione linfovaskolare può aumentare il rischio di sviluppare metastasi

**5. TIPO ISTOLOGICO:**

si distinguono 2 tipi istologici a basso rischio:

classica , verrucoso,

e 4 tipi ad alto rischio: acantolitico, fusocellulare, pseudovascolare, adenosquamocellulare.

**RACCOMANDAZIONI DI PRATICA CLINICA SECONDO LA SOCIETA' FRANCESE DI DERMATOLOGIA**

(secondo l'ultimo articolo pubblicato su EMC, la stadiazione TNM però è precedente alla 7 edizione del 2009):

#### CRITERI CLINICI DI CATTIVA PROGnosi:

- ricidiva locale
- aderenza al piano profondo
- segni neurologici di invasione (faciale, trigemino)
- immunodepressione
- diametro: = o superiore a 10 mm nelle zone a rischio: zone periorificali( Labbro, orecchio esterno), zone non fotoesposte: genitali, pianta dei piedi, su radiodermati, cicatrici da ustione, ulcere croniche;
- = o superiore a 20mm nelle zone non a rischio.

#### CRITERI ISTOLOGICI DI CATTIVA PROGnosi:

- invasione perineurale
- basso grado di differenziazione cellulare
- desmoplastico superiore a muco epidermoide superiore a acanto litico
- livello di Clark = o sup. a 4
- spessore superiore a 3 mm

Secondo questi criteri si distinguono 2 gruppi di ca spinocellulari:

il 1° gruppo non presenta nessuno di questi criteri ed è considerato a **basso rischio** di recidiva o mts.

Il 2° gruppo presenta almeno un criterio ed è considerato a **alto rischio** di recidiva o di mts, ma è troppo eterogeneo.

### TERAPIA

#### CHIRURGIA:

La chirurgia è il trattamento di scelta. Permette il controllo istologico dei margini di asportazione e la valutazione dei criteri istoprognostici.

Principi da rispettare:

-l'informazione e il consenso del px

-valutazione clinica della neoplasia: TNM

-essendo la diagnosi istologica, una biopsia è indispensabile quando la diagnosi clinica è incerta, quando il trattamento proposto non è chirurgico, quando il gesto chirurgico previsto necessita di una ricostruzione importante

-gli imperativi terapeutici sono 3: asportazione completa senza preoccuparsi della ricostruzione, funzionalità e estetica.

-i margini laterali di exeresi di "sicurezza" sono:

5 mm se non vi è nessun criterio di "cattiva prognosi clinica", 6- 10 mm se vi è un criterio di cattiva prognosi clinica

-il margine profondo deve interessare l'ipoderma a tutto spessore rispettando la fascia, il periostio, il pericondrio a condizione che queste strutture non siano a contatto o invase dal tumore.

Controllo dei margini:

il controllo istologico può essere estemporaneo o differito. L'esame estemporaneo deve essere seguito da studio su tessuto fissato. La chirurgia micrografica di Mohs sembra ottenere un miglior tasso di guarigione nei tumori ad alto rischio, ma non esistono studi di comparazione con il metodo classico e ha l'inconveniente dell'alto costo e durata della procedura. La miglior alternativa a questa tecnica è la chirurgia differita in due tempi con controllo dei margini sul pezzo operatorio reperiti con cura.

Proposta di misurazione e orientamento del pezzo operatorio da documentare sul referto di invio istologico in tutti i casi.

Proposta di valutazione dei margini laterali e profondi con orientamento (determinazioni da definire) del letto chirurgico residuo nelle lesioni ad alto rischio (soprattutto nelle lesioni recidive).

Trattamento dell'N:

Il trattamento linfonodale sistematico dell'N non è raccomandato, ma la valutazione clinica deve sempre essere effettuata nel tempo preoperatorio e se c'è un sospetto clinico o nei casi ad alto rischio deve essere effettuata stadiazione con eco o TC.

Tutte le adenopatie sospette devono essere controllate da una biopsia.

La tecnica del linfonodo sentinella può essere adottata nei tumori ad alto rischio nel quadro di protocolli di valutazione.

Non vi è concordanza sull'utilizzo della tecnica del linfonodo sentinella o sulla dissezione linfonodale elettiva in N0 anche nei pz. con T4, quindi anche nei T4 N0 si propone stretta sorveglianza e trattamento pronto in presenza di MTS.

In presenza di N positivo in rapporto alla sede della neoplasia si effettuano le seguenti dissezioni linfonodali della stazione interessata:

laterocervicale, per neoplasie localizzate all'estremo cefalico;

ascellare, per localizzazione all'arto superiore e al tronco al di sopra della linea ombelicale trasversa;

inguinale, per le localizzazioni all'arto inferiore e al di sotto della linea ombelicale trasversa.

Il trattamento curativo di una mts linfonodale è la dissezione completa in cui l'esame istologico deve indicare: il numero totale dei linfonodi esaminati e due fattori importanti per la prognosi: il numero e la dimensione dei linfonodi invasi e la presenza di rotture capsulari.

Una irradiazione adiuvante si può discutere in funzione dell'istologia. Se l'invasione è moderata (micro metastasi o macrometastasi unica), senza rottura capsulare, nessun trattamento complementare è proposto. Se l'invasione è importante è indicata la radioterapia.

La chemioterapia sistemica ha un posto limitato, a seguire dopo la scelta della chirurgia e della radioterapia.

## **RADIOTERAPIA**

La rxterapia può essere proposta in prima intenzione quando la chirurgia è impraticabile: presenza di controindicazione, rifiuto del pz.

E' indicata come adiuvante in caso di exeresi incompleta senza possibilità di ripresa chirurgica, in caso di invasione perineurale estensiva e di N metastatico.

Non è raccomandata di prima intenzione se una chirurgia semplice può essere realizzata e su certe zone: mani, piedi, gambe, organi genitali ed è controindicata in casi di malattia genetica predisponente ai tumori cutanei.

La radioterapia del ca spinocellulare deve sempre essere preceduta da documentazione istologica e può essere esclusiva o postoperatoria.

La radioterapia esclusiva trova indicazione nei pz inoperabili per controindicazioni interniste che e tutte le volte in cui la radicalità della resezione incontri limitazioni di ordine funzionale o estetico.

La radioterapia postoperatoria nella sede del tumore primitivo è indicata nei casi di persistenza macro e microscopica di malattia, qualora non si possa più intervenire chirurgicamente o di asportazione completa di lesioni recidive di particolare aggressività.

## **PROPOSTA DI VALUTAZIONE , STADIAZIONE , TERAPIA E FOLLOW UP**

### **CARCINOMI SPINOCELLULARI**

- ***Valutazione clinica:***

**TNM e sede della neoplasia.**

**Suddivisione per sedi:**

**area L: tronco e arti**

**area M: guance, fronte, cuoio capelluto, collo**

**area H : maschera del volto: volto centrale, palpebre, sopracciglia, area periporbitale, naso labbra part cutanea e vermiglio, mento, mandibola, solco e cute preauricolare e postauricolare, regione temporale, orecchio, genitali, mani e piedi.**

Valutazione del TNM sul referto di invio del pezzo operatorio : proposta di misurazione nel T1 a seconda delle sedi corporee con suddivisione secondo le linee guida americane in tre gruppi:

area L <0> 20mm

area M <0> 10mm

area H <0> 6mm

o almeno misurazione nelle sedi H .

**Diagnosi di estensione clinica:**

Per i ca in situ e per i ca a basso rischio è sufficiente l'esame clinico .

Per i ca ad alto rischio l'esame clinico deve essere completato da esami strumentali ( una ecografia locoregionale deve essere proposta o TAC o RMN per valutazione dell'infiltrazione locale e dello stato del N), il linfonodo sentinella può essere proposto in studi controllati.

Per i ca del labbro inferiore ecografia locoregionale e Rx torace, il linfonodo sentinella può essere proposto in studi controllati.

▪ **Valutazione istologica:**

Valutazione del pT, ( valutazione con misurazione nel pT1 dell'estensione in mm)

distanza dal margine laterale e profondo di escissione chirurgica,

classificazione istologica,

valutazione del grading,

valutazione della profondità di invasione in mm,

presenza di invasione perineurale

presenza di invasione linfovaskolare

Sulla base della diagnosi clinica e istologica è possibile raggruppare i pazienti in gruppi omogenei dove è possibile formulare una prognosi più accurata. In letteratura si riscontrano proposte di linee guida dei carcinomi spinocellulari che raggruppano i pazienti in due classi di rischio: alto rischio e basso rischio. Anche l'articolo recente sui carcinomi spinocellulari comparso sull' Enciclopedie ricalca questa distinzione ma commenta che il gruppo ad alto rischio ha il difetto di essere troppo eterogeneo.

***Distinzione dei carcinomi spinocellulari in due gruppi basandosi sui fattori prognostici clinico-istopatologici:***

***carcinoma spinocellulare:*****basso rischio:****fattori clinici:*****dimensione e localizzazione :******: Tis a tutte le localizzazioni ,******T1 < 6 mm area H******T1 T2 T3 area L******T 1 area M******Immunocompetenza******Asportazione adeguata******Assenza di recidiva locale******Fattori istologici:******varietà istologica: classica, verrucoso,******G: G1 e G2******Spessore tumorale: < 4mm******Assenza di invasione perineurale******Assenza di invasione linfovaskolare*****Alto rischio:****fattori clinici:*****dimensione: T4 di localizzazioni aree L******T 2 e T3 di aree M******Localizzazione aree H (periorifiziiali volto e periparotidea ,arti, regioni genitali.):con T1 > a 6mm e T2 T3******insorgenza su lesioni croniche (anche T1)******Lesioni recidive***

***Asportazione inadeguata***

***Immunodepressione***

***Fattori istologici:***

***Istologia: acantolitico, fusocellulare, pseudovascolare, adenosquamocellulare***

***G:G3 G4***

***Invasione perineurale presente***

***Invasione linfovascolare presente***

***Spessore tumorale > 4mm***

## **Terapia del carcinoma spino cellulare**

La terapia chirurgica è la terapia di elezione.

Il trattamento chirurgico deve essere effettuato con margini di asportazione di 5 mm nelle lesioni a **basso rischio** e margine di asportazione di 10 mm nelle lesioni ad **alto rischio**.

Per le lesioni ad alto rischio devono sempre essere eseguite la misurazione del margine libero laterale e profondo di asportazione e l'orientamento del pezzo operatorio mediante reperi con filo di sutura o inchiostri in modo che sia possibile riconoscere con precisione i diversi margini. Il pezzo anatomico deve essere accompagnato da disegno o testo che spieghi l'orientamento eseguito.

Nelle lesioni ad alto rischio soprattutto nelle lesioni recidive si possono praticare biopsie multiple sui margini laterali e profondi della breccia chirurgica secondo schema standardizzato o a seconda del sospetto clinico con controllo istologico definitivo e si può differire la ricostruzione ad un tempo chirurgico successivo.

Se non sono auspicabili due tempi chirurgici per motivi internistici le biopsie possono essere esaminate con tecnica al congelatore durante il tempo demolitivo e l'ampiezza della demolizione segue l'indicazione istologica.

Il trattamento curativo di una mts linfonodale è la dissezione completa in cui l'esame istologico deve indicare: il numero totale dei linfonodi esaminati e due fattori importanti per la prognosi: il numero e la dimensione dei linfonodi invasi e la presenza di rotture capsulari.

Una irradiazione adiuvante si può discutere in funzione dell'istologia. Se l'invasione è moderata (micro metastasi o macrometastasi unica) , senza rottura capsulare , nessun trattamento complementare è proposto. Se l'invasione è importante è indicata la radioterapia.

La chemioterapia sistemica ha un posto limitato, a seguire dopo la scelta della chirurgia e della radioterapia.

### **Proposta di follow up**

Valutare il rischio clinico e il rischio istologico per determinare il tipo e la frequenza dei controlli seguendo la distinzione in due classi: basso e alto rischio.

Basso rischio: controllo clinico ogni 12 mesi per 3 anni.

Alto rischio: visita clinica e strumentale ogni 6 mesi per i primi 3 anni e ogni 9 mesi per altri 2 anni. Attento monitoraggio dell'N clinico e strumentale e eventuale conseguente terapia.

### **Bibliografia:**

1. Carcinome epidermoïde (spinocellulaire) et ses precurseurs. Bonerandi J., Monestier S.. EMC 98-625-A-10.
2. Squamous cell carcinoma. Philip E. e al.. Pathology and Genetics. Skin tumours. World Health Organization Classification of Tumours (2006) 21-25.
3. Basal cell and squamous cell skin cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
4. Carcinoma cutaneo. TNM settima edizione 162-165.

5. Multi professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. R J Motley, P. W. Preston, C M Lawrence. British Association of Dermatologist.
6. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. de Lima Vazquez V, Sachetto T, Perpetuo NM, Carvalho AL. World J Surg Oncol. 2008 Jul 4;6:73.
7. Carcinoma spinocellulare. J. C. Guillaume. Saurat. 700-706.
8. High risk cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck. M. J. Veness. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2007.
9. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger HLancet Oncol. 2008 Aug;9(8):713-20. Epub 2008 Jul 9.
10. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Telfer NR et al. Br J Dermatol. (2008)
11. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. Motley R et al. Br J Plast Surg. (2003).