

Cute

Cute, lesioni non neoplastiche

Campionamento di biopsie e informazioni cliniche

Indicazioni per l'esame dermato-istologico (14):

- Quadro clinico non chiaro
- Patologie croniche che comportano una terapia più lunga con molti effetti collaterali
- Monitoraggio della terapia e del decorso
- Questioni medico-legali (perizie)

Informazioni cliniche (13):

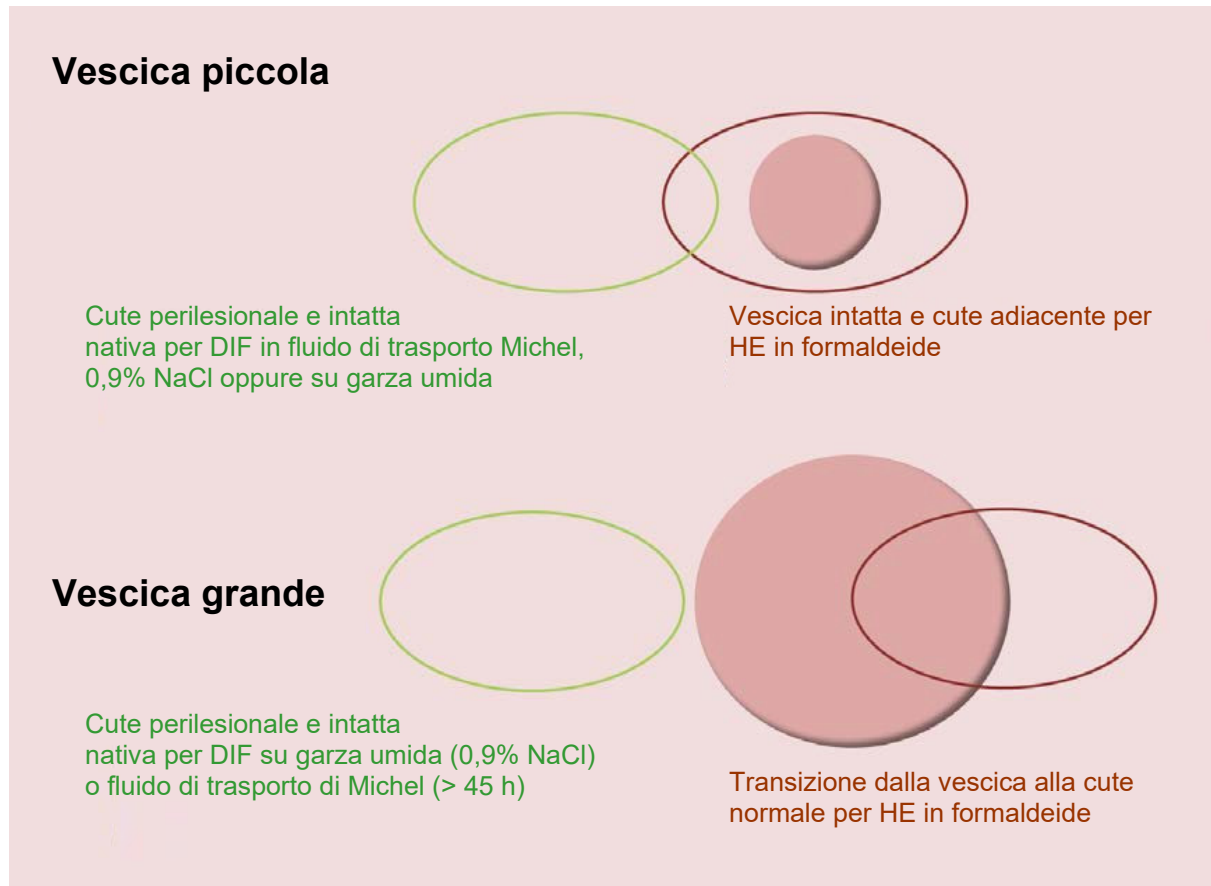
- Età e sesso
- Anamnesi
- Immunosoppressione sì/no
- Gravidanza sì/no
- Precedenti terapie topiche o sistemiche
- Descrizione clinica (efflorescenze e loro distribuzione), durata della malattia cutanea
- Localizzazione della biopsia
- Tecnica di campionamento
- Precedenti prelievi di biopsie/preinterventi in caso di tumori
- Diagnosi differenziale

Prelievi di biopsie:

- Malattie cutanee infiammatorie non chiare in diversi stadi di sviluppo, lesioni polimorfiche o eritrodermie: biopsie multiple.
- Sospetto di pannicolite, vasculite o linfoma: lunghezza sufficiente (almeno 2-3 cm) e profondità del preparato.
- Dermatiti anulari centrifughe, atrofie, ulcere e malattie cutanee vescicolari: Biopsia incisionale ad angolo retto rispetto settore marginale con centro e zona periferica della lesione, compresa la cute sana.
- Lesioni monomorfe con distribuzione disseminata: una biopsia rappresentativa.
- Malattie cutanee bollose: biopsie escissionali di piccole vesciche intatte compreso il bordo adiacente di cute sana (Fig. 1 in alto). In caso di vesciche di grandi dimensioni, biopsia della parte marginale della vescica con transizione alla cute intatta (Fig. 1 in basso). Per l'esame di immunofluorescenza diretta (DIF) seconda biopsia della cute perilesionale (cute dall'aspetto sano che si trova nelle immediate vicinanze di una vescica recente). In caso di sospetta vasculite leucocitoclastica (in caso di sospetto clinico di sindrome emolitico-uremica (HUS)) o lupus eritematoso, seconda biopsia della cute lesionale.

Fig. 1: Prelievo di biopsie per l'esame di immunofluorescenza diretta (DIF) per malattie cutanee vescicali a seconda delle dimensioni della vescica sottoposta a biopsia. Per i tempi di trasporto brevi all'interno dell'ospedale (< 24 ore, max. 48 ore), il materiale può essere trasportato su una garza imbevuta di soluzione fisiologica di salina. Se non è possibile garantire il trasporto immediato, il materiale deve essere inviato con il fluido di trasporto di Michel.

Eccezione: biopsia di una efflorescenza allo stato "fresco" per DIF in caso di vasculite cutanea dei piccoli vasi



Fotografia digitale

La correlazione clinico-patologica è di rilevanza fondamentale nelle diagnosi dermatopatologiche. Le immagini dermoscopiche o macrofotografiche possono supportare la diagnosi in modo significativo (10).

Macroscopia

Lunghezza e diametro del cilindro di punzonatura o della massa dell'ellisse cutanea in tre dimensioni. Alterazioni della superficie cutanea oppure delle superfici sezionate.

Valutazione del tessuto

Fissazione immediata in formaldeide al 4%. Volume della fissazione: 20 volte il volume del tessuto asportato.

Inviare ogni campione in un contenitore separato con l'indicazione del punto di campionamento.

Non dividere le biopsie con punzone non fissate. Evitare di schiacciare gli artefatti con le pinzette o gli aghi sollevando il cilindro di punzonatura. Incidere le biopsie con punzone dimezzate partendo dal centro.

Dividere a metà le escissioni fusiformi delle lesioni cutanee infiammatorie lungo l'asse longitudinale ed inciderle partendo dal centro.

Esami microbiologici: inviare il tessuto non fissato in soluzione salina sterile.

Esami visivi con immunofluorescenza: 1. Fissare la biopsia della vescica in formaldeide. 2. In caso di una distanza di trasporto breve (da < 24h a 48h) e l'immediato ulteriore trattamento in laboratorio, inviare la cute perilesionale in una garza imbevuta di soluzione fisiologica salina, altrimenti in fluido di trasporto di Michel a temperatura ambiente.

Microscopia elettronica: fissazione di piccole quantità di tessuto (1 mm di lunghezza dei bordi) in soluzione di fissazione speciale a base di glutaraldeide.

Esame patologico molecolare: materiale allo stato "fresco" oppure fissato in formaldeide.

Esami supplementari

Colorazioni particolari:

Per la maggior parte delle biopsie cutanee è sufficiente la colorazione HE.

Colorazione PAS o Grocott: indicata per tutte le malattie cutanee infiammatorie, ad esclusione di una micosi cutanea.

Colorazione elastica: vasculopatie, sclerodermia, morfea, granulomi, cicatrici, elastosi solare.

Colorazione Alcian blu-PAS o di Hale: mucinosi, lupus, dermatomiosite, granulomi.

Colorazione di Giemsa: mastocitosi, leishmaniosi

Colorazione di Ziehl-Neelsen / Fite: micobatteri / lebbra Rosso Congo: amiloide

Colorazioni Masson-Fontana e blu di Prussia per la differenziazione della pigmentazione della melanina e dell'emosiderina.

Immunofluorescenza diretta:

Indicazioni: malattia cutanea vescicolare, lupus eritematoso, (vasculite: solo se si sospettano depositi di IgA e solo per lesioni di età inferiore a 24 ore).

Microscopia elettronica:

La microscopia elettronica e la microscopia immunoelettronica sono utilizzate solo per questioni specifiche (malattie cutanee di origine genetica, patologie lisosomiali, fenomeni di sedimentazione, ecc.) e per l'utilizzo negli esami scientifici ed è necessaria la presenza di centri specializzati.

Diagnostica molecolare:

Le indicazioni idonee per la diagnosi degli agenti patogeni basata sulla PCR sono la leishmaniosi, la borreliosi, la micobatteriosi, la sifilide e l'infezione da virus herpes simplex o varicella-zoster (21).

Relazione:

Successivamente all'identificazione della categoria generale delle alterazioni patologiche (malattia cutanea infiammatoria, iperplasia, neoplasia, ecc.), vengono applicati alcuni algoritmi e criteri che portano ad una diagnosi o ad una diagnosi differenziale (1). Di solito, l'istologia è solamente un singolo elemento dei risultati che contribuisce alla diagnosi finale. Alcune dermatiti non possono essere diagnosticate in modo univoco a causa del loro stadio di sviluppo o generalmente in modo istologico (modello istologico non specifico). Se la diagnosi è incerta, specificare la diagnosi differenziale ed esprimere un commento.

Cute, lesioni neoplastiche**Campionamento di biopsie e informazioni cliniche**

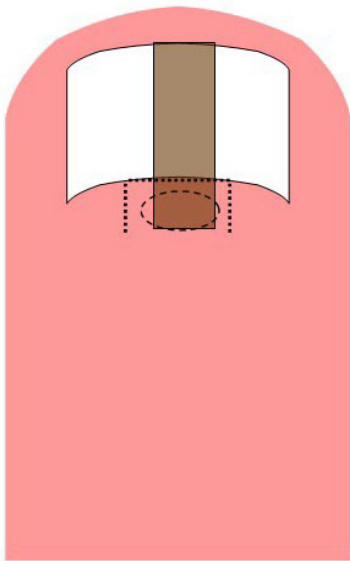
Informazioni cliniche:

- Età e sesso
- Anamnesi
 - Precedenti patologie tumorali
 - Anamnesi familiare relativa alle patologie tumorali o sindromiche
 - Immunosoppressione
 - Gravidanza
- Localizzazione della biopsia
- Tecnica di campionamento
- Precedenti prelievi di biopsie
- Diagnosi differenziale

Prelievi di biopsie:

- I trattamenti laser ablativi o distruttivi oppure l'elettrochirurgia di lesioni pigmentate prive di biopsie di campioni rappresentativi precedenti devono essere rifiutati (nessun materiale di riferimento istologico in caso di recidiva locale. La valutazione della dignità sarà gravemente ostacolata o addirittura impossibile (8)).
- Pigmentazione dell'unghia a forma di striata: liberare il solco ungueale e ripiegarlo all'indietro in modo che la matrice dell'unghia sottostante possa essere sottoposta a biopsia (Fig. 2). Il materiale della biopsia proveniente dal letto ungueale o le unghie estratte non sono adatti.
- Controlli del bordo dell'incisione preferibilmente su tessuti fissati in formalina (22). La chiusura della ferita può anche essere ritardata.
- L'indicazione per gli esami in sezione congelata dei tumori della pelle è quella di essere prudenti, soprattutto per i tumori che notoriamente causano difficoltà diagnostiche anche nei preparati trattati in modo convenzionale.
- Gli esami in sezione congelati delle lesioni melanocitiche devono essere respinti (Linee guida del Royal College of Pathologists (15)).

Fig. 2: la parete ungueale prossimale è incisa lungo la linea tratteggiata e ripiegata all'indietro in modo che la matrice dell'unghia sottostante (ovale) possa essere sottoposta a biopsia.



Macroscopia

- Tipo di prelievo
- Massa del preparato in tre dimensioni.
- Descrizione della superficie e della superficie sezionata.
- (A)simmetria, contorno, colore, diametro, esulcerazione.
- Spessore del tumore e distanza minima dai margini di resezione.

Valutazione del tessuto

Lesioni sospette di melanoma e biopsie di diametro inferiore a 10 mm: esame istologico completo.

Tessuto asportato di carcinomi basocellulari o di carcinomi a cellule squamose >10 mm di diametro: campionamento dalle aree di massimo spessore del tumore, dalle ulcere e dai margini di resezione più vicini al tumore (15).

Resezioni successive di tumori rimossi in individui sani poco evidenti a livello macroscopico: di solito sono sufficienti incisioni rappresentative dal centro del punto di escissione o della cicatrice. Durante la recisione, fare attenzione alle metastasi satellite e verificare se la cicatrice è stata completamente rimossa lateralmente e in profondità. Se è stato interessato un margine di resezione, l'escissione deve essere tagliata in modo che sia possibile una dichiarazione sulla sua completezza (12).

Esistono diverse possibilità per la valutazione istologica dei margini delle sezioni (20, 22).

Tecnica della sezione seriale (tessuto asportato <2 cm):

Sezioni trasversali di circa 2 mm in serie (Fig. 3a). Se sono presenti delle marcature, i due lati del preparato devono essere contrassegnati con colori diversi. Gestione semplice ma controllo dei margini incompleto. Indicata per i preparati di piccole dimensioni e lesioni a basso rischio.

Il tumore si estende vicino alle estremità della parte oppure la lesione non è visibile a livello macroscopico:

Incorporare le estremità della parte separatamente e incidere dall'esterno (16), in alternativa graduarle.

Quando si utilizza la tecnica della sezione seriale, le distanze minime dai margini di resezione laterale e profonda devono essere indicate nel rapporto sui risultati.

In caso di margini delle sezioni di forma ovale e di escissione limitata, le estremità del preparato possono essere graduate per documentare un interessamento delle estremità del preparato.

Tecnica della sezione marginale oppure chirurgia microscopicamente controllata (tessuto asportato >2 cm):

Effettuare sezioni marginali (Fig. 3b) su tutti i lati e in profondità del preparato e incidere dall'esterno. Suddividere i margini laterali in segmenti per consentire informazioni precise sulla localizzazione delle parti tumorali con formazione di margini. Incidendo l'area di resezione dal lato sbagliato, oppure eseguendo numerose sezioni in fasi fino a quando un margine di resezione ondulato non viene completamente reciso, si otterranno margini di resezione falsi positivi. La distanza dai margini di resezione non può essere quantificata con precisione. Grazie all'accuratezza di tutte queste procedure, la distanza di escissione può essere ridotta, costituendo un vantaggio in determinate localizzazioni, ma possono essere necessarie più operazioni post-operatorie per ottenere una situazione R0.

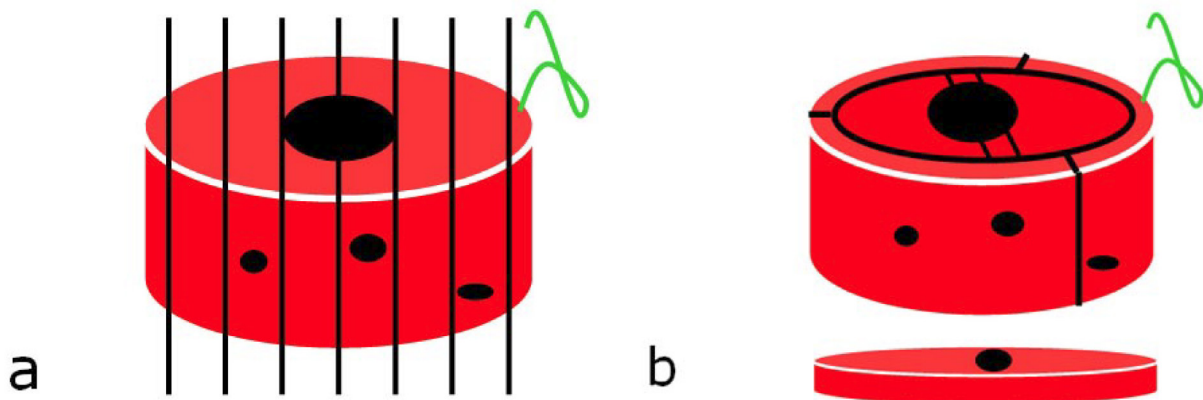


Fig. 3

Ulteriori tecniche di valutazione della chirurgia microscopicamente controllata si trovano nelle linee guida della Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (11).

Quale sia la tecnica di recisione preferibile deve essere decisa caso per caso. È importante preferire quelle tecniche in cui la gestione è stata comprovata nel proprio laboratorio e che rispettino al meglio i requisiti del referente. Per il rilevamento della resezione-R0 locale nei tumori a rischio elevato con crescita infiltrativa in caso di localizzazioni problematiche e per una tecnica chirurgica di conservazione dei tessuti, si dovrebbe dare priorità ad una procedura di visualizzazione completa dei margini delle sezioni (23)(2). Nel caso di escissioni più complesse in aree esteticamente critiche, l'indicazione per l'esame della sezione congelata può essere determinata dal comitato pre-terapeutico per i tumori.

Esami supplementari:Immunoistochimica:

Le colorazioni immunoistochimiche possono supportare la determinazione dell'entità del tumore, la valutazione della dignità e una valutazione più precisa dei margini di resezione dei tumori della pelle (5). Per la diagnosi di alcune entità è essenziale l'esame immunoistochimico (ad es. DD delle lesioni a cellule fusiformi nella pelle cronicamente danneggiata dai raggi UV o per la diagnosi di infiltrazioni cutanee sospette di linfoma). L'esame immunoistochimico di routine della neoplasia cutanea non è indicato quando la diagnosi di HE è chiara. Indicazione limitata per gli esami immunoistochimici supplementari in caso di lesioni melanocitiche non problematiche, escissione successiva, tumori benigni degli annessi e dei tessuti molli.

Diagnostica molecolare:

Nonostante un crescente aumento delle conoscenze sulla patogenesi molecolare dei tumori della pelle e soprattutto del melanoma maligno, l'utilità delle analisi molecolari a fini diagnostici, prognostici o terapeutici è limitata. Per le indicazioni relative agli esami supplementari in caso di melanoma maligno, vedere la "Checklist del melanoma" della presente linea guida.

- **Esame FISH (ibridazione in situ fluorescente):** Per alcuni tumori cutanei mesenchimali sono state rilevate aberrazioni molecolari specifiche (6). Esse possono essere in parte rilevate mediante specifiche sonde FISH, da anticorpi specifici per le mutazioni oppure mediante il sequenziamento. A causa della rarità di tali questioni, di solito le relative indagini sono riservate a centri specializzati. L'esame multicolore FISH per determinare la dignità della neoplasia melanocitica atipica può essere utile in casi specifici, ma è difficile da interpretare e non può sostituire la valutazione dei parametri istomorfologici e immunoistochimici convenzionali. Se il risultato è negativo, l'esame è poco utile.
- **Esame PCR (proteina C reattiva) per la clonalità delle cellule B/T** in caso di sospetto di linfoma. Nelle prime fasi della micosi fungoide (stadio di chiazze e placche), questo esame ha una validità limitata a causa della sensibilità e specificità ridotte, e l'indicazione per l'esame patologico molecolare deve essere presentata con prudenza.
- **Tecniche di sequenziamento:** i metodi di nuova generazione o altri metodi di sequenziamento sono indicati principalmente per l'analisi predittiva dei marcatori nei melanomi di stadio avanzato (vedi sotto nella Checklist del melanoma) o possono essere utilizzati per rilevare traslocazioni specifiche in caso di tumori cutanei mesenchimali isolati invece che per l'analisi FISH.

Relazione

In caso di neoplasie maligne e benigne con rischio di recidiva, descrivere l'estensione della profondità istologica (analogamente al Livello di Clark) in relazione alla stratificazione anatomica, per quanto possibile la localizzazione e l'estensione della contaminazione dei margini di resezione, indicare le distanze in prossimità dei margini di resezione in mm (in caso di valutazione in sezioni seriali).

Carcinoma basocellulare (vedi Checklist)

Carcinoma epiteliale squamocellulare (vedi Checklist)

Melanoma maligno (vedi Checklist)

I tumori melanocitari benigni o maligni non univoci sono diagnosticati come "neoplasia melanocitaria atipica di dubbia dignità". Spiegare l'incertezza della

valutazione della dignità in un commento. Si raccomanda di chiedere un secondo parere a un consulente.

I modelli sinottici pubblicati online delle associazioni specializzate possono essere utilizzati per l'elaborazione della diagnosi, ad esempio gli strumenti per la segnalazione del cancro del College of American Pathologists o del Royal College of Pathologists (Regno Unito):

- <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>

Per il melanoma esiste un modello dell'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR):

- <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>

Checklist: carcinoma epiteliale squamocellulare (tumore primario)

Tipo di tumore istologico (OMS)

Tipo di prelievo

- *Biopsia con ago, biopsia con punzone, biopsia shave, curettage...*
- *PE*
- *Tessuto asportato*
- *Escissione successiva*
- *Ectomia*
- *Altro ...*

Stadio

- *G1, G2, G3*

Spessore del tumore

- *... mm, misurato dallo strato granuloso della cute sana adiacente*

Profondità dell'invasione (testo descrittivo):

- *in situ*
- *Infiltrazione dell'ipoderma*
- *Infiltrazione della cartilagine, dell'osso, del muscolo*

Diametro del tumore

- *... mm*

Invasione dei vasi linfatici/sanguigni

- *Sì / no / poco chiara*

Diffusione perineurale:

- *Sì/no*

Escissione – componente invasiva:

- *Margini di resezione privi di tumore*
 - *Distanza minima del componente invasivo dalla RR laterale a ... mm*
 - *Distanza minima del componente invasivo dalla RR profonda a ... mm*
- *Non presente in individui sani*
 - *Interessamento del margine di resezione laterale tramite la componente invasiva in.....*
 - *Interessamento del margine di resezione profondo tramite la componente invasiva in.....*

Escissione – cheratosi attinica:

- *Margini di resezione privi di displasia*
- *Margini di resezione con displasia: localizzazione*

Classificazione tumorale

Secondo la classificazione TNM dei tumori maligni UICC, 8° edizione 2017

Attenzione: per i carcinomi della pelle, i carcinomi del canale anale e della cute perianale, i carcinomi del pene e della vulva, i carcinomi cutanei della zona della testa e del collo, i carcinomi della bocca (Capitolo sulla cavità orale) e i carcinomi della palpebra, valgono in ogni caso le rispettive classificazioni TNM.

Checklist: Carcinoma basocellulare

(Il vecchio termine sinonimo basalioma non dovrebbe più essere usato)

Sottotipo istologico (OMS)

Invasione perineurale

- Sì/no

Invasione vascolare

- Sì/no

Margini di resezione

- *In caso di biopsie con incisione o biopsie shave nella diagnosi, indicare che si tratta di una biopsia del campione. Non vengono fornite informazioni sull'interessamento dei margini di resezione laterale perché i margini di resezione nelle biopsie di campioni di tumori non completamente rimossi sono spesso falsi negativi (19). In caso di biopsie di campioni di carcinomi epiteliali squamocellulari e melanomi, determinare lo spessore massimo del tumore nella biopsia dell'incisione e indicare se il tumore si estende nel margine di resezione profondo. Si raccomanda di determinare nuovamente lo spessore del tumore in corrispondenza del tessuto asportato, tenendo conto della biopsia del campione.*
- *Margini di resezione privi di tumore*
 - *Distanza minima del componente invasivo dalla RR laterale a ... mm*
 - *Distanza minima del componente invasivo dalla RR profonda a ... mm*
- *Non presente in individui sani*
 - *Interessamento del margine di resezione laterale tramite la componente invasiva in.....*
 - *Interessamento del margine di resezione profondo tramite la componente invasiva in.....*

Classificazione tumorale

Per il carcinoma basocellulare non è stato stabilito un sistema di stadiazione formale. In linea di principio, la classificazione TNM della pelle può essere applicata anche al carcinoma basocellulare, tuttavia, a causa del rischio minimo per le metastasi distanti e regionali, è poco significativa. L'indicazione di una classificazione TNM per il carcinoma basocellulare è quindi facoltativa e può essere integrata su richiesta del referente (23)

Checklist: Melanoma

(Per i dettagli vedi: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/skin/invasive-melanoma>)

Tumore primario

Tipo di tumore istologico (OMS)

Tipo di prelievo

- *Biopsia con ago, biopsia con punzone, biopsia shave, curettage...*
- *PE*
- *Tessuto asportato*
- *Escissione successiva*
- *Ectomia*
- *Altro ...*

Ulcera

- *Sì (diametro in mm) / poco chiara / no*

Livello di Clark

- *I In situ*
- *II Cellule singole nel derma papillare*
- *III Cellule del melanoma riempiono ed espandono il derma papillare*
- *IV Infiltrazione del derma reticolare*
- *V Infiltrazione dell'ipoderma*

Spessore del tumore secondo Breslow

- *... mm (misurato con oculare o digitalmente con apposito strumento), arrotondato al primo decimale*

Mitosi

- *per -mm² (solo componente invasivo)*

Focolai satellite:

- *presenti (>0,05 mm, >100 cellule, nessuna connessione con il tumore primario)*
- *non presenti*

Regressione del tumore

- *>75%*
- *≥50% <75%*
- *Nessuna*

Invasione vascolare o angiotropismo

- *Sì/no*

Diffusione perineurale o neurotropismo

- *Sì/no*

Escissione – componente invasiva

- *Margini di resezione privi di tumore*
 - *Distanza minima del componente invasivo dermale dalla RR laterale a ... mm*
 - *Distanza minima del componente invasivo dalla RR profonda a ... mm*
- *Non presente in individui sani*
 - *Interessamento del margine di resezione laterale tramite la componente invasiva in.....*
 - *Interessamento del margine di resezione profondo tramite la componente invasiva in.....*

Escissione – componente in situ:

- *in individui sani*
 - - *Distanza minima del componente in situ dalla RR laterale a ... mm*
- *Non presente in individui sani*
 - - *Interessamento del margine di resezione laterale tramite la componente in situ in.....*

Distanze di sicurezza attualmente raccomandate*

- *Melanoma in situ:* 0,5 cm
- *Spessore del tumore <2,0 mm* 1,0 cm
- *Spessore del tumore >2,0 mm* 2,0 cm

* *Eccezioni il volto (Lentigo maligna), l'apparato ungueale, le dita, la zona genitale: chirurgia microscopicamente controllata per ridurre al minimo la distanza di sicurezza*

Nevo residuo nell'area marginale del melanoma

- *Sì (sottotipo)*
- *No*

Escissione del nevo

- *Completa*
- *Incompleta*
 - Interessamento del margine di resezione laterale in...*
 - Interessamento del margine di resezione profonda in...*

Cute restante:

Linfonodi

Numero dei linfonodi esaminati (n)

Numero delle metastasi linfonodali(n)

Carico tumorale nei linfonodi sentinella

Eventuali infiltrazioni tumorali sono considerate metastasi indipendentemente dalle loro dimensioni (1 cellula tumorale chiaramente identificata è sufficiente)

- *In caso di metastasi multiple, indicare solo il diametro della metastasi più grande misurata nel punto di sezione, nessuna ricostruzione (in decimi di millimetro)*
- *Localizzazione delle metastasi: Seno vs. parenchima vs. combinato, multifocale*
- *L1 al di fuori della sentinella*

Metastasi satellite o in transit

- *Nessuna metastasi satellite o in transit*
- *x metastasi*
- *Diametro delle metastasi fino a x mm*

Escissione delle metastasi linfonodali, satellite oppure in transit:

- *Escissione in individui sani sì / no (in caso di risposta negativa: Interessamento tumorale dei margini di resezione in...)*

Linfonodi sentinella:

Un esame della sentinella è indicato a partire dallo spessore del tumore secondo Breslow >1 mm o in presenza di fattori di rischio aggiuntivi (decide il comitato per i tumori). Ad oggi non esiste uno standard accettato a livello internazionale per la valutazione ottimale dei linfonodi sentinella. L'esame della sezione congelata non è raccomandato a causa della sua sensibilità notevolmente ridotta e dovrebbe quindi essere respinto (3). Poiché il rilevamento di metastasi nei linfonodi sentinella può essere un'indicazione per una terapia adiuvante con inibitori di checkpoint (almeno per le metastasi con un diametro di 1 mm o superiore), il protocollo di valutazione dovrebbe essere selezionato in modo che vengano rilevate almeno tutte le metastasi con un diametro ≥ 1 mm (9).

Protocollo esaustivo (protocollo di studio della EORTC) (17)

La LK è divisa in due metà attraverso l'ilo, cioè nel suo asse più lungo. Le sezioni con uno spessore di 2 mm di ogni metà vengono incise e incorporate in blocchi

- *1° livello, H&E, 1 melan-A, 2 sezioni non colorate*
- *2° livello (+ 50 μ m) H&E, 1 S-100 o melan-A, 2 sezioni non colorate*
- *3° livello (+ 100 μ m) H&E, 1 melan-A, 2 sezioni non colorate*
- *4° livello (+ 150 μ m) H&E, 1 melan-A, 2 sezioni non colorate*
- *5° livello (+ 200 μ m) H&E, 1 melan-A, 2 sezioni non colorate*
- *6° livello (+ 250 μ m) H&E, 1 melan-A, 2 sezioni non colorate*

In alternativa, il linfonodo può essere diviso nel mezzo e completamente valutato in fasi da 250 μ m (analogamente al cancro al seno). Anche con questo metodo di trattamento, la colorazione immunoistochimica e le sezioni non colorate dovrebbero

essere effettuate a intervalli regolari per visualizzare le micrometastasi che non possono essere rilevate con i metodi foto-ottici convenzionali.

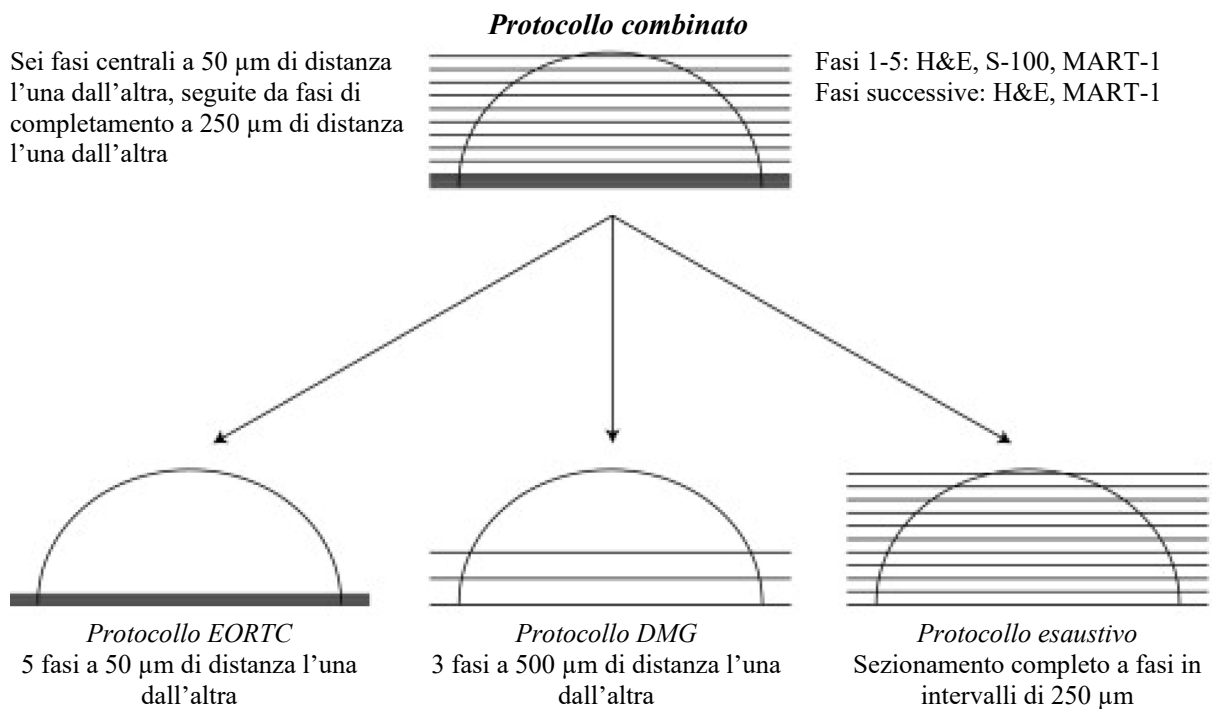


Fig. Eur J Cancer. 2012 Feb;48(3):347-52.

Protocollo abbreviato

Questo protocollo dovrebbe garantire che tutte le metastasi con un diametro ≥ 1 mm vengano visualizzate in modo affidabile: La LK è divisa in due metà attraverso l'ilo, nel suo asse più lungo. Le sezioni con uno spessore di 1 mm di ogni metà vengono incise e incorporate in blocchi. Da ogni blocco:

- **1. Livello: H&E**
- **2. Livello (+ 50 μm) cocktail di farmaci anti-melanoma oppure melan-A oppure HMB45 e S-100 oppure SOX10**
- **3. Livello (+ 100 μm) H&E**

Numero dei linfonodi esaminati (n)

Numero di metastasi

Diametro e localizzazione delle metastasi

- In caso di melanoma, il rilevamento di una singola cellula tumorale univoca è già considerata una metastasi
- In caso di metastasi multiple, indicare il diametro dell'infiltrazione più grande misurata nel punto di sezione, nessuna ricostruzione
- Localizzazione delle metastasi: Seno marginale o parenchima oppure entrambi
- Profondità di penetrazione: misurata dall'interno della capsula linfonodale fino al punto più profondo del rispettivo parenchima

Interessamento del tessuto adiposo perinodale

Escissione di metastasi

Informazioni sulla completezza dell'escissione, per quanto possibile con informazioni sulla distanza minima dal margine di resezione o sull'estensione e la posizione esatta dei margini di resezione interessati.

Classificazione tumorale

Secondo la classificazione TNM dei tumori maligni AJCC e/o UICC, 8° edizione 2017 (gli oncologi/dermatologi, in caso di melanoma, preferiscono la classificazione AJCC)

Le categorie pT della classificazione TNM del melanoma secondo l'UICC e l'AJCC 8° edizione 2017 sono identiche. Lo spessore del tumore secondo Breslow è indicato esclusivamente con una cifra arrotondata al primo decimale. Le categorie nodali sono definite più precisamente nel manuale dell'AJCC, ma corrispondono alle categorie dell'UICC.

Esami supplementari in presenza di melanoma maligno

Immunoistochimica:

Per la diagnosi primaria del melanoma maligno non sono necessari esami immunoistochimici nei casi morfologicamente definiti. I marcatori melanocitici, p16 e Ki67 possono supportare la valutazione della dignità delle lesioni non chiare. Nei melanomi >0,75 mm la colorazione D2-40 può contribuire alla diagnosi della linfangiomatosi melanomatosa.

Per la diagnosi di metastasi con tumore primario sconosciuto o metastasi di melanoma amelanotico devono essere colorati diversi marcatori (ad esempio S100 o SOX10 e cocktail di farmaci anti-melanoma o melan-A e/o HMB-45).

I tumori melanocitici nella pelle cronicamente danneggiata dai raggi UV devono essere colorati con S100 o SOX10 se si sospetta un melanoma desmoplastico.

Attualmente non esiste un biomarcatore efficace per la previsione della risposta dei melanomi in stadio avanzato a una terapia con inibitori di checkpoint (4). Il marcatore più usato comunemente è l'immunoistochimica PD-L1.

Poiché l'espressione PD-L1 nella maggior parte dei casi non ha alcun effetto sulla decisione della terapia, la colorazione PD-L1 non è obbligatoria.

Idealmente, dovrebbero essere valutate almeno 100 cellule tumorali vitali. La diagnosi dovrebbe includere le seguenti informazioni: indicazioni sull'anticorpo (clone) utilizzato e sulla piattaforma dello strumento utilizzato per la colorazione.

L'espressione PD-L1 viene valutata in base al punteggio MEL(7) (18).

Questo punteggio è stato sviluppato e validato clinicamente esclusivamente per il melanoma.

Esame patologico molecolare:

A partire dallo stadio IIIB (metastasi linfonodali clinicamente rilevate) devono essere testati per le mutazioni (BRAF, NRAS per il BRAF wild-type, c-kit per il melanoma acrale e mucosale). Sono disponibili inibitori specifici a livello terapeutico per il rilevamento di mutazioni BRAF, NRAS e c-kit.

Ulteriori analisi, ad esempio delle traslocazioni di tumori spitzoidi o dei pazienti sottoposti a terapia, possono essere effettuate presso centri specializzati. L'indicazione per gli esami molecolari supplementari di solito viene presentata previo incontro con il paziente con corrispondente comitato interdisciplinare per i tumori oppure, su richiesta dell'oncologo curante, in caso di tumori in stadio avanzato.

Riferimenti

1. Ackerman AB CN, Sanchez J, Guo Y Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. Baltimore Philadelphia London Paris Bangkok Buenos Aires Hong Kong Munich Sydney Tokyo Wroclaw: Williams & Wilkins; 1997.
2. Ad Hoc Task F, Connolly SM, Baker DR, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67:531-550.
3. Bryan J, Nieweg OE. New boundaries for lymphatic mapping-report of the Fifth International Sentinel Node Conference. *Melanoma research*. 2007;17:261-263.
4. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment-A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1474.
5. Compton LA, Murphy GF, Lian CG. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology*. 2015;2:15-42.
6. Costigan DC, Doyle LA. Advances in the clinicopathological and molecular classification of cutaneous mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2016;68:776-795.
7. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:4102-4109.
8. Dummer R, Kempf W, Burg G. Pseudo-melanoma after laser therapy. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998;197:71-73.
9. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *European journal of cancer*. 2017;86:101-105.
10. Kutzner H, Kempf W, Scharer L, et al. [Optimizing dermatopathologic diagnosis with digital photography and internet: The significance of clinicopathologic correlation.]. *Hautarzt*. 2007;58:760-768.
11. Loser C, Rompel R, Breuninger H, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2010;8:920-925.
12. Martin HM, Birkin AJ, Theaker JM. Malignant melanoma re-excision specimens--how many blocks? *Histopathology*. 1998;32:362-367.
13. Metze D. [From skin biopsy to diagnosis.]. *Hautarzt*. 2007;58:735-745.
14. Paredes B. Die Hautbiopsie und die Dermatopathologie für den Kliniker. *Schweiz Med Forum*. 2003;240-251.
15. Pathologists RCo. Standards and datasets for reporting cancers. In: Pathologists RCo, ed. Royal College of Pathologists, <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>, accessed on December 1st, 2007: Royal College of Pathologists

16. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;23:288-294.
17. Riber-Hansen R, Hastrup N, Clemmensen O, et al. Treatment influencing down-staging in EORTC Melanoma Group sentinel node histological protocol compared with complete step-sectioning: a national multicentre study. *European journal of cancer*. 2012;48:347-352.
18. Schildhaus HU. [Predictive value of PD-L1 diagnostics]. *Pathologe*. 2018;39:498-519.
19. Schnebelen AM, Gardner JM, Shalin SC. Margin Status in Shave Biopsies of Nonmelanoma Skin Cancers: Is It Worth Reporting? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140:678-681.
20. Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129:1536-1543.
21. Volkenandt M DK, Sander CA *Molekularbiologische Techniken in: Histopathologie der Haut* p. 63-71. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer; 2003.
22. Weyers W. [Micrographically controlled surgery: Goals and Reality.]. *Hautarzt*. 2007;58:746-752.
23. Work G, Invited R, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78:540-559.

Autori:

K. Glatz, Pathologie, Universitätsspital Basel, in collaborazione con il Arbeitsgruppe Dermatohistopathologie del SGPath und della SGDV

Gennaio 2019