

PDTA CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CUTE

NOTA1 MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Il MMG o un altro specialista del SSN invia il soggetto al Dermatologo.

L'indicazione ad effettuare la visita dermatologica è data da:

- Presenza di una piccola placca rosea oppure di un nodulo, che si ingrandisce nel tempo, in presenza o meno di cheratosi attiniche
- Evoluzione di una cheratosi attinica che, da piana, rosea, diventa ipercheratosica, oppure infiltrante o si ulcera

Solo nel caso in cui la clinica della lesione sia altamente sospetta (dimensioni, consistenza e presenza di ulcerazione) può essere richiesta direttamente una visita chirurgica per asportazione, eventualmente entro 30 giorni.

La presenza di tali lesioni in aree fotoesposte (capo – collo, dorso dellamani ed arti superiori) in soggetti in età matura (a partire dalla V decade) rafforza il sospetto clinico. Altra modalità di presentazione del carcinoma squamoso è la localizzazione genitale, anale e perianale, spesso associate all'infezione HPV.

NOTA 2 VALUTAZIONE DERMATOLOGICA

La visita dermatologica prevede, oltre alla valutazione della lesione sospetta, un esame completo della cute (data la frequente molteplicità delle lesioni) e la raccolta della storia clinica del paziente per identificare i fattori di rischio, qui elencati:

- Fototipo 1 e 2 sec Fitzpatrick
- Esposizione cronica ad UV (professione)
- Trattamento con PUVA
- Terapie immunosoppressive per trapianto d'organo e per malattie croniche immunomediate (aumento del rischio pari al 65%)
- Immunoterapia per trattamento oncologico
- Precedente radioterapia
- Immunosoppressione da patologia oncoematologica, HIV

- Genodermatosi; Xeroderma Pigmentoso, albinismo muco cutaneo, epidermodisplasia verruciforme
- Processi infiammatori cronici di lunga durata: ferite croniche, ustioni, cicatrici, ulcere arti inferiori, malattie genetiche (epidermolisi bollosa)

NOTA 3 BIOPSIA

La biopsia deve essere preferibilmente escissionale, con margine di almeno 2 mm, ed estesa al grasso sottocutaneo, purchè le dimensioni e la sede della lesione lo consentano. Altrimenti, si può procedere con campionamenti multipli (tecnica incisionale). (ALLEGATO 1)

Il campione va corredato di informazioni cliniche quali sede anatomica, dimensioni della lesione, fattori di rischio del paziente, precedenti trattamenti.

NOTA 4 ESAME ISTOLOGICO

L'esame istologico può evidenziare una LESIONE PRECURSORE oppure un CARCINOMA SQUAMOSO INVASIVO.

LESIONI PRECURSORI

- Cheratosi Attinica (CA)

Lesione precancerosa di cui esistono 3 gradi, in base alla localizzazione intraepiteliale ed all'estensione dei cheratinociti atipici. Mentre nella CA di I e II grado è possibile la regressione, nella CA III grado si può verificare la progressione verso il carcinoma squamoso in situ e poi invasivo. Si stima che i pazienti con CA abbiano un rischio del 6 – 10% di sviluppare ca. squamoso in situ.

- Carcinoma Spinocellulare in situ (malattia di Bowen)

È una neoplasia epiteliale maligna confinata all'epidermide ed alla porzione superficiale degli annessi cutanei. Viene definita con diversi sinonimi: carcinoma spino cellulare intraepiteliale, papulosi bowenoide, neoplasia intraepidermica cheratinocitica (KIN III). In particolari sedi viene denominata in modo specifico: Neoplasia Intraepiteliale Vulvare (VIN III), neoplasia Intraepiteliale Peniena (PeIN III), Neoplasia Intraepiteliale Anale (AIN III). Nel 3 – 5% dei casi il carcinoma spino cellulare in situ progredisce verso la forma invasiva.

- Cheratoacantoma (KA)

È una lesione cutanea a rapida crescita, che può regredire spontaneamente. Alcuni Autori la considerano una forma di carcinoma squamoso a basso grado di malignità, altri invece un'entità separata benigna.

CARCINOMA SQUAMOSO INVASIVO

È la forma di carcinoma squamoso che ha invaso il derma e che può estendersi al sottocute ed a tessuti profondi, quali cartilagine ed osso. La prognosi è favorevole, in quanto il rischio di recidiva loco regionale ed a distanza è inferiore al 5% ed al 2,1% rispettivamente.

Il rischio di recidiva di malattia è strettamente correlato alle caratteristiche istopatologiche del tumore. Le specifiche istologiche che, assieme a condizioni cliniche, determinano il rischio di ripresa di malattia sono:

- Diametro della lesione: fondamentale per l'attribuzione del T
- Tipo istologico: i sottotipi istologici presentano un diverso comportamento biologico, con prognosi molto differenti (ALLEGATO 2)
- Presenza di invasione angiolinfatica e perineurale
- Grado di differenziazione: prevede 4 categorie definite in relazione al rapporto tra cellule differenziate e indifferenziate. Gx, grado non valutabile; G1, ben differenziato; G2, moderatamente differenziato, G3, scarsamente differenziato, G4 indifferenziato; la prognosi peggiora all'aumentare del grado.
- Profondità di invasione, misurata in mm
- Stato dei margini (laterali e profondo)

Tali parametri determinano il rischio del paziente, come riportato in ALLEGATO 3. Attualmente non esistono sistemi validati per la valutazione multiparametrica in grado di attribuire uno score di rischio al paziente. Pertanto, la valutazione del rischio avviene all'interno del gruppo multidisciplinare, tenendo conto di tutti i parametri riportati nella tabella indicata.

Il TNM 2017 (VIII Ed) presenta delle differenze nei carcinomi squamosi cutanei del capo collo rispetto alle altre sedi. In ALLEGATO 4 sono riportati per esteso i due sistemi, sede specifici.

NOTA 5 FOLLOW UP DERMATOLOGICO

Il follow up si pianifica in base ai fattori di rischio del paziente (Nota 2)

In assenza di lesioni atipiche/sospette, il follow up dermatologico è essenzialmente indicato nei casi di immunosoppressione dopo trapianto d'organo solido; negli altri casi, invece, è proponibile l'autocontrollo domiciliare e l'educazione rispetto all'esposizione solare ed alla protezione.

Nei pazienti con diagnosi di carcinoma in situ ed in presenza di altre lesioni-precursori, (esempio cheratosi attiniche), è indicato il follow up dermatologico, tenendo conto dei fattori di rischio (Nota 2)

NOTA 6 COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

Nel momento in cui il paziente entra in possesso del referto istologico, deve rivolgersi allo specialista che lo ha in carico (dermatologo o chirurgo) per ricevere l'informazione più adeguata. Il medico referente si fa carico del percorso del paziente secondo il PDTA, programmando l'ulteriore trattamento e/o richiedendo esami di stadiazione, in base alle caratteristiche dell'esame istologico ed alle condizioni del paziente.

NOTA 7 VALUTAZIONE CLINICA E STRUMENTALE

La valutazione clinica del paziente prevede, l'esame della cicatrice e della cute adiacente (per la ricerca di altri tumori primitivi o lesioni precancerose) e la palpazione dei linfonodi loco regionali.

Ad oggi non esistono raccomandazioni definitive sull'uso di esami strumentali di stadiazione dopo diagnosi di carcinoma squamoso invasivo. Pertanto, nel caso di lesioni a basso rischio, con linfonodi non palpabili, non sono indicati esami strumentali.

Solo nel caso di lesioni ad alto rischio è indicata l'ecografia dei linfonodi loco regionali, quando i linfonodi sono clinicamente negativi. In caso di linfonodi clinicamente o ecograficamente sospetti, è indicato il prelievo citologico o biptico sotto guida ecografica.

La stadiazione con TAC collo torace ed addome completo è indicata nei pazienti con malattia ad alto rischio (T3 e T4) o con estensione ai linfonodi, con l'intento di escludere metastasi a distanza e di valutare accuratamente il coinvolgimento linfonodale.

In caso di tumore primitivo con interessamento dei tessuti profondi è indicata la RMN dei tessuti molli con mdc per valutare l'estensione della malattia e le necessità ricostruttive.

NOTA 8 CRITERI DI OPERABILITA'

I criteri di operabilità sono:

- Condizioni generali del paziente
- Possibilità di chirurgia con intento radicale
- Possibilità di riparazione adeguata con risultati cosmetici e funzionali accettabili
- Valutazione degli esiti di pregressi trattamenti, con particolare attenzione alla radioterapia.

NOTA 9 TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL PRIMITIVO (T)

Il trattamento chirurgico del carcinoma squamoso prevede l'asportazione completa con valutazione istologica dei margini all'esame definitivo. Per quanto riguarda le lesioni considerate precursori, il trattamento chirurgico consiste nell'asportazione completa con margini liberi.

Riguardo la forma invasiva, in assenza di studi clinici che individuino le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, la raccomandazione è:

- Carcinoma a basso rischio: margine ≥ 4 mm
- Carcinoma ad alto rischio: margine ≥ 6 mm

Rispetto alla biopsia del linfonodo sentinella, non sono riportate differenze di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a BLS rispetto a quelli sottoposti a solo controllo clinico strumentale; anche la sopravvivenza libera da malattia, non è significativamente diversa nei due gruppi. Pertanto attualmente l'indicazione ad eseguire la biopsia del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio, ai fini del miglior controllo locoregionale di malattia, previa discussione con il paziente di pro e contro e sulla base dei fattori di rischio e sulla presenza di comorbidità.

NOTA 10 TRATTAMENTO NON CHIRURGICO DEL CARCINOMA SQUAMOSO IN SITU

Si effettua in caso di lesioni multiple; si tratta di una terapia topica basata sull'uso di IMIQUIMOD (3,75%, indicato per le cheratosi attiniche), 5FU (0.5%), DICLOFENAC 2,75% (indicato per le cheratosi attiniche), oppure su tecniche di distruzione di tessuto (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o Metil ALA).

NOTA 11 VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

La valutazione multidisciplinare è dedicata essenzialmente ai pazienti in stadio II con caratteri di alto rischio e/o margini positivi dopo escissione ampia ed in stadio III.

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: dermatologo, chirurgo (con esperienza nel trattamento di tumori cutanei), chirurgo plastico, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. Il case-manager garantisce il rispetto delle tempistiche previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è il punto di riferimento per il paziente. Durante il meeting, avviene la discussione dei casi complessi, con l'intento di definire lo stadio di malattia, di pianificare la strategia terapeutica, con indicazioni condivise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche, con valutazione della relativa risposta. Vengono inoltre pianificati interventi riabilitativi, cure simultanee, di supporto e modalità di follow up, in rapporto a linee guida condivise.

Il gruppo inoltre fornisce secondi pareri su richieste dei medici curanti, che operano nei Centri di I livello.

I pazienti complessi, con malattia avanzata, vanno quindi indirizzati ai centri di riferimento, identificati dalla Regione Veneto nel decreto 118 del 08.10.2018, per la Rete del melanoma Cutaneo.

NOTA 12 RADIOTERAPIA PER TRATTAMENTO DEL PRIMITIVO

La Radioterapia esclusiva nel trattamento sia del carcinoma spinocellulare, che del basocellulare, deve essere programmata solo dopo accurata valutazione multidisciplinare. È indicata in caso di:

- Lesioni inoperabili
- Trattamento per sedi particolari (naso, orecchio, palpebra, canto mediale dell'occhio qualora l'intervento risulti particolarmente difficoltoso, invalidante o distruttivo)
- Pazienti anziani, fragili o con molteplici comorbidity
- Paziente che rifiuta l'intervento chirurgico

Le controindicazioni alla Radioterapia sono la presenza di malattie genetiche (es. Xeroderma pigmentosum, Sindrome di Gorlin) o di malattie del connettivo (es. Lupus in fase attiva). [1,2]

La dose totale da erogare non è ben definita. In linea di massima si consiglia di erogare almeno 60 Gy alfa/beta 10 in frazionamento convenzionale [1]

Un atteggiamento da poter adottare, differenziandolo in base alle dimensioni delle lesioni, potrebbe essere il seguente [3, 4, 5].

- $T < 2$ cm: 60 - 64 Gy in 30 frazioni
- $T \geq 2$ cm con interessamento di tessuti profondi (es. cartilagine osso): 60 – 76 Gy in 30 – 38 frazioni

La radioterapia ipofrazionata, in studi con follow up adeguato, ha risultati simili in termini di controllo di malattia ed esiti cosmetici sia nel carcinoma spino che nel basocellulare. Pertanto è possibile valutare il trattamento con schedule ipofrazionate arrivando a dosi equivalenti biologiche per alfa/beta 3 (BED3) di circa 100 Gy.

Di seguito sono illustrati gli schemi più utilizzati in letteratura [1, 6, 7]

4.4 Gy /10 frazioni/5 gg settimana

3.0 Gy/18 frazioni/5 gg settimana

35 Gy/7 frazioni/5 gg settimana

35 Gy/5 frazioni/5 gg settimana

50 Gy/15 frazioni/5 gg settimana

36.75 Gy/7 frazioni/ 5 gg settimana

Essendo la mediana di età dei pazienti trattati con radioterapia piuttosto elevata (circa 72 anni) [4], sono da considerare trattamenti che prevedano anche regimi di frazionamento settimanale, per ridurre la frequenza di accesso alle strutture di radioterapia dei pazienti anziani e fragili [7, 8, 9]. Gli esempi di frazionamento sono qui indicati:

35 Gy/5 frazioni/1 a settimana

30 Gy/5 frazioni/1 a settimana

45 Gy/9 frazioni/3 a settimana (per lesioni < 4 cm)

La radioterapia a scopo adiuvante è indicata nei seguenti casi:

- Tumori localmente avanzati (T4) con invasione non focale di tessuti molli, cartilagine, osso, radicalmente operati
- Persistenza di margini positivi, dopo radicalizzazioni multiple
- Presenza di margini positivi non radicalizzabili
- Presenza di coinvolgimento perineurale
- Presenza di metastasi linfonodali con estensione extracapsulare

- Presenza di istologia ad elevato rischio di recidiva

La dose totale prevista è di 60 Gy in 30 frazioni, potendo ricorrere in casi selezionati anche a schemi ipofrazionati.

Le energie utilizzabili nel trattamento del carcinoma squamoso (come anche nel basocellulare) sono gli elettroni (con energia pari a 6 – 9 MeV e i fotoni (con o senza utilizzo di bolus) a bassa energia (KV).

Una tecnica largamente impiegata è la brachiterapia interstiziale o da contatto, sebbene per quest'ultima vi siano evidenze limitate.

NOTA 13 FOLLOW UP CLINICO STRUMENTALE

La prognosi del carcinoma squamoso invasivo è favorevole; la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è del 90%. Entro 10 anni, meno del 5% dei pazienti sviluppa recidiva locale o ai linfonodi regionali (la maggior parte entro i primi 2 anni) e solo il 2% metastasi a distanza.

Nei casi di carcinoma squamoso invasivo, per un rischio dal 30 al 50% di sviluppare altri tumori primitivi, entro i primi 5 anni dalla diagnosi, si propone un follow up dermatologico. Non ci sono indicazioni supportate da evidenze forti ad effettuare un follow up strumentale. Tuttavia le linee guida EDF, EADO ed EORTC (2), sulla base di un consenso tra esperti, propongono una schedula di follow up (ALLEGATO 5) modulata su:

- Rischio del tumore primitivo (basso vs alto)
- Presenza di malattia loco regionale
- Rischio del paziente (immunosoppressione e patologia congenita)

NOTA 14 TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI LINFONODALI

Nel caso di metastasi linfonodali, il trattamento chirurgico prevede lo svuotamento radicale della stazione coinvolta (ALLEGATO 6)

- Localizzazioni ascellari: linfadenectomia ascellare I, II e III livello con conservazione del piccolo pettorale;
- Localizzazioni inguinali: linfadenectomia inguino crurale estesa ai linfonodi iliaci esterni ed otturatori;
- Localizzazioni latero-cervicali: il trattamento chirurgico è differenziato in base alla localizzazione ed al carico di malattia.
 - a) Unico linfonodo ≤ 3 cm, linfadenectomia selettiva, vale a dire con asportazione del linfonodo metastatico e delle stazioni adiacenti in base alla sede del tumore primitivo

- b) Unico linfonodo > 3 cm o linfonodi multipli: linfadenectomia completa, con conservazione delle strutture (muscolo sternocleidomastoideo, vena giugulare e nervo accessorio spinale)
- c) Linfonodi parotidei positivi: parotidectomia superficiale e linfadenectomia completa con conservazione delle strutture.

NOTA 15 RADIOTERAPIA PER IL TRATTAMENTO DEI LINFONODI (N)

Nel caso di metastasi linfonodali istologicamente accertate, non suscettibili di trattamento chirurgico, viene proposta la RT esclusiva al dosaggio di 60 – 70 Gy in 6 – 7 settimane.

Dopo dissezione linfonodale radicale, la radioterapia è indicata con diverse modalità in base alla sede di malattia.

A livello ascellare ed inguinale:

se sono coinvolti più linfonodi o è presente estensione extracapsulare.

A livello latero-cervicale:

- La RT va discussa in alternativa al solo follow up se è coinvolto un unico linfonodo ≤ 3 cm
- La RT è indicata se ≥ 2 linfonodi positivi oppure 1 lfn > 3 cm, senza estensione extra capsulare oppure se è presente estensione extracapsulare, qualunque sia il numero di linfonodi positivi

Nel caso di linfadenectomia radicale, senza residuo microscopico, in assenza di estensione extracapsulare, il dosaggio è di 50 – 60Gy in 5 – 6 settimane. In presenza di residuo microscopico o di estensione extracapsulare è indicato un dosaggio di 60 – 66 Gy in 6 – 7 settimane.

In caso di dissezione linfonodale incompleta con residuo macroscopico è indicata RT in combinazione con chemioterapia sistemica (CT) (NOTA 16)

NOTA 16 CHEMIOTERAPIA SISTEMICA

Nel carcinoma squamoso invasivo, la terapia sistemica trova indicazione in pazienti con malattia loco regionale avanzata non resecabile, che richiede RT neo adjuvante od esclusiva, oppure in pazienti con malattia metastatica.

La CT sistemica non trova indicazione in pazienti radicalmente operati, sottoposti a RT adjuvante per fattori di rischio elevato.

A) MALATTIA LOCO REGIONALE AVANZATA

In pazienti non operabili o in presenza di residuo non resecabile, la chemioterapia può essere indicata:

- come unico trattamento, se la RT non è fattibile (ad esempio paziente già irradiato). In questo caso, in assenza di trial clinico disponibile, si utilizza il CEMIPILIMAB.
- in associazione alla RT, utilizzando CISPLATINO +/- 5FU, INIBITORI EGFR, CARBOPLATINO.

Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione ad uno studio clinico.

B) METASTASI A DISTANZA

Nel caso di metastasi a distanza, in assenza di trial clinico disponibile, il farmaco di prima scelta è il CEMIPILIMAB.

Solo in caso di controindicazione all'immunoterapia, si prende in considerazione la CT tradizionale, come prima linea di trattamento.

Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione ad uno studio clinico.

NOTA 17 CHIRURGIA DELLE RECIDIVE LOCALI / METASTASI IN TRANSITO

In caso di recidiva locale / metastasi in transito, la chirurgia trova indicazione in caso di un numero limitato di lesioni, le cui dimensioni e sede, rendano possibile un intervento radicale e conservativo. In assenza di evidenze scientifiche sui margini di escissione, è prevista l'asportazione completa con margini istologicamente liberi.

NOTA 18 RADIOTERAPIA NELLE RECIDIVE LOCALI / METASTASI IN TRANSITO

L'indicazione alla RT adiuvante dopo asportazione radicale delle lesioni va valutata caso per caso dal gruppo multidisciplinare; i dosaggi, sono gli stessi indicati per il trattamento adiuvante del tumore primitivo:

60 – 64 Gy per 6 – 7 settimane

50 Gy per 4 settimane

Quando il trattamento chirurgico non è indicato, la RT esclusiva, con o senza CT sistemica, è il trattamento di prima scelta. Pur in assenza di evidenze forti favorevoli all'uso della CT concomitante alla RT, si considera accettabile proporre l'associazione RT-CT come primo approccio nelle forme non operabili.

In questi casi (spesso si tratta di anziani fragili), il gruppo multidisciplinare può proporre l'associazione tenendo conto della prognosi, del rapporto danno/beneficio dell'associazione, e del performance status del paziente.

NOTA 19 TRATTAMENTI LOCO REGIONALI

Nel carcinoma squamoso localmente avanzato, non suscettibile di trattamento chirurgico e RT, possono essere proposte altre due modalità di trattamento:

ELETTROCHEMIOTERAPIA

Aiuta a ridurre la progressione della malattia, riduce la sintomatologia dolorosa, ha un effetto emostatico su lesioni bulky sanguinanti. I due farmaci usati sono la bleomicina ed il cisplatino. Questa tecnica è efficace nel controllare la malattia, con una risposta locale che va dal 20 al 70% (3). (ALLEGATO 7)

PERFUSIONE IPERTERMICO ANTIBLASTICA

Viene utilizzata nella malattia avanzata a livello degli arti perché permette l'infusione di farmaci (Melphalan, Tumor Necrosis Factor alfa) con ipertermia, in circolazione extracorporea. I risultati, riportati in letteratura, riguardano pochi casi selezionati, che dimostrano un buon controllo locale della malattia, con il risparmio dell'arto. (ALLEGATO 8)

NOTA 20 CURE SIMULTANEE

I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di quadri clinici complessi (dolore, linfostasi ed edemi con trasudati, colonizzazione cutanea e linfonodale, trombosi di grossi vasi, deficit neurologici, denutrizione, distress psicologico)

NOTA 21 CHIRURGIA DELLE METASTASI A DISTANZA

La chirurgia delle metastasi può avere indicazioni, previo accertamento istologico, con intento:

- Curativo: tenendo in considerazione i fattori prognostici riportati in Allegato 9
- Di completamento: trattamento di malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- Palliativo: ad esempio in caso di lesioni che provochino sanguinamento o compressione

NOTA 22 CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, oppure rifiuto da parte del malato
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un indice di Karnofsky < 50
- Prognostico: previsione di sopravvivenza inferiore a 3 mesi

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni (controllare l'intervallo di tempo) prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo, quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

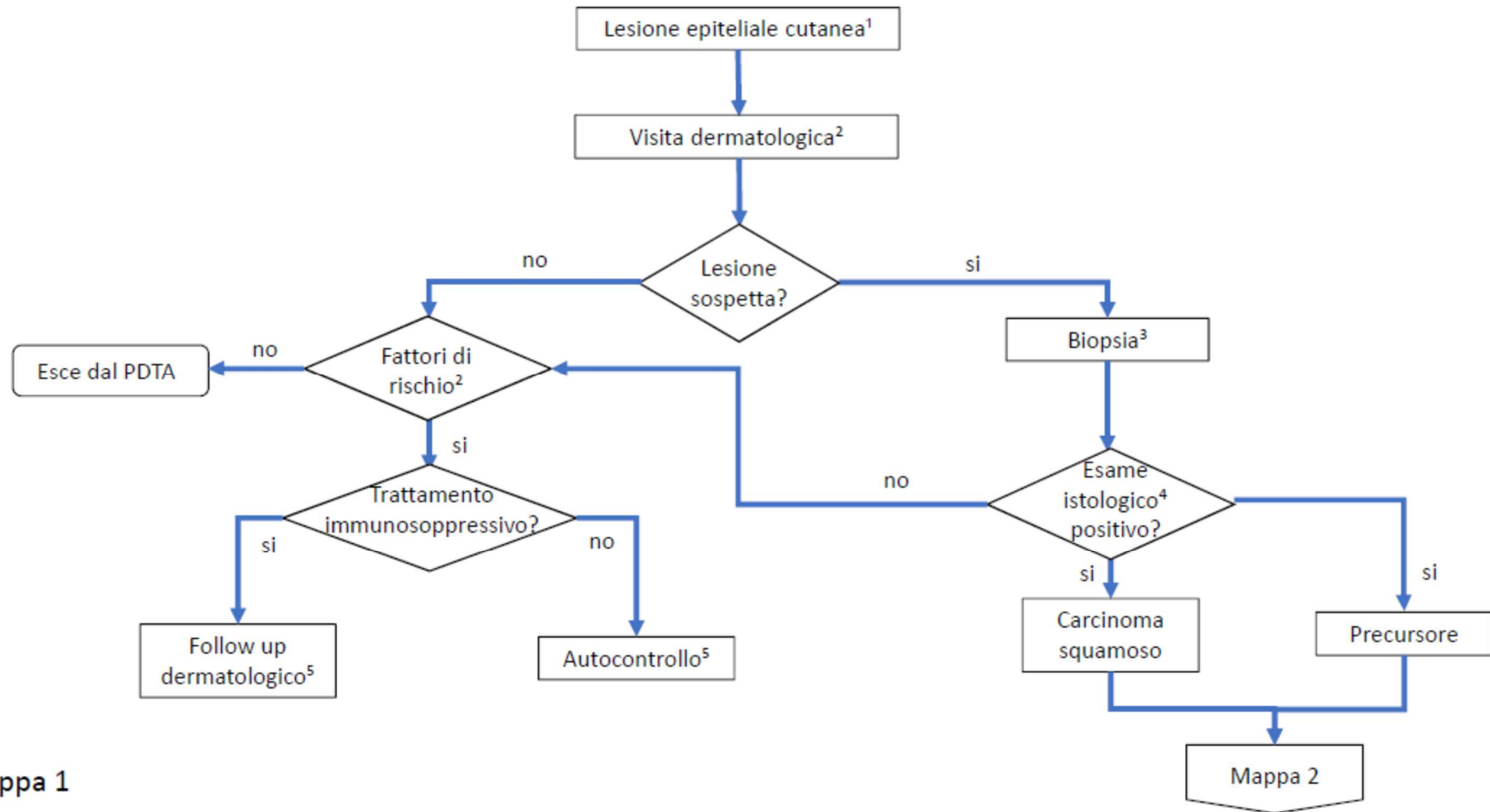
Si raccomanda la tempestiva informazione del MMG per avviare gli strumenti più idonei ad una tempestiva assistenza domiciliare.

Il presente documento fa riferimento ai seguenti documenti informativi:

- 1) LINEE GUIDA AIOM TUMORI CUTANEI NON MELANOMA. Carcinoma squamo cellulare cutaneo, Edizione 2019
- 2) Stratigos A., et al Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. EJC 51, 1989 – 2007, 2015
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2020
- 4) Griep C. et al. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma Volume 32, Issue 5, 30 Jul. 1995, Pages 1347-1350
- 5) Strom T. Radiotherapy for management of basal and squamous cell carcinoma Current Problems in Cancer, 39, 4 Jan 01: 237 – 247
- 6) Dundar Y et al. Radiotherapy regimens in patients with nonmelanoma head and neck skin cancers. Int J Dermatol. 2018 Apr; 57(4): 441 – 448. Doi: 10.1111/ijd. 13879. Epub 2018 Jan 22.
- 7) Nicholas G. Zaorsky et al. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. Radiotherapy and Oncology 125 (2017) 13 – 20.
- 8) Guanaratne DA, Veness MJ Efficacy of hypofractionated radiation therapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018 Jun; 62(3): 401 – 411. Doi:10.1111/1754-9485.12718. Epub 2018 Mar 9.
- 9) Schulte KW et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. J Am Acad Dermatol. 2005 Dec; 53(6): 993 – 1000.

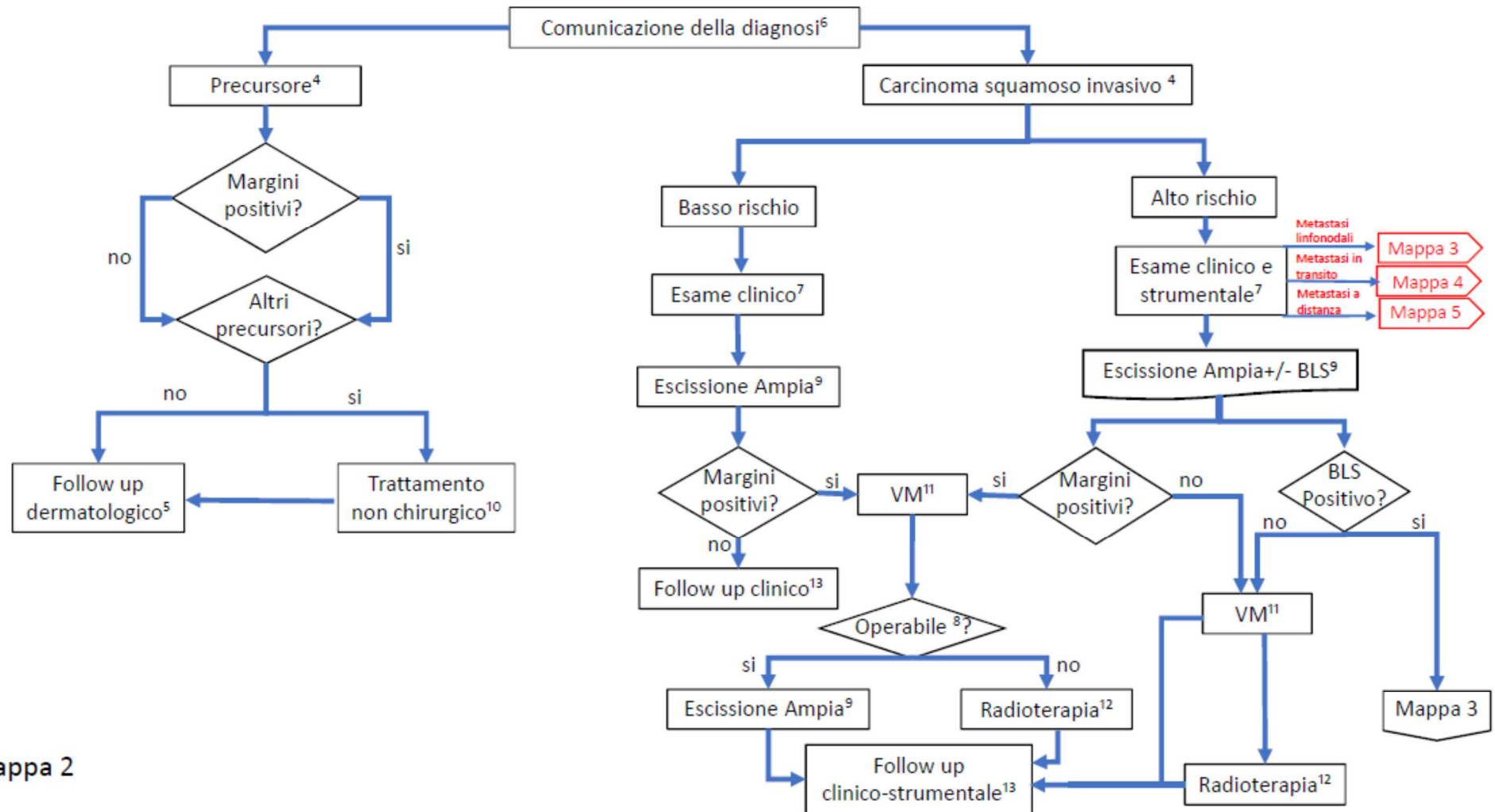
MAPPE

BOLLA



Mappa 1

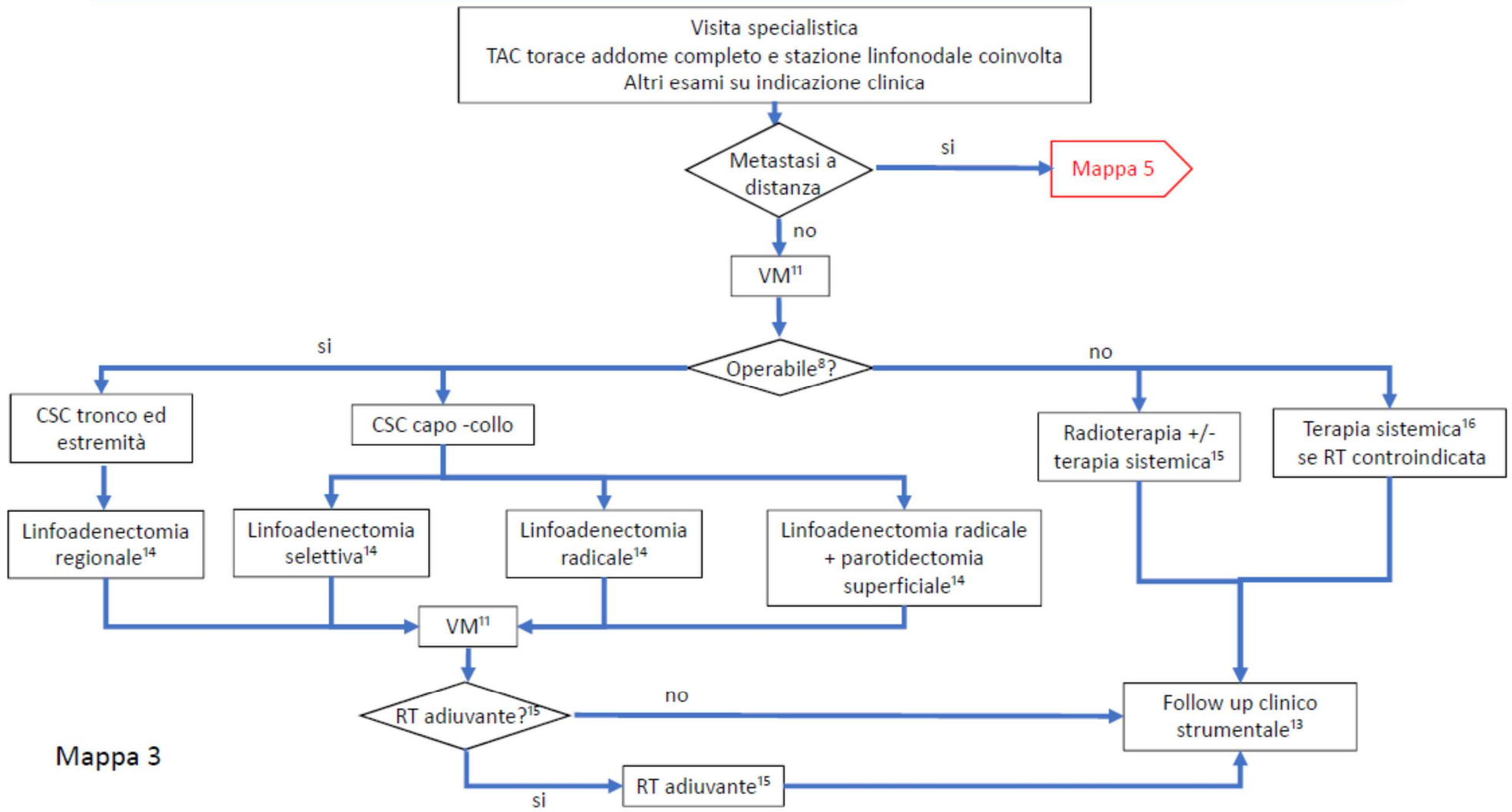
Carcinoma spinocellulare cutaneo (CSC)



Mappe 2

Mappa 2

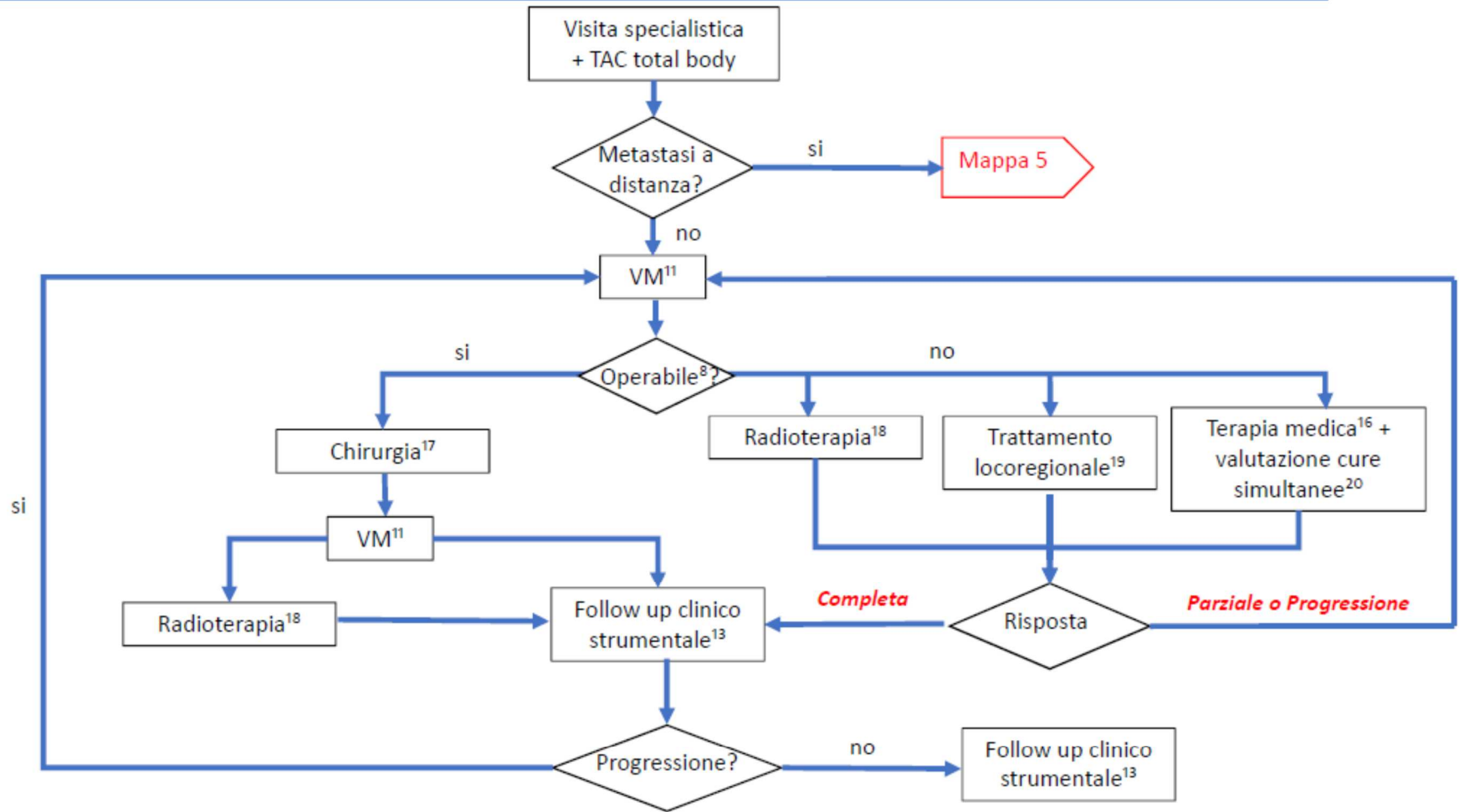
Metastasi linfonodali



Mappa 3

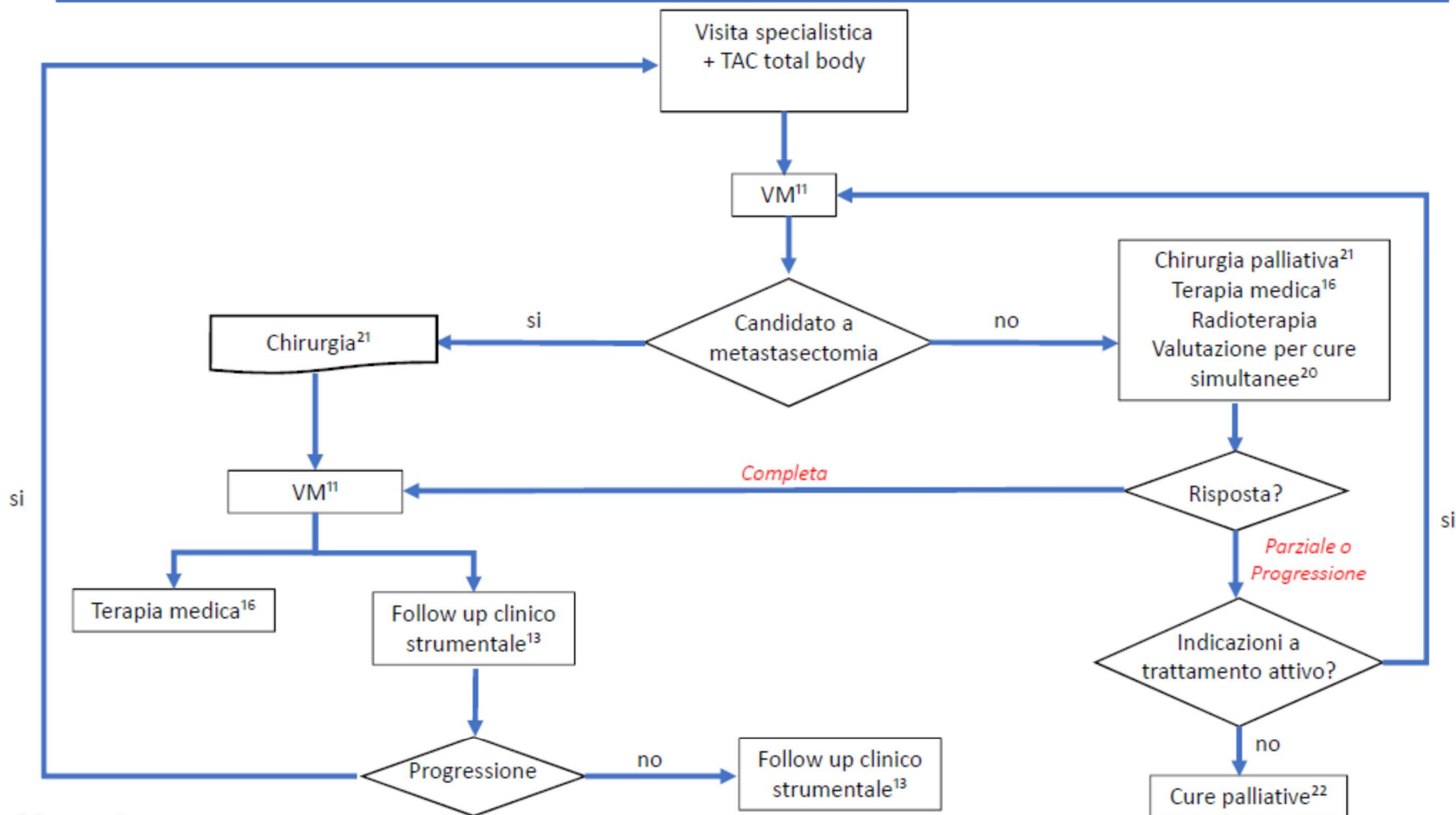
Mappa 2,3

Recidiva locale - Metastasi in transito



Mappa 4

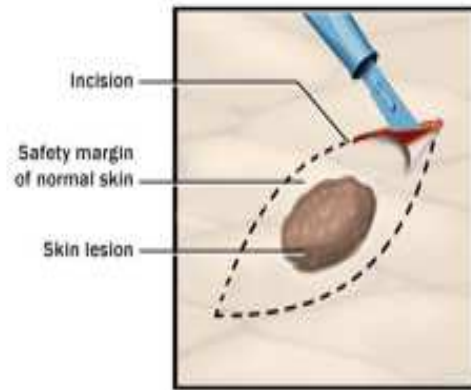
Metastasi a distanza



ALLEGATI

BOZZA

ALLEGATO 1 - TECNICA DI BIOPSIA



Biopsia escissionale di lesione sospetta

L'orientamento della losanga deve essere preferibilmente longitudinale a livello degli arti, in modo da prevenire alterazioni del decorso linfatico (biopsia del linfonodo sentinella) ed evitare, al contempo, chiusure complesse al momento della radicalizzazione. L'orientamento deve, invece, essere lungo le linee di forza cutanee a livello della testa, del collo e del tronco per facilitare l'eventuale radicalizzazione, senza interferire sull'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella.

Biopsia incisionale

La lesione non è contenuta completamente entro i margini dell'incisione.

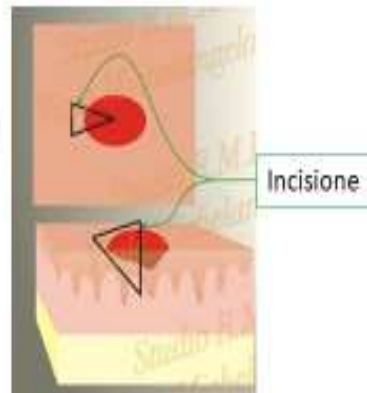
Tale biopsia viene eseguita solo nei casi in cui la lesione non può essere escissa completamente per motivi morfologici o topografici.

Criteri per adeguatezza della biopsia:

Profondità minima: 3mm

Lunghezza minima: 3-6 mm

Larghezza minima: 1-2 mm



ALLEGATO 2 – VARIANTI ISTOLOGICHE DEL CARCINOMA SPINOCELLULARE CUTANEO

VARIANTI	SEDE	PROGNOSI
Cheratoacantoma	Capo-collo Aree esposte	Eccellente
Verrucoide	Genito-crutale / piedi	Forma pura: eccellente Varianti: secondo differenziazione
A cellule fusate (sarcomatoide)	Capo – collo Aree esposte	Buona se superficiale Aggressiva se profondi / genitali
Mixoide	Capo – collo Aree esposte	Buona se superficiale Aggressiva se profondi / genitali
Linfoepiteliale	Capo-collo Aree esposte	Prevalentemente buona
Carcinoma verrucoso	Solitamente mucose (anche cute genitale e perianale)	Intermedia
Pseudoghiandolare (acantolitico, adenoido, pseudovascolare)	Capo – collo Aree esposte	Intermedia / variabile
Adenosquamoso e mucoepidermoide	Capo – collo Aree esposte	Da intermedia ad aggressiva
Desmoplastico (sclerosante)	Capo – collo Aree esposte	Da intermedia ad aggressiva
Carcinosarcoma	Capo – collo Aree esposte	Intermedia / aggressiva
M. Bowen invasiva	Capo – collo Aree esposte	Intermedia / aggressiva
Basaloide	Solitamente mucose (anche cute genitale e perianale)	Aggressiva

ALLEGATO 3 – CARCINOMA SPINOCELLULARE CUTANEO: FATTORI DI RISCHIO PER RECIDIVA LOCALE O METASTASI

FATTORI DI RISCHIO	BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
CLINICI - ANAMNESTICI		
Sede e dimensioni	Area L < 20 mm* Area M < 10 mm	Area L ≥ 20 mm* Area M ≥ 10 mm Area H
Bordi	Ben definiti	Scarsamente definiti
Tumore primitivo vs recidiva	Tumore primitivo	Recidiva
Immunosoppressione	No	Si
Pregressa radioterapia o processo infiammatorio cronico	No	Si
Tumore a crescita rapida	No	Si
Sintomi neurologici	No	Si
ISTOPATOLOGICI		
Grado di differenziazione	Bene o moderatamente differenziato	Scarsamente differenziato
Sottotipi: acantolitico (adenoideo), adenosquamoso (produzione di mucina), desmoplastico, metaplastico	No	Si
Profondità: spessore o livello di invasione	≤ 6 mm e nessuna invasione oltre il grasso sottocutaneo	> 6 mm o invasione oltre il grasso sottocutaneo
Invasione perineurale, linfatica o vascolare	No	Si

Area L: tronco ed estremità (esclusi mani, piedi, unghie, regione pretibiale, caviglie)

Area M: guance, fronte, cuoio capelluto, collo, area pretibiale

Area H: mani, piedi, genitali, volto (area centrale, palpebre, sopracciglia, orbita, naso, labbra, mento, cute pre/post auricolare, padiglione auricolare)

ALLEGATO 4 - TNM (AJCC 2017) CARCINOMA DELLA CUTE (escluso capo-collo, palpebra e cute ano-genitale)

Tumore primitivo (T)	
Categorie	Criteri
Tx	Tumore primitivo non identificato
T0	Non evidenza di T (primitivo occulto)
Tis	Carcinoma In Situ
T1	Diametro massimo ≤ 2 cm
T2	Diametro massimo > 2 cm ≤ 4 cm
T3	Diametro massimo > 4 cm o erosione minore dell'osso o invasione perineurale o invasione profonda *
T4 a T4 b	Invasione macroscopica dell'osso/cavità midollare Invasione dello scheletro assiale con interessamento foraminale e/o coinvolgimento dei forami vertebrali verso lo spazio epidurale.

* invasione profonda: invasione oltre il grasso sottocutaneo o > 6 mm (misurata dallo strato granulare dell'epidermide normale adiacente alla base del tumore)

invasione perineurale: coinvolgimento clinico o radiologico di nervi principali senza invasione o superamento di forami o della base del cranio

Nel caso di tumori multipli simultanei, si classifica il tumore con la categoria T più elevata e il numero di tumori sincroni viene indicato tra parentesi. Esempio: T2(5)

Linfonodi Regionali (LR)	
Categorie	Criteri
Nx	LR non valutabili
N0	No metastasi linfonodali all'istologico
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo ≤ 3 cm
N2	Metastasi ad un unico linfonodo ipsilaterale > 3 cm ≤ 6 cm oppure a più linfonodi ipsilaterali di diametro ≤ 6 cm
N3	Metastasi linfonodale > 6 cm

Le categorie T e N patologiche corrispondono alle categorie cliniche.

Metastasi a distanza (M)		
	Categorie	Criteri
Stadiazione Clinica (cM)	M0	No metastasi a distanza
	M1	Metastasi a distanza**
Stadiazione patologica (pM)	M1	Metastasi a distanza microscopicamente confermate

** metastasi ai linfonodi controlaterali sono considerati metastasi a distanza

Stadiazione AJCC del carcinoma della cute, 8° edizione

STADIAZIONE PATOLOGICA			
Stadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Ogni N	M0
IV B	Ogni T	Ogni N	M1

TNM (AJCC 2017) CARCINOMA DELLA CUTE DEL CAPO-COLLO

Tumore primitivo (T) ^	
Categorie	Criteri
Tx	Tumore primitivo non identificato
T0	Non evidenza di T (primitivo occulto)
Tis	Carcinoma In Situ
T1	Diametro massimo ≤ 2 cm
T2	Diametro massimo > 2 cm ≤ 4 cm
T3	Diametro massimo > 4 cm o erosione minore dell'osso o invasione perineurale o invasione profonda *
T4 a T4 b	Invasione macroscopica dell'osso/cavità midollare Invasione della base cranica o dello scheletro assiale con interessamento foraminale e/o coinvolgimento dei forami vertebrali verso lo spazio epidurale.

^ le categorie patologiche e cliniche corrispondono

* invasione profonda: invasione oltre il grasso sottocutaneo o > 6 mm (misurata dallo strato granulare dell'epidermide normale adiacente alla base del tumore)

invasione perineurale: coinvolgimento clinico o radiologico di nervi principali senza invasione o superamento di forami o della base del cranio

Linfonodi Regionali (LR)

	Categorie	Criteri
Stadiazione clinica	N0	No metastasi ai linfonodi regionali
	N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale \leq 3 cm senza estensione extranodale
	N2	Metastasi descritta come:
	N2 a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale $>$ 3 cm \leq 6 cm senza estensione extranodale
	N2 b	Metastasi in linfonodi ipsilaterali multipli \leq 6 cm senza estensione extranodale
	N2 c	Metastasi linfonodali bilaterali o controlaterali \leq 6 cm senza estensione extranodale
	N3	Metastasi descritta come
	N3 a	Metastasi in un linfonodo $>$ 6 cm senza estensione extranodale
	N3 b	Metastasi in uno o più linfonodi con estensione clinica extranodale ~
Stadiazione patologica (pN) [^]	Nx	Linfonodi regionali non valutabili
	N0	No metastasi ai linfonodi regionali
	N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale \leq

		3 cm senza estensione extranodale
	N2	Metastasi descritta come:
	N2 a	Metastasi in un singolo linfonodo < 3 cm con estensione extranodale oppure > 3 cm ≤ 6 cm senza estensione extranodale
	N2 b	Metastasi in linfonodi ipsilaterali multipli ≤ 6 cm senza estensione extranodale
	N2 c	Metastasi linfonodali bilaterali o controlaterali ≤ 6 cm senza estensione extranodale
	N3	Metastasi descritta come
	N3 a	Metastasi in un linfonodo > 6 cm senza estensione extranodale
	N3 b	Metastasi in un linfonodo > 3 cm con estensione extranodale o metastasi multiple ipsilaterali oppure metastasi controlaterali o bilaterali con estensione extranodale

~ Estensione clinica extranodale: presenza di coinvolgimento della cute o invasione dei tessuti molli con infiltrazione del muscolo sottostante o delle strutture adiacenti o segni clinici di coinvolgimento nervoso

^ l'esame istologico di una dissezione selettiva del collo deve comprendere almeno 10 linfonodi. L'esame istologico di una dissezione radicale/modificata del collo deve comprendere almeno 15 linfonodi

Metastasi a distanza (M)		
	Categorie	Criteri
Stadiazione Clinica (cM)	M0	No metastasi a distanza
	M1	Metastasi a distanza
Stadiazione patologica (pM)	M1	Metastasi a distanza microscopicamente confermate

Stadiazione AJCC del carcinoma della cute, 8° edizione

STADIAZIONE PATOLOGICA			
Stadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Ogni N	M0
IV B	Ogni T	Ogni N	M1

ALLEGATO 5 - SCHEDULA DI FOLLOW UP

	ESAME CLINICO	ESAMI STRUMENTALI
Primitivo a basso rischio	Annuale: 1°- 5° anno	-
Primitivo ad alto rischio*	Trimestrale: 1°- 2° anno Semestrale: 3°- 5° anno Annuale dal 6° anno per tutta la vita	Ecografia linfonodale ad ogni controllo clinico fino al 2° anno
Malattia locoregionale	Trimestrale: 1°- 5° anno Annuale dal 6° anno per tutta la vita	Ecografia linfonodale ogni 3 mesi. Altri esami su indicazione clinica
Alto rischio per immunosoppressione**	Ogni 6 mesi per tutta la vita	

*profondità > 6 mm oppure ≤ 6 mm con almeno due caratteristiche di alto rischio (diametro > 2 cm, coinvolgimento perineurale, invasione del grasso sottocutaneo, G2 – G3, tumore recidivo, localizzazione labbro/orecchio)

**Pazienti trapiantati o con xeroderma pigmentoso

ALLEGATO 6 – LINFOADENECTOMIE

Latero cervicale modificata

Lo svuotamento latero cervicale I – V livello è indicata in caso di linfadenopatia clinicamente evidente; l'asportazione della parotide viene effettuata se la ghiandola risulta coinvolta. Nel caso di metastasi linfonodali al linfonodo sentinella, la linfadenectomia è selettiva, con asportazione dei linfonodi in base alla sede del primitivo, del linfonodo sentinella e del flusso linfatico evidenziato alla linfoscintigrafia.

Limiti:

- Posteriore: margine anteriore del m. trapezio
- Anteriore: linea mediana del collo
- Superiore: margine inferiore della mandibola
- Inferiore: clavicola

Incisione a Y lungo il corpo del m. sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola; dal 3 medio dell'incisione si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera. Allestimento dei 3 lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del m sternocleidomastoideo, retratto posteriormente, e procede prossimalmente, lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale. La dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso in cui sia indicata la parotidectomia superficiale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

- Prolungamento dell'incisione cutanea in sede antitragica
- Isolamento del tronco del facciale e creazione di un piano di clivaggio tra tessuto parotideo e rami nervosi
- Asportazione del lobo superficiale della parotide

Ascellare

Per l'ascella la linfadenectomia comprende il I, II e III livello linfonodale.

Limiti:

- Superiore: m. succlavio
- Inferiore: n toracico ungo, all'ingresso nel m dentato anteriore
- Posteriore: margine anteriore del m. gran dorsale

- Anteriore: margine laterale del m grande pettorale

Incisione orizzontale della cute dal pilastro ascellare anteriore a quello posteriore. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale secondo i limiti dello svuotamento. Linfadenectomia del I, II e III livello in blocco con il muscolo piccolo pettorale, rispettando i nervi toracico lungo e toraco dorsale.

Inguino-iliaco-otturatoria

Per l'inguine la linfadenectomia prevede l'asportazione dei linfonodi inguinali, iliaci esterni ed otturatori.

Tempo inguinale

Limiti:

- Superiore: fascia del muscolo obliquo esterno
- Inferiore: apice del triangolo di Scarpa
- Mediale margine del m adduttore lungo della coscia
- Laterale: margine del m sartorio

Incisione della cute a losanga, 5 cm sopra la spina iliaca anteriore-superiore fino all'apice del triangolo di Scarpa, a 10 – 12 cm dal ligamento inguinale.

Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale. Isolamento, legatura e sezione della vena grande safena al vertice inferiore del triangolo di Scarpa ed alla giunzione safeno-femorale. Legatura e sezione di tutte le collaterali dei vasi femorali, fino ad isolare l'arteria, e la vena. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi.

Tempo iliaco-otturatorio

Limiti:

- Superiore: biforcazione dell'arteria iliaca comune
- Inferiore: linfonodo di Cloquet
- Mediale: fossa otturatoria

Sezione del legamento inguinale e della parete muscolare a 3 cm dalla spina iliaca anteriore superiore, per un tratto di circa 10 cm, in verticale. Legatura e sezione dei vasi epigastrici e circonflessi interni. Linfadenectomia iliaca esterna (arteria e vena) a partire dall'incrocio dell'uretere, per via extraperitoneale.

ALLEGATO 7 - Tecnica della perfusione d'arto

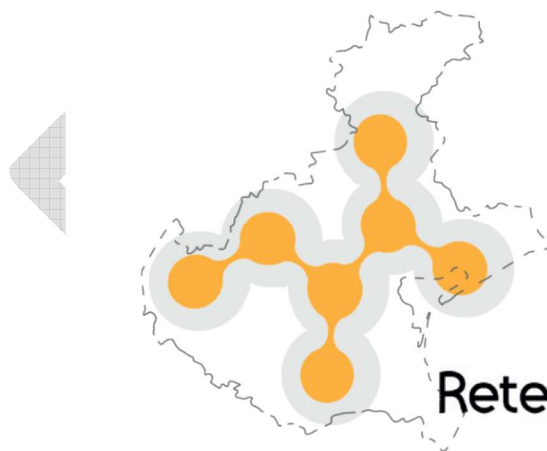
La tecnica della perfusione d'arto è ormai standardizzata. L'asse vascolare dell'arto (vasi iliaci o femorali dell'arto inferiore e vasi ascellari o brachiali per l'arto superiore) viene esposto, isolato (legatura delle collaterali) e cannulato. Un tourniquet, posizionato alla radice dell'arto, ne completa l'isolamento vascolare dal circolo sistemico. L'arto viene perfuso ed ossigenato con sangue eparinizzato, collegando l'arteria e la vena ad una macchina cuore-polmone. Il sangue viene riscaldato finché l'arto non raggiunge la temperatura di 40.5° C. I farmaci (melphalan +/-TNF) iniettati in bolo nel circuito, sono perfusi per 60 minuti. Al termine della perfusione, l'arto viene lavato con una soluzione polisalina allo scopo di rimuovere eventuali residui del farmaco e prodotti di degradazione delle cellule. L'intervento si conclude con la ricostruzione vascolare.

ALLEGATO 8 - Electrochemioterapia

È un trattamento eseguito in regime di Day Hospital o ambulatoriale in sedazione. Consiste nell'applicazione di un campo elettrico nella lesione/i da trattare attraverso una sonda munita di aghi, seguita dalla somministrazione sistemica o direttamente nel nodulo di un farmaco chemioterapico (bleomicina) che passa all'interno della cellula neoplastica attraverso il meccanismo di elettroporazione. È una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile in più sedute.

ALLEGATO 9 - Fattori prognostici del carcinoma squamoso metastatico

- Sede
- Numero di metastasi
- Numero di organi coinvolti
- Intervallo libero di malattia
- Tempo di raddoppiamento
- Performance status



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza