

# **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Dei Tumori della Cute Non-Melanoma (NMSC): Carcinoma Basocellulare (BCC) Carcinoma Spinocellulare (SCC) Carcinoma a Cellule di Merkel (MCC)**

**Edizione 2021**



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del GOM.

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Dermatologi	UOC Dermatologia
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Dermatologi	UOC Dermatologia
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia UOC
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

## CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC)

### PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia accertata
- Follow-up post chirurgia

### PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE

#### MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermoscopia sono il riscontro di: neofomazione/i clinicamente sospetta/e in forma di macula, placca, papula o nodulo con superficie liscia, squamosa o ulcerata, talvolta con caratteristica vascolarizzazione arboriforme, con colorito che può variare dal bianco madreperlaceo al rosa o bruno nelle varianti pigmentate;

Oppure la presenza di fattori di rischio:

Storia personale o familiare di tumori cutanei, genodermatosi (sindrome di *Gorlin*, *Xeroderma Pigmentosum*), nevi multipli, fototipo chiaro, pregresse ustioni solari (dose di UV ricevuta soprattutto in età infantile e giovanile), photoaging, traumi locali, esposizione a radiazioni ionizzanti, immunodepressione, presenza di ulcere distrofiche croniche, amartomi o cicatrici.

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione:</b>
Moderata	Nella popolazione che si espone al sole l'utilizzo di filtri solari può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione in quanto i raggi UV costituiscono il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi cutanei.	POSITIVA DEBOLE

## STADIAZIONE

La tab. 1 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma basocellulare localmente avanzato/metastatico.

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Biopsia escissionale	Appropriata
Ecografia dei tessuti sottocutanei	Raccomandata su giudizio del curante
Ecografia delle stazioni linfonodali	Raccomandata su giudizio del curante
Ecografia addome	Raccomandata su giudizio del curante
TAC Total-body con e senza mdc	Raccomandata su giudizio del curante
PET-TAC total-body con FDG	Raccomandata su giudizio del curante

## DIAGNOSI E FOLLOW-UP DERMATOSCOPICO

La diagnosi di carcinoma basocellulare non può essere correttamente effettuata senza l'impiego della dermoscopia, in quanto l'esame dermoscopico consente di incrementare l'accuratezza diagnostica per quanto riguarda la sensibilità ed il valore predittivo negativo limitando quindi la possibilità che un tumore cutaneo non venga diagnosticato.

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 (www.aiom.it)*

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione:
Alta	In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermoscopia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola visita clinica per la corretta diagnosi di carcinoma basocellulare	POSITIVA FORTE

Il follow-up clinico-dermoscopico va eseguito almeno ogni 12 mesi. In generale, le lesioni che dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle solo lievemente atipiche, piane e non rilevate, senza storia di variazioni morfologiche e che non presentano criteri melanoma-specifici oppure le lesioni sottoposte a trattamento topico. Il follow-up non dovrebbe mai essere eseguito per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, data l'impossibilità di escludere con certezza una diagnosi di melanoma nodulare. In questi casi, infatti, è sempre consigliata l'asportazione chirurgica.

Il ruolo della microscopia confocale nella diagnosi di basalioma trova riscontri in alcuni lavori scientifici ma vi è la necessità di aspettare dati statisticamente più significativi su casistiche più ampie per inserirla nel PDTA.

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione:</b>
Moderata	In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della microscopia confocale dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola dermoscopia	POSITIVA DEBOLE

### **SCelta DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO PRIMARIO**

La scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, risultato estetico) e del tumore (localizzazione, dimensioni, caratteristiche anatomopatologiche) che ne definiscono l'aggressività:

- BCC ad alto rischio (micronodulare, infiltrativo, morfeiforme, morfeiforme con invasione neurale, basosquamoso);

- BCC a basso rischio (nodulare, nodulocistico, adenoide, cheratosico, con differenziazione annessiale, superficiale o multicentrico, pleomorfo, a cellule chiare, a cellule con anello a castone).

L'obiettivo è l'eradicazione della neoplasia ottenendo la più bassa percentuale di recidiva tramite la metodologia terapeutica più accettabile per il paziente e conveniente in termini di costo-efficacia.

In base ai caratteri delle varianti sono state formulate diverse classificazioni (Tab.1)

Tab. 1: Classificazione delle varianti di carcinoma basocellulare							
Sloan 1977	Sexton 1990	Ripley 1998	Weedon 2002	Rosai 2004	WHO 2006	Patterson 2006	Elder" 2015
Nodulare	Nodulare	Nodulare*	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulo-cistico
Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale
Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo^	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo
Nodulare con margin infiltranti	Micronodulare		Micronodulare	Micronodulare	Micronodulare		Micronodulare
			Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepitelioma di Pinkus
			Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso (metatipico)
			Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico
			Pigmentato	Pigmentato		Pigmentato	
			Infundibulo- cistico	Infundibulo- cistico	Differenziazione annessiale		
			Adenoide	Adenoide		Adenoide	Adenoide
			Cistico	Cistico			
	Sclerosante		Sclerosante	Sclerosante		Sclerosante	Morfeiforme
			Metatipico	A cellule chiare			
						Basosebaceo	Basosebaceo
	Misto	Misto	Misto				Misto

\* inclusa la variante micronodulare; ^ inclusa la variante sclerosante; “Lever,2015Il tipo di crescita e l’architettura sono di particolare importanza nel definire il rischio di invasione locale con conseguente possibile recidiva identificando due gruppi di CB a bassa e ad alta malignità (Tab 2).

Tab. 2: rischio di recidiva delle differenti varianti del carcinoma basocellulare\*

Da Mackiewicz-Wysocka M. et al. (2) modificata

<b>Tipo (variante) istologico</b>	<b>Rischio di recidiva (aggressività)</b>
Nodulare	Basso rischio
Nodulocistica	Basso rischio
Adenoide	Basso rischio
Cheratosico	Basso rischio
Con differenziazione annessiale	Basso rischio
Superficiale (multicentrico)	Basso rischio
Pleomorfo	Basso rischio
A cellule chiare	Basso rischio
A cellule ad anello con castone	Basso rischio
Micronodulare	Alto rischio
Infiltrativo	Alto rischio
Morfeiforme	Alto rischio
Morfeiforme con invasione neurale	Alto rischio
Basosquamoso (metatipico)	Alto rischio

### **DEFINIZIONE DI CARCINOMA BASOCELLULARE AD ALTO RISCHIO**

In base alla presenza di specifici fattori clinici ed anatomo-patologici, si possono individuare diversi gruppi prognostici a maggiore o minor rischio di recidiva:

- Dimensione del tumore
- Sede del tumore (zone ad alto rischio: naso, aree peri-orifziali del viso; rischio intermedio: fronte, guance, mento, cuoio capelluto e collo; zone a basso rischio: arti e tronco)
- Definizione dei margini
- Istologica
- Recidiva dopo trattamenti
- Immunosoppressione

### **BIOPSIA CUTANEA ESCISSORIALE**

La terapia elettiva del carcinoma basocellulare è costituita dall'escissione chirurgica radicale con un margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con carcinoma basocellulare operabile una escissione con margini maggiori o uguali a 3 mm dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto a margini minori di 3 mm.	POSITIVA FORTE

Alcuni carcinomi basocellulari possono essere caratterizzati da un pattern di crescita irregolare contraddistinto da proiezioni digitiformi che possono risultare difficilmente visibili all'esame clinico e dermoscopico. Per tale ragione l'escissione chirurgica del carcinoma basocellulare non morfeiforme di dimensioni uguali o inferiori a 2 cm, dovrebbe mantenere un margine di resezione chirurgica di 4 mm. Laddove invece le tecniche ricostruttive sono più complesse (sedi difficili), la resezione dovrebbe avvenire con un margine libero di almeno 3 mm.

In sedi particolari (ad esempio volto, orecchio e dita), in casi dubbi o per lesioni di grandi dimensioni, trova indicazione una biopsia incisionale o punch, a livello della lesione ed al margine della stessa, per una conferma diagnostica preliminare ad un'exeresi con conseguente danno funzionale ed estetico. Si raccomanda di evitare la cosiddetta biopsia "shave".

L'obiettivo è l'eradicazione della neoplasia ottenendo la più bassa percentuale di recidiva tramite la metodologia terapeutica più accettabile per il paziente e conveniente in termini di costo-efficacia.

Tabella 3

	A basso rischio di recidiva	Ad alto rischio di recidiva
<b>Localizzazione e diametro</b>	Area L < 20 mm Area M < 10 mm Area H < 6 mm	Area L > 20 mm Area M > 10 mm Area H > 6 mm
<b>Margini</b>	Ben definiti	Mal definiti
<b>Immunosoppressione</b>	(-)	(+)
<b>Pregressa RT</b>	(-)	(+)
<b>Istotipo</b>	Non aggressivo nodulare, Superficiale: cheratinizzante, infundibolocistico, fibroepitelioma di Pinkus	Aggressivo: morfeiforme, metatipico, sclerodermico, misto
<b>Interessamento perineurale</b>	(-)	(+)

AREA L: tronco ed arti escluse le regioni pre-tibiali, mani, piedi, unghie e caviglie

AREA M: guance, fronte, mento, cuoio capelluto e collo

AREA H (ZONA A MAGGIORE RISCHIO DI RECIDIVA E METASTATIZZAZIONE): parte centrale del volto, palpebre, sopracciglia, area periorbitale, naso, labbra parte cutanea e vermilio, mento, mandibola, solco e cute peri e postauricolare, regione temporale e orecchio. Genitali, mani e piedi.

### **ESCISSIONE A MARGINI MACROSCOPICAMENTE INDENNI:**

Intervento di prima scelta per lesioni a basso rischio, prevede la valutazione istologica post-operatoria dei margini lesionali che devono risultare indenni.

Lesioni di diametro <2 cm se asportate con margine di 4mm di cute perilesionale: guarigione del 95% a 5 anni, 3 mm di cute sana possono essere considerati accettabili con un tasso di recidiva paragonabile.

Un'estensione a 6 mm di cute sana dai margini lesionali viene raccomandata per l'allargamento in caso di localizzazione al tronco ed alle estremità o per l'exeresi primaria di lesioni ad alto rischio (giustificato anche un margine libero anche di 10 mm). Per i basaliomi ad alto rischio i tassi di recidiva sono maggiori: ove possibile è preferibile utilizzare la tecnica di Mohs.

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto bassa	In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, la radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla re-escissione	NEGATIVA DEBOLE

### **CHIRURGIA DI MOHS E CCPDMA (“complete circumferential peripheral and deep-margin assessment”):**

sono entrambe indicate per lesioni ad alto rischio di recidiva o in sedi anatomiche difficili, soprattutto volto.

I due approcci non sono interscambiabili, la tecnica di Mohs è da preferire in termini di guarigione e tasso di recidiva (cura a 5 anni del 98-99% dei basaliomi primari e del 95% delle recidive).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La chirurgia di Mohs può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto all'escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva.	POSITIVA DEBOLE

### **APPROCCIO RICOSTRUTTIVO:**

Dipende da vari fattori quali localizzazione, dimensioni, profondità della lesione, disponibilità di tessuto perilesionale, preferenze del paziente e del chirurgo; i più indicati sono:

- Chiusura per prima intenzione
- Innesti dermo-epidermici
- Lembi locali
- Guarigione per seconda intenzione
- Lembi microchirurgici

### **TERAPIE ALTERNATIVE ALLA CHIRURGIA**

Tra gli approcci chirurgici e terapeutici quelli che possono essere utilizzati nel trattamento del carcinoma basocellulare primitivo sono:

- Courettage e diatermocoagulazione: nei BCC a basso rischio (ma sconsigliato nelle lesioni del cuoio capelluto e nelle lesioni che si estendono fino all'ipoderma).
- Crioterapia e laser CO2: nei CBC a basso rischio (ma valutare la possibilità di esiti discromico/cicatrizziali).
- Terapia Topica: utilizzata nei casi in cui l'approccio chirurgico non sia possibile o per preferenza del paziente. Si consiglia l'esecuzione di biopsie incisionali o punch pre-trattamento. Trattamenti possibili:

5-FLUOROURACILE (5FU) topico: al 5% è utilizzato per la cura dei carcinomi basocellulari a basso rischio, soprattutto quelli superficiali e consente un buon risultato estetico. Evitare esposizione UV durante il trattamento. Vantaggio: buon risultato estetico e cicatrizziale.

IMIQUIMOD: formulazione in crema al 5%, prevede un'applicazione giornaliera per 6 settimane in BCC a basso rischio dove un'eventuale recidiva non sia accompagnata da importante morbilità locale ed in pazienti che non possono o non vogliono essere sottoposti ad intervento chirurgico.

**TERAPIA FOTODINAMICA (PDT):** prevede l'applicazione di porfirine fotosensibilizzanti da applicare sulle lesioni e successiva irradiazione mediante luce visibile (2 sessioni a distanza di una settimana- ripetibili dopo 3 mesi); si usa per lesioni a basso rischio, superficiali ed esita solitamente in ottimi risultati estetici.

- **Terapia intralesionale:** usata raramente, unicamente in lesioni ad alto rischio in pazienti non candidabili alla chirurgia e prevede l'utilizzo di 5FU, bleomicina, interferone. Mancano dati clinici sull'efficacia a lungo termine.
- **Elettrochemioterapia:** metodica che favorisce la penetrazione di farmaci antitumorali nelle cellule neoplastiche dopo l'applicazione di impulsi elettrici, utilizzabile per neoplasie primitive cutanee non resecabili o di metastasi cutanee e sottocutanee non suscettibili di asportazione chirurgica.

## **COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per basalioma cutaneo dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla Rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

## **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: dermatologo, chirurgo generale, chirurgo plastico, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli eventuali approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le

successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

## **RADIOTERAPIA**

Può rappresentare una valida alternativa all'approccio chirurgico quando questo non sia applicabile (paziente molto anziano, tecnicamente difficile, comorbidità, sedi complicate, rifiuto da parte del paziente): consigliato un esame bioptico di prima di iniziare; o come secondo approccio in caso di recidiva post exeresi.

In maniera adiuvante è da consigliare in caso di malattia aggressiva, invasione perineurale e/o nervosa, estensione cartilaginea/ossea, residuo microscopico di malattia non rioperabile.

E' sconsigliata nei soggetti < 50 anni e controindicata nei pazienti affetti da genodermatosi o connettiviti.

Non è stata ben definita la dose totale da erogare, in ogni caso è consigliabile una dose totale equivalente di 60 Gy. Tra le sequele precoci e tardive più frequenti sono da annoverare dermatiti, discromie, necrosi cutanee, la cui entità dipende dalla dimensione del tumore, dal frazionamento della dose e dalla dose totale erogata.

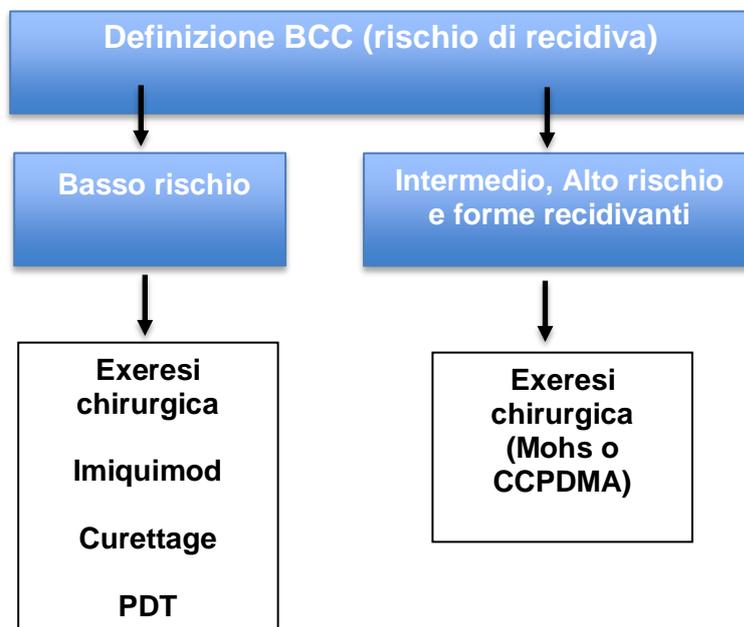
*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Moderata	Nei pazienti con carcinoma basocellulare primitivo e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia	POSITIVA FORTE

## **ALGORITMO DI TERAPIA PER CARCINOMA BASOCELLULARE**

L'asportazione chirurgica è il gold standard. In base a diversi fattori prognostici (età pz, comorbidità, dimensione tumore, sede, definizione dei margini, tipo istologico, recidiva post-trattamento, immunosoppressione), una lesione può essere classificata ad *alto*, *intermedio*, *basso* rischio.

- Basso: exeresi chirurgica / imiquimod / curettage/ PDT.
- Intermedio, Alto e forme recidivanti: Exeresi chirurgica (eventualmente tecnica Mohs).



## TRATTAMENTO DEL CARCINOMA BASOCELLULARE LOCALMENTE AVANZATO E METASTATICO

Si intende il tipo di malattia metastatica o non suscettibile di un approccio chirurgico o radioterapico (per motivi legati al tumore o al paziente), la cui definizione deve essere posta nel contesto di un gruppo multidisciplinare.

I farmaci che hanno mostrato attività contro il BCC sono ascrivibili alla chemioterapia (cisplatino oppure associazioni comprendenti etoposide, 5FU, bleomicina, ciclofosfamide, adriamicina) oppure, più recentemente, a farmaci targeted diretti contro il pathway Hedgehog (*Vismodegib e Sonidegib*) con tasso di risposta del 67% nella malattia localmente avanzata e del 38% nella malattia metastatica con un tempo mediano alla migliore risposta di 2.6-2.8 mesi

Questo tipo di terapia viene somministrata per lunghi periodi e quindi ha una maggiore probabilità di effetti collaterali (disgeusia/ageusia, crampi muscolari, alopecia, perdita di peso, fatigue, diarrea, nausea) anche di lunga durata. Una specifica attenzione deve essere data alla teratogenicità del farmaco. La sospensione temporanea del farmaco, fino ad un periodo massimo di 4 settimane, come da indicazioni AIFA, può permettere una riduzione degli effetti collaterali e garantire una più lunga permanenza del paziente in terapia.

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto bassa	In pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, un trattamento con un inibitore del pathway di Hedgehog dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione. Nota: sia il vismodegib che il sonidegib sono stati registrati per il trattamento delle forme localmente avanzate che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapico, solo il Vismodegib ha ricevuto l'indicazione anche per il trattamento delle forme con metastasi a distanza.	POSITIVA FORTE

## ESAMI STRUMENTALI

Il panel, dopo attenta disamina della letteratura, osserva come manchino completamente studi di confronto in questa tipologia di pazienti tra una stadiazione radiologica ed una valutazione puramente clinica.

Nei pazienti localmente avanzati sono compresi pazienti con interessamento non più superficiale di malattia, tanto da richiedere una valutazione radiologica per determinarne l'estensione precisa. Inoltre, l'identificazione di malattia localmente avanzata e/o metastatica può essere prodromica all'utilizzo di una terapia medica, il cui profilo di beneficio clinico deve essere soppesato anche in virtù della eventuale presenza di una ulteriore patologia neoplastica sincrona, che può essere identificata in fase di stadiazione.

In caso di malattia localmente avanzata con interessamento non solo superficiale di malattia o in caso di malattia metastatica, risulta necessaria una stadiazione radiologica onde permettere una valutazione corretta della efficacia dei trattamenti medici attivati.

Tutto ciò considerato, il panel ritiene che una stadiazione iniziale con imaging radiologico a giudizio del curante sia raccomandata in questo setting di pazienti.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Opinione espressa dal panel	Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico può essere presa in considerazione una stadiazione strumentale	POSITIVA DEBOLE

## **FOLLOW UP**

Seppur in assenza di dati chiari in letteratura, il panel ritiene che sia raccomandato anche un follow up strumentale con metodiche radiologiche analoghe a quelle già effettuate in fase di stadiazione e con una tempistica che sarà determinata a giudizio del clinico.

Un paziente con diagnosi precedente di basalioma ha un rischio di circa il 15% di sviluppare un altro carcinoma basocellulare in un anno e del 35% a 5 anni, tale rischio aumenta per pazienti con più di un carcinoma asportato.

Al fine di verificare l'efficacia di tale terapia nel corso del tempo, individuare l'eventuale comparsa di nuove lesioni che possano essere trattate precocemente ed identificare eventuali seconde neoplasie metacrone che possano condizionare la prognosi.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2020 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Opinione espressa dal panel	Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico può essere presa in considerazione un follow up strumentale	POSITIVA DEBOLE

## **CARCINOMA SPINOCELLULARE (SCC)**

### **EPIDEMIOLOGIA, ANATOMIA PATOLOGICA**

Il carcinoma spinocellulare della cute (SCC) è il tumore cutaneo più frequente dopo il carcinoma basocellulare (BCC) e rappresenta circa il 20% di tutte le neoplasie della cute.

Origina dai cheratinociti dell'epidermide e/o dagli annessi cutanei *de novo* o da lesioni precancerose (Cheratosi attinica, Malattia di Bowen, Cheratoacantoma) e successivamente può estendersi al derma e/o sottocute.

Il SCC può essere intraepiteliale (in situ) o invasivo (infiltrante) con possibilità di sviluppare metastasi (linfonodali e viscerali) nel 2-5% dei casi, che si associano ad una prognosi infausta e a una sopravvivenza mediana inferiore a 2 anni. Pertanto, un'accurata diagnosi e un trattamento precoce e radicale sono fattori essenziali per una corretta gestione del paziente con SCC.

Il SCC comprende differenti varianti istologiche il cui comportamento biologico può variare considerevolmente, da forme indolenti a forme aggressive. (Tabella 1)

Tab. 1

Varianti	Sede	Caratteri istologici	IHK	Lesioni associate	Prognosi
<b>Cheratoacantoma</b>	Testa collo; aree esposte	Ben differenziato, cratere centrale con cheratina; base netta; confinato al derma	NA	CA	Eccellente
<b>Linfoepiteliale</b>	Testa collo; aree esposte	Cellule linfoidi frammiste a cellule neoplastiche	Positiva: CK, p63 Negativa: CK20, EBV	Non riportata	Prevalentemente buona
<b>Verrucoide</b>	Genitocrurale, piedi	Ben differenziato, papille acantosisiche, cheratina tra le papille	NA	Lichen scleroso, VIN, PeIN, AIN	Eccellente (pura), varianti ibride correlata componente meno differenziata
<b>Pseudoghiandolare (acantolitica, adenoide, pseudovascolare)</b>	Testa collo; aree esposte	Pseudovascolare, pseudoghiandolare, spazi secondari all'acantolisi	Positiva:CK, p63, p40 Negativa: CEA, CD31, CD34, Fli-1, mucicarminio.	CA	Intermedia/variabile
<b>Adenosquamosa e mucoepidermoide</b>	Testa collo; aree esposte	Focolai di vera differenziazione ghiandolare	Positiva: CEA; mucicarminio	CA	Da intermedia ad aggressiva
<b>Desmoplastica (sclerosante)</b>	Testa collo; aree esposte	Reazione fibrotica (reattiva); frequente invasione perineurale frequente	Positiva: CK, p63, p40	CA	Da intermedia ad aggressiva (recidive)

<b>A cellule fusate (sarcomatoide)</b>	Testa collo; aree esposte	Cellule fusate pleomorfe; mitosi atipiche; assenza di cheratinizzazione	Positiva: CK, p63, p40 Negativa: S100, SOX10, desmina	CA	Solitamente buona se superficiali, aggressiva profonda e genitale
<b>Mixoide</b>	Testa collo; aree esposte	Stroma mucinoso prominente	Positiva: ferro colloidale (stroma)	CA	Solitamente buona se superficiali, aggressiva se profonda e genitale
<b>Carcinosarcoma</b>	Testa collo; aree esposte	Tumore bifasico; epite-liale / Mesenchimale (condro, osteo); componente eterologa	Positiva: CK, p63, p40 (Epiteliale) Variabile +/-stroma	CA	Intermedia, aggressivo; diagnosi tardiva
<b>Malattia di Bowen invasiva</b>	Testa collo; aree esposte	Aggregati basaloidi; cheratinizzazione centrale o comedonecrosi	Positiva: CK, p63, p40	Malattia di Bowen (CS in situ con aspetti basaloidi/bowenoidi)	Da intermedia ad aggressiva
<b>Basaloide</b>	Solitamente su mucose (anche cute genitale e perianale)	Nidi di cellule basaloidi; comedonecrosi; invasione vascolare prominente	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio Negativa: BERep4, ck20	CS in situ basaloide/ verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Aggressiva
<b>Carcinoma verrucoso</b>	Solitamente mucose (Anche cute genitale e perianale)	Superficie papillare e base frastagliata; coilocitosi a tutto spessore	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio	CS in situ basaloide/ verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Intermedia

---

**Fattori determinati dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nel carcinoma cutaneo squamoso ad alto rischio di recidiva <sup>a</sup>**

---

## **FATTORI DI RISCHIO CLINICI**

- Grandezza e localizzazione della lesione
  - ≥20 mm in area *L* (Basso rischio di recidiva: tronco, arti).
  - ≥10 mm in area *M* (Medio rischio di recidiva: guance, fronte, collo, cuoio capelluto).
  - ≥6 mm in area *H* (Alto rischio di recidiva: zone centrali del volto, palpebre, sopracciglia, area periorbitaria, naso, labbra, mento, regione mandibolare, regione pre-post auricolare, tempie, genitali, mani e piedi).
- Margini scarsamente definiti
- Tumore recidivante
- Paziente immunodepresso
- Tumore insorto in sede di trattamento radioterapico o su processo infiammatorio cronico
- Tumore a rapida crescita
- Sintomi neurologici: dolore, parestesie, paralisi

## **FATTORI DI RISCHIO ISTOLOGICI**

- Moderatamente o scarsamente differenziato
- Sottotipo Adenoideo (Acantolitico), Adenosquamoso (con produzione di mucina) o Desmoplastico
- Livello di Clark IV o V
- Spessore modificato di Breslow ≥4 mm
- Coinvolgimento perineurale
- Coinvolgimento vascolare

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia accertata
- Follow-up post chirurgia

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE**

### **MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)**

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermoscopia sono il riscontro di una lesione clinicamente sospetta ipercheratosica a superficie irregolare o ulcerata o eventualmente in forma di

nodulo o placca irregolare, generalmente localizzata alle regione cutanee fotoesposte: volto, orecchie, cuoio capelluto, labbra, arti e tronco. I fattori di rischio associati sono genetici (fototipi I e II, genodermatosi), esposizione ai raggi UV, storia di processi infiammatori cronici (ferite croniche, ulcere, cicatrici, ustioni), immunodepressione, infezione da HPV, età avanzata, trattamento radioterapico.

## DIAGNOSI DERMOSCOPICA

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Opinione espressa dal panel	In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermoscopia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola visita clinica per la corretta diagnosi differenziale	POSITIVA FORTE

L'esame clinico dell'intera superficie cutanea ed un'accurata storia medica sono di fondamentale importanza per un corretto approccio diagnostico al paziente con lesione sospetta di SCC. Il monitoraggio completo e meticoloso della pelle è obbligatorio visto che i pazienti con SCC hanno un rischio maggiore di sviluppare altre lesioni precancerose o neoplasie concomitanti.

La dermoscopia ha significativamente migliorato l'accuratezza diagnostica della SCC, e porta a una migliore valutazione dei diversi tipi clinici e delle fasi di progressione da Cheratosi attinica (CA) a SCC,

La diagnosi dermoscopica del carcinoma squamocellulare è più complessa rispetto a quella del carcinoma basocellulare a causa della grande eterogeneità di presentazione clinica possibile.

Da un punto di vista morfologico, le varianti non pigmentate posso avere un pattern vascolare polimorfo (con vasi lineari irregolari, a forcina o puntiformi); la variante non pigmentata può avere caratteristiche simili alla Lentigo Maligna di Hutchinson (strutture anular-granular grigiastre perifollicolari); le varietà ipercheratosiche può presentare materiale cheratinico biancastro; nelle forme ulcerate, un'eventuale crosta siero-ematica può nascondere i caratteri dermoscopici che generalmente permettono la diagnosi.

Oltre alla sua rilevanza ai fini diagnostici, la dermoscopia può essere utile nella gestione del trattamento della SCC, nella valutazione preoperatoria, nel monitoraggio dei risultati terapeutici e nel follow-up post-trattamento ed infine ad un ottimale campionamento per un accurato e completo esame istologico.

Solo in caso di neoformazioni cutanee prive di caratteristiche dermoscopiche di melanoma o altri tumori cutanei, ma clinicamente fortemente sospette, è possibile effettuare una valutazione diagnostica con tecnica di microscopia a riflettanza confocale

## STADIAZIONE

La tabella riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Biopsia escissionale	Appropriata
Ecografia delle stazioni linfonodali	Raccomandata su giudizio del curante
Ecografia addome	Raccomandata su giudizio del curante
TAC Total-body con e senza mdc	Raccomandazione positiva forte
PET-TAC total-body con FDG	Raccomandata su giudizio del curante
RMN cerebrale con mdc	Raccomandata su giudizio del curante, in presenza di interessamento peri-neurale

## TERAPIA CHIRURGICA

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione:
Opinione espressa dal panel	In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio l'escissione chirurgica con margini >4 mm dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto ad un'escissione con margini < 4mm	POSITIVA FORTE
Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione:
Opinione espressa dal panel	In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio l'escissione chirurgica con margini >6 mm dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto ad un'escissione con margini < 6mm	POSITIVA FORTE

Il trattamento di prima linea del carcinoma squamocellulare cutaneo è l'escissione chirurgica completa con controllo istopatologico dei margini di resezione, con percentuali molto elevate di

efficacia e tassi di guarigione del 95%, in quanto permette di confermare istologicamente il tipo di tumore e valutare i margini di resezione.

La chirurgia è raramente controindicata, anche in pazienti anziani, ed è preferibile ad altre opzioni terapeutiche distruttive o topiche poiché il fallimento di queste tecniche di solito comporta il ricorso alla chirurgia.

I margini di asportazione chirurgica liberi da malattia devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività ed in base ai parametri clinico-patologici.

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine  $>4$  mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo, nei carcinomi squamocellulari cutanei operabili a basso rischio con diametro inferiore ai 2 cm.

Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano un margine minimo standardizzato di 5mm per carcinomi a basso rischio (cioè tumori con spessore verticale  $< 6$ mm e nessun fattore di rischio).

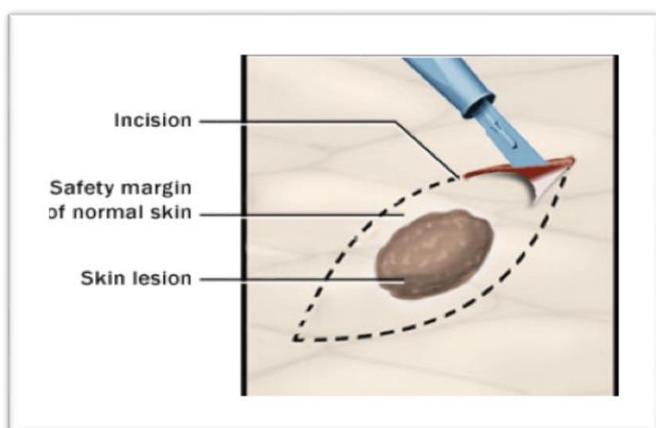
Invece per i carcinomi squamocellulari cutanei operabili ad alto rischio con diametro  $> 2$  cm, è raccomandabile un'escissione chirurgica con margini  $>6$  mm.

Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano per tumori con spessore  $<6$ mm ma con caratteristiche ad alto rischio (istologicamente indifferenziati, invasione perineurale, tumori ricorrenti) e per tumori con spessore istologico verticale  $>6$  mm, un margine libero di 10 mm.

L'effettuazione di asportazioni con margini liberi superiori potrebbe determinare una maggiore incidenza di complicanze relative al trattamento (cicatrici, dolore, sanguinamento).

Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio può essere presa in considerazione la chirurgia di Mohs rispetto all'escissione semplice.

### Tecnica delle biopsia escissionale



L'orientamento della losanga deve essere 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.

## **TECNICHE ALTERNATIVE ALLA CHIRURGIA**

Ci possono essere tuttavia delle condizioni in cui altre tecniche alternative alla chirurgia possono essere considerate.

Nei pazienti in cui il SCC insorge su cheratosi attiniche multiple o su aree con tumori multipli in situ, si possono utilizzare eventuali differenti modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA, MAL) oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3,75%; diclofenac gel 3%, ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g), che vengono impiegati per "sterilizzare" il campo di cancerizzazione; tali procedure terapeutiche non danno comunque la possibilità di effettuare l'analisi istologica dei margini e sono gravate da un tasso più alto di recidiva rispetto alla terapia chirurgica tradizionale. Al momento non esistono studio che confrontino l'efficacia terapeutica di tali opzioni alternative rispetto alla chirurgia tradizionale in carcinomi invasivi, che rimane pertanto il gold standard.

## **COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico carcinoma squamocellulare dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla Rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

## **BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA E LINFADENECTOMIA PROFILATTICA**

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto Bassa	La biopsia del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio rispetto al solo follow-up.	POSITIVA DEBOLE

Per quanto riguarda la sopravvivenza totale (OS) non risultano differenze riportate tra la popolazione sottoposta a solo follow up e i pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella.

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Opinione espressa dal panel	La linfadenectomia profilattica non dovrebbe essere presa in considerazione nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow up	NEGATIVA FORTE

Risulta infatti poco consigliabile anche per gli effetti collaterali che può causare, come il linfedema, l'infezione del sito chirurgico e le parestesie regionali.

La linfadenectomia è quindi da eseguire in caso di finalità terapeutica e non profilattica, in caso di metastasi linfonodali evidenziabili con metodiche strumentali o con la biopsia del linfonodo sentinella.

### **LINFADENECTOMIA RADICALE**

In caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC) e confermate da prelievo citologico (anche se la sede del primitivo è ignota), la linfectomia radicale è indicata in tutti i casi. L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica.

A livello cervicale, in caso di metastasi clinicamente evidenti è indicata l'asportazione dei linfonodi di I-V livello con asportazione della parotide solo se clinicamente coinvolta. Nel caso di metastasi ai linfonodi cervicali dopo biopsia del linfonodo sentinella, la linfadenectomia deve essere selettiva, con l'asportazione dei livelli linfonodali in base alla sede del primitivo, alla sede del linfonodo sentinella e tenendo in considerazione il drenaggio linfatico evidenziato alla linfo-scintigrafia.

Limiti:

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

Incisione ad Y lungo il corpo dello sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola. Dal terzo medio di essa, si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera; allestimento dei tre lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del muscolo sternocleidomastoideo, represso posteriormente, e procede prossimalmente lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale, che decorre sulla superficie profonda del capo superiore del muscolo sternocleidomastoideo; la dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso di melanoma in cui sia indicata la parotidectomia superficiale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

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

### **Linfonodale ascellare**

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

Limiti:

- Superiore: muscolo succlavio
- Inferiore: nervo toracico lungo, all'ingresso del dentato anteriore
- Posteriore: margine anteriore del muscolo grande dorsale
- Anteriore: margine laterale del muscolo 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-otturatorio**

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

### **Tempo inguinale**

Limiti:

- Superiore: fascia del muscolo obliquo esterno
- Inferiore: apice del triangolo di Scarpa

- Mediale: margine del muscolo adduttore lungo della coscia
- Laterale: margine del muscolo 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 legamento 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, la vena. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi.

### Tempo iliaco

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. Linfadenectomia otturatoria.

Le linfadenectomie per melanoma devono essere sottoposte a controllo di qualità attraverso la verifica puntuale e periodica del numero di linfonodi asportati. Il numero minimo di linfonodi dopo linfadenectomia radicale per melanoma raccomandato per sede è riportato di seguito.

Linfadenectomia Ascellare	Linfadenectomia Cervicale		Linfadenectomia Inguino-iliaco-otturatoria
	≤3 livelli	>4 livelli	
12	7	14	13

Se nel corso dei controlli post-operatori immediati o di follow-up avviene il riscontro di un sospetto o iniziale linfedema degli arti è indicata una visita fisiatrica per definire una eventuale presa in carico riabilitativa.

La presa in carico riabilitativa in presenza di linfedema include una prima fase di diagnosi clinica ed eventualmente strumentale per definirne lo stadio ed escludere l'eventuale presenza di altre complicanze. La fase terapeutica riabilitativa si avvale della conoscenza di norme igienico comportamentali e posturali e di un trattamento riabilitativo specifico che consiste in cicli di 10 sedute di linfo-drenaggio manuale, a cadenza quotidiana, sempre abbinato a bendaggio.

A questo si associa sempre la prescrizione di un tutore elastocompressivo di almeno II classe, da indossare tutto il giorno.

I cicli di terapia riabilitativa potranno essere ripetuti ciclicamente ove necessario

## **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza nel trattamento chirurgico del carcinoma spinocellulare), radiologo, dermatologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli eventuali approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

## **STADIAZIONE E FOLLOW UP**

La prognosi dei pazienti con SCC è generalmente buona, con una percentuale di guarigione a cinque anni superiore al 90%.

Il 4,6% dei casi può sviluppare una recidiva, le metastasi linfonodali sono state riscontrate nel 3.7% mentre il 2,1% dei pazienti sono deceduti per progressione di malattia.

Nella maggior parte dei pazienti, il rischio di metastasi è basso, inferiore al 5% dopo 5 anni di follow-up. Circa l'85% delle metastasi coinvolge i linfonodi loco-regionali, mentre le metastasi a distanza si localizzano più frequentemente nei polmoni, fegato, cervello, cute e ossa.

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto Bassa	Alla prima diagnosi di carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio dovrebbe essere presa in considerazione una STADIAZIONE strumentale come opzione di prima intenzione per la ricerca di localizzazioni extracutanee di malattia	POSITIVA FORTE
Molto Bassa	Alla prima diagnosi di carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, l'esecuzione di indagini strumentali di FOLLOW UP dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione	POSITIVA FORTE

Non ci sono raccomandazioni definitive sull'impiego di procedure di stadiazione mediante una diagnostica per immagini dopo l'asportazione di un carcinoma spinocellulare confermato istologicamente.

In base alle linee guida EDF/EADO/EORTC, nei casi di SCC ad alto rischio (diametro > 2 cm, tumori infiltranti in profondità, aggressività istologica, coinvolgimento perineurale, tumori ricorrenti e localizzazione sul labbro o sull'orecchio) deve essere effettuata una ecografia linfonodale ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per ulteriori 3 anni e successivamente ogni anno.

In caso di sospetto clinico o radiologico, dovrebbe essere presa in considerazione una conferma istologica mediante ago aspirato o biopsia linfonodale escissionale.

Le linee guida del NCCN suggeriscono di effettuare indagini strumentali aggiuntive (TC, RMN) per tumori che si presentino con interessamento profondo osseo o dei tessuti molli, o invasione perineurale. (Tabella 2)

Inoltre, ad eccezione del suggerito impiego della RMN in presenza di interessamento peri-neurale, non vi sono indicazioni su quale specifica tipologia di indagine strumentale debba essere impiegata.

**Tab n. 2 (Linee Guida EDF/EADO/EORTC)**

<p><b>CSc alto rischio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diametro &gt; 2 cm</li> <li>- tumori infiltranti in profondità</li> <li>- aggressività istologica</li> <li>- coinvolgimento perineurale</li> <li>- tumori ricorrenti</li> <li>- localizzazione labbro/orecchio</li> </ul>	<p><b>Ecografia linfonodale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogni 3 mesi per 2 anni</li> <li>- ogni 6 mesi per 3 anni</li> <li>- ogni anno</li> </ul>
<p><b>CSc alto rischio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- interessamento osseo</li> <li>- interessamento tessuti molli</li> <li>- invasione perineurale</li> </ul>	<p><b>Esame TC</b></p> <p><b>RMN</b></p>

## **RADIOTERAPIA E TERAPIA MEDICA**

Il carcinoma squamocellulare della cute operato rappresenta una categoria molto eterogenea di malattia. Al suo interno, la definizione di “alto rischio” viene offerta per individuare un gruppo di pazienti con un rischio maggiore di ricaduta loco-regionale o a distanza. Tale gruppo, nei pazienti con malattia della cute del distretto testa-collo, viene definito per la presenza di linfonodi intraparotidei o per la presenza di linfonodi cervicali legati ad un primitivo cutaneo in cui vengano riscontrati 2 o più linfonodi metastatici, dimensioni >3 cm o estensione extracapsulare di malattia.

L’alto rischio viene altresì determinato sul tumore primario, quando abbia dimensioni maggiori di 5 cm (T3) o caratteristiche di invasione dei tessuti vicini tali da determinare uno stadio T4.

Per questa tipologia di pazienti viene suggerito un trattamento radiante postoperatorio.

Il carcinoma squamoso della cute viene sottoposto nella massima parte a chirurgia, ma esistono condizioni, per lo più legate a ennesime recidive di malattia, in cui non vi sono opportunità chirurgiche per la impossibilità di ottenere la radicalità desiderata. In tali situazioni, il ricorso a terapia radiante può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione e può permettere un controllo di malattia

## **Radioterapia**

La radioterapia post operatoria dovrebbe essere presa in considerazione nelle seguenti condizioni: invasione perineurale, margini di escissione interessati da malattia in paziente non rioperabile ed in associazione alla chirurgia in pazienti con coinvolgimento linfonodale parotideo.

La dose raccomandata è di 45-55 Gy in frazioni di 2,0-2,5 Gy giornalieri.

Un trattamento radioterapico adiuvante dovrebbe essere valutabile in tutti i pazienti con patologia del capo, collo, tronco ed arti che sono stati sottoposti a dissezione linfonodale, soprattutto in caso di interessamento linfonodale multiplo o coinvolgimento extracapsulare.

In pazienti con singolo interessamento linfonodale ed in assenza di coinvolgimento extracapsulare, il follow up clinico-strumentale è una valida alternativa alla RT.

Lesioni satelliti o metastasi in-transit presenti intorno al sito primitivo dovrebbero essere rimosse chirurgicamente se il numero, dimensioni e localizzazione ne permettono una completa eradicazione.

La radioterapia da sola o in associazione con la chemioterapia potrebbero essere usate come opzione terapeutica quando l'opzione chirurgica non è possibile; inoltre può essere particolarmente utile come terapia palliativa in casi selezionati per trattare dolore cronico, per limitare il sanguinamento e l'estensione del tumore a siti adiacenti ad aree critiche come la cavità orbitaria o orale.

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto Bassa	La chemioterapia concomitante alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute non resecabile	POSITIVA DEBOLE

Trattandosi di malattie spesso recidivate, con stadi avanzati e pertanto ad alto rischio di ripresa locoregionale o disseminazione a distanza, è legittima la domanda se un trattamento radiosensibilizzante possa essere di beneficio. Il vantaggio presunto viene spesso mutuato dai risultati ottenuti nei carcinomi squamosi del distretto testa-collo ad origine mucosa, dove la chemioterapia con platino o il trattamento con anticorpo antiEGFR ha dimostrato in studi randomizzati un miglioramento complessivo della prognosi (sia come controllo di malattia, sia come overall survival) rispetto alla sola RT.

### **Chemioterapia**

SCC in stadio IV può essere trattato in maniera efficace, con tassi di remissione fino all'80% nelle combinazioni e fino al 60% in monoterapia, mediante l'utilizzo di derivati del platino, 5-

Fluorouracile, bleomicina, metotrexate, adriamicina, taxani, gemcitabina, o ifosfamide da sola o in associazione, sebbene non esistano trattamenti standardizzati

*Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2019 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Molto Bassa	La chemioterapia a base di Platino può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase di recidiva e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa	POSITIVA DEBOLE

In un recente studio retrospettivo (*Jarkowski et al.*) su 25 pazienti con malattia recidivata e/o metastatica il trattamento chemioterapico prevalente è stato con cisplatino o taxano, ma anche con terapia target antiEGFR.

Le maggiori risposte si sono verificate nel trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia e nei pazienti con malattia localmente avanzata rispetto alla malattia metastatica. Il trattamento a base di platino ed il basso carico di malattia hanno dimostrato essere fattori prognostici di sopravvivenza. Inoltre, i pazienti che ottenevano una risposta alla terapia sistemica erano quelli che avevano una prognosi di gran lunga migliore.

Per il basso numero dei pazienti, il carattere retrospettivo, l'eterogeneità delle serie, complessivamente la qualità dell'evidenza ottenuta è molto bassa. Ciò nonostante, il panel ritiene che il trattamento sistemico chemioterapico possa essere preso in considerazione come strategia terapeutica nei pazienti con malattia non suscettibile di altri approcci, accanto alla migliore terapia di supporto.

Uno studio con Cetuximab (antiEGFR) ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico (*Maubec E et al, JCO 2011*).

### **Immunoterapia**

In Italia, a maggio 2020 è stato approvato un farmaco immunoterapico, il cemiplimab (anti-PD-1), primo e unico trattamento immunoterapico approvato in Europa e dalla FDA per il trattamento specifico del cSCC metastatico o localmente avanzato non candidabile a intervento chirurgico o

radioterapia curativa. Cemiplimab è un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega all'inibitore del checkpoint immunitario PD-1. Gli studi hanno dimostrato un tasso di controllo della malattia del 70%, risposte durevoli e un profilo di sicurezza elevato, che in meno del 7% ha portato alla sospensione del trattamento.

## TABELLA TNM

**TNM classification for SCC based on American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition - 2018 (excluding CS of head and neck area, vulva and penis)**

### Category T

<b>Tx</b> Primary tumour cannot be identified
<b>T0</b> No evidence of primary tumour
<b>Tis</b> Carcinoma in situ
<b>T1</b> Tumour 2 cm or less in greatest dimension
<b>T2</b> Tumour >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
<b>T3</b> Tumour >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion
<b>T4a</b> Tumour with gross cortical bone/marrow invasion*
<b>T4b</b> Tumour with axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space

### Category N §

<b>Nx</b> Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b> No regional lymph node metastasis
<b>N1</b> Metastasis in a single ipsilateral regional lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
<b>N2</b> Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension or in multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm in greatest dimension
<b>N3</b> Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

### Category M

<b>M0</b> No distant metastasis
<b>M1</b> Distant metastasis#

\*Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumour); perineural invasion for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression. In the case of multiple simultaneous tumours, the tumour with

the highest T category is classified and the number of separate tumours is indicated in parentheses, e.g, T2 (3)

§The pT and pN pathologic categories correspond to the T and N clinical categories

Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. Classification based only on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for sentinel node, e.g., (p)N1(sn)

#Contralateral nodes in non-melanoma non head and neck cancer are distant metastases

## **CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL (MCC)**

### **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia accertata
- Follow-up post chirurgia

### **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE**

#### **MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)**

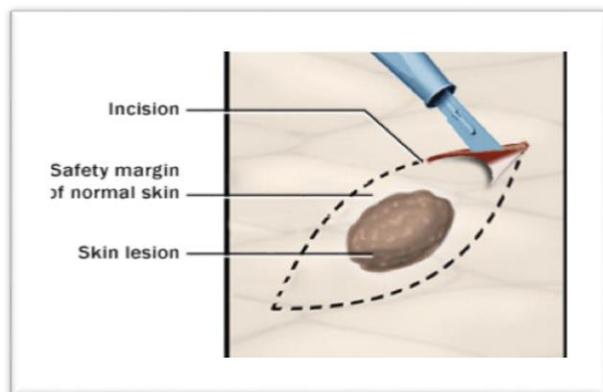
Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermoscopia sono il riscontro di una lesione cutanea clinicamente sospetta ed evidenziata con i criteri dell'AEIOU (*asymptomatic/lack of tenderness, expanding rapidly, immune suppression, older than age 50, and UV-exposed site on a person with fair skin*) oppure la presenza di fattori di rischio (storia personale di immunosoppressione, età superiore ai 50 anni, pelle chiara, sesso maschile, esposizione alle radiazioni ultraviolette, pregressa infezione da poliovirus delle cellule di Merkel - MCPyV).

#### **DIAGNOSI DERMOSCOPICA**

In generale, per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, data l'impossibilità di escludere con certezza una diagnosi di carcinoma a cellule di Merkel è sempre consigliata l'asportazione chirurgica. Questi tumori di solito appaiono come lesioni solide, indolori o noduli in una zona esposta al sole (circa il 48% delle volte sulla testa e sul collo, ma spesso sulle palpebre). Essi sono tipicamente di colore rosso, blu, viola o color pelle e di dimensioni variabili (più comunemente inferiori a 20 mm

di diametro). La diagnosi precoce e l'asportazione tempestiva sono particolarmente importanti. Solo in caso di neoformazioni cutanee prive di caratteristiche dermoscopiche di melanoma o altri tumori cutanei, ma clinicamente fortemente sospette, è possibile effettuare una valutazione diagnostica con tecnica di microscopia a riflettanza confocale.

## BIOPSIA



La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

### **Tecnica della biopsia escissionale di lesione nodulare con atipie.**

L'orientamento della losanga deve essere 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.

In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch.

## STADIAZIONE AJCC DEL CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL 2018

La nuova classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) del carcinoma a cellule di Merkel, attiva dal 2018, si basa su tre parametri istoprognostici fondamentali:

- Estensione (taglia) del tumore (**T**);
- Diffusione ai linfonodi locoregionali (**N**);
- Presenza di metastasi a distanza (**M**).

I numeri e le lettere che seguono T, N ed M descrivono in modo più dettagliato ognuno di questi parametri, per cui più alto è il numero che segue la lettera, maggiore sarà l'estensione della malattia.

La combinazione dei tre parametri T, N ed M determina lo stadio di malattia del paziente affetto da carcinoma a cellule di Merkel (vedi tabella 1)

Tx indica un tumore primario non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore

primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di carcinoma a cellule di Merkel primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un MCC localizzato solo all'epidermide, lo strato più superficiale della cute.

I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal carcinoma a cellule di Merkel primitivo. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal tumore primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali. La nuova classificazione è allegata alla fine del presente PDTA.

La tab. 1 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma a cellule di Merkel localizzato e localmente avanzato.

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Ecografia dei tessuti sottocutanei con agoaspirato/FNAB	appropriata
Ecografia delle stazioni linfonodali	appropriata
Biopsia del linfonodo sentinella	appropriata
Ecografia addome	appropriata
TAC Total-body con e senza mdc	Appropriata
PET-TAC total-body con FDG	Appropriata
68Ga-DOTA Peptidi	Appropriata in casi selezionati
RMN cerebrale con mdc	Appropriata in casi selezionati

La tab. 2 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma a cellule di Merkel metastatico

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Ecografia dei tessuti sottocutanei con agoaspirato/FNAB	Appropriata in casi selezionati
Ecografia delle stazioni linfonodali	appropriata
Ecografia addome	appropriata
TAC Total-body con e senza mdc	Appropriata
PET-TAC total-body con FDG	Appropriata
68Ga-DOTA Peptidi	Appropriata in casi selezionati
RMN cerebrale con mdc	Appropriata in casi selezionati

## **COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI**

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per carcinoma a cellule di Merkel dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla Rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA ACCERTATA RADICALIZZAZIONE**

L'intervento di radicalizzazione prevede l'asportazione di cute e sottocute fino al piano fasciale che deve essere preservato se non infiltrato, indipendentemente dallo spessore del tumore primitivo.

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari (ad esempio volto, orecchio e dita) dove un'exeresi allargata comporterebbe esiti invalidanti da un punto di vista estetico e/o funzionale.

## **BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA**

- **Indicazione:** la biopsia del linfonodo sentinella è altamente raccomandata nei pazienti con carcinoma a cellule di Merkel indipendentemente dallo spessore della neoplasia, allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia.
- **Esame istologico:** per la valutazione isto-patologica del linfonodo sentinella si rimanda alle Raccomandazioni IMI-SIAPEC ([www.siapec.it](http://www.siapec.it)).

La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita contestualmente all'intervento di radicalizzazione. Prevede l'esecuzione di una linfo-scintigrafia pre-operatoria preferenzialmente associata all'iniezione di un colorante vitale pre-operatorio. L'incisione chirurgica deve essere sempre orientata prevedendo la possibilità di dovere eseguire successivamente lo svuotamento linfonodale. Il reperimento del linfonodo sentinella è reso possibile dall'uso intra-operatorio di una sonda per radioisotopi e dalla visualizzazione del colorante vitale. Devono essere asportati tutti i linfonodi colorati e/o con una radio-emittenza superiore al 10% rispetto a quella misurata ex-vivo sul linfonodo più radio-emittente tra quelli asportati. L'uso del colorante vitale, che può comportare un effetto "tatuaggio" e raramente reazioni allergiche è sconsigliato quando il tumore primitivo si presenta in sedi con particolare valore estetico e nelle donne in gravidanza.

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
BASSA	Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici, la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere effettuata	Positiva forte

## **VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)**

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza nel trattamento chirurgico del carcinoma a cellule di Merkel), radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Opzionale la presenza di un dermatologo. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli eventuali approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente prima della riunione, le successive decisioni, e costituirà il database di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

## **TRATTAMENTO ADIUVANTE**

Nel carcinoma a cellule di Merkel il trattamento chemioterapico adiuvante non è indicato in quanto, come dimostrato da uno studio monocentrico retrospettivo di 251 pazienti, all'analisi multivariata l'uso della chemioterapia in adiuvante è associato ad una ridotta sopravvivenza (nel gruppo N+ i 23

pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia adiuvante hanno avuto una sopravvivenza inferiore rispetto ai 53 non trattati).

La radioterapia adiuvante, invece, potrebbe portare benefici in termini di controllo locale di malattia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione in associazione a RT adiuvante	Positiva forte

*In caso di pazienti radicalmente operati, con interessamento linfonodale, va valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico controllato.*

*Raccomandazioni linee guida AIOM 2020 (www.aiom.it)*

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con MCC localmente avanzato non sottoposto a chirurgia radicale, la RT può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide	Positiva debole
BASSA	Nei pazienti con MCC operato con pN+ o LS+, la RT adiuvante sulle sedi linfonodali dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
BASSA	Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale, la RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo dovrebbe essere presa in considerazione eccetto che negli stadi I o con T<2cm N0 rispetto al follow up	Positiva forte

## VALUTAZIONE CITO/ISTOLOGICA E MOLECOLARE

In caso di sospetto linfonodo metastatico è indicato il prelievo citologico sotto guida ecografica. Anche in caso di sospetta recidiva di pregresso carcinoma a cellule di Merkel o di sospetta metastasi

a distanza, a scopo diagnostico può essere sufficiente una agobiopsia percutanea eco-guidata o TAC-guidata.

In presenza di malattia metastatica devono essere eseguite le indagini molecolari necessarie per la diagnosi di malattia, laddove la stessa non sia stata ancora determinata.

## **LINFADENECTOMIA RADICALE**

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC) confermate da prelievo citologico anche se la sede del tumore primitivo è ignota. L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica.

A livello cervicale, in caso di metastasi clinicamente evidenti è indicata l'asportazione dei linfonodi di I-V livello modulabile a seconda della sede anatomica del linfonodo clinicamente coinvolto e con parotidectomia preneurale se clinicamente coinvolta. Nel caso di metastasi ai linfonodi cervicali dopo biopsia del linfonodo sentinella, la linfadenectomia deve essere selettiva, con l'asportazione dei livelli linfonodali in base alla sede del tumore primitivo, alla sede del linfonodo sentinella e tenendo in considerazione il drenaggio linfatico evidenziato alla linfo-scintigrafia.

Limiti:

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

Incisione ad Y lungo il corpo dello sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola. Dal terzo medio di essa, si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera; allestimento dei tre lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del muscolo sternocleidomastoideo, retratto posteriormente, e procede prossimalmente lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale, che decorre sulla superficie profonda del capo superiore del muscolo sternocleidomastoideo; la dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso di carcinoma a cellule di Merkel in cui sia indicata la parotidectomia preneurale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

- Prolungamento dell'incisione cutanea in regione antitragica

- Isolamento del tronco del facciale e creazione del piano di clivaggio tra tessuto parotideo e rami nervosi
- Asportazione del lobo superficiale della parotide

### **Linfonodale ascellare**

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

Limiti:

- Superiore: muscolo succlavio
- Inferiore: muscolo dentato anteriore
- Posteriore: margine anteriore del muscolo grande dorsale
- Anteriore: margine mediale del muscolo piccolo pettorale

Incisione obliqua ad S italica della cute dal pilastro ascellare anteriore a quello posteriore. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale, secondo i limiti della linfadenectomia. Linfadenectomia del I, II, e III livello in blocco con il muscolo piccolo pettorale, rispettando i nervi toracico lungo e toraco-dorsale, il fascio vascolo-nervoso ascellare e sottoscapolare.

### **Inguino-iliaco-otturatorio**

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

### **Tempo inguinale**

Limiti:

- Superiore: 5 cm al disopra del legamento inguinale
- Inferiore: apice del triangolo di Scarpa
- Mediale: margine laterale del muscolo adduttore lungo della coscia
- Laterale: margine mediale del muscolo sartorio

Incisione della cute a losanga centrante l'adenopatia clinicamente palpabile sopra partendo da un piano all'altezza della spina iliaca anteriore-superiore fino all'apice del triangolo di Scarpa. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale ed esposizione dell'emergenza dei vasi femorali alla lacuna vasorum. Isolamento, legatura e sezione della vena grande safena al vertice inferiore del triangolo di Scarpa ed alla crosse safeno-femorale. Legatura e sezione di tutte le collaterali dei vasi femorali. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi in blocco con la fascia muscolare dei muscoli adduttore e sartorio.

## Tempo iliaco

### Limiti:

- Superiore: biforcazione dell'arteria iliaca comune
- Inferiore: legamento di Cooper
- Mediale: fossa otturatoria

Sezione del legamento inguinale e della parete muscolare superiore partendo dell'orifizio inguinale esterno per un tratto di circa 10 cm, in orizzontale. Esposizione dello spazio retro peritoneale previa divaricazione del sacco peritoneale in alto e del legamento rotondo/funicolo spermatico medialmente. Linfadenectomia iliaca esterna (arteria e vena), a partire dal legamento inguinale e fino alla biforcazione. Linfadenectomia otturatoria previa divaricazione laterale del fascio vascolare iliaco esterno e della parete vescicale medialmente ed esponendo il nervo otturatorio in profondità.

Le linfadenectomie per carcinoma a cellule di Merkel devono essere sottoposte a controllo di qualità attraverso la verifica puntuale e periodica del numero di linfonodi asportati. Il numero minimo di linfonodi dopo linfadenectomia radicale per carcinoma a cellule di Merkel raccomandato per sede è riportato di seguito.

Linfadenectomia Ascellare	Linfadenectomia Cervicale		Linfadenectomia Inguino-iliaco-otturatoria
	≤3 livelli	>4 livelli	
12	7	14	13

Se nel corso dei controlli post-operatori immediati o di follow-up avviene il riscontro di un sospetto o iniziale linfedema degli arti è indicata una visita fisiatrice per definire una eventuale presa in carico riabilitativa.

La presa in carico riabilitativa in presenza di linfedema include una prima fase di diagnosi clinica ed eventualmente strumentale per definirne lo stadio ed escludere l'eventuale presenza di altre complicanze. La fase terapeutica riabilitativa si avvale della conoscenza di norme igienico comportamentali e posturali e di un trattamento riabilitativo specifico che consiste in cicli di 10 sedute di linfo-drenaggio manuale, a cadenza quotidiana, sempre abbinato a bendaggio.

A questo si associa sempre la prescrizione di un tutore elastocompressivo di almeno II classe, da indossare tutto il giorno.

I cicli di terapia riabilitativa potranno essere ripetuti ciclicamente ove necessario

## TERAPIA MEDICA

Nei pazienti affetti da carcinoma a cellule di Merkel inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV), è dovrebbe essere proposto sia in prima linea che in progressione a precedenti trattamenti chemioterapia, l'avelumab (anti PDL-1).

L'avelumab, nello studio di fase 2 JAVELIN Merkel 200, ha ottenuto un tasso di risposte obiettive del 33% nei pazienti pretrattati e del 62% nei pazienti in 1 linea. In Italia avelumab è indicato al dosaggio di 800mg ogni 2 settimane.

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento terapeutico con immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di regimi di monochemioterapia o polichemioterapia a base di cisplatino/carboplatino in associazione a doxorubicina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamida o metotrexate

<b>Ciclofosfamida</b> 1000mg/m <sup>2</sup> ev g. 1 + <b>Epirubicina</b> 50mg/m <sup>2</sup> ev g. 1 + <b>Vincristina</b> 2mg/m <sup>2</sup> ev g. 1 ogni 3 settimane
<b>Carboplatino</b> AUC 6 ev giorno 1 + <b>Etoposide</b> 200 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 2-4 ogni 3 settimane
<b>Cisplatino</b> 75 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 1 + <b>Etoposide</b> 200 mg/m <sup>2</sup> /die ev g 2-4 ogni 3 settimane
<b>Avelumab</b> 10 mg/kg ev g1 ogni 2 settimane

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

*Raccomandazioni linee guida AIOM 2020 (www.aiom.it)*

<b>Qualità globale delle evidenze</b>	<b>Raccomandazione Clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
BASSA	In pazienti con MCC metastatico avelumab dovrebbe essere proposto sia in prima linea che in progressione a precedenti trattamenti chemioterapici	Positiva forte

## **CHIRURGIA RADICALE**

La chirurgia radicale delle lesioni in transito trova indicazione in caso di un numero limitato di metastasi operabili conservativamente. Deve essere eseguita con margini istologicamente negativi. Può essere indicata la biopsia del linfonodo sentinella per l'elevata percentuale di metastasi linfonodali occulte.

## **TRATTAMENTO LOCOREGIONALE**

- L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito degli arti non resecabili e nelle metastasi localizzate e di numero limitato del tronco, capo e collo.

E' un trattamento eseguito in regime di Day Hospital o ambulatoriale in sedazione. Consiste nell'applicazione di un campo elettrico nel nodulo/noduli da trattare attraverso una sonda munita di aghi, seguita dalla somministrazione sistemica o direttamente nella lesione di un farmaco chemioterapico (Bleomicina) che viene assorbito all'interno della cellula neoplastica attraverso il meccanismo dell'elettroporazione. E' una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile in più sedute. In presenza di pochi noduli e di piccole dimensioni i tassi di risposta sono superiori al 90%, con risposte complete nella metà dei casi.

- Radioterapia. La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali.

## **CHIRURGIA**

La chirurgia delle metastasi può avere indicazione con intento:

- Curativo: tenendo in considerazione i fattori:
  - Sede
  - Numero di metastasi
  - Numero di organi coinvolti
  - Intervallo libero di malattia
  - Tempo di raddoppiamento
  - Livelli di lattico deidrogenasi
  - Performance status
- Completamento: chirurgia sulla malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- Palliativo: ad esempio per metastasi gastrointestinali sanguinanti o occludenti

## **RADIOTERAPIA**

Nel MCC in stadio localmente avanzato quando la chirurgia non è realizzabile, la radioterapia (RT) assume un ruolo di esclusività, sebbene i dati di letteratura siano pochi e riguardino casistiche monoistituzionali. Le dosi consigliate per ottenere un buon controllo locale del campo di irradiazione sono di 55 Gy in 20-25 frazioni. Gli autori dello studio suggeriscono l'utilizzo di dosi > 55 Gy per il trattamento della malattia macroscopica mentre per pazienti con scarso performance status e comorbidità clinicamente significative oppure per il trattamento di lesioni viscerali o come palliazione sintomatica, uno schema ipofrazionato di 25 Gy in sole 5 frazioni, o di 8 Gy in singola frazione.

La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione nel trattamento sintomatico di metastasi encefaliche, ossee, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee/sottocutanee sanguinanti. Utili schemi di radioterapia ipofrazionata per la particolare radioresistenza (> 4 Gy). In caso di metastasi cerebrali multiple è indicato un trattamento radiante panencefalico con tecnica standard (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute); se le lesioni si presentano di numero contenuto (< 3) e con dimensioni < 3 cm è preferibile una tecnica radiante stereotassica. La radioterapia stereotassica può essere indicata anche in pazienti oligometastatici con malattia extra-cerebrale.

## **VALUTAZIONE 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, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningei, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, distress psicologico).
- Necessità di cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- Medico palliativista
- Oncologo medico
- Psicologo

## **CURE PALLIATIVE**

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni 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

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o 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 < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

## **FOLLOW-UP POST CHIRURGIA**

- **Carcinoma a cellule di Merkel stadio IA (pT1a).** Controllo clinico a cadenza semestrale/annuale a giudizio dello specialista per 5 anni con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali. Esami diagnostici quali ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva, RMN, TAC, PET, etc. possono essere effettuati solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico.
- **Carcinoma a cellule di Merkel stadio IB-IIA (pT1b-pT3a).** Controllo clinico a 3-12 mesi a giudizio dello specialista per 5 anni, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Esami strumentali: solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Dopo il 5° anno controlli annuali. Esami strumentali opzionali: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico), Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 12 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

- Carcinoma a cellule di Merkel stadio IIB (pT3b-pT4a). Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno, controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali: Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 6 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico).
- Carcinoma a cellule di Merkel stadio III. Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali. TAC, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno; negli anni successivi Rx torace ed ecografia addominale annuale. Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).
- Carcinoma a cellule di Merkel stadio III inoperabile o stadio IV. Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali. TAC, ogni 3-6 mesi. Opzionale RMN encefalica ogni 12 mesi. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

## STADIAZIONE AJCC E TNM DEL CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL 2018

Stadio AJCC	TNM	Descrizione
0	Tis  N0 M0	Malattia localizzata solo all'epidermide, lo strato più esterno della cute (Tis)  Assenza di malattia ai linfonodi locoregionali (N0) o di metastasi a distanza (M0)  Stadio definito come MCC in situ
I	T1  N0 M0	Tumore non più di 2 cm di diametro  Assenza di malattia ai linfonodi locoregionali (N0) o di metastasi a distanza (M0)
IIA	T2 o T3  N0 M0	Tumore di più di 2 cm ma meno di 5 cm di diametro O Tumore di più di 5 cm di diametro  Assenza di malattia ai linfonodi locoregionali (N0) o di metastasi a distanza (M0)
IIB	T4  N0 M0	Tumore con invasione dei tessuti circostanti quali muscoli, ossa o cartilagini.  Assenza di malattia ai linfonodi locoregionali (N0) o di metastasi a distanza (M0)
IIIA	da T1 a T4  N1a (sn) o N1a  M0  OPPURE  T0  N1b	Tumore di qualsiasi dimensione o cresciuto nei tessuti circostanti (T1, T2, T3 o T4) ma con diffusione ai linfonodi locoregionali (dato riscontrato mediante biopsia del linfonodo sentinella in assenza di segni clinici (N1a [sn] o N1a).  Assenza di metastasi a distanza (M0)  Assenza di un tumore primario (T0) con diffusione ai linfonodi locoregionali, identificata mediante test di imaging e quindi confermato mediante biopsia o chirurgia (N1b)



## TEMPI DI PRESA IN CARICO

Un aspetto determinante del PDTA è la definizione della tempistica con cui saranno effettuate le procedure previste dal protocollo diagnostico assistenziale. I singoli centri partecipanti alla rete rendono disponibile un contatto telefonico e/o telematico diretto cui il Cittadino può fare riferimento. L'accesso ad un centro di II livello per la Presa in Carico da parte del GOM specialistico di patologia potrà avvenire pertanto su iniziativa del proprio MMG o di altro medico specialista.

## CARCINOMA BASOCELLULARE

**La prima visita** richiesta per un paziente con diagnosi di certezza cito/istologica di carcinoma basocellulare verrà erogata presso la struttura entro 7 giorni lavorativi. Entro ulteriori 30 giorni dalla prima visita, deve essere completata **la procedura di asportazione chirurgica**. Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostico-terapeutica dovrà essere attuata entro 30 giorni successivi all'atto della Presa in Carico. **Il referto cito/istologico** dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dall'intervento. Se la procedura diagnostica è condotta internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare entro 7 giorni dalla disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita per la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM. Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi. Al completamento della fase diagnostica-stadiativa il GOM della struttura definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno la struttura farà riferimento alla Rete per una second opinion.

Se l'intervento è stato eseguito internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM patologia-specifico. Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro centro, sarà cura del Chirurgo prenotare una nuova visita presso il centro di II livello di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica o procedure radioterapiche prevista

dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida di settore, a seconda del setting di patologia. La rete prenderà in carico anche pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico presso altre strutture sanitarie non ad essa aderenti; in tal caso il paziente viene comunque preso in carico ed entro 7 giorni dal contatto viene programmata la prima visita presso un GOM della Rete.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO/ASCO).

## **CARCINOMA SPINOCELLULARE E CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL**

**La prima visita** richiesta per un paziente con diagnosi di certezza cito/istologica di carcinoma spinocellulare o carcinoma a cellule di Merkel verrà erogata presso la struttura entro 7 giorni lavorativi. Entro ulteriori 21 giorni dalla prima visita, deve essere completata **la procedura di asportazione chirurgica e/o stadiazione (ampliamento con o senza biopsia del linfonodo sentinella)**. Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostico-terapeutica dovrà essere attuata entro 21 giorni successivi all'atto della Presa in Carico. **Il referto cito/istologico** dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dall'intervento. In caso di positività del linfonodo sentinella, la **linfadenectomia** deve essere garantita entro 14 giorni dalla diagnosi istologica. Se la procedura diagnostica è condotta internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare entro 7 giorni dalla disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita per la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM. Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi. Al completamento della fase diagnostica-stadiativa il GOM della struttura definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno la struttura farà riferimento alla Rete per una second opinion.

Se l'intervento è stato eseguito internamente al centro di II livello, sarà cura dell'infermiere Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In assenza di Case Manager se ne occuperà un medico specialista coinvolto nel GOM patologia-specifico. Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro centro, sarà cura del Chirurgo prenotare una nuova visita presso il centro di II livello di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di

cura o follow-up. L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica o procedure radioterapiche prevista dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida di settore, a seconda del setting di patologia. La rete prenderà in carico anche pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico presso altre strutture sanitarie non ad essa aderenti; in tal caso il paziente viene comunque preso in carico ed entro 7 giorni dal contatto viene programmata la prima visita presso un GOM della Rete.

*Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO/ASCO).*

## **Procedura generale di funzionamento dei GOM**

### **Le attività del GOM**

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriore valutazione nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica. Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

### **Diagnostica percorso GOM**

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

### **Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma**

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

### **Primo contatto con il paziente**

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centro o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

### **Presenza in carico del paziente**

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti. Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case

manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

### **Comunicazione al paziente.**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

### **Verbali.**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager) . Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

### **Chiusura scheda - piattaforma ROC**

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione dei indicatori richiesti.

**Visita GOM:** si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

**Fine stadiazione:** si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

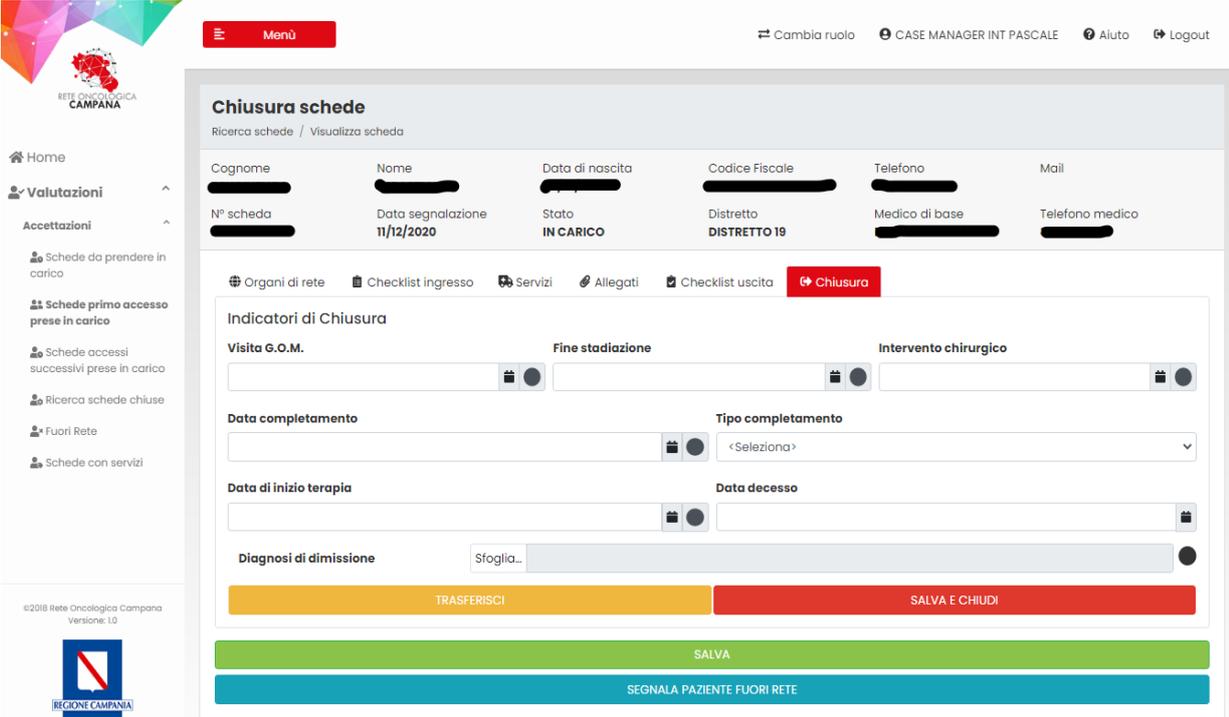
**Intervento chirurgico:** è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

**Data completamento:** è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

**Tipi di completamento:** bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

**Data di inizio terapia:** la data in cui i pazienti inizia il trattamento

**Data decesso:** la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



**Chiusura schede**  
Ricerca schede / Visualizza scheda

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	Mail
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
N° scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico
██████████	11/12/2020	IN CARICO	DISTRETTO 19	██████████	██████████

Organismi di rete Checklist ingresso Servizi Allegati Checklist uscita **Chiusura**

**Indicatori di Chiusura**

Visita G.O.M. Fine stadiazione Intervento chirurgico

Data completamento Tipo completamento

Data di inizio terapia Data decesso

Diagnosi di dimissione Sfoglia...

TRASFERISCI SALVA E CHIUDI

SALVA

SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

### Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del

paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

### **Piano di revisione del PDTA**

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	P.A. Ascierio, C Caracò, G Fabbrocini, L Formisano, L Scarpato, T Troiani
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G. Colantuoni

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**

<p><b>PDTA NMSC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li> <li>- Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità</li> <li>- si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici</li> <li>- si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti.</li> <li>- Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico</li> <li>-Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</li> </ul>
-------------------------	--