

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)

Linfomi cutanei

Edizione 2023



In tabella 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
	Ematologi	UOC Ematologia
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
Personale infermieristico		
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico Tecnici di laboratorio medico	e/o 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 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione:
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 dell'esame dermatoscopico, espletato da uno specialista con documentata esperienza in dermoscopia, in quanto esso 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. La letteratura dimostra che l'accuratezza diagnostica è implementata solo se la dermatoscopia viene effettuata da specialisti esperti.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (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 riscontro in alcuni lavori scientifici ma vi è la necessità di aspettare dati statisticamente più significativi su casistiche più ampie per inserirla nel PDTA.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione:
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	Rippey 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 margini infiltranti	Micronodulare		Micronodulare	Micronodulare	Micronodulare		Micronodulare
			Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepiteliale	Fibroepitelio ma di Pinkus
			Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso	Basosquamoso (metatipico)	Basosquamoso (metatipico)
			Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico
			Pigmentato	Pigmentato		Pigmentato	
			Infundibulocistico	Infundibulocistico	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,2015 Il 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	
Tipo (variante) istologico	Rischio di recidiva (aggressività)
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-orifiziali 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 ESCISSIONALE

La terapia elettiva del carcinoma basocellulare è costituita dall'escissione chirurgica radicale con un margine di 3 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

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
Localizzazione e diametro	Area L < 20 mm Area M < 10 mm Area H < 6 mm	Area L > 20 mm Area M > 10 mm Area H > 6 mm
Margini	Ben definiti	Mal definiti
Immunosoppressione	(-)	(+)
Pregressa RT	(-)	(+)
Istotipo	Non aggressivo nodulare, Superficiale: cheratinizzante, infundibolocistico, fibroepitelioma di Pinkus	Aggressivo: morfeiforme, metatipico, sclerodermico, misto
Interessamento perineurale	(-)	(+)
Recidiva dopo precedenti trattamenti	(-)	(+)

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

AREA M: guance, fronte, 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.

Le lesioni di diametro <2 cm se asportate con margine di 4 mm di cute perilesionale permettono una 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 di 10 mm). Per i basaliomi ad alto rischio i tassi di recidiva sono maggiori: ove possibile è preferibile utilizzare la tecnica di Mohs.

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

I due approcci sono entrambe indicati per lesioni ad alto rischio di recidiva o in sedi anatomiche in cui è indicato un approccio mininvasivo, 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).

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

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.	CONDIZIONATA A FAVORE

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

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

- 1) 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 puch pre-trattamento.
- 5-Fluorouracile (5FU) topico: formulazione 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 cicatriziale.
- 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.
- 2) 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.
- 3) 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: la crioterapia utilizza le capacità citotossiche del nitrogeno liquido per congelare le lesioni, mentre il laser CO2 permette la distruzione del tumore causando un rapido aumento della temperatura intracellulare.
- 4) 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 per metastasi cutanee e sottocutanee non suscettibili di asportazione chirurgica.

COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

È 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 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.

RADIOTERAPIA

Rappresenta una valida alternativa all'approccio chirurgico quando questo non sia applicabile (paziente molto anziano, tecnicamente difficile, comorbidità, sedi complicate, rifiuto della chirurgia

da parte del paziente): consigliato un esame bioptico di prima di iniziare; Va considerata come approccio in caso di recidiva post exeresi non rioperabile.

Con finalità adiuvante è da valutare eventualmente in caso di malattia localmente avanzata, invasione perineurale e/o linfonodale, estensione cartilaginea/ossea, residuo microscopico di malattia non rioperabile.

E'parzialmente sconsigliata nei soggetti < 50 anni e nei pazienti affetti da genodermatosi o connettiviti in fase attiva.

Può essere eseguita con diverse tecniche (fasci esterni, brachiterapia, brachiterapia elettronica) e diverse energie a seconda dello spessore della lesione.

Dose curativa con frazionamento convenzionale (180-200 cGy/fr): BED10 70-93.5

Dose curativa con ipofrazionamento (210-500cGy/fr) BED10 56-88

Dose adiuvante con frazionamento convenzionale (180-200 cGy/fr): BED10 59.5-79.2

Dose adiuvante con ipofrazionamento (210-500cGy/fr) BED10 56-70.2

La tecnica brachiterapica (BT) prevede la possibilità di erogare un'alta dose a volumi ben definiti con ottimo risparmio degli organi critici, un'ottima tolleranza al trattamento, la possibilità di ridurre il numero di sedute.

La BT è indicata:

- come trattamento radicale esclusivo o in associazione alla RT in tumori inoperabili
- come terapia adiuvante dopo chirurgia non radicale
- come palliazione in presenza di lesioni sanguinanti, ulcerate o dolorose
- come reirradiazione in caso di recidive superficiali

BT da contatto: viene realizzata mediante applicatori standard (Leipzig) oppure mediante maschera termoplastica o moulage +/- l'ausilio di dispositivi per il mantenimento della corretta geometria dei cateteri (Freiburg); è utilizzata per tumori superficiali, con una infiltrazione sottocutanea massima di circa 5mm.

BT interstiziale: utilizzata quando lo spessore della lesione è superiore ai 5-10mm oppure per superfici corporee molto irregolari., L'impianto dei cateteri può essere eseguito in anestesia locale o generale. Idealmente i cateteri dovrebbero avere una distanza dal piano cutaneo di almeno 3-4mm per ridurre il rischio di necrosi e telangectasie.

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.

Nella tabella seguente dose, frazionamenti e tecniche estratte dalle raccomandazioni RTOG 2020

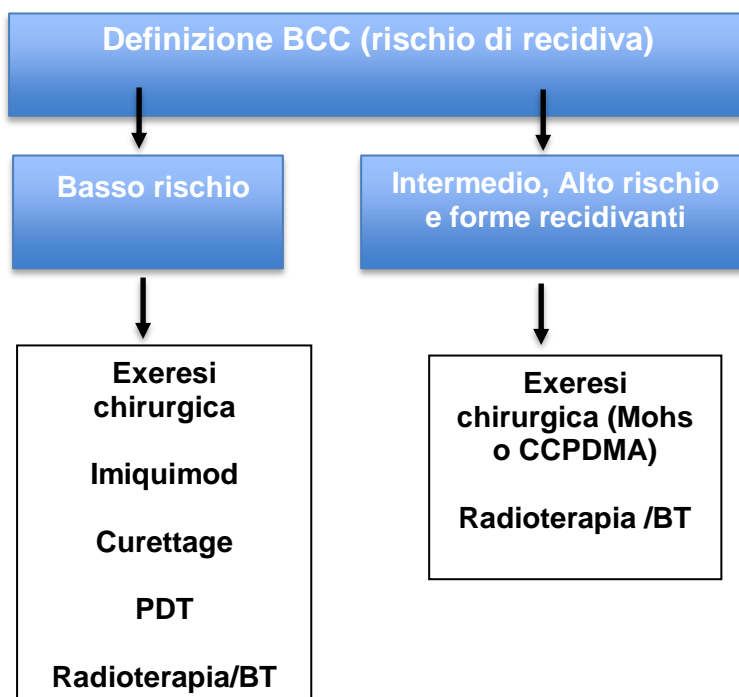
Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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

Con il termine di carcinoma basocellulare “localmente avanzato” si intende una lesione non suscettibile di approccio chirurgico o radioterapico, valutato nel contesto di un gruppo multidisciplinare.

Condizioni in cui la chirurgia non è indicata:

- a) Difficoltà a ottenere una resezione curativa per estensione e localizzazione di malattia
- b) Difficoltà nella fase ricostruttiva.
- c) Sostanziale deformità o morbidità derivante dalla chirurgia.
- d) Lesione recidivante nella stessa sede dopo due o più resezioni, la cui rimozione chirurgica sarebbe gravata da un alto rischio di recidiva.
- e) Condizioni cliniche o comorbidità che impediscano l’opzione chirurgica.

Condizioni in cui la radioterapia non è indicata:

- a) Radioterapia già effettuata sulla stessa sede e possibile ritrattamento non fattibile con dose considerata adeguata.
- b) Vastità del campo di trattamento con radioterapia.
- c) Controindicazioni cliniche all’utilizzo di radioterapia

TERAPIA MEDICA

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 un tasso di risposta che va dal 47% al 60% circa nella malattia localmente avanzata e del 38% nella malattia metastatica (*vismodegib*), con un tempo mediano alla migliore risposta di 2.6-2.8 mesi. Questo tipo di terapia che viene somministrata per via orale per lunghi periodi, ha quindi una maggiore probabilità di portare effetti collaterali.

Sebbene i farmaci inibitori del pathway hedgehog abbiano un profilo farmacocinetico diverso (come emivita e volume di distribuzione), ne condividono lo stesso pattern di effetti indesiderati (disgeusia/ageusia, crampi muscolari, alopecia, perdita di peso, fatigue, diarrea, nausea, diminuzione dell'appetito) anche di lunga durata, spesso con la necessità di una gestione multidisciplinare (importante la figura del nutrizionista in pazienti con disgeusia, anoressia, calo ponderale).

Una specifica attenzione deve essere data alla teratogenicità dei farmaci, per i quali si raccomanda l'utilizzo di due metodi contraccettivi concomitanti e di effettuare un esame di gravidanza prima della somministrazione del farmaco nelle donne in età fertile. La sospensione temporanea del farmaco *vismodegib*, 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.

In caso di insorgenza di effetti collaterali durante il trattamento con *sonidegib*, il farmaco può essere somministrato a giorni alterni; in caso di mancata risoluzione degli stessi è possibile un'interruzione della terapia fino a 3 settimane in base alla tollerabilità individuale ed eventualmente una sospensione definitiva.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 <i>vismodegib</i> che il <i>sonidegib</i> sono stati registrati per il trattamento delle forme localmente avanzate che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapico, solo il <i>Vismodegib</i> ha ricevuto l'indicazione anche per il trattamento delle forme con metastasi a distanza.	POSITIVA FORTE

Ad agosto 2022, l’Agenzia Italiana del Farmaco AIFA ha approvato la rimborsabilità di cemiplimab (anticorpo monoclonale anti PD-1) nel carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, in pazienti intolleranti oppure in progressione ad un farmaco inibitore della via di Hedgehog.

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 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell’evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 può essere raccomandato (Scarpato) anche un follow up clinico e 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.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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
Cheratoacantoma	Testa collo; aree esposte	Ben differenziato, cratere centrale con cheratina; base netta; confinato al derma	NA	CA	Eccellente
Linfoepiteliale	Testa collo; aree esposte	Cellule linfoidei frammiste a cellule neoplastiche	Positiva: CK, p63 Negativa: CK20, EBV	Non riportata	Prevalentemente buona

Verrucoide	Genitocrurale, piedi	Ben differenziato, papille acantomiche, cheratina tra le papille	NA	Lichen scleroso, VIN, PeIN, AIN	Eccellente (pura), varianti ibride correlata componente meno differenziata
Pseudoghiandolare (acantolitica, adenoide, pseudovascolare)	Testa collo; aree esposte	Pseudovascolare, pseudoghiandolare, spazi secondari all'acantolisi	Positiva: CK, p63, p40 Negativa: CEA, CD31, CD34, Fli-1, mucicarminio.	CA	Intermedia/variabile
Adenosquamosa e mucoepidermoide	Testa collo; aree esposte	Focolai di vera differenziazione ghiandolare	Positiva: CEA; mucicarminio	CA	Da intermedia ad aggressiva
Desmoplastica (sclerosante)	Testa collo; aree esposte	Reazione fibrotica (reattiva); frequente invasione perineurale frequente	Positiva: CK, p63, p40	CA	Da intermedia ad aggressiva (recidive)
A cellule fusate (sarcomatoide)	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
Mixoide	Testa collo; aree esposte	Stroma mucinoso prominente	Positiva: ferro colloidale (stroma)	CA	Solitamente buona se superficiali, aggressiva se profonda e genitale
Carcinosarcoma	Testa collo; aree esposte	Tumore bifasico; epiteliale / Mesenchimale (condro, osteo); componente eterologa	Positiva: CK, p63, p40 (Epiteliale) Variabile +/-stroma	CA	Intermedia, aggressivo; diagnosi tardiva
Malattia di Bowen invasiva	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
Basaloide	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
Carcinoma verrucoso	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 ^a

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 regioni 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 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 portando ad una migliore valutazione dei diversi sottotipi clinici e delle varie 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.

L'esame dermoscopic viene effettuato da uno specialista con documentata esperienza in dermatoscopia. Da un punto di vista morfologico, le varianti non pigmentate possono 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); la variante ipercheratosica può presentare materiale cheratinico biancastro; nelle forme ulcerate, un'eventuale crosta siero-ematica può nascondere i caratteri dermoscopic che generalmente permettono la diagnosi.

Oltre alla sua rilevanza ai fini diagnostici, la dermatoscopia 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. La letteratura dimostra che l'accuratezza diagnostica è implementata solo se la dermatoscopia viene effettuata da specialisti esperti.

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

TERAPIA CHIRURGICA

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (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 presa 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 presa 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.

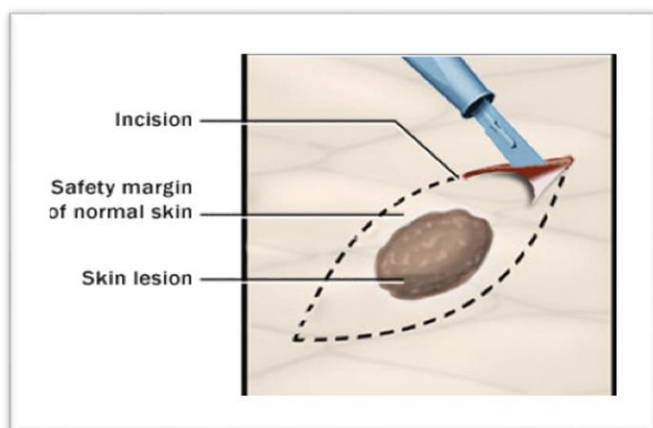
Invece per i carcinomi squamocellulari cutanei operabili ad alto rischio con diametro > 2 cm, è raccomandabile un'escissione chirurgica con margini >6 mm.

Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano per tumori con spessore <6mm 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.

Come ulteriore opzione terapeutica del carcinoma squamoso localmente avanzato (non suscettibile quindi di resezione chirurgica o trattamento radioterapico), può essere presa in considerazione l’Elettrochemioterapia mediante bleomicina o cisplatino: metodica ripetibile, con basso profilo di morbilità, che può aiutare a ridurre il dolore, il sanguinamento di lesioni *bulky* e la progressione di malattia nel 20-70% dei pazienti.

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 2021(www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Opinione espressa dal panel	La linfoadenectomia 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 linfoadenectomia 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 linfoectomia 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 in modo selettivo considerando la sede anatomica del tumore primitivo (**Caracò**), con asportazione della parotide solo se clinicamente coinvolta. Nel caso di metastasi ai linfonodi cervicali dopo biopsia del linfonodo sentinella, la linfoadenectomia 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 linfoscintigrafia.

Limiti:

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

Incisione a 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 otturatori.

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 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.

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.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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>CSc alto rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> - diametro > 2 cm - tumori infiltranti in profondità - aggressività istologica - coinvolgimento perineurale - tumori ricorrenti - localizzazione labbro/orecchio 	<p>Visita clinica ed ecografia linfonodale</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogni 3 mesi per i primi 2 anni - ogni 6 mesi per i successivi 3 anni - ogni anno dal 5° anno
<p>CSc alto rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> - interessamento osseo - interessamento tessuti molli - invasione perineurale 	<p>Esame TC</p> <p>RMN</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/BT

La radioterapia può essere a finalità curativa, adiuvante e palliativa.

Erogata da sola o in associazione a chemioterapici.

La radioterapia a scopo curativo va presa in considerazione in caso di non operabilità per sede, comorbidità del paziente o rifiuto alla chirurgia.

Prevede l'utilizzo di tecniche, dosi e frazionamento differenti.

Da considerare la brachiterapia da sola o in associazione a trattamento a fasci esterni

Dose curativa con frazionamento convenzionale (180-200 cGy/fr): BED10 70-93.5

Dose curativa con ipofrazionamento (210-500cGy/fr) BED10 56-88

La radioterapia postoperatoria dovrebbe essere presa in considerazione nelle seguenti condizioni:

- invasione perineurale,
- margini di escissione interessati da malattia in paziente non rioperabile
- in associazione alla chirurgia in pazienti con coinvolgimento linfonodale parotideo
- recidiva
- nei 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.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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.

TRATTAMENTO SISTEMICO

I pazienti con cSCC avanzato e metastatico non suscettibili di terapia locoregionale con chirurgia o radioterapia (RT) sono trattati con terapia sistemica.

Il CSCC metastatico è raro, stimato all'1,9-2,7% di tutti i CSCC, con metastasi linfonodali e malattia metastatica a distanza stimata rispettivamente al 3,7% e allo 0,4%

Prima dell'approvazione dell'immunoterapia, non vi era consenso sulle terapie sistemiche standard per i pazienti con malattia regionale resecata ad alto rischio, pazienti con malattia non resecabile, inoperabile o resecata in modo incompleto e nei pazienti con recidiva regionale o metastasi a distanza. Le opzioni per la terapia sistemica attualmente includono: immunoterapia con inibitori del checkpoint (cemiplimab), chemioterapia (carboplatino più paclitaxel, chemioterapia a singolo agente) e inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) (cetuximab)

- Inibitori EGFR: Cetuximab è un anticorpo monoclonale che inibisce l'EGFR. Gli inibitori anti-EGFR sono generalmente ben tollerati rispetto alla chemioterapia standard. La maggior parte degli eventi avversi sono cutanei, sono dose-dipendenti e colpiscono aree esteticamente sensibili con un grande impatto sulla qualità della vita del paziente. Includono un rash papulo-pustoloso/acneiforme che di solito compare entro le prime 1-2 settimane dall'inizio del trattamento, xerosi, prurito e tossicità di mani/unghie. Cetuximab può essere utilizzato come trattamento di seconda linea dopo cemiplimab (prima linea), in combinazione con chemioterapia o RT.
- Chemioterapia: attualmente non esistono chemioterapie sistemiche approvate per i pazienti con cSCC avanzato. Gli agenti chemioterapici che sono stati usati per il cSCC avanzato sia come monoterapia che come polichemioterapia includono agenti a base di platino (cioè cisplatino o carboplatino), 5-fluorouracile, bleomicina, metotrexato, adriamicina, taxani, capecitabina, doxorubicina, gemcitabina e ifosfamida. Le polichemioterapie sembrano più efficaci della monochemioterapia, ma provocano più effetti collaterali e scarsa tolleranza. In generale, le risposte sono per lo più di breve durata e sono seguite da una rapida recidiva e non portano a un effetto curativo.

- **Elettrochemioterapia:** consiste nell'iniezione endovenosa di un agente citotossico (solitamente bleomicina o cisplatino) seguita dall'inserimento di un elettrodo ad ago nella massa tumorale e dall'applicazione di impulsi. L'elettrochemioterapia può anche essere utilizzata nel cSCC per ridurre la progressione del tumore con il vantaggio di controllare il sanguinamento e i sintomi correlati alla massa. **Immunoterapia:** In Italia, a maggio 2020 è stato approvato un farmaco immunoterapico, il cemiplimab (anti-PD-1), primo trattamento immunoterapico approvato per il 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.

Raccomandazioni Linee Guida Aiom 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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

TABELLA TNM

TNM (classificazione basata sull'AJCC VIIIed-2018)

Categoria T

Tx Tumore primitivo non valutabile
T0 Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumore di dimensione massima non superiore a 2 cm T2 Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm
T3 Tumore >4 cm con invasione di strutture profonde, o erosione ossea o invasion perineurale
T4a Tumore con invasion ossea o midollare

T4b Tumore con invasione scheletrica assiale compreso coinvolgimento del forame e/o coinvolgimento del forame vertebrale nello spazio epidurale

Category N §

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima non superiore a 3 cm
N2	Metastasi in un singolo linfonodo, di dimensione massima superiore a 3 cm ma non superiore a 6 cm, oppure metastasi in più linfonodi, nessuna di dimensione massima superiore a 6 cm
N3	Metastasi in un linfonodo, di dimensione massima superiore a 6 cm

Category M

M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

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)

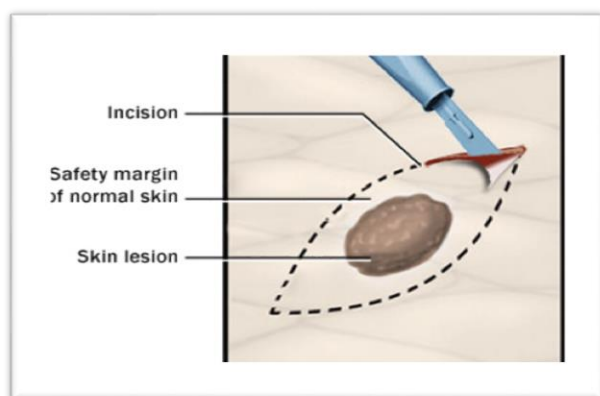
Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermoscopia sono il riscontro di una lesione cutanea clinicamente 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
⁶⁸ Ga-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.

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 >6mm, un margine libero di 6-10 mm.

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).

La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita contestualmente all'intervento di radicalizzazione. Prevede l'esecuzione di una linfoscintigrafia 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.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 2021 (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 linfoscintigrafia.

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 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 ottutorio 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), 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, ciclofosfamide o metotrexate

Ciclofosfamide 1000mg/m ² ev g. 1+ Epirubicina 50mg/m ² ev g. 1 + Vincristina 2mg/m ² ev g. 1 ogni 3 settimane
Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 + Etoposide 200 mg/m ² /die ev g 2-4 ogni 3 settimane
Cisplatino 75 mg/m ² /die ev g 1 + Etoposide 200 mg/m ² /die ev g 2-4 ogni 3 settimane
Avelumab 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 2021 (www.aiom.it)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione clinica
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.

È 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. È 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 meningea, 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

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 M0	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) Assenza di metastasi a distanza (M0)
IIIB	da T1 a T4 N1b, N2 o N3 M0	Tumore di qualsiasi dimensione o cresciuto nei tessuti circostanti (T1, T2, T3 o T4) ma con: <ul style="list-style-type: none"> - diffusione ai linfonodi locoregionali, identificata mediante test di imaging e quindi confermato mediante biopsia o chirurgia (N1b) - diffusione in direzione di un'area linfonodale vicina senza raggiungerla ma fermandosi alla cute (metastasi in transit) - diffusione in direzione di un'area linfonodale vicina (metastasi in transit) con interessamento dei linfonodi (N3) Assenza di metastasi a distanza (M0)
IV	da T1 a T4 ogni N M1	Tumore di qualsiasi dimensione o cresciuto nei tessuti circostanti (T1, T2, T3 o T4) con o senza diffusione ai linfonodi locoregionali (ogni N). Diffusione in stazioni linfonodali a distanza o ad altri organi quai polmoni o cute

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 30 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).

LINFOMI CUTANEI

Con il termine di “linfoma cutaneo” si intende un linfoma non Hodgkin caratterizzato da una proliferazione di cellule linfoidi T (70%) o B (30%) a primitiva ed esclusiva localizzazione cutanea. I **linfomi cutanei** sono un gruppo di malattie eterogenee sia a livello clinico e patologico che per quanto attiene al profilo evolutivo, la prognosi, l'eziologia molecolare che la risposta alla terapia. Nell'ambito delle patologie linfoproliferative sono al secondo posto, per ordine di frequenza, tra i linfomi extranodali, dopo quelli del tratto gastroenterico e costituiscono circa il 7% di tutti i linfomi. Si tratta di una peculiare patologia caratterizzati da un estremo polimorfismo in termini di presentazione clinica, prognosi e profilo immuno-molecolare e questi dati ne giustificano il sempre maggiore interesse.

Linfomi cutanei a cellule linfocitarie T (CTCL)

Classificazione

I linfomi cutanei a cellule T possono essere suddivisi in base alla prognosi:

- Forme a prognosi grave :
 - sindrome di Sézary
 - linfoma periferico a cellule T
- Forme con prognosi indolente :
 - micosi fungoide (e sue varietà)
 - linfoma cutaneo a cellule T CD30+
- Forme a prognosi variabile:

- linfoma sottocutaneo a cellule T simil-panniculite
- linfoma pleomorfo a cellule T
- linfomi cutanei a cellule T/NK
- linfomi epidermotropici a cellule T CD8+ e fenotipo TCR gamma-delta
-

La micosi fungoide (MF) è la più frequente varietà di linfoma non Hodgkin cutaneo a cellule T. La sindrome di Sézary è considerata una variante leucemica eritrodermica della MF.

Epidemiologia e fattori di rischio

La Micosi Fungoide (MF) è una malattia rara anche se non inclusa ufficialmente nell'elenco delle malattie rare; tuttavia, è il più comune tra i linfomi cutanei e costituisce il 50% di tutti i NHL (non-Hodgkin Lymphoma) primitivi della cute. L'incidenza annuale è di 0,29/100000, e costituisce circa lo 0.5% di tutti i nuovi casi di NHL ogni anno.

Le cause e i fattori di rischio di MF e sindrome di Sèzary sono ancora oggetto di studio. Sebbene l'esposizione ambientale ed occupazionale siano da sempre state considerate implicate nell'eziologia della malattia (in particolare l'esposizione a solventi e sostanze chimiche), è stata suggerita anche un'eziologia virale. Alcuni studi hanno riportato la presenza del virus HTLV-1 (human T-lymphotrophic virus-1) sia nel sangue periferico che nelle lesioni cutanee di alcuni pazienti affetti da MF o sindrome di Sézary. Alcuni studi hanno dimostrato associazione tra alcuni antigeni di istocompatibilità con MF e sindrome di Sézary, nello specifico Aw31, Aw32, B8, Bw38, e DR5. Nelle cellule tumorali sono state identificate anche anomalie cromosomiche, principalmente delezioni e traslocazioni dei cromosomi 1 e 6. Recentemente, nuovi studi molecolari hanno documentato la presenza di alterazioni di NAV3 in MF e sindrome di Sézary, ma il significato di tali alterazioni resta da chiarire.

ALGORITMO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Step 1

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).

VALUTAZIONE SPECIALISTICA

Poiché, soprattutto nelle forme iniziali, l'esame istologico non è facilmente dirimente, risulta di fondamentale importanza ai fini diagnostici la diagnosi clinica della condizione da parte di specialista esperto del centro di riferimento. La micosi fungoide si presenta generalmente in età

adulta avanzata, con un'età mediana all'esordio compresa tra i 55 e i 60 anni ed un rapporto maschio/femmina di 2:1. La presentazione clinica dei linfomi cutanei può essere varia; essi infatti possono estrinsecarsi sotto forma di alterazioni ipo o iper pigmentate, placche, papule (con colorazioni differenti dal rosso al violaceo), lesioni eczematose, noduli, erosioni, ulcerazioni in lesioni singole o multiple, confinate in una sola area corporea o interessare contemporaneamente zone diverse anche in sedi non contigue tra loro. Nella maggior parte dei casi, almeno al momento della diagnosi, non si ha la presenza di sintomi sistemici, talora possono accompagnarsi alla comparsa di prurito, localizzato o diffuso.

Tale polimorfismo espressivo dei CTCL pone non pochi problemi di diagnosi differenziale clinica con:

- micosi fungoide in stadio iniziale (detto “degli eritemi premicosici”):

eczema nummulare, dermatite atopica, pseudolinfomi da farmaco

- sindrome di Sèzary: altre forme di dermatosi eritrodermiche (come la psoriasi, dermatite atopica, pemfigo foliaceo), le eritrodermie tossiche (tossidermie da farmaco), le eritrodermie di natura infettiva (epidermolisi stafilococcica, scabbia norvegese), le eritrodermie nelle reazioni di trapianto verso l'ospite (graft-versus-host-disease), le eritrodermie paraneoplastiche

VALUTAZIONE DERMATOLOGICA ESPERTA

La diagnosi delle forme iniziali di Micosi Fungoide pone problemi diagnostico-differenziali con dermatiti croniche e parapsoriasi.

Dermatosi croniche superficiali

Quadri istologici di dermatite cronica o eczematosa associati alla diagnosi clinica di un “dermatologo esperto” sono sufficienti ad escludere o confermare la diagnosi di micosi fungoide.

Parapsoriasi

Sebbene eventuali aspetti istologici di parapsoriasi possono creare difficoltà diagnostiche dirimenti, queste possono essere in parte superate dagli aspetti clinici a “grandi placche” o “piccole placche”. Infatti le forme “a piccole chiazze”, caratterizzate da una istologia non specifica, generalmente senza atrofia cutanea o aspetti poichilodermici hanno un basso potenziale evolutivo verso la micosi fungoide e per cui è sufficiente un follow-up dermatologico periodico. In contrasto la parapsoriasi “a grandi placche” (>6 cm di diametro) frequentemente associata a atrofia poichilodermia si presenta con aspetti istologici in parte simili alla forma a piccole placche, ma caratterizzate dalla presenza di linfociti, nuclei cerebriformi simili a quelli della micosi fungoide.

Dato che la possibilità di progressione della parapsoriasi a grandi placche è stimata tra il 7,5 e il 14% questa necessita di stadiazione.

Dermatoscopia

L'esame dermoscopico della micosi fungoide allo stadio iniziale mostra un pattern vascolare punteggiato, con vasi lineari corti e fini, aree non strutturate di colore giallo-arancio e strutture vascolari simili a spermatozoi. La dermoscopia della MF poichilodermica comprende lobuli poligonali con strie bianche e pattern vascolare punteggiato e/o a forcina, e aree non strutturate rosse e gialle. L'esame dermoscopico dell'alopecia associata a CTCL mostra squame follicolare o diffuse e un numero ridotto di aperture follicolari con peli spezzati e peli corti.

Nella dermoscopia della papulosi linfomatoide invece troviamo vasi irregolari tortuosi che si irradiano dal centro alla periferia con un'area bianca priva di struttura circostante la lesione infiammatoria iniziale. La persistenza dell'area bianca priva di struttura ma priva della componente centrale vascolare è stata osservata nelle papule ipercheratosiche più mature, con un'area marrone grigio non strutturata corrispondente a un letto ulceroso imbevuto di fibrina con vasi periferici in fase ulcerata, che persistono nell'ultima fase cicatriziale.

STEP 2

VALUTAZIONE ISTOLOGICA

L'esame istologico si effettua su campione cutaneo prelevato con punch da 5 mm, o preferibilmente con losanga cutanea, presso il nostro centro ed inviato al servizio di anatomia patologica. Criteri istopatologici peculiari orientano per la diagnosi (infiltrato linfocitario a banda nel derma papillare; epidermotropismo dei linfociti; presenza di linfociti atipici). Comunque in alcuni casi le caratteristiche istopatologiche da sole non consentono la diagnosi, che andrà correlata al decisivo orientamento dello specialista dermatologo esperto, basato sull'evoluzione delle lesioni, sulla diagnosi differenziale, e sui dati anamnestici. Negli ultimi anni ci si avvale di tecniche di amplificazione che consentono di evidenziare la monoclonalità dei linfociti T.

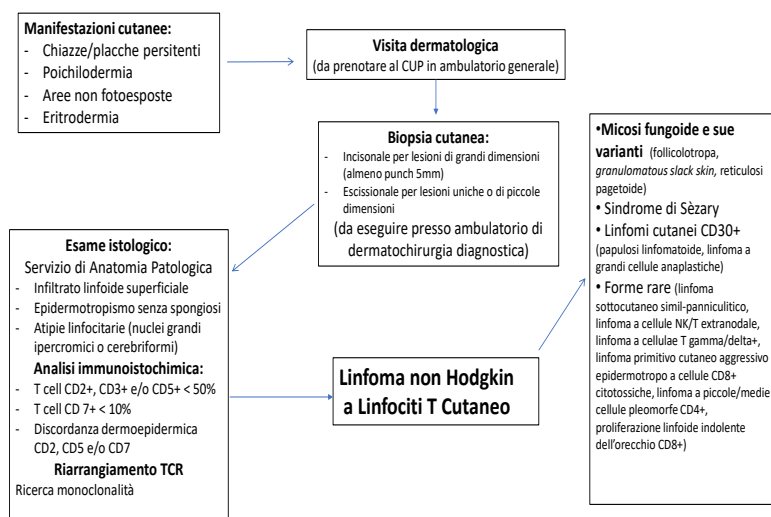
STEP 3

VALUTAZIONE EMATO-ONCOLOGICA

In caso di sospetto clinico, prima, e conferma istopatologica, poi, di CTCL, il paziente viene sottoposto ad esami ematochimici di routine, funzionalità epatica e renale, markers tumorali: CEA, alfa-fetoproteina, beta-2 microglobulina, VES, PCR, LDH. Utile eseguire: RX del torace, Eco addominale e inguinale, e/o PET-TC o TC total body.

In caso di alterazione degli esami sopraccitati (con il sospetto, quindi, di un coinvolgimento sistemico, oltre che cutaneo della patologia, il paziente viene indirizzato alla valutazione emato-oncologica che vaglia eventuale esame istologico linfonodale (FNA o biopsia) e/o biopsia osteomidollare (BOM).

DIAGNOSI



STADIAZIONE

Si applica il sistema TNM modificato. Questo sistema valuta fundamentalmente tre parametri essenziali quali le dimensioni della lesione (T), l'interessamento linfonodale (N) e la presenza di metastasi (M).

Il parametro T si suddivide in:

- T1: placche eritematose, papule o lesioni eritemato-desquamative, limitate che coinvolgono < 10% della superficie corporea
- T2: placche o papule che coinvolgono >10% della superficie corporea
- T3: placche multiple con diametro >1 cm
- T4: Eritrodermia diffusa che coinvolge >80% della superficie corporea

Il parametro N riguarda il coinvolgimento linfonodale.

Nel dettaglio il parametro N si suddivide in :

- N0: nessun coinvolgimento clinico a livello linfonodale
- N1: coinvolgimento di un linfonodo di una regione periferica che drena un'area di attuale o precedente interessamento cutaneo
- N2: coinvolgimento di due o più linfonodi periferici o coinvolgimento di qualunque linfonodo che non drena un'area di attuale o precedente interessamento cutaneo
- N3: coinvolgimento di linfonodi centrali

Il parametro M, valuta invece la presenza o meno di metastasi.

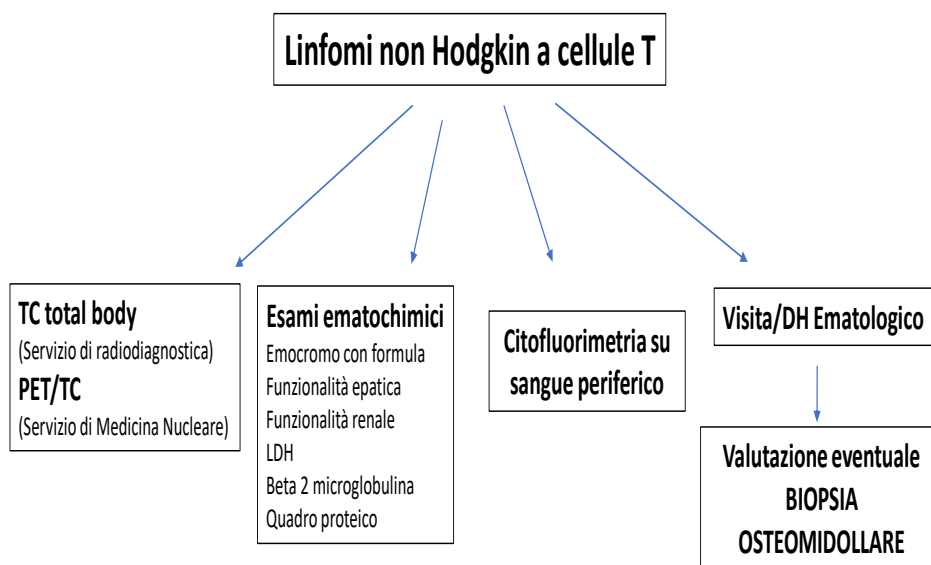
Nel dettaglio il parametro M si suddivide in :

- M0: assenza coinvolgimento degli organi viscerali
- M1: coinvolgimento viscerale

A questa classificazione si è recentemente aggiunto il parametro B, che definisce la presenza o meno di linfociti patologici circolanti.

La TC total body con m.d.c o la PET/TC sono importanti nel sospetto di un interessamento linfonodale così da procedere anche ad una biopsia linfonodale (preferendo sempre, se possibile l'escissione chirurgica). Nel caso di sospetto di interessamento ematico si procederà con l'aspirato midollare, la biopsia osteomidollare, la tipizzazione linfocitaria su sangue circolante.

STADIAZIONE (TNMB)



TNMB	Stadiazione TNMB
Cute	T1 Chiazze papule e placche limitate, con interessamento di meno del 10% della superficie cutanea. Ulcerone indifferenziate. T2a (chiazze), T2b (placche e chiazze)
	T2 Chiazze papule e placche diffuse, con interessamento di almeno il 10% della superficie cutanea. Ulcerone indifferenziate. T3a (chiazze), T3b (placche e chiazze)
	T3 Una o più lesioni tumorali di diametro > 1 cm
	T4 Esteso confluenza, con interessamento di almeno il 10% della superficie cutanea
Linfomi	N0 Assenza di linfonodi clinicamente patologici
	N1 Linfonodi clinicamente patologici (Dutch grade 1 e NCI LN ₁)
	N2 Linfonodi clinicamente patologici (Dutch grade 2 e NCI LN ₂)
	N3 Linfonodi clinicamente patologici (Dutch grade 3 e NCI LN ₃)
Visceri	M0 Assenza di interessamento viscerale
	M1 Interessamento viscerale (secondo conferma istologica, il sangue interessato va specificato)
Sangue	B0 Assenza di interessamento del sangue periferico, o 0% di linfociti atipici in periferia (solleciti e Siczyński)
	B1 Interessamento del sangue periferico, oltre il 5% di linfociti atipici in periferia (solleciti e Siczyński), non soddisfatti i criteri per lo stadio B2
	B2 Interessamento del sangue periferico con almeno 1000 cellule di Siczyński/mc nel sangue periferico, con conferma immunofenotipica

Stadiazione ISCL/EORTC

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIA	3	0-2	0	0,1
IIB	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TERAPIA

La Micosi fungoide non è sempre completamente curabile, ma può essere spesso efficacemente controllata per molti anni divenendo, attualmente, questo l'obiettivo del trattamento.

Stadio I - IIA

- "Aspettare e osservare" (wait and see)
- Steroidi topici
- PUVA
- RT locoregionale in caso di MF unilesionale
- Re-PUVA nella MF follicolotropa

Stadio IIB

- RT
- Bexarotene
- IFN
- PUVA +/- IFN +/- Bexarotene

Stadio III

- Fotochemioterapia extracorporea +/- IFN +/- Bexarotene
- Monochemioterapia (MTX)

Stadio IV

- Gemcitabina
- Doxorubicina

Linfomi cutanei a cellule linfocitarie B (CBCL)

Classificazione

Il gruppo dei **linfomi cutanei a cellule B** comprende:

- Linfomi della zona **marginale**
- Linfomi **follicolari** (entrambi a buona prognosi)
- Linfomi cutanei delle **gambe a cellule grandi** o “leg-type” (a prognosi variabile)
- linfomi **NK blastici** (associati a prognosi grave).

Epidemiologia e fattori di rischio

Il linfoma a cellule B centrofollicolare primitivo cutaneo (LBCFCP) rappresenta circa il 10% dei linfomi cutanei e circa il 40% dei linfomi cutanei a cellule B primitivi. Colpisce principalmente gli adulti, con età media di 50 anni.

Il linfoma B della zona marginale primitivo cutaneo (LBZMCP) rappresenta circa il 10% dei linfomi cutanei e circa il 40% dei linfomi B cutanei primitivi. Può essere considerato come una forma cutanea di linfoma B extranodale tipo MALT.

Il legame eziopatogenico con l'infezione gastrica da *Helicobacter pylori* è ormai chiaramente stabilito, mentre la meno certa relazione con l'infezione cutanea da *Borrelia burgdorferi*, o da epatite C, sembrerebbe essere coinvolta in un numero molto ristretto di casi.

PERCORSO DIAGNOSTICO

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).

VALUTAZIONE DERMATOLOGICA

Clinicamente, le lesioni di linfoma B tendono presentarsi come manifestazioni di aspetto infiltrativo di tipo tumorale (papule, noduli). La topografia è piuttosto specifica, dal momento che, schematicamente, i linfomi centrofollicolari cutanei colpiscono prevalentemente l'estremità cefalica e il tronco, mentre i linfomi della zona marginale interessano maggiormente il tronco e gli arti.

Nel caso del **LINFOMA B PRIMITIVO CUTANEO CENTROFOLLICOLARE** le lesioni si presentano come papule o noduli eritematosi fissi, a volte multipli ma raggruppati, preferenzialmente all'estremità cefalica ed al tronco. I pazienti sono in genere asintomatici e le stazioni linfonodali sono risparmiate.

Per la diagnosi è necessario eseguire un esame istologico dell'intera lesione o, in caso di lesioni multiple o di grosse dimensioni, di parte di essa tramite punch biopsy (preferibilmente di almeno 5mm).

Il **LINFOMA B PRIMITIVO CUTANEO MARGINALE** (LBZMCP) colpisce soggetti adulti, manifestandosi con lesioni generalmente papulose e/o nodulari, localizzate spesso agli arti o al tronco. I pazienti sono, in genere, asintomatici e senza linfadenopatie palpabili.

Dermatoscopia

La dermoscopia del linfoma cutaneo primitivo a cellule B mostra sottili vasi arboriformi, sfondo color salmone e aree non strutturate bianche e cerchi bianchi.

L'esame dermoscopico può essere utile per migliorare il riconoscimento clinico di PCBCL sebbene la biopsia cutanea rimanga obbligatoria.

VALUTAZIONE ISTOLOGICA

Dal punto di vista istopatologico e fenotipico non è sempre possibile distinguere con certezza i linfomi cutanei primitivi a cellule B da alcuni linfomi nodali o extranodali non cutanei, tanto che la diagnosi differenziale tra forme cutanee primitive e localizzazioni cutanee secondaria da linfoma a cellule B sistemico rimane spesso un problema di complessa gestione.

Per tale motivo l'uso di marcatori specifici può essere utile, ad esempio, la ricerca della traslocazione BCL2IGH, utile per la diagnosi differenziale tra linfoma centrofollicolare cutaneo primitivo e linfoma follicolare sistemico.

Nel caso del **LINFOMA B PRIMITIVO CUTANEO CENTROFOLLICOLARE** lo studio istologico ha tre obiettivi principali:

- 1) porre diagnosi differenziale tra un linfoma e una reazione pseudolinfomatosa,
- 2) distinguere il linfoma B primitivo cutaneo da una localizzazione secondaria di un linfoma B follicolare nodale, cercando la traslocazione BCL2IGH, quando BCL2 è espressa da cellule B neoplastiche
- 3) distinguere il linfoma B centrofollicolare da un altro linfoma cutaneo B più aggressivo.

Istologicamente, le cellule neoplastiche ricordano gli elementi linfonodali con normale attività germicida dei follicoli linfoidi attivati, con una presenza mista di centrociticentroblasti e immunoblasti.

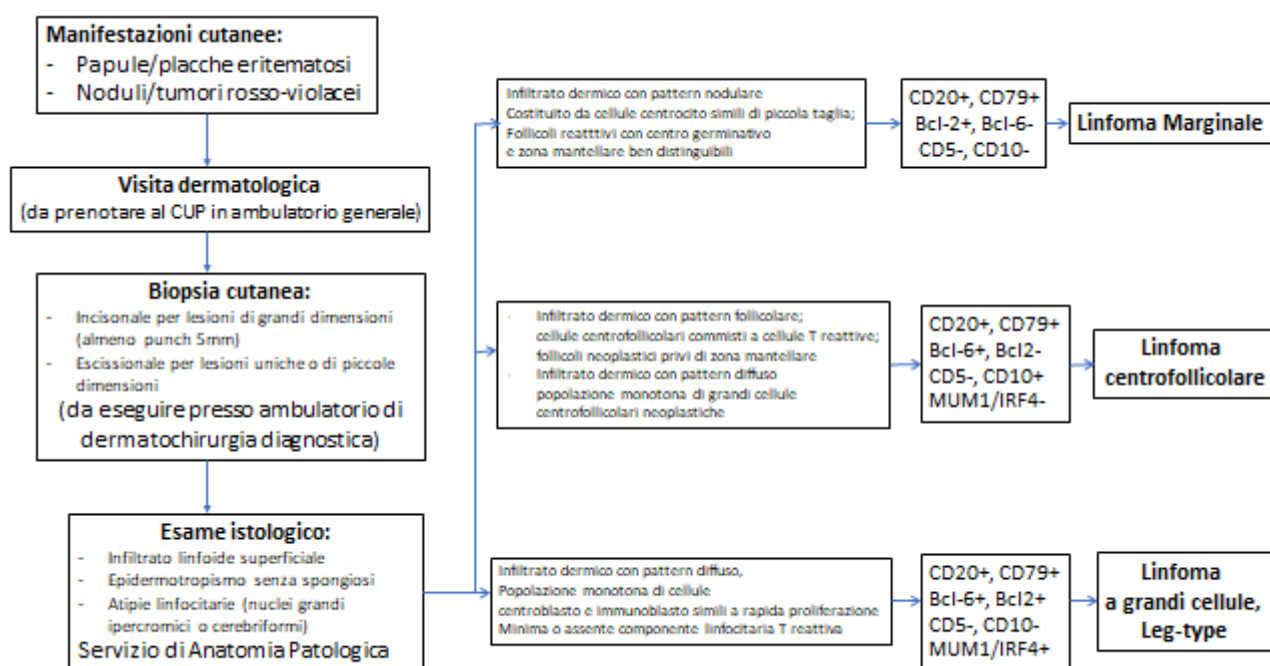
Nel caso del **LINFOMA B MARGINALE** il quadro istologico mostra un infiltrato costituito da linfociti B di morfologia normale, talvolta monocitoidi o plasmacitoidi, contenente follicoli linfoidi

con centri germinativi a volte anormali. La diagnosi differenziale principale va posta nei confronti dell'infiltrato linfocitario e della reazione pseudolinfomatosa.

VALUTAZIONE EMATO-ONCOLOGICA

Si pratica contestualmente prelievo venoso per esami ematochimici di routine, funzionalità epatica e renale, markers tumorali: CEA, alfa-fetoproteina, beta-2 microglobulina, VES, PCR, LDH

Altri test possono essere organizzati per escludere segni di coinvolgimento di organi interni: RX del torace; ECO addominale e inguinale, ed è fondamentale valutare l'esecuzione di una PET-TC total body.



STADIAZIONE

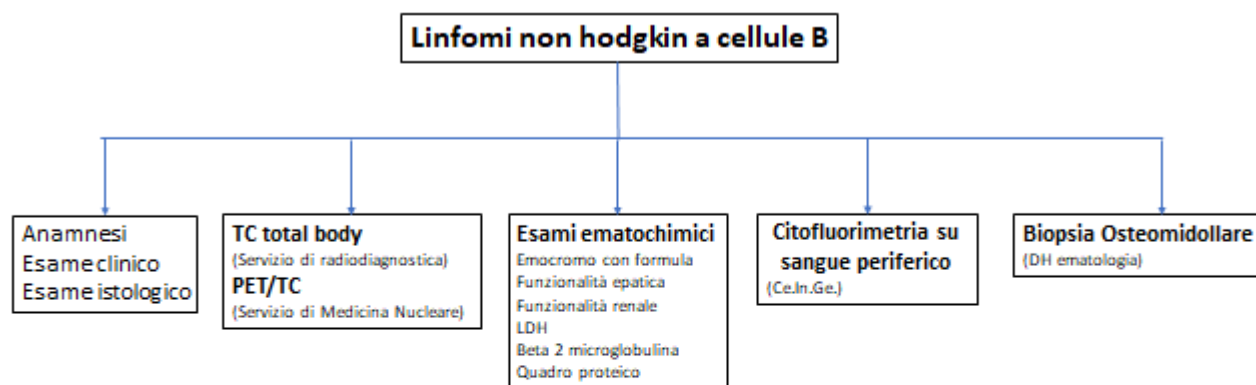
Il LBCFCP ha un'evoluzione "indolente" (sopravvivenza specifica a 5 anni al 100%), ma le lesioni evolvono progressivamente fino a formare tumori di grandi dimensioni, spesso dolorosi ed invalidanti. Nel caso di una singola lesione, il trattamento si basa sulla radioterapia o sull'asportazione chirurgica. Se le lesioni sono multiple, il trattamento con anticorpi antiCD20 o radioterapia sarà discusso caso per caso. Questi trattamenti sono generalmente efficaci, consentendo una remissione completa, ma la recidiva è frequente durante il follow-up, che deve essere prolungato e si basa solo sull'esame clinico. La prognosi di questo linfoma è eccellente, con una sopravvivenza a 5 anni che può essere stimata al 100% come per il LBCFCP. Sono stati riportati casi isolati in letteratura, ma la trasformazione in linfoma B aggressivo è un evento molto eccezionale.

Le modalità di trattamento sono molto simili a quelle di LBCFCP, basate sulla radioterapia o escissione per lesioni isolate e radioterapia o rituximab per lesioni multiple. Le recidive sono frequenti.

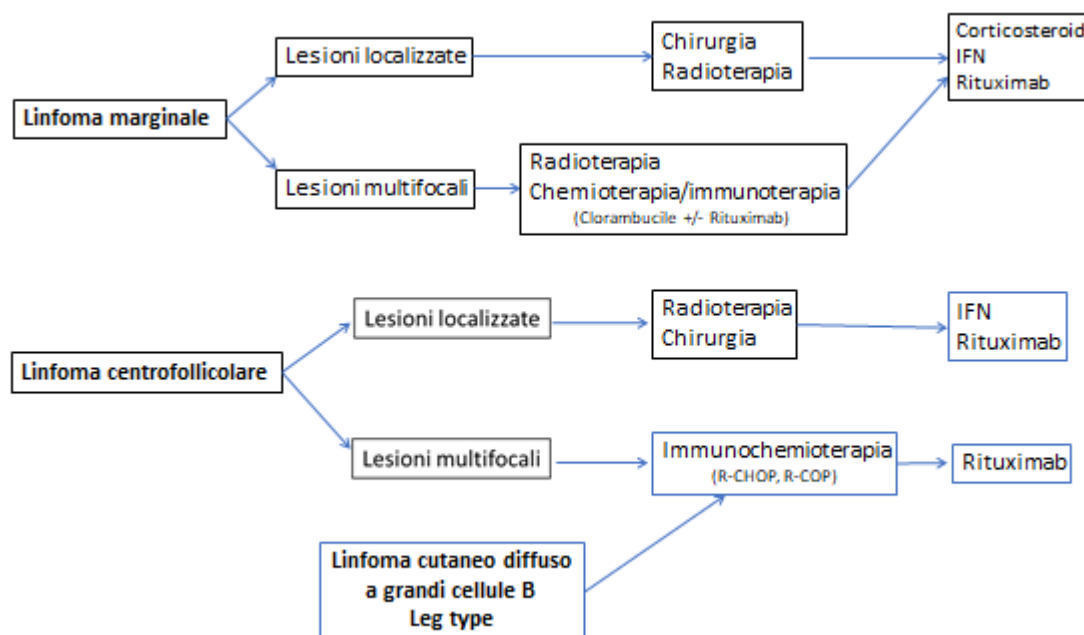
PERCORSO TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE

Stadiazione:

- Esami ematochimici: emocromo con formula, biochimica, parametri epatici, renali, glicemia, LDH, marcatori epatite B e C, sierologia per Borrelia e ricerca H. Piloni.
- TC total body o PET-TC
- Consulenza ematologica / oncologica
 - o Valutazione BOM (da eseguire in tutti i pazienti con linfoma B leg-type e nei pazienti con citopenia; da valutare a discrezione dell'ematologo a seconda del caso)
 - o Citometria di flusso (se all'emocromo vi è linfocitosi)
 - o Valutazioni terapeutiche
- Consulenza Radioterapica per valutazione trattamento



TERAPIA



La gestione del paziente è, quindi multidisciplinare, e coinvolge diverse figure professionali che dovranno interagire in modalità differenti e con specificità differenti nelle varie fasi della malattia. Si ritiene che il 20-30% dei pazienti arriva all'attenzione dello specialista con una diagnosi errata. Nella pratica clinica è possibile stimare in 2-3 anni il tempo che intercorre dall'esordio dei sintomi alla diagnosi e, in questo intervallo di tempo, il paziente viene mediamente visto da tre medici prima di ricevere una diagnosi corretta; questi valori possono anche aumentare qualora non venga effettuata subito una biopsia. L'individuazione del gruppo multidisciplinare può consentire di evitare rischi di over o under treatment.

L'obiettivo principale rimane, pertanto, la combinazione di una diagnosi precoce dei linfomi cutanei finalizzata a un inizio altrettanto precoce del trattamento più efficace, caratterizzato da una minor tossicità, con l'obiettivo di un efficiente controllo delle fasi iniziali della malattia.

LINFOMI CUTANEI

La prima visita richiesta per un paziente con diagnosi di certezza cito/istologica di LINFOMA CUTANEO 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. 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.

CURE PALLIATIVE

La attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase di terminalità. Il sistema della ROC intende seguire il modello della *simultaneous care* con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC.

Per i pazienti in fase avanzata 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

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 il paziente richiede attivazione di percorsi palliativi domiciliari, 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. e di assistenza palliativa.

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice

HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Hospice

Fornitura Ausili

Letto articolato Materasso Cought Assist

Salva

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 (DD n 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni 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.

Percorso diagnostico GOM

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno 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 centri o dai medici del territorio.

Presa 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.

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

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 può svolgersi in presenza o in modalità 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 indicazione diagnostico-terapeutica proposta. 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 inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, 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 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 Campania per renderlo disponibile per gli MMG e medici segnalatori

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campania 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 all'inserimento delle date per gli 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.

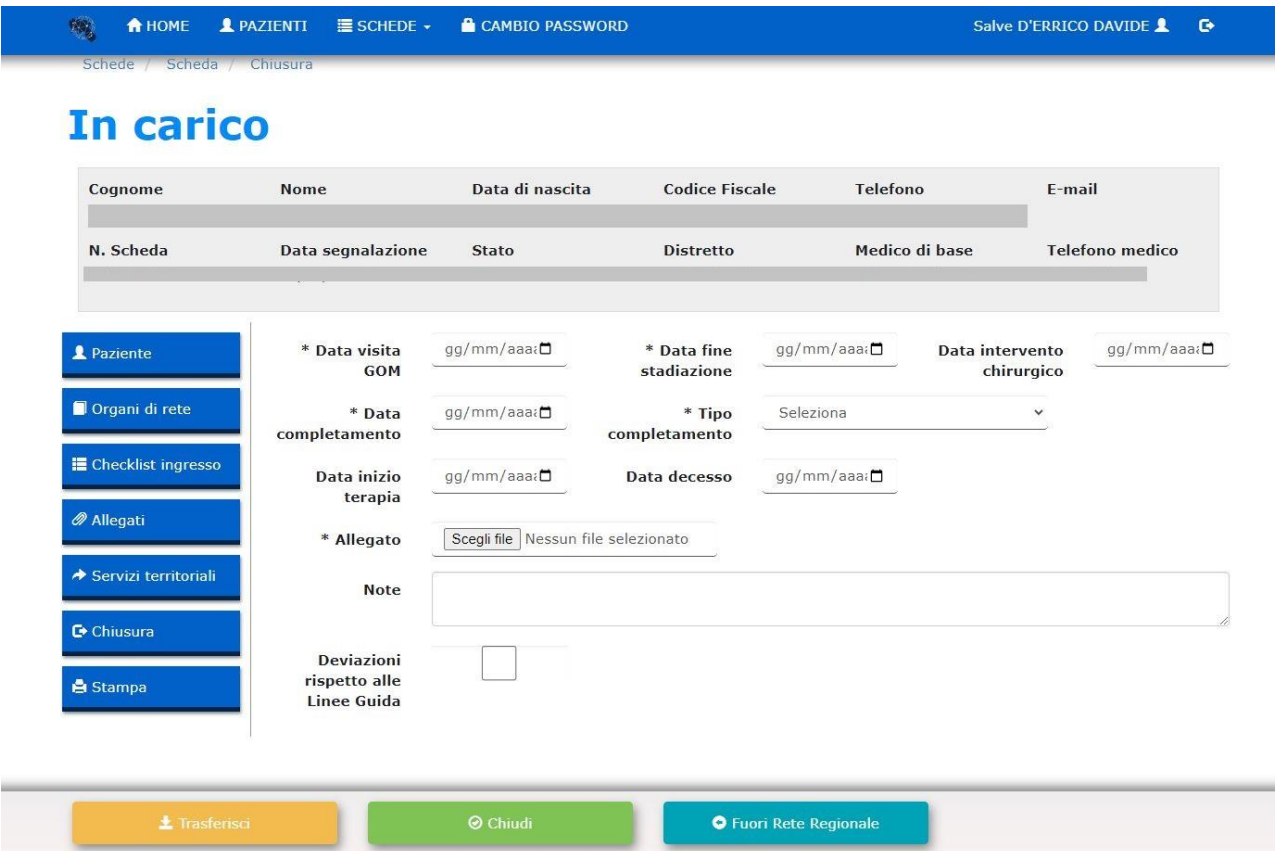
Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione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

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

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

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM completa il campo se l'indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione



The screenshot shows a web interface for patient record management. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. The user is logged in as 'Salve D'ERRICO DAVIDE'. Below the navigation bar, there is a breadcrumb trail: 'Schede / Scheda / Chiusura'. The main heading is 'In carico'. Below this, there are two tables for patient information. The first table has columns: 'Cognome', 'Nome', 'Data di nascita', 'Codice Fiscale', 'Telefono', and 'E-mail'. The second table has columns: 'N. Scheda', 'Data segnalazione', 'Stato', 'Distretto', 'Medico di base', and 'Telefono medico'. To the left of the form is a sidebar with buttons: 'Paziente', 'Organi di rete', 'Checklist ingresso', 'Allegati', 'Servizi territoriali', 'Chiusura', and 'Stampa'. The main form area contains several fields: '* Data visita GOM' (date picker), '* Data fine stadiazione' (date picker), 'Data intervento chirurgico' (date picker), '* Data completamento' (date picker), '* Tipo completamento' (dropdown menu), 'Data inizio terapia' (date picker), 'Data decesso' (date picker), '* Allegato' (file upload button), 'Note' (text area), and 'Deviazioni rispetto alle Linee Guida' (checkbox). At the bottom, there are three buttons: 'Trasferisci', 'Chiudi', and 'Fuori Rete Regionale'.

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.

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore).

Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

Organi di rete

Checklist Ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Chiusura

Stampa

Indirizzo diverso da residenza

* Data presunta dimissione gg/mm/aaa

* Relazione Servizi Nessun file selezionato

Il paziente è metastatico

Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti?

Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19?

I conviventi sono stati vaccinati?

Altre infezioni in atto?

Se si, specificare

Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19?

Il paziente è stato vaccinato?

Precedenti trattamenti attuati

Chirurgia	<input type="checkbox"/>	Chemioterapia endovenosa	<input type="checkbox"/>	Radioterapia	<input type="checkbox"/>
Terapia oncologica orale	<input type="checkbox"/>	Ormonoterapia	<input type="checkbox"/>	Nessuno	<input type="checkbox"/>

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)

< 10 giorni < 3 mesi 3- 6 mesi > 6 mesi

Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi

Il paziente è pianamente informato della prognosi

È presente un caregiver attivo

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

Cardiopatologia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie	<input type="checkbox"/>	Cardiopatologia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia	<input type="checkbox"/>
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatologia organica ed ischemica	<input type="checkbox"/>	Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale	<input type="checkbox"/>
Ipertensione arteriosa	<input type="checkbox"/>	Accidenti vascolari cerebrali	<input type="checkbox"/>
Diabete Mellito	<input type="checkbox"/>	Malattie endocrine	<input type="checkbox"/>
Piaghe da decubito	<input type="checkbox"/>	Malattie epato-biliari	<input type="checkbox"/>
Malattie osteo-articolari	<input type="checkbox"/>	Malattie gastrointestinali	<input type="checkbox"/>
Parkinsonismi	<input type="checkbox"/>	Depressione	<input type="checkbox"/>
Deficit sensoriali	<input type="checkbox"/>	Vasculopatie periferiche	<input type="checkbox"/>
		Malattie respiratorie	<input type="checkbox"/>
		Malattie renali	<input type="checkbox"/>
		Malnutrizione	<input type="checkbox"/>
		Anemia	<input type="checkbox"/>

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione	<input type="checkbox"/>	Angoscia	<input type="checkbox"/>	Anoressia	<input type="checkbox"/>
Ansia	<input type="checkbox"/>	Astenia/Fatica	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>
Confusione	<input type="checkbox"/>	Delirium	<input type="checkbox"/>	Depressione	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	Disfagia	<input type="checkbox"/>	Dispepsia	<input type="checkbox"/>
Dispnea	<input type="checkbox"/>	Edemi	<input type="checkbox"/>	Emorragia	<input type="checkbox"/>
Febbre	<input type="checkbox"/>	Insomnia	<input type="checkbox"/>	Mucosite	<input type="checkbox"/>
Prurito	<input type="checkbox"/>	Xerostomia	<input type="checkbox"/>	Stipsi	<input type="checkbox"/>
Sudorazione	<input type="checkbox"/>	Tosse	<input type="checkbox"/>	Tremori/Mioclone	<input type="checkbox"/>
Vertigini	<input type="checkbox"/>	Vomito/Nausea	<input type="checkbox"/>		

Altre Problematiche

Alcolismo	<input type="checkbox"/>	Tossicodipendenza	<input type="checkbox"/>	Problemi psichiatrici	<input type="checkbox"/>
-----------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky

SCALA ECOG

0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)

1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)

2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)

3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)

4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)

5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

Nutrizione artificiale

Ossigenoterapia

Gestione accessi venosi già posizionati

Gestione Stomie

Gestione incontinenza

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Fornitura Ausili

Letto articolato Materasso antidecubito Cought Assist

Ventilazione meccanica a lungo termine Deambulatore Comunicatore

Rete Cardioncologica (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologica grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura A**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura B**).

Precedenti cardiologici noti		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Se si specificare:					
<input type="checkbox"/>	Insufficienza cardiaca	<input checked="" type="checkbox"/>	Iperensione arteriosa	<input type="checkbox"/>	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica
<input type="checkbox"/>	Arteriopatia obliterante periferica	<input type="checkbox"/>	Iperensione polmonare	<input type="checkbox"/>	Tromboembolismo venoso
<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale e altre aritmie	<input type="checkbox"/>	Allungamento del tratto QT		
<input checked="" type="checkbox"/>	Altro	<input type="text" value="Insufficienza valvolare mitralica di grado 1"/>			
Il paziente assume terapia cardiologica		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Terapia oncologica attuale:					
<input type="checkbox"/>	Chirurgia	<input type="checkbox"/>	Chemioterapia	<input type="checkbox"/>	Farmaci a bersaglio molecolare
Radioterapia su campo cardiaco:					
<input type="checkbox"/>	Attuale	<input type="checkbox"/>	Pregressa	<input type="checkbox"/>	Nessuna
Trattamenti antineoplastici precedenti:		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Comorbidità					
<input type="checkbox"/>	CKD	<input type="checkbox"/>	BPCO	<input type="checkbox"/>	Diabete
<input type="checkbox"/>	Epatopatia	<input type="checkbox"/>	Anemia		
<input checked="" type="checkbox"/>	Altro	<input type="text" value="gozzo tiroideo"/>			

Figura A

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto 📄 Scarica documento

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete	<input type="checkbox"/>	Ipertensione Arteriosa	<input type="checkbox"/>	Dislipidemia	<input type="checkbox"/>	Fumo	<input type="checkbox"/>
Obesita	<input type="checkbox"/>	Familiarità	<input type="checkbox"/>				
Pressione Arteriosa:	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca	<input type="checkbox"/>	Ipertensione arteriosa	<input type="checkbox"/>	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica	<input type="checkbox"/>	Arteriopatia obliterante periferica	<input type="checkbox"/>
Ipertensione polmonare	<input type="checkbox"/>	Tromboembolismo venoso	<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale e altre aritmie	<input type="checkbox"/>	Allungamento del tratto QT	<input type="checkbox"/>

Comorbidità

CKD	<input type="checkbox"/>	BPCO	<input type="checkbox"/>	Diabete	<input type="checkbox"/>	Epatopatia	<input type="checkbox"/>
Anemia	<input type="checkbox"/>	Altro	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>			

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline	<input type="checkbox"/>	Fluoropirimidine	<input type="checkbox"/>	Composti del platino	<input type="checkbox"/>	Agenti alchilanti	<input type="checkbox"/>
Taxani	<input type="checkbox"/>	Inibitori HER 2	<input type="checkbox"/>	Inibitori VEGF	<input type="checkbox"/>	Inibitori BCR-ABL	<input type="checkbox"/>
Inibitori del proteasoma	<input type="checkbox"/>	Inibitori del checkpoint immunitario	<input type="checkbox"/>	Ormonoterapia	<input type="checkbox"/>	Inibitori di BRAF	<input type="checkbox"/>
Inibitori di ALK	<input type="checkbox"/>	Inibitori HDAC	<input type="checkbox"/>	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	<input type="checkbox"/>	Immunoterapia CAR-T	<input type="checkbox"/>
TKIs	<input type="checkbox"/>	Altro	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>			

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura B

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di

fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

N° linee di trattamento precedenti

Organi di rete

Le condizioni cliniche del paziente

Checklist ingresso

Performance status ECOG

Allegati

Eventuali comorbidità

Servizi territoriali

Candidabile ad una terapia standard

Trial clinico

Metastasi cerebrali

Chiusura

Disponibile NGS

Stampa

MSI e/o altri Target

Invia

Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

I centri MTB in Regione attualmente attivi sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d'Aragona e Moscati (Avellino).

Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC

Struttura richiedente	
Nome Paziente	
Cognome Paziente	
Data Nascita (gg/mm/aa)	
Sesso	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Etnia	<input type="checkbox"/> Caucasica <input type="checkbox"/> Asia orientale <input type="checkbox"/> Altro:
Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)	

Criteri di Eleggibilità	
Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Disponibilità di materiale biologico	
Disponibilità di campione biologico alla diagnosi	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

Patologia	
Sede Tumore Primitivo	
Istologia	
Sedi malattia	
Intervento chirurgico su primitivo	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Il paziente presenta comorbidità	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Se sì, indicare quali:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Si tratta di un paziente Naïve	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai dei Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del 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, P Muto, C Trojaniello, A Pinto, C Maresca, C Costa
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
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 (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

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

<p>PDTA NMSC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG.
-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------