



REGIONE SICILIANA  
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE  
ENNA

DELIBERA N. ..... 2048 .....  
DEL ..... 19 DIC. 2023 .....

OGGETTO: Adozione PDTA aziendale per la gestione del paziente con tumore cutaneo in conformità al D.A n. 821 del 31 agosto 2023 e contestuale costituzione Gruppo Oncologico Multidisciplinare tumore cutaneo.

U.O. PROPONENTE:

PROPOSTA DI DELIBERAZIONE N. ..... 3354 .....  
DEL ..... 18.12.2023 .....

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

Il Dirigente UOS Qualità e Rischio clinico  
Dott. P. Mirabile

IL DIRIGENTE DELLA U.O. PROPONENTE

Il Direttore sostituto  
UOC Coordinamento Staff Aziendali  
Ing. S. Cordovana

S.E.F.P.

Si attesta la copertura finanziaria e la compatibilità con il bilancio di previsione vigente.

come da prospetto allegato (ALL. N. \_\_\_\_\_) che è parte integrante della presente delibera.

Autorizzazione n. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

IL DIRETTORE DEL S.E.F.P.

DATA RICEZIONE DELLA PROPOSTA PRESSO U.O.C. STAFF 18.12.2023

**PREMESSO** che il decreto del Ministero della Salute 2 aprile 2015, n. 70: "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" (G.U. 4 giugno 2015, n.127), ed in particolare il punto 8 dell'Allegato prevede la realizzazione di Reti per patologie, tra cui la Rete Oncologica, indicando di definire le relative linee guida e raccomandazioni laddove non già disponibili, ovvero di aggiornare quelle già esistenti;

**VISTA** l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 recante "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale";

**VISTO** il D.A. 1835 del 20 09 2019 "Recepimento Intesa tra il Governo, la Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Revisione delle Linea Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale" e costituzione del Coordinamento Regionale della Rete Oncologica della Regione Siciliana" con il quale si dà mandato al succitato Coordinamento regionale di dare attuazione alle previsioni di cui all'Intesa Stato Regioni del 17 aprile 2019 e di realizzare i PDTA per le patologie tumorali citate nell'Intesa Stato Regioni (prostata, ovaio, polmone, colon-retto, melanoma e tumori rari);

**VISTO** il D.A. n. 821 del 31 agosto 2023, con il quale la Regione ha approvato il "Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del melanoma nella Regione siciliana";

#### **CONSIDERATO**

**Che** il citato D.A. 821, all'art. 3 richiede alle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate di adottare formalmente il citato PDTA e di darne comunicazione all'Assessorato Salute - Servizio 4 Programmazione Ospedaliera - Dipartimento Pianificazione Strategica;

**Che** il gruppo di lavoro aziendale, dedicato ai tumori cutanei, ha elaborato il PDTA aziendale per la gestione del paziente con tumore cutaneo, parte integrante e sostanziale del presente atto deliberativo (Allegato "A");

**Che** il citato D.A. n. 821 del 31 agosto 2023 indica che con successivo atto verranno individuate le strutture in possesso dei requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali e tecnologici per l'attuazione del PDTA in oggetto;

**Che** l'ASP di Enna è dotata delle specialità necessarie alla gestione del Melanoma e degli altri tumori cutanei, essendo presenti l'UO di Dermatologia, l'UO di Oncologia medica, le UUOO di Chirurgia generale, l'UO di Otorinolaringoiatria, le UU.OO. di Radiologia, la UO di Anatomia Patologica e la UO di Medicina Nucleare;

**RITENUTO**, per quanto sopra esposto, di dover formalmente individuare il gruppo oncologico multidisciplinare (GOM), dedicato ai tumori cutanei, come di seguito costituito:

- Responsabile UOSD Dermatologia (o suo sostituto)
- Direttore UOC Oncologia (o suo sostituto)
- Direttore UOC Anatomia patologica (o suo sostituto)
- Direttore UOC Radiologia (o suo sostituto)
- Responsabile UOSD Medicina Nucleare (o suo sostituto)
- Direttore UOC Chirurgia Enna (o suo sostituto)

dot. Corvo F. & C  
dra. Daniela Samborino  
dra. C. D. Emmanuela  
dot. B. De Hayo  
dot. D. Di Fiore  
dot. D. Conte

L'anno duemila Ventitino il giorno **19 DIC. 2023** del mese di ..... nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna

IL Commissario Straordinario

Dott. Francesco Iudica nominato con Decreto Assessoriale n. 53/2022 e da ultimo prorogato con D.A. 32 del 27/10/2023, coadiuvato dal Direttore Amministrativo, Dr.ssa Sabrina Cillia e dal Direttore Sanitario, Dott. Emanuele Cassarà e con l'assistenza del Segretario Verbalizzante  
Dr. VITO CRISTIAN MACCHIARELLI

**VISTI**

- La legge Regionale 5/2009 s.m.i.;
- L'Atto Aziendale adottato con delibera 902 del 19/06/2020

**VISTI I SEGUENTI ALLEGATI PARTE INTEGRANTE E SOSTANZIALE DELLA PRESENTE DELIBERAZIONE**

ALLEGATO A "PDTA per la gestione del paziente con tumore cutaneo"

**Dato atto** che il Direttore della U.O.C. che propone il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è totalmente legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 3 del D.L. 23 ottobre 1996, come modificato dalla L. 20 dicembre 1996 n. 639, e che lo stesso è stato predisposto nel rispetto della Legge 6 novembre 2012 n. 190 – Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione – nonché nell'osservanza dei contenuti del Piano aziendale della prevenzione della corruzione 2022/2024;

**Acquisito** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

**DELIBERA**

1. **Di adottare** il PDTA aziendale per la gestione del paziente con tumore cutaneo, parte integrante e sostanziale del presente atto deliberativo (Allegato "A") in conformità al D.A. n. 821 del 31 agosto 2023;
2. **Di istituire** il gruppo oncologico multidisciplinare (GOM), dedicato ai tumori cutanei, costituito come indicato in premessa
3. **Di notificare** il presente atto all'Assessorato Salute – Servizio 4 Programmazione Ospedaliera - Dipartimento Pianificazione Strategica.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO  
Dr. Sabrina Cillia

IL DIRETTORE SANITARIO  
Dr. Emanuele Cassarà

Il Commissario straordinario  
Dr. Francesco Iudica

IL SEGRETARIO VERBALIZZANTE

Dr. Vito Christian Macchiarelli  
Collaboratore Amministrativo

**PUBBLICAZIONE**

Si dichiara che la presente deliberazione, su conforme relazione dell'addetto, è stata pubblicata in copia all'Albo Pretorio informatico dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n° 30/93 s.m.i., e dell'art. 32 della L. n. 69 del 18/06/2009

dal 24 DIC. 2023

al 07 GEN 2024

L'incaricato

PER DELEGA DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO  
IL Dirigente U.O.C. COORD. STAFF

Notificata al Collegio Sindacale il ..... con nota prot. n° .....

**DELIBERA SOGGETTA AL CONTROLLO**

dell'Assessorato Regionale Sanità ex L.R. n° 5/09 trasmessa in data \_\_\_\_\_ prot. n° \_\_\_\_\_

SI ATTESTA

che l'Assessorato Regionale Sanità:

- ha pronunciato l'approvazione con provvedimento n° \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_
- ha pronunciato l'annullamento con provvedimento n° \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

come da allegato.

Delibera divenuta esecutiva per decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L.R. n° 5/09 dal \_\_\_\_\_

**DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO**

- esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L.R. n° 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n° 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal 03 GEN 2024
- immediatamente esecutiva dal \_\_\_\_\_

Enna li,


IL FUNZIONARIO INCARICATO

**REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA**

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n° \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_
- Modifica con provvedimento n° \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

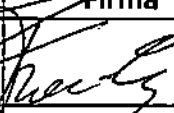

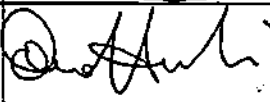
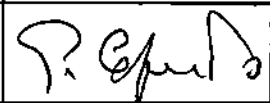
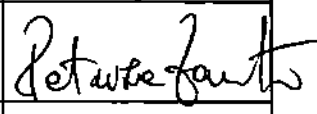


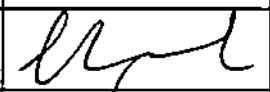

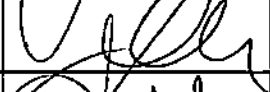
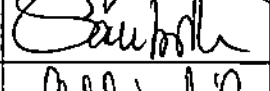
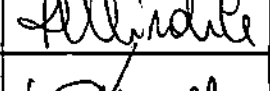
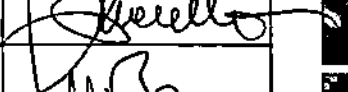
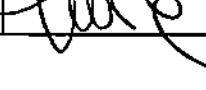
Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

Acc. "A" 

## PDTA per la gestione del paziente con TUMORE CUTANEO

Recepimento DECRETO n. 821 del 31 agosto 2023. Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA)  
per la prevenzione, diagnosi e trattamento del melanoma nella Regione siciliana.

	Nome/Funzione	Data	Firma
Redazione	Dott. F. Cona Resp. UOSD Dermatologia	15/12/2023	
	Dott. R. Gula UOC Chirurgia Generale Enna	13/12/2023	
	Dott. A. Quattrocchi UOC Oncologia Enna	18/12/2023	
	Dott. G. Caputo UOC Oncologia Enna	18/12/23	
	Dott.ssa P. Zambito UOC Otorinolaringoiatria	13/12/23	
	Dott. S. Bellavia UOC Anatomia Patologica Enna	13/12/23	
	Dott. D. Di Franco Resp. UOSD Medicina Nucleare Enna	13-12-23	
Verifica	Dott.ssa C.D. Emmanuele Direttore UOC Anatomia Patologica Enna	13/12/2023	
	Dott. S. Maira Direttore UOC Otorinolaringoiatria Enna	13/12/23	
	Dott. D. Centonze Direttore UOC Chirurgia Generale Enna	14/12/23	
	Dott.ssa D. Sambataro Direttore UOC Oncologia Enna	13/12/2023	
Verifica formale	Dott. P. Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	18/12/23	
Approvazione	Dott. E. Cassarà Direttore Sanitario Aziendale	18/12/23	
Adozione	Dott. F. Iudica Commissario straordinario	18.XII.23	

## INDICE GENERALE

Premessa	4
1.	Scopo..... 6
2.	Campo di applicazione ..... 6
3.	Scheda di registrazione delle modifiche ..... 6
4.	Definizioni ed acronimi ..... 7
5.	Responsabilità ..... 8
6.	Descrizione delle attività ..... 9
6.1.	ISTITUZIONE GOM ..... 9
6.2.	ACCESSO AL PERCORSO ..... 10
6.2.1.	DERMATOLOGIA ..... 10
6.2.2.	ANATOMIA PATOLOGICA ..... 11
6.2.3.	Attività del GOM ..... 11
6.3.	ONCOLOGIA MEDICA ..... 11
6.4.	CHIRURGIA ..... 12
6.5.	MEDICINA NUCLEARE ..... 13
6.5.1.	RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA ..... 13
6.5.2.	Scintigrafia ossea total body ..... 13
6.5.3.	PET ..... 13
6.6.	PERCORSO CLINICO MELANOMA ..... 14
6.6.1.	PRESENTAZIONE CLINICA ..... 14
6.6.2.	VALUTAZIONE DEI MARGINI CHIRURGICI ..... 15
6.6.3.	ANATOMIA PATOLOGICA ..... 15
6.6.4.	CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE ..... 16
6.6.5.	STADIAZIONE TNM DEL MELANOMA ..... 17
6.6.6.	STADIAZIONE PERIFERICA ..... 17
6.6.7.	TRATTAMENTO DEI LINFONODI ..... 17
6.6.8.	CHIRURGIA DELLE METASTASI ..... 18
6.6.9.	ELETTROCHEMIOTERAPIA ..... 18
6.6.10.	TEST GENETICO ..... 18
6.6.11.	TRATTAMENTO ONCOLOGICO ADIUVANTE ..... 19
6.6.12.	TERAPIA NEOADIUVANTE ..... 19
6.6.13.	TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA ..... 20
6.6.14.	RADIOTERAPIA (RT) ..... 21



PDTA per la gestione del paziente con  
TUMORE CUTANEO

6.6.15.	FOLLOW UP MELANOMA.....	21
6.7.	PERCORSO CLINICO CARCINOMA SQUAMOCELLULARE.....	24
6.7.1.	PRESENTAZIONE CLINICA.....	24
6.7.2.	ANATOMIA PATOLOGICA.....	25
6.7.3.	DEFINIZIONE DEL RISCHIO .....	26
6.7.4.	STADIAZIONE .....	26
6.7.5.	TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	29
6.7.6.	TRATTAMENTO RADIOTERAPICO.....	29
6.7.7.	METASTASI LINFONODALI.....	29
6.7.8.	CARCINOMA SQUAMOCELLULARE RECIDIVATO E/O METASTATICO SUSCETTIBILE DI APPROCCI CURATIVI LOCALI .....	NON 31
6.7.9.	FOLLOW-UP DEL CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CUTE AD ALTO RISCHIO	31
6.8.	PERCORSO CLINICO CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC).....	32
6.8.1.	PRESENTAZIONE CLINICA.....	32
6.8.2.	ANATOMIA PATOLOGICA.....	33
6.8.3.	CARCINOMA BASOCELLULARE BASSO RISCHIO .....	33
6.8.4.	CARCINOMA BASOCELLULARE ALTO RISCHIO .....	33
6.8.5.	CARCINOMA BASOCELLULARE LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO	34
6.8.6.	FOLLOW UP CARCINOMA BASOCELLULARE .....	34
6.9.	CURE PALLIATIVE .....	35
7.	Documenti di riferimento .....	36
8.	Allegati .....	36
9.	Indicatori.....	36
10.	Diagramma di flusso.....	37
11.	Lista di distribuzione .....	38



## Premessa

I tumori cutanei più frequentemente riscontrati comprendono i melanomi, i carcinomi squamocellulari (cSCC) e i carcinomi basocellulari (BCC).

Il melanoma è uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni. Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi. Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi ultravioletti, sia in rapporto alle dosi assorbite, sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età di esposizione (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale).

Il rischio di sviluppare un melanoma nel corso della vita è del 1,5% nei maschi e del 1,2% nelle donne; il trend di incidenza appare in aumento statisticamente significativo. Nel nostro paese esiste una variabilità geografica con un evidente trend decrescente Nord-Sud.

In Italia la sopravvivenza a 5 anni, standardizzata per età, è dell'85% per gli uomini e dell'89% per le donne; considerando le diverse aree geografiche, si registrano dati di sopravvivenza netta a 5 anni dell'88% per gli uomini e 91% per le donne nel Nord Est, 85% per gli uomini e 89% per le donne nel Nord Ovest e centro Italia; fino all'80% per gli uomini e 84% per le donne nel Sud Italia.

Ogni anno in Sicilia vengono diagnosticati 500 nuovi casi di melanoma maligno della pelle con un'incidenza di 11 nuovi casi ogni 100.000 abitanti negli uomini e di 9 casi ogni 100.000 nelle donne (Registri dei tumori della Sicilia 2019)

In Sicilia la probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari al 79,8% negli uomini e al 85% nelle donne.

Il carcinoma cutaneo a cellule squamose (cSCC) è il secondo tipo più comune di cancro della pelle, dopo il carcinoma basocellulare (BCC), e rappresenta circa il 20% dei tumori della pelle non melanoma. Poiché i cSCC non vengono generalmente segnalati ai registri dei tumori, l'esatta incidenza di questa neoplasia non è nota. Inoltre, poiché gli studi epidemiologici spesso combinano dati su cSCC, BCC e altri tumori cutanei non melanocitici, le stime di incidenza sono ampiamente variabili.

L'incidenza di cSCC è aumentata negli ultimi 20 anni in tutto il mondo, tra le popolazioni bianche. Questo aumento può essere correlato a livelli più elevati di esposizione al sole, all'uso di lettini abbronzanti, all'invecchiamento della popolazione e ad un incremento delle possibilità diagnostiche dei tumori cutanei.

La stima del 2018 del Registro tumori italiano è di circa 19.000 nuovi casi di cSCC, con maggiore incidenza nei maschi soprattutto dopo i 65 anni e con un tipico gradiente Nord-Sud.





Il carcinoma basocellulare rappresenta il 15% di tutte le neoplasie e costituisce un grande problema di salute pubblica, essendo la neoplasia maligna più frequente, con 2.8 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti; in Italia l'incidenza è di circa 100 casi ogni 100.000 abitanti. Tali tumori possono essere localmente invasivi, con possibilità di invasione delle strutture circostanti compresa la pelle e l'osso.

Fattori ambientali, fenotipici e genetici contribuiscono allo sviluppo del BCC. Sebbene l'esposizione alle radiazioni ultraviolette (UV) della luce solare sia il fattore di rischio più importante per BCC, altri fattori di rischio accertati includono l'esposizione cronica all'arsenico, la radioterapia e la terapia immunosoppressiva a lungo termine.

Nella maggior parte dei pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose (SCC) o carcinoma a cellule basali (BCC), la malattia rimane limitata alla pelle ed è gestita con successo con la terapia locale, come l'escissione o l'irradiazione della lesione primaria. Tuttavia, nel 3-7% dei pazienti con cSCC cutaneo e in rari individui con BCC, si verificano metastasi loco-regionali o a distanza, con conseguente aumento del rischio di mortalità e necessità di approcci terapeutici alternativi.

La provincia di Enna, con una popolazione di 158.183 (2021) abitanti, è la provincia siciliana con minore consistenza demografica. Con un territorio di 2574 Km<sup>2</sup>, prettamente collinare, ha una densità di 66,9 abitanti per km<sup>2</sup>, poco meno di 1/3 rispetto alla media nazionale. Dei venti comuni presenti sul territorio, solo due (Enna e Piazza Armerina) contano più di ventimila abitanti per un tasso di urbanizzazione (29,2%) molto più basso della media italiana (53,2%).

La popolazione residente in provincia con età maggiore di 65 anni è del 24%.

La provincia di Enna risulta carente dal punto di vista della dotazione infrastrutturale, con un indicatore più che dimezzato rispetto al valore italiano.

Una ottimale organizzazione della rete oncologica deve essere disegnata sulla base delle esigenze del territorio, tenendo conto non solo del bacino di utenza, ma anche della configurazione del territorio stesso.

Al fine di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, qualità, sicurezza e accessibilità si rende necessario istituire presso l'ASP di Enna, il Gruppo Oncologico Multidisciplinare di Tumori Cutanei e definire il percorso diagnostico - terapeutico (PDTA) per il paziente con sospetto o diagnosi di tumore cutaneo.



### 1. Scopo

- Standardizzare il percorso di presa in carico e gestione del paziente con sospetto e/o diagnosi di tumore cutaneo melanoma e non melanoma accompagnando il paziente durante tutto il percorso.
- Agevolare l'accesso al PDTA, tramite la riduzione dei tempi di attesa della prima visita e i tempi intercorrenti tra gli step del percorso diagnostico e terapeutico.
- Contenimento del rischio clinico.
- Ottimizzare la gestione delle risorse attraverso scelte diagnostiche e terapeutiche appropriate e condivise dal team multidisciplinare.
- Migliorare la qualità di vita e del grado di soddisfazione del paziente e della famiglia durante l'iter diagnostico terapeutico.
- Trattare il paziente secondo gli standard terapeutici previsti dalle linee guida Nazionali ed internazionali.
- Migliorare la raccolta dei dati utili ai fini di ricerca scientifica.

### 2. Campo di applicazione

Il presente documento si applica presso i presidi ospedalieri della Asp di Enna per:

- Uomini e Donne a rischio di insorgenza di tumori cutanei;
- Uomini e donne con lesioni sospette;
- Uomini e Donne con neoplasia maligna cutanea accertata;
- Uomini e Donne ad alto rischio per predisposizione genetica familiare.

### 3. Scheda di registrazione delle modifiche

DATA	REVISIONE (REV.)	DESCRIZIONE
06/12/2023	0,0	Prima Emissione



#### 4. Definizioni ed acronimi

##### ACRONIMI

- PDTA percorso diagnostico-terapeutico assistenziale;
- cSCC carcinoma squamoso della cute;
- BCC carcinoma basocellulare;
- MMG medico medicina generale;
- NCCN National comprehensive cancer network
- TC tomografia computerizzata;
- RMN risonanza magnetico nucleare;
- PET.FDC fluorodeossiglucosio-tomografia ad emissione di positroni;
- T tumore (stadiazione TNM), N linfonodi (stadiazione TNM)
- CUP centro unico prenotazione
- UOS unità operativa semplice
- UOC unità operativa complessa
- MNA mini nutritional assessment
- G8 strumento di screening per la valutazione geriatrica
- RT radioterapia
- SIdEMaST Società Italiana di dermatologia e malattie sessualmente trasmissibili



### 5. Responsabilità

**Legenda** R: responsabile, C: coinvolto, I: informato

Soggetti competenti	GOM	MMG	Dermatologo	Chirurgo/ORI	Oncologo	Anatomo patologo	Medico nucleare	Case manager
Richiesta visita dermatologica o oncologica in caso di sospetta lesione cutanea		R						
Visita dermatologica			R					
Biopsia in caso di lesione ritenuta sospetta ed invio ad Anatomia Patologica			R			C		
Refertazione campione bioptico <b>entro 21 giorni</b> dalla consegna						R		
Invio referto al Dermatologo			I			R		
Preso in carico in caso di <b>carcinoma basocellulare</b>			R					
Invio caso al GOM in caso di melanoma, carcinoma squamocellulare o carcinoma basocellulare localmente avanzato non operabile			R					
Valutazione caso clinico e definizione percorso di cura	R							
Concorda con il paziente il percorso stabilito dal GOM								R
Prenotazione visita chirurgica nel caso di necessità di intervento chirurgico / linfadenectomia								R
Prenotazione visita oncologica								R
Prescrizione prestazioni successive		I	R					
Visita oncologica <b>entro 10 giorni</b> per pazienti non operabili					R			
Terapia medica					R			
Visita chirurgica <b>entro 15 giorni</b> da valutazione GOM				R				
Intervento chirurgico <b>entro 15 giorni</b> da visita				R				
Ricerca linfonodo sentinella				R			R	
Prenotazione visita oncologica post chirurgia				R				
Richiesta esami medicina nucleare					R			
Esecuzione scintigrafia <b>entro 5 giorni</b> dalla richiesta dell'oncologo							R	
Follow up		R	R		R			



## 6. Descrizione delle attività

### 6.1. ISTITUZIONE GOM

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare per la patologia cutanea (GOM) è composto da:

- dermatologo;
- radiologo;
- oncologo medico;
- anatomopatologo;
- chirurgo generale;
- medico nucleare
- psico-oncologo
- case manager

Disponibilità nel GOM di:

- oncologo radioterapista
- medico specialista in nutrizione clinica
- medico palliativista
- medico ORL

Il GOM definisce il percorso diagnostico-terapeutico in base al quale il paziente affronterà esami diagnostici e trattamenti come previsto da linee guida nazionali ed internazionali, per ogni paziente viene redatta una relazione, (tramite **allegato 1**) che descrive il PDT definito.

Presso la ASP Enna sono disponibili:

- diagnostica per immagini;
- medicina nucleare
- radiologia interventistica in convenzione con Garibaldi Nesima;
- oncologia medica
- chirurgia
- anatomia patologica
- cur palliative
- radioterapia oncologica in convenzione con Humanitas Catania e San Cataldo Gela (CL).
- Psico-oncologia;
- riabilitazione;
- nutrizione clinica



## 6.2. ACCESSO AL PERCORSO

Il Medico di medicina Generale (MMG), l'utente, lo specialista ambulatoriale o ospedaliero programmano l'accesso al percorso attraverso una visita dermatologica, da eseguirsi presso la dermatologia dell'Ospedale di Piazza Armerina da lunedì a venerdì in orario antimeridiano, o una visita oncologica presso l'Oncologia dell'Umberto I di Enna.

Entrambe le visite richiedono prenotazione tramite CUP (centro Unico di prenotazione) o contattando il centro NOE' presso l'Oncologia medica ospedale Umberto I, tel. **0935 516303** dalle 10.00 alle 12.00.

Per pazienti con lesioni sospette, il MMG/specialista ambulatoriale può richiedere una visita urgente, contattando l'Unità operativa al numero **0935 981354**, dalle 8.00 alle 12.00, per concordare la data della visita.

La scelta tra visita dermatologica o oncologica avverrà a seconda della tipologia di paziente come sotto riportato:

- soggetti con lesioni cutanee sospette da diagnosticare (visita dermatologica);
- pazienti con tumori cutanei già diagnosticati (visita dermatologica o oncologica);
- utenti con rischio genetico accertato per melanoma (visita dermatologica o oncologica);
- utenti a rischio di sviluppare melanoma perché portatori di numerosi nevi comuni e atipici, caratteristiche fenotipiche, storia familiare o personale di melanoma e/o carcinomi cutanei, lesioni precancerose, esposizione alle radiazioni ultraviolette (visita dermatologica).

### 6.2.1. DERMATOLOGIA

Durante la visita dermatologica il dermatologo esegue:

- anamnesi
- visita dermatologica
- dermatoscopia
- luminescenza

La visita prevede anche un esame obiettivo con particolare attenzione alle stazioni linfonodali. Qualora si evidenzia una lesione cutanea sospetta; il dermatologo effettua, a scopo diagnostico, una biopsia escissionale della lesione con margine in cute sana non superiore a 2 mm.

Il dermatologo invierà il pezzo bioptico in Anatomia Patologica secondo le modalità descritte nella Procedura trasporto consegna campioni istologici pubblicata sul sito ASP ENNA, Qualità e Rischio clinico e qualità

**In caso di esame istologico positivo per melanoma, carcinoma squamocellulare o carcinoma basocellulare localmente avanzato non operabile, si discuterà il caso clinico al GOM, durante il quale si stabilisce la strategia diagnostico-terapeutica con la programmazione degli ulteriori accertamenti clinico strumentali ed eventuali trattamenti.**

**In caso di carcinoma basocellulare operato radicalmente, il paziente verrà avviato a follow up dermatologico presso UOSD Dermatologia Ospedale Piazza Armerina.**



### 6.2.2. ANATOMIA PATOLOGICA

L'esame anatomo-patologico del campione risulta indispensabile per la caratterizzazione istologica e la conferma diagnostica. La procedura per il prelievo, l'invio e il trasporto di campioni cito-istologici è pubblicata sul sito [www.aspenna.it](http://www.aspenna.it) qualità e rischio clinico.

**L'esame istologico del pezzo operatorio viene refertato entro 21 giorni** dalla data di consegna al laboratorio di Anatomia Patologica e inviato alla dermatologia.

Il dermatologo, visionato il referto anatomopatologico positivo invia il caso al GOM.

### 6.2.3. Attività del GOM

Tutti i casi di tumore cutaneo verranno discussi al GOM, la cui riunione avverrà ogni due settimane e comunque in base alla necessità clinica di ciascun paziente.

Definito il percorso diagnostico-terapeutico, **lo specialista dermatologo comunica al paziente la diagnosi e consegna il referto anatomopatologico e la prescrizione per la prestazione proposta (visita chirurgica/visita oncologica)**.

Il Case manager contatterà il paziente per **concordare le modalità e le date del percorso programmato.**

## 6.3. ONCOLOGIA MEDICA

I pazienti **in stadio avanzato non operabili** e i **pazienti operati** che necessitano di terapia medica, con diagnosi istologica di melanoma, di carcinoma squamoso o di carcinoma basocellulare, devono afferire all'ambulatorio di oncologia medica **entro 10 giorni, con prenotazione tramite case manager**, dopo discussione del caso al GOM.

Durante la visita il medico oncologo redige il modulo "**relazione oncologica**", nelle parti relative a:

1. diagnosi (se già effettuata) o sospetto diagnostico;
2. anamnesi familiare, fisiologica e patologica;
5. anamnesi oncologica;
6. diario della visita;
7. esame obiettivo;
8. richiesta di ulteriori esami strumentali e consulenze,

Nel caso sia necessaria una terapia medica, verranno programmati:

- Valutazione cardio-oncologica;
- Esami ematochimici di routine;
- Valutazione rischio genetico ed eventuale richiesta visita genetica;
- Richiesta di tutti i fattori prognostici e predittivi per la definizione della strategia terapeutica, secondo linee guida nazionali ed internazionali (BRAF, ecc)
- mini nutritional assessment (MNA);
- G8 (strumento di screening per la valutazione geriatrica) se > 70 anni.



**La terapia adiuvante verrà iniziata entro 8 settimane dalla definizione diagnostica-stadiativa.**

In sede di visita si valuterà la necessità di cure simultanee, per cui si provvederà a programmare la visita con il medico di medicina palliativa, medico specialista in nutrizione clinica, medico specialista nella terapia del dolore e psiconcologo per l'avvio delle cure simultanee integrate.

Il **follow up** verrà effettuato presso l'ambulatorio di oncologia medica di Enna; per quanto attiene i melanomi l'oncologo provvederà, inoltre, a richiedere visita dermatologica con dermatoscopia da effettuarsi presso l'ua dermatologia dell'ospedale di Piazza Armerina.

#### **6.4. CHIRURGIA**

Il chirurgo si farà carico di tutti i pazienti con melanoma che richiedono una radicalizzazione da sola o associata alla ricerca del linfonodo sentinella, dei pazienti con carcinoma squamoso o basocellulare localmente avanzati o con metastasi linfonodali che devono essere valutati per intervento chirurgico radicale e l'eventuale linfoadenectomia radicale.

I carcinomi basocellulari ad alto rischio verranno avviati a consulenza chirurgica presso l'UOC di Enna o ad una UO di Chirurgia plastica. Le forme a basso rischio verranno trattate dalla Dermatologia dell'Ospedale di Piazza Armerina.

Nel caso di carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo con metastasi linfonodali, l'intervento di linfoadenectomia verrà eseguito dall'otorinolaringoiatra dell'Umberto I di Enna.

La visita chirurgica verrà espletata presso l'ambulatorio di chirurgia dell'Umberto I di Enna entro 15 giorni dalla valutazione del GOM, e verrà programmata dal case manager e dallo stesso comunicata al paziente.

L'eventuale intervento chirurgico verrà espletato entro i successivi 15 giorni presso l'UOC di chirurgia dell'Ospedale Umberto I di Enna.

Il pezzo operatorio verrà inviato in anatomia patologica secondo le modalità descritte nella *Procedura trasporto consegna campioni istologici*, pubblicata sul sito [www.aspenna.it](http://www.aspenna.it), Qualità e Rischio clinico.

Il chirurgo, alla ricezione dell'esito dell'esame istologico, **comunica l'esito al paziente**, redige impegnativa per visita oncologica medica, consegnando la prescrizione e copia del referto al case manager, che si occuperà della prenotazione della visita oncologica e della comunicazione al paziente.





## 6.5. MEDICINA NUCLEARE

### 6.5.1. RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA

E' una procedura diagnostica che richiede la collaborazione del medico nucleare, del chirurgo e dell'anatomo-patologo e che ha l'obiettivo di verificare se il tumore ha invaso la prima stazione linfonodale di drenaggio.

La procedura che consta in due momenti differenti ma inseparabili, la linfoscintigrafia eseguita presso l'UO di Medicina Nucleare e la chirurgia radioguidata eseguita in sala operatoria, è eseguibile presso il PO Umberto I.

La linfoscintigrafia deve essere effettuata **non oltre 24 ore prima dell'intervento chirurgico**, per permettere la ricerca intraoperatoria del linfonodo

### 6.5.2. Scintigrafia ossea total body

La scintigrafia ossea total body con difosfonati di Calcio marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  ha una elevata sensibilità diagnostica (>90- 95%) con una specificità relativamente inferiore (70-80% a seconda delle casistiche), nel rilevare le metastasi ossee. I dubbi interpretativi di questa metodica possono essere approfonditi ricorrendo alla TC o alla RM dei segmenti ossei caratterizzati da incertezze interpretative.

Su richiesta dell'Oncologo aziendale, la Medicina Nucleare di Enna, situata presso l'ospedale Umberto I, garantisce l'esecuzione dell'esame entro 5 giorni lavorativi dal momento della richiesta.

**La refertazione dell'esame viene garantita entro 24 h (giorni lavorativi) dall'esecuzione.**

### 6.5.3. PET

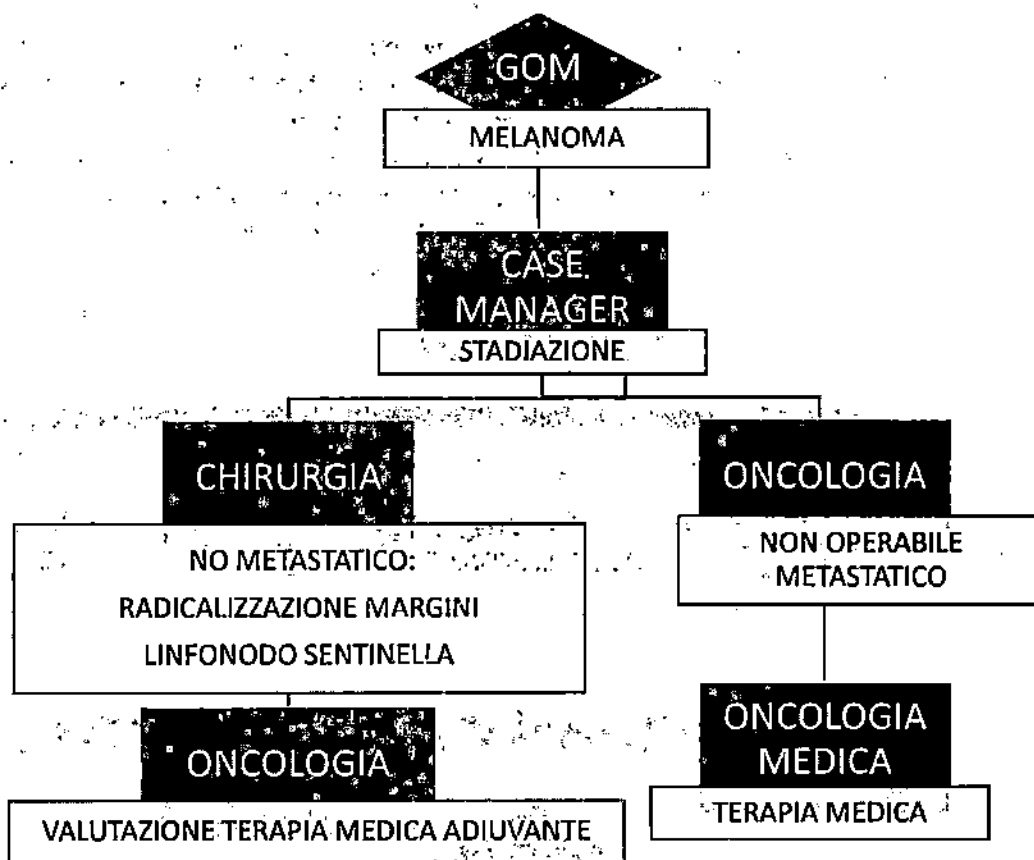
La PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG con acquisizione vertice-piedi può essere presa in considerazione durante la stadiazione nei Pazienti con stadio IIC, III e IV. Si rammenta che la negatività di un esame PET-TC in stadiazione non preclude l'esecuzione della BLS.

Inoltre sia in stadiazione che durante il follow-up nei Pazienti con IRC e/o allergia al mezzo di contrasto TC e in tutti i Pazienti che presentano un imaging sospetto o dubbio con altre metodiche è consigliabile l'esecuzione di un esame PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

**L'esame PET non è attualmente erogato presso l'Asp di Enna, il paziente che necessita di questi esami verrà indirizzato presso altra struttura dotata del tomografo PET-TC.**



## 6.6. PERCORSO CLINICO MELANOMA



### 6.6.1. PRESENTAZIONE CLINICA

Le principali varianti sono: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna melanoma, melanoma acrale e melanoma amelanotico.

La diagnosi precoce è di fondamentale importanza e la fase diagnostica si avvale dell'esame clinico, della valutazione strumentale e dell'esame istologico.

La SDeMaST sottolinea che l'esame cutaneo total body siano fondamentali per la diagnosi di melanoma cutaneo.

Nell'ambito dell'esame clinico è sempre valida la regola dell'ABCDE, secondo la quale una neoformazione cutanea è a rischio nel caso in cui sia Asimmetrica, presenta Bordi irregolari, un colore variegato (dal rosso-bruno al nerastro, al rosa-rosso della forma amelanotica), abbia un diametro superiore ai 6 mm ed abbia un'evoluzione più o meno rapida.

La dermoscopia detta anche dermatoscopia o epiluminescenza è un esame non invasivo che ha rivoluzionato l'approccio diagnostico del melanoma.

Successivamente all'esame clinico strumentale, l'iter diagnostico delle lesioni sospette deve prevedere la biopsia escissionale con margine sano non superiore a 2 mm per successivo esame istologico.



La fotografia pre-escissionale come pure la dermatoscopia rappresentano un ausilio importante per la correlazione anatomo-patologica. L'escissione primaria con margini contenuti, deve ove possibile essere orientata longitudinalmente alla rete linfatica onde evitare di interferire con la biopsia del linfonodo sentinella.

La biopsia incisionale può essere indicata in casi selezionati (lesioni di grandi dimensioni in regioni particolari come quelle palmo-plantari, genitali o il viso) e deve includere la porzione più spessa della lesione.

Biopsie shave, laser, dia termocoagulazioni non dovrebbero essere effettuate in quanto non permettono una valutazione adeguata ed uno staging patologico accurato.

#### 6.6.2. VALUTAZIONE DEI MARGINI CHIRURGICI

Se la biopsia conferma la diagnosi di melanoma, è necessario effettuare l'intervento di radicalizzazione con allargamento in base allo spessore della lesione primitiva.

Margini di allargamento raccomandati:

- melanoma in situ: 5 mm
- melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm
- melanoma con spessore > 2 mm: 2 cm

#### 6.6.3. ANATOMIA PATOLOGICA

Nel referto istologico sono elencati i parametri prognostici che risultano fondamentali per l'individuazione di un adeguato iter diagnostico-terapeutico:

- Istotipo: per la classificazione istopatologica del melanoma si fa riferimento alle categorie diagnostiche della Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO/IARC). L'istotipo non è considerato oggi un fattore prognostico indipendente.
- Fase di crescita: va distinta in radiale e verticale; la fase di crescita verticale è caratterizzata dalla presenza di noduli espansivi dermici di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva; essa pertanto rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare.
- Spessore di Breslow: rappresenta lo spessore di infiltrazione del melanoma invasivo, misurato in millimetri dallo strato granuloso dell'epidermide o dal fondo dall'area di ulcerazione, laddove presente, fino al punto di massima infiltrazione della neoplasia; è considerato il fattore prognostico più importante.
- Livello di Clark: esso non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.), sebbene tale parametro debba essere riportato nel referto istopatologico; in alcuni studi in cui il melanoma aveva spessore di Breslow <1 mm, il livello di Clark ha dimostrato valore prognostico.
- Ulcerazione: la sua presenza è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto ed è compresa nell'attuale stadiazione AJCC.
- Indice mitotico: consiste nella presenza di mitosi, la cui ricerca è valutata nella componente invasiva del melanoma a partire dall'area con maggiore attività mitotica ("hot spot"), estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm<sup>2</sup>.
- TILs: la presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole; nel referto va riportato: i) TILs "assenti": non sono presenti linfociti o, se presenti, non sono in contatto con le cellule neoplastiche; ii) TILs "non brisk"-focali aree contenenti infiltrati linfocitari intratumorali; iii) TILs "brisk": infiltrato linfocitario a livello del fronte di crescita del tumore o permeazione diffusa del tumore.



- **Regressione:** consiste nella sostituzione parziale o completa delle cellule di melanoma da parte di un infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica. Sebbene il significato prognostico della regressione ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella siano dibattuti, è accettato che la sua presenza influenzi negativamente la prognosi e che possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. E' raccomandato riportare nel referto la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva), specificando la sua estensione ( $\geq 75\%$  in estensione orizzontale).

- **Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare:** per microsatellite si intende la presenza di micrometastasi dermiche o sottocutanee separate dal tumore primitivo da stroma indenne, indipendentemente dalle dimensioni e dalla distanza dal tumore primitivo. L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea, sviluppo di metastasi in transit e coinvolgimento linforiodale.

#### 6.6.4. CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE

I melanomi associati all'esposizione intermittente al sole sono generalmente caratterizzati dalla presenza di alterazione di due geni BRAF e N-RAS.

Più raro è il coinvolgimento del gene c-Kit, presente nel 1-3% dei melanomi totali ma con percentuali più elevate ossia del 20% nei melanomi mucosali e del 15% per i melanomi acrali.

La scoperta del coinvolgimento di questi geni nell'insorgenza del melanoma ha portato alla definizione di una "classificazione molecolare", con l'obiettivo di identificare sottogruppi di pazienti che possano beneficiare di specifiche strategie terapeutiche.

Nello specifico, nei pazienti con melanoma in stadio III o IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale del gene BRAF; l'analisi dello stato di BRAF deve essere, se possibile, effettuata sul campione dell'ultima sede metastatica disponibile; in alternativa può essere eseguito sul tessuto del melanoma primitivo. In caso di mutazione V600 del gene BRAF, i pazienti possono beneficiare del trattamento con inibitori di BRAF e di MEK.

In assenza di mutazioni di BRAF, è raccomandata la determinazione dello stato mutazionale di N-RAS.

Nei pazienti con melanoma acrale o mucosale, in stadio IV o III non operabile, in assenza di mutazioni BRAF, dovrebbe essere presa in considerazione la determinazione dello stato c-KIT.

#### TEST DIAGNOSTICI

La diagnosi molecolare dei tumori avviene mediante analisi del DNA condotta su campioni biologici (sangue, tessuto per lo più) ricercando ed identificando l'eventuale presenza delle suddette mutazioni.

#### TEST BRAF

- III e IV stadio

- IV stadio valutare se fattibile anche nella sede metastatica

#### TEST NRAS

(in pazienti senza mutazione di BRAF), per valutare eventuale inserimento studi clinici

#### TEST C-KIT

indicata nei melanomi acrali e mucosali dopo la valutazione dello stato mutazionale di BRAF.

-TEST per NTRK



Presso il reparto di Anatomia Patologica dell'Ospedale Umberto I° di Enna non vengono effettuate valutazioni molecolari specifiche su campioni di melanoma.

Gli inclusi in paraffina ed i preparati istologici vengono conservati presso l'archivio della U.O.C. Di Anatomia Patologica, rimanendo comunque a disposizione del paziente per effettuare eventuali revisioni e indagini molecolari presso altre Strutture, previa compilazione di richiesta cartacea.

#### 6.6.5. STADIAZIONE TNM DEL MELANOMA

La stadiazione del melanoma viene effettuata facendo riferimento alla classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8°ed. dove vengono indicate le categorie T, N, e M.

#### 6.6.6. STADIAZIONE PERIFERICA

La stadiazione periferica prevede l'esecuzione di esami strumentali per la ricerca di eventuali metastasi a distanza, che verrà pianificata in base allo stadio patologico del tumore primitivo.

- Stadio IA: esami strumentali solo se clinicamente indicati (cioè solo in presenza di sintomi sospetti per metastasi);
- Stadio IB-IIA: ecografia dell'addome e bacino linfonodale; ulteriori esami se clinicamente indicate;
- IIB: TC torace-addome e ecografia del bacino linfonodale; ulteriori esami se clinicamente indicate;
- IIC- III operabile: TC o PET/TC; ulteriori esami se clinicamente indicate;
- III inoperabile-IV: TC o PET; una RMN encefalo per dubbie lesioni evidenziate alla TC, per definire numero e dimensioni per eventuale trattamento radioterapico; LDH; opzionale biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale; ulteriori esami se clinicamente indicati

#### 6.6.7. TRATTAMENTO DEI LINFONODI

##### BIOPSIA LINFONODO SENTINELLA

Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3, pT4 è indicata la biopsia del linfonodo sentinella. Nei pazienti con melanoma pT1a: < 0,8 mm ed in presenza di fattori isto-prognostici di rischio (ulcerazione, con regressione  $\geq 75\%$ , elevato numero di mitosi) la biopsia del linfonodo sentinella può essere consigliata.

La BLS può essere raccomandata anche nei pazienti con melanoma di spessore maggiore (Breslow > 4,0 mm, T4), dopo discussione sui probabili benefici e potenziali rischi di danno associati alla procedura.

Le Controindicazioni all'esecuzione della linfoscintigrafia sono:

- Presenza di infezione locale o franco processo infiammatorio nel sito di somministrazione del radiofarmaco.
- Incapacità del paziente a cooperare con la procedura
- Compromissione dello stato generale di salute e/o concomitante grave patologia.



- La presenza di linfonodi loco-regionali palpabili rappresenta una controindicazione relativa. La BLS potrebbe essere applicata in questi pazienti dopo esame ecografico ed eventuale valutazione citologica/biottica. In ogni caso, durante la ricerca radioguidata del Linfonodo Sentinella, la presenza intraoperatoria di linfonodi palpabili implica la loro rimozione chirurgica e valutazione istopatologica, anche (e soprattutto) nel caso non fossero radioattivi.
- La gravidanza è una controindicazione relativa; tuttavia la BLS dovrebbe essere differita nelle donne in gravidanza. Precauzione durante la fase di allattamento.

Per quanto riguarda la procedura e la tecnica di individuazione scintigrafica del linfonodo sentinella si rimanda alle linee guida procedurali dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare.

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positive, la dissezione linfonodale di completamento non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. Nei pazienti con diagnosi di tumore di Spitz atipico la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione.

#### **LINFOADENCTOMIA RADICALE**

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (cioè evidenziate all'esame obiettivo, all'ecografia o tramite TAC).

In presenza di un linfonodo sospetto clinicamente, l'esame citologico per la conferma definitiva rappresenta la scelta da preferire rispetto alla biopsia chirurgica per non alterare le strutture anatomiche in caso di dissezione linfonodale.

#### **6.6.8. CHIRURGIA DELLE METASTASI**

STADIO IV Paziente oligometastatico:

Il trattamento chirurgico delle localizzazioni viscerali, in casi selezionati di singola metastasi, può essere presa in considerazione:

Una corretta valutazione multidisciplinare, che tenga conto del rapporto rischio/beneficio per il singolo caso, può indicare la migliore strategia terapeutica, associando le diverse modalità disponibili, quali la terapia sistemica, chirurgica, radioterapica, elettrochemioterapica, ecc).

Il trattamento chirurgico palliativo trova indicazione in caso di lesioni sanguinanti, che interferiscono con le condizioni generali del paziente o con il proseguimento dei trattamenti.

#### **6.6.9. ELETTROCHEMIOTERAPIA**

Trova indicazione nelle metastasi in transit non resecabili degli arti a scopo curativo, palliativo, antiemorragico come alternativa alla perfusione ipertermia antitumorale, in pazienti ad alto rischio chirurgico

#### **6.6.10. TEST GENETICO**

Esistono i melanomi ereditari, i cui geni responsabili sono il gene CDKN2A e CDKN4.

Il tasso di mutazioni predisponenti del gene CDKN2A è significativamente più alto nel melanoma multiplo o nei casi di storia familiare di melanoma, variando da 11% in assenza di storia familiare a 44% in pazienti con storia familiare, ponendo l'indicazione per l'accesso ai test genetici.



Recentemente sono state definite diverse sindromi di predisposizione al melanoma non associate solo ai geni CDKN2A e CDKN4, come nel caso di:

- pazienti affetti da melanoma con storia familiare positiva (almeno due membri affetti nella stessa famiglia);
- storia personale suggestiva (casi di melanoma multiplo);
- pazienti affetti da melanoma e storia personale o familiare di adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali.
- storia personale positiva per escissione nevoi di Spitz atipici, con criteri diagnostici per sindromi associate a rischio di melanoma (in particolare sindromi amartomatose associate a mutazione del PTEN e sindrome BAP1, POT1, TERF21P, ACD, TERT, MITF, MCIR, ATM, PALB2).

#### 6.6.11. TRATTAMENTO ONCOLOGICO ADIUVANTE

Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3 mUI 3 volte a settimana, sottocute per 2 anni) non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica alla luce delle terapie attualmente disponibili nel setting adiuvante.

Nei casi con melanoma in stadio IIB o IIC è indicata l'immunoterapia adiuvante con pembrolizumab per un anno. Nei pazienti in stadio IIIA (con metastasi linfonodo sentinella almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IV NED (malattia metastatica resecata) la terapia adiuvante con l'immunoterapico pembrolizumab o nivolumab endovena per un anno dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica. Nei pazienti con mutazione del gene BRAF, al posto dell'immunoterapia, si può prendere in considerazione la terapia target adiuvante con dabrafenib/trametinib per via orale per un anno, ad oggi, solo nei pazienti in stadio III.

Nei paziente BRAF mutati; l'utilizzo dell'immunoterapia o della target terapia dipende da fattori legati al paziente (tipo comorbidità, trattamenti farmacologici concomitanti e desiderio del paziente) e da fattori legati ai farmaci; per il diverso profilo di tossicità.

Pazienti con comorbidità di tipo autoimmune in fase attiva, in trattamento con immunosoppressivi (terapia cortisonica), non sono candidabili, in linea generale, al trattamento immunitario.

Le recidive di malattia durante il trattamento adiuvante di un anno nei pazienti in terapia con immunoterapia si possono verificare anche in corso di trattamento, mentre le recidive nei pazienti in trattamento con terapia target, si concentrano dopo che i pazienti hanno completato l'anno di terapia. Gli studi in ogni caso hanno mostrato una sopravvivenza globale a lungo termine sovrapponibile.

Pur essendo la target terapia collegata ad una maggiore possibilità di effetti collaterali acuti, questi sono sempre reversibili con la loro sospensione tanto da consentire anche la ripresa del trattamento a differenza di alcune tossicità da immunoterapia (come diabete, tiroiditi, ipofisiti) che possono presentarsi in maniera cronica o irreversibile o svilupparsi anche dopo che i pazienti hanno completato il trattamento adiuvante.

#### 6.6.12. TERAPIA NEOADIUVANTE

Gli studi con terapia biologica (immunoterapia e target terapia) nel setting neoadiuvante, stanno coinvolgendo anche il melanoma. Ad oggi gli studi riguardano il setting della malattia localmente avanzata (stadio IIIB-IIIC-IIID) con linfonodi patologici evidenti a livello clinico (visibili all'esame obiettivo o agli esami strumentali). Il pembrolizumab o l'associazione nivolumab e ipilimumab



somministrati per tre cicli prima dell'intervento e poi continuati in adiuvante, hanno mostrato un maggiore numero di risposte complete o quasi complete (quota di cellule residue <10%) e di una maggiore sopravvivenza libera da eventi (EFS). Questi endpoint, in linea con altre patologie, dovrebbero configurarsi come endpoint surrogati di sopravvivenza globale a distanza. Ad oggi, tuttavia, tale strategia non è applicabile nella pratica clinica per l'assenza dell'indicazione in scheda tecnica.

### 6.6.13. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

#### STADIO III NON OPERABILE -STADIO IV

L'introduzione dei farmaci inibitori di checkpoint immunologici ha rappresentato una svolta molto importante nella terapia del melanoma.

Il primo farmaco che si è reso disponibile nella pratica clinica è stato l'ipilimumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4. Ipilimumab è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato già in prima linea in associazione a nivolumab, sia in seconda linea dopo il nivolumab. Più recentemente sono stati introdotti in ambito clinico gli anticorpi diretti contro il checkpoint inibitorio PD-1 (nivolumab e pembrolizumab), che si sono dimostrati superiori in termini di efficacia e tollerabilità ad ipilimumab.

Nei pazienti con stadio III non operabile o stadio IV il trattamento con NIVOLUMAB + IPILIMUMAB può essere preso in considerazione in prima intenzione; in alternativa si può iniziare con nivolumab ed impiegare in sequenza, dopo progressione della malattia, l'ipilimumab.

L'immunoterapia può essere considerata sia nella malattia BRAF-non mutata che nel sottogruppo dei melanomi con mutazione V600 del BRAF. Viceversa la target terapia, con inibitore di BRAF associata a inibitore di MEK (dabrafenib/trametinib o encorafenib/binimetinib), trova indicazione solo in caso di malattia BRAF-mutata.

Dati meno consistenti sono disponibili in sottotipi molecolari di melanoma con mutazioni più rare, tipo NRAS e c-KIT.

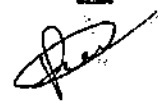
Nel caso di melanomi delle mucose, delle estremità (acrali) e delle aree esposte cronicamente al sole, è stata dimostrata una maggiore frequenza di mutazioni di c-KIT che predispongono alla risposta al trattamento con c-KIT inibitori (imatinib, nilotinib).

Gli agenti chemioterapici che hanno dimostrato una certa attività sono la dacarbazina, la fotemustina e la temozolomide.

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato a lungo considerato il trattamento standard; fotemustina e temozolomide hanno dimostrato una non inferiorità, rispetto a dacarbazina, in termini di risposte obiettive. Il trattamento polichemioterapico non si è dimostrato superiore alla monochemioterapia.

La chemioterapia trova indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF e MEK inibitori (nella popolazione BRAF mutata), dopo immunoterapia, oppure in situazioni in cui questi trattamenti sono controindicati.

La radioterapia può essere presa in considerazione per il trattamento delle lesioni metastatiche (encefalo, ossee, ecc).





#### 6.6.14. RADIOTERAPIA (RT)

Nel caso si decida di effettuare radioterapia il paziente verrà inviato presso i centri di Radioterapia.

Storicamente il melanoma è stato considerata una neoplasia poco responsiva alla radioterapia.

Sono più limitati i contesti clinici in cui ha trovato applicazione, tipo il setting della palliazione, come per le metastasi ossee dolorose, la compressione del midollo spinale, le metastasi cerebrali o le metastasi dei tessuti molli che causano dolore, sanguinamento o ostruzione.

Oggi la RT viene utilizzata sempre più spesso come terapia di consolidamento per la malattia residua nei pazienti che non ottengono una risposta importante al trattamento sistemico o in caso di malattia oligoprogressiva che si configura come progressione di una o poche lesioni metastatiche, consentendo di proseguire con la stessa terapia medica e trattare le poche sedi di progressione della malattia. In tali contesti, per garantire una cura ottimale del paziente è necessaria una consultazione multidisciplinare che coinvolga il chirurgo, l'oncologo medico e il radioterapista.

In rari casi (p. es., inoperabilità a causa di comorbidità mediche o vicinanza a strutture vitali come l'occhio), può essere presa in considerazione la RT definitiva nel sito primario.

#### 6.6.15. FOLLOW UP MELANOMA

Nei pazienti con melanoma cutaneo, l'obiettivo primario della sorveglianza durante e dopo il trattamento è identificare le recidive locoregionali potenzialmente curabili, i secondi melanomi primari e le metastasi a distanza, a basso volume, che possono essere efficacemente trattate con la terapia sistemica.

Il follow up si rende necessario, inoltre, per il monitoraggio degli effetti collaterali legati ai trattamenti con eventuale necessità di interventi riabilitativi e per la prevenzione di secondi tumori (screening tumore del colon, della mammella e della cervice).

Nella pratica clinica non vi è consenso sulla strategia ottimale per la sorveglianza; essa dipende dallo stadio di malattia e dal rischio di recidiva.

È anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie. Tutti i pazienti sottoposti a sorveglianza per melanoma verranno istruiti sui sintomi che potrebbero potenzialmente indicare recidiva di melanoma o malattia metastatica e giustificare ulteriori indagini, come ad esempio:

- Fatica
- Perdita di peso
- Noduli cutanei, intradermici o sottocutanei
- Linfonodi ingrossati o dolorosi
- Mancanza di respiro o tosse
- Gonfiore o dolore addominale
- Dolore osseo o fratture
- Sintomi del sistema nervoso centrale (SNC) (p. es., mal di testa, convulsioni, debolezza o intorpidimento)

#### MELANOMA IN SITU

Follow up clinico: visita periodica semestrale per lesioni cutanee a rischio; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanocitici multipli comuni e /o atipici programmare controlli semestrali.



### MELANOMA STADIO IA

Follow up clinico con attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi

Visita clinica ogni 6-12 mesi, a giudizio clinico, fino al V anno; dopo il 5 anno controlli clinici annuali fino al 10 anno. Esami strumentali per i primi 5 anni solo in caso di sospetto clinico all'esame obiettivo.

### MELANOMA IB-IIA

Per i pazienti che sono asintomatici verrà proposta la visita dermatologica di tutta la cute e la visita oncologica, con l'esame fisico generale e la valutazione clinica dei linfonodi regionali, ogni sei mesi per i primi due anni, poi annualmente.

Gli esami strumentali con RX torace, ecografia dell'addome ed esami ematici con emocromo, test di funzionalità epatica e LDH ad ogni visita

### MELANOMA IN STADIO IIB-III A

- Un esame fisico, compreso un esame cutaneo di tutto il corpo e valutazione clinica dei linfonodi regionali, ogni tre o quattro mesi per i primi due o tre anni; poi ogni sei mesi fino a cinque anni. Dopo cinque anni, i pazienti possono continuare con un esame fisico annuale per la sorveglianza del secondo o successivo melanoma primario.

- TC del torace, dell'addome e del bacino (e del collo per quelli con tumori primari o coinvolgimento dei linfonodi della regione della testa e del collo) ogni sei mesi per un massimo di tre anni, quindi annualmente per un massimo di cinque anni. Dopo cinque anni, ai pazienti asintomatici può essere offerta la possibilità di interrompere la sorveglianza dell'imaging, dopo una discussione informata sui potenziali rischi di recidiva.

- Ecografia linfonodale regionale per quelli con biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) positiva che non sono stati sottoposti a dissezione linfonodale completa (CLND).

- L'imaging del sistema nervoso centrale è riservato a quei pazienti con sintomi neurologici o malattia metastatica extracranica.

### MELANOMA IN STADIO IIC-III B-III C-III D

Tali pazienti sono a maggior rischio di sviluppare malattia locoregionale o metastatica. Pertanto, la sorveglianza di questi pazienti in genere comporta follow-up e studi di imaging più frequenti rispetto a quelli con malattia meno avanzata.

Un esame fisico, compreso un esame cutaneo di tutto il corpo e la valutazione clinica dei linfonodi regionali e TC del torace, dell'addome e del bacino (e collo per quelli con tumori primari o interessamento dei linfonodi della regione della testa e del collo) ogni tre mesi fino ai primi tre anni, poi ogni sei mesi fino a cinque anni.

Tale strategia di sorveglianza può essere proposta anche ai pazienti con metastasi in transit.

Un approccio alternativo consiste nell'ottenere una PET-TC di tutto il corpo con fluorodeossiglucosio (FDG) due volte l'anno, al posto della scansione TC per valutare in modo più ampio le metastasi dei tessuti molli del tronco e dell'estremità.



### **MELANOMA IN STADIO III INOPERABILE O IV IN FOLLOW-UP DOPO CESSAZIONE TRATTAMENTO MEDICO ATTIVO.**

Follow-up clinico: controllo clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno fino al 10° anno controlli clinici annuali;  
visita specialistica della cute annuale;  
Esami strumentali: TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica). Questa schedula non si applica nel caso di trattamento attivo antitumorale per cui è indicata regolare e specifica rivalutazione clinico-strumentale.

### **MELANOMA METASTATICO A DISTANZA**

La sorveglianza e il rilevamento precoce della malattia possono essere importanti nell'era delle nuove terapie oncologiche, in cui alcuni pazienti possono ottenere risposte complete e una sopravvivenza duratura dopo la sospensione del trattamento. La sorveglianza nei pazienti con malattia metastatica si basa principalmente sulla loro risposta al trattamento.

### **PAZIENTI CON MALATTIA STABILE O RISPOSTA PARZIALE**

Esame fisico e l'imaging strumentale ogni tre mesi. Le opzioni per l'imaging includono la TC dell'encefalo, del torace, dell'addome (e del collo per quelli con tumori primari o coinvolgimento linfonodale della regione della testa e del collo) o la PET-TC di tutto il corpo.

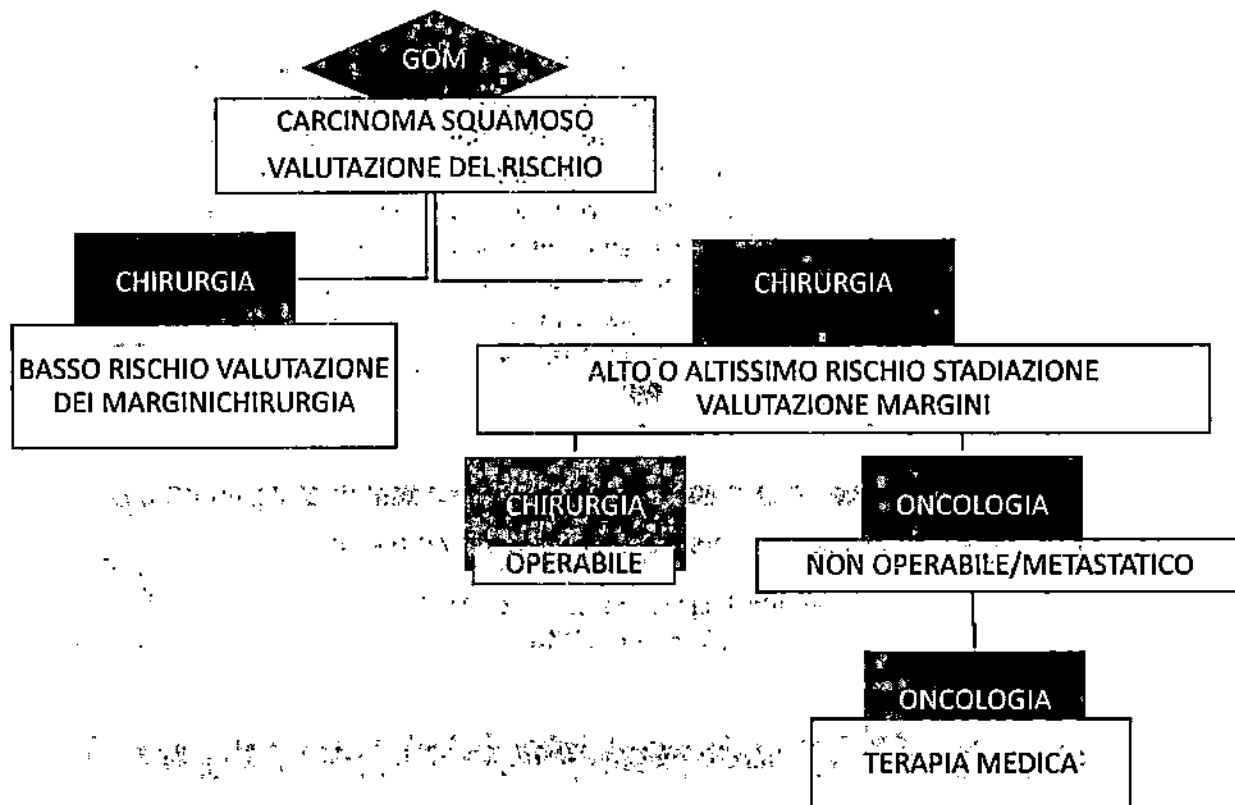
### **PAZIENTI CON RISPOSTA COMPLETA ALLA TERAPIA**

I pazienti trattati con immunoterapia hanno l'opportunità di sopravvivere anche senza trattamento. Per i pazienti con malattia metastatica che ottengono una risposta completa alla terapia e hanno interrotto il trattamento, il nostro approccio consiste nel ripetere la TC dell'encefalo, del torace, dell'addome (e del collo come indicato) ogni tre mesi per i primi due anni, poi semestrale per il terzo anno, quindi annuale per il quarto e quinto anno. Dopo il quinto anno, i pazienti possono interrompere la sorveglianza delle immagini dopo una discussione informata sul rischio di recidiva. La durata ottimale del follow-up non è ancora definita; anche se la maggior parte delle recidive avviene nei primi 5 anni, esistono delle riprese di malattia tardive. Dopo il quinto anno, eventuali esami strumentali verranno richiesti solo su indicazione clinica.

Tuttavia, è giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita, in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma, stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%. Dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale che potrà seguire il paziente assieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno; è importante sensibilizzare il medico di medicina generale sul rischio di sviluppare nuove lesioni cutanee sospette o recidive di melanoma anche a distanza di tempo, inviando nel qual caso in tempo rapido il paziente al centro di riferimento. Dal decimo anno il paziente potrà essere seguito solo dal medico curante, fatto salvo la visita specialistica della cute annuale per tutta la vita.



**6.7. PERCORSO CLINICO CARCINOMA SQUAMOCELLULARE**



**6.7.1. PRESENTAZIONE CLINICA**

Il carcinoma squamocellulare della cute (cSCC) rappresenta una categoria eterogenea di malattia sia in termini di presentazione clinica, che di comportamento biologico.

L'aspetto clinico del cSCC invasivo è spesso correlato al livello di differenziazione del tumore. Lesioni ben differenziate di solito appaiono come papule, placche o noduli induriti o duri, ipercheratosici; le lesioni hanno solitamente un diametro compreso tra 0,5 e 1,5 cm, ma possono essere molto più grandi; l'ulcerazione può essere presente o meno. Al contrario, le lesioni scarsamente differenziate sono solitamente papule o noduli carnosì, granulomatosi, simili al granuloma piogenico, privi dell'ipercheratosi che si osserva spesso nelle lesioni ben differenziate; i tumori scarsamente differenziati possono presentare ulcerazioni, emorragie o aree di necrosi.

Le lesioni del cSCC invasivo sono spesso asintomatiche ma possono essere dolorose o pruriginose. Sintomi neurologici locali (ad esempio intorpidimento, sensazione di bruciore, bruciore, parestesie, paralisi o alterazioni visive) si verificano in circa un terzo dei pazienti con cSCC ad alto rischio che mostrano invasione perineurale istologica. La diagnosi clinica va fatta dal dermatologo che provvederà successivamente alla escissione chirurgica.



## 6.7.2. ANATOMIA PATOLOGICA

Sebbene l'esame clinico e la dermoscopia possano suggerire fortemente una diagnosi di cSCC, per confermare la diagnosi è necessario l'esame istopatologico. L'esame istopatologico è utile anche per valutare l'invasione perineurale, il grado di differenziazione del tumore e la profondità del tumore, fattori importanti per la stadiazione e la prognosi del tumore

Il carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) è un tumore epiteliale maligno che origina dai cheratinociti dell'epidermide e/o dagli annessi cutanei. Può essere preceduto da lesioni precursori, quali la cheratosi attinica, ma può anche presentarsi de novo su pelle irradiata o su cute cronicamente danneggiata come nel caso di ulcere croniche o malattie infiammatorie croniche della pelle o su una precedente cicatrice. Frequentemente è presente elastosi solare del derma, più o meno marcata. Il cSCC può presentare differenti gradi di differenziazione definiti sulla base dell'atipia citologica, dell'indice mitotico e sulla capacità di formare cheratina e strutture definite come perle cornee. La valutazione del grado di differenziazione si basa sulla classificazione proposta da Broder e prevede quattro categorie definite in relazione al rapporto tra cellule differenziate e indifferenziate.

Il cSCC può essere intraepiteliale (in situ) o invasivo (infiltrante) con possibilità di sviluppare metastasi linfonodali e/o viscerali.

Fattori di rischio clinico per recidiva sono determinati dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN): [1]

- Margini mal definibili;
  - Tumore ricorrente;
  - Tumore in paziente immunodepresso;
  - Tumore in sede di precedente trattamento con radiazioni (radiodermite cronica) o di processo infiammatorio cronico;
  - Tumore in rapida crescita
  - Sintomi neurologici: dolore, parestesia, paralisi.
- Fattori di rischio isto-patologici per recidiva sono:
- Tumore moderatamente o scarsamente differenziato
  - Sottotipi adenoidi (acantolitici), adenosquamosi o desmoplastici
  - Spessore di infiltrazione  $\geq 4$  mm
  - Invasione perineurale e/o vascolare



### 6.7.3. DEFINIZIONE DEL RISCHIO

Secondo le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2023, la definizione di cSCC ad alto rischio, basata su fattori di rischio per recidiva locale, metastasi o morte, è la seguente:

#### cSCC a basso rischio:

- tronco, estremità < 2cm;
- tumore ben o moderatamente differenziato;
- primario;
- < 2 mm di spessore di infiltrazione, in assenza di invasione oltre il grasso sottocutaneo;
- nessuna delle altre condizioni di alto o altissimo rischio;

#### cSCC ad alto rischio:

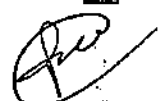
- Lesioni di qualsiasi dimensione localizzate su testa, collo, mani, piedi, pretibia e area anogenitale
- Lesioni tra 2 e 4 cm localizzate sul tronco o sulle estremità (esclusi pretibia, mani e piedi)
- Tumore ricorrente;
- Tumore scarsamente differenziato;
- Sottotipi istopatologici acantolitici (adenoidi), adenosquamosi (che mostrano produzione di mucina) o metaplastici (carcinosarcomatosi), con invasione perineurale.
- Profondità del livello di invasione tra 2-6 mm;
- invasione perineurale;
- stato di immunosoppressione;
- sito di pregressa radioterapia o processo infiammatorio cronico;
- sintomi neurologici locali.

#### cSCC ad altissimo rischio:

- Lesioni >4 cm in qualsiasi posizione;
- tumore scarsamente differenziato;
- tumore desmoplastico;
- spessore >6 mm o invasione oltre il grasso sottocutaneo;
- Invasione perineurale - Cellule tumorali all'interno della guaina nervosa di un nervo che si trova più in profondità del derma o  $\geq 0,1$  mm;
- Coinvolgimento linfatico o vascolare;

### 6.7.4. STADIAZIONE

Alla prima diagnosi di cSCC ad alto rischio, l'esecuzione di una stadiazione strumentale con TC può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia. L'ultima versione del sistema TNM fatta da UICC [International Union Against Cancer, 2017] e AJCC [American Joint Committee on Cancer, 2018] sono utilizzate per la classificazione e la stadiazione del CSC.



Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor smaller than or equal to 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm, but smaller than or equal to 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in maximum dimension or perineural invasion or deep invasion*
T4	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement
* Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); perineural invasion for T3 classification is defined as tumor cells within the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring 0.1 mm or larger in caliber, or presenting with clinical or radiographic involvement of nerves without skull base invasion or transgression.	
Regional lymph nodes (N)	
Clinical N (cN)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in any node(s) and ENE(+)
NOTE: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).	



Pathological N (pN)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or Larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or A single ipsilateral lymph node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or Multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or A single contralateral node of any size and ENE(+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in a single ipsilateral lymph node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or Multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or A single contralateral node of any size and ENE(+)

NOTE: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the epidermis (U) or below the lower border of the epidermis (L). Similarly, cmtax and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
T0	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	M1	M0	III
T2	M1	M0	III
T3	M1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Any T	N3	M0	IV
T4	Any N	M0	IV
Any T	Any N	M1	IV

T0M0: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; ENE: extranodal extension.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing, Connected at UH, copyright, 2018.

UpToDate





#### **6.7.5. TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Il trattamento di scelta del carcinoma squamocellulare cutaneo a basso rischio è l'escissione chirurgica con margini tra 4 e 6 mm e con margine profondo fino al tessuto adiposo sottocutaneo medio o profondo. Per il cSCC asportato in modo incompleto, si dovrebbe consigliare un'ulteriore escissione con controllo del margine istologico circonfferenziale; nei pazienti che non tollerano l'intervento chirurgico o nei quali l'intervento chirurgico è controindicato, deve essere presa in considerazione la radioterapia adiuvante.

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio l'escissione chirurgica deve avvenire con margini liberi tra 6 e 10 mm.

Le modalità di trattamento che non forniscono l'opportunità di valutare i margini tissutali, come la criochirurgia, l'elettrocoagulazione e il curettage, le terapie topiche e la terapia fotodinamica, non sono raccomandate.

#### **6.7.6. TRATTAMENTO RADIOTERAPICO**

La Radioterapia definitiva, come terapia primaria, è tipicamente riservata ai pazienti che non sono candidati all'intervento chirurgico a causa di comorbidità e a coloro che rifiutano l'intervento chirurgico.

La Radioterapia adiuvante, nei cSCC ad alto rischio, viene usata come misura terapeutica volta a ridurre la probabilità di recidiva locale a seguito di un'escissione chirurgica con margini liberi.

In accordo con le linee guida NCCN e dell'Associazione Europea di dermato-oncologia, può essere proposto in caso di:

- Tumori con margini chirurgici positivi dopo l'escissione, non suscettibili di ulteriore intervento chirurgico;
- Tumori con margini liberi che presentano un'estesa invasione perineurale o un ampio coinvolgimento dei nervi;

Inoltre va considerato l'uso della radioterapia sul sito primitivo nelle seguenti situazioni:

- Pazienti con molteplici caratteristiche ad alto rischio;
- Diffusione del tumore multifocale;
- Presenza di microsatellitosi;
- Recidive multiple di tumori;
- Coinvolgimento linfonodale;
- Massiccia estensione locale o invasione intracranica.

#### **6.7.7. METASTASI LINFONODALI**

Il cSCC ha un rischio del 3-7% di metastasi regionali. Pertanto, tutti i pazienti con cSCC durante visita clinica, indipendentemente dal rischio, andranno valutati a livello dei linfonodi regionali.

Nel caso di linfonodi palpabili o sospetti all'imaging, si può prendere in considerazione la biopsia. Se negativa, considerare una rivalutazione con esame clinico, TC del bacino linfonodale, ripetere agoaspirato o biopsia escissionale.

Se positiva, indicata TC con contrasto del bacino nodale per determinare dimensioni, numero e posizione dei linfonodi, Torace/addome/pelvi con contrasto o PET/CT per escludere malattie a distanza.



Bisogna considerare la chirurgia se la malattia è operabile; inoltre, in presenza di linfonodo > 3cm, di coinvolgimento linfonodale multiplo o di estensione extra nodale va considerata la radioterapia adiuvante.

Se non operabile, dopo discussione multidisciplinare, va considerata la radioterapia ± terapia sistemica o terapia sistemica con il cemiplimab, se la radioterapia non è fattibile.

Nel caso di carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo con coinvolgimento linfonodale va valutata la escissione del tumore primitivo e dei linfonodi seguiti da radioterapia ± chemioterapia adiuvante; qualora non fosse fattibile l'approccio chirurgico, si procederà con la radioterapia esclusiva.

In assenza di linfonodi palpabili, non vi sono linee guida su quando procedere con gli esami strumentali per diagnosticare eventuali metastasi ai linfonodi regionali o a distanza. La sola palpazione ha un tasso di falsi-negativi tra il 15 e 30%.

I fattori da considerare per decidere se procedere con studi di imaging per la malattia linfonodale subclinica sono:

- Tumori > di 2 cm;
- Tumori situati vicino ai nervi principali della testa o del collo;
- Metastasi in transit;
- Tumori che invadono le strutture profonde (muscoli, ossa, cartilagine);
- Segni o sintomi sistemici suggestivi di coinvolgimento extracutaneo;
- Reperti istopatologici o clinici (p. es., segni o sintomi neurologici) suggestivi di invasione perineurale di un grande tronco nervoso;
- Molteplici caratteristiche ad alto rischio come sotto riportato:

**Fattori di rischio per la recidiva del carcinoma cutaneo a cellule squamose secondo il National Comprehensive Cancer Network (NCCN):**

Posizione/dimensione*
Margini poco definiti
Tumori ricorrenti
Paziente immunodepresso
Sito di precedente radioterapia o infiammazione cronica
Tumore in rapida crescita
Sintomi neurologici
Tumore scarsamente differenziato
Sottotipi acantolitici (adenoidi), adenosquamosi, desmoplastici o metaplastici (carcinosarcomatosi)
Profondità ≥2 mm o livello Clark IV o V
Coinvolgimento perineurale, linfatico o vascolare

\* dimensioni ≥20 mm sul tronco o sulle estremità (esclusi pretibia, mani, piedi, unità ungueali e caviglie);  
dimensione ≥ 10 mm su guance, fronte, cuoio capelluto, collo o pretibia;  
dimensione ≥ 6 mm sulle "aree della maschera" del viso (parte centrale del viso, palpebre,



*sopracciglia, naso periorbitale, labbra, mento, mandibola, pelle/solchi preauricolare e retroauricolare, tempia, orecchio, genitali, mani e piedi).*

Il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella nella gestione e nell'esito dei pazienti con cSCC ad alto rischio non è stato valutato in studi randomizzati. I dati provenienti da studi osservazionali non sono sufficienti per determinare se la diagnosi precoce della malattia metastatica microscopica abbia un effetto benefico sulla sopravvivenza del paziente.

Considerare la terapia neoadiuvante con cemiplimab dopo discussione multidisciplinare se:

- Il tumore ha una crescita molto rapida
- Metastasi in transit
- Resecabilità borderline
- La sola chirurgia può non essere curativa o può comportare una significativa limitazione funzionale.

#### **6.7.8. CARCINOMA SQUAMOCELLULARE RECIDIVATO E/O METASTATICO NON SUSCETTIBILE DI APPROCCI CURATIVI LOCALI**

In pazienti con cSCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi locali (intervento chirurgico o radioterapia), l'uso di cemiplimab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia e riservare quest'ultima ai pazienti non idonei a ricevere l'immunoterapia o dopo l'immunoterapia.

Per pazienti selezionati con tumori non resecabili che sono successivamente resi resecabili con immunoterapia (cemiplimab), suggeriamo la resezione chirurgica. Le alternative alla chirurgia includono il trattamento continuato con immunoterapia, da sola o con l'aggiunta di radioterapia (RT).

Nei pazienti con cSCC ad alto rischio, l'esecuzione di indagini strumentali di follow-up può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

#### **6.7.9. FOLLOW-UP DEL CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CUTE AD ALTO RISCHIO**

Circa il 70-80% delle recidive o metastasi del carcinoma cutaneo a cellule squamose (cSCC) si verificano entro due anni dalla terapia e circa il 95% si verifica entro cinque anni. Pertanto, è indicato uno stretto follow-up.

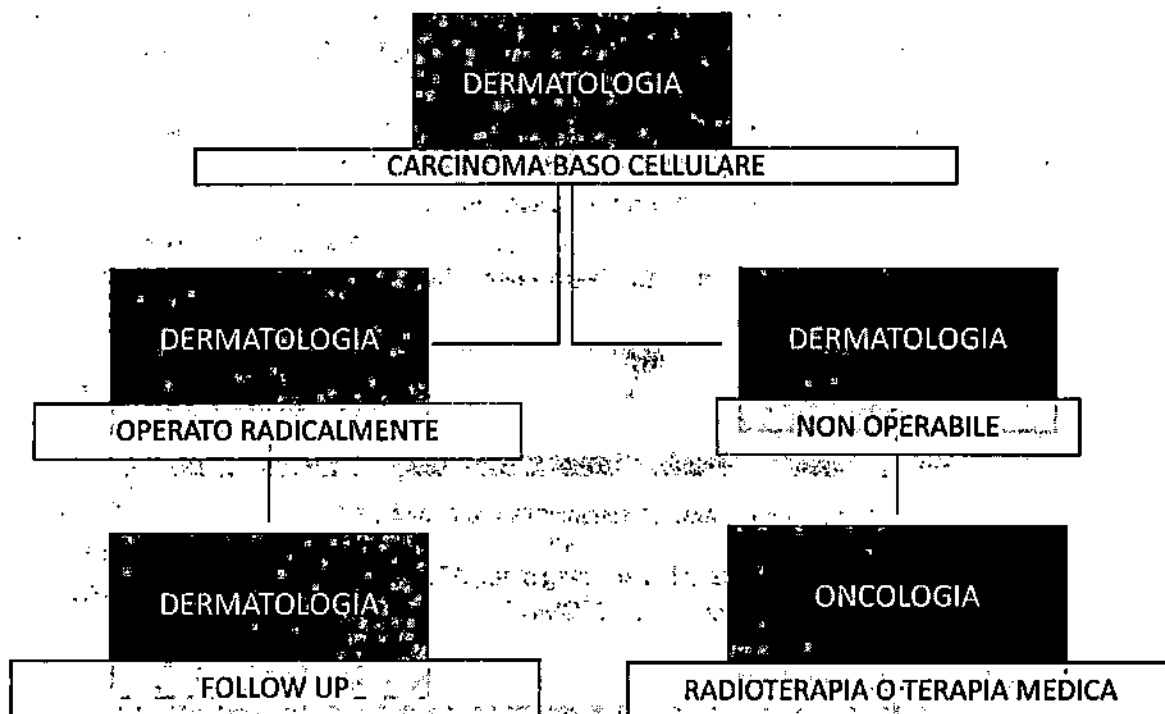
Clinico: non sono state stabilite linee guida specifiche per la frequenza e la durata del follow-up per i pazienti con una storia di cSCC ad alto rischio. In accordo con le linee guida generali proposte dal NCCN si può proporre di eseguire un esame completo della pelle e un esame dei linfonodi regionali secondo il seguente programma:

- Pazienti con malattia locale - Ogni tre-sei mesi per due anni, poi ogni 6-12 mesi per tre anni, poi ogni anno per tutta la vita
- Pazienti con malattia regionale - Ogni uno o tre mesi per un anno, poi ogni due o quattro mesi per un anno, poi ogni quattro o sei mesi per tre anni, poi ogni 6 o 12 mesi per tutta la vita

Alle visite di follow-up, i pazienti verranno interrogati sui sintomi di dolore, debolezza focale e intorpidimento nella regione del tumore. La presenza di sintomi neurologici può essere indicativa di una recidiva del tumore che coinvolge i nervi. Qualsiasi linfoadenopatia palpabile al follow-up vdrà sottoposta ad agoaspirato o biopsia escissionale.



**6.8. PERCORSO CLINICO CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC)**



**6.8.1. PRESENTAZIONE CLINICA**

Circa il 70% dei BCC si verificano sul viso; in linea con il ruolo eziologico della radiazione solare, e il 15% è presente sul tronco. Solo raramente viene diagnosticato il BCC su aree come il pene, la vulva o la pelle perianale. La presentazione clinica del BCC può essere divisa in tre gruppi, in base all'istopatologia della lesione: nodulare, superficiale e morfeaforme.

I BCC nodulari, che rappresentano circa l'80% dei casi, sono tipicamente presenti sul viso come papule rosa o color carne; la lesione ha solitamente un aspetto perlaceo o traslucido e all'interno della papula si osserva frequentemente un vaso telangiectasico. La papula può spesso essere descritta come avente un bordo "arrotolato", dove la periferia è più sollevata rispetto al centro; l'ulcerazione è frequente.

Le forme superficiali costituiscono il 15% dei BCC. Per ragioni non chiare, gli uomini hanno un'incidenza maggiore di BCC superficiale rispetto alle donne. I BCC superficiali si verificano più comunemente sul tronco e tipicamente si presentano come macule, chiazze o placche sottili leggermente squamose e non solide, di colore da rosso chiaro a rosa.

I BCC morfeaformi o sclerosanti costituiscono dal 5 al 10% dei BCC. Queste lesioni sono tipicamente papule o placche lisce, color carne o rosa molto chiaro, spesso atrofiche. (inserita da me).

Una biopsia cutanea è essenziale per confermare la diagnosi e fornire ulteriori informazioni sul rischio di recidiva del tumore dopo il trattamento.

Le caratteristiche del tumore, come le dimensioni, la posizione e le caratteristiche istologiche, influenzano la probabilità di invasione tumorale profonda e di recidiva dopo il trattamento.



### **6.8.2. ANATOMIA PATOLOGICA**

Il BCC può presentare aspetti istopatologici molto diversi che identificano differenti varianti definite in base al tipo di crescita, all'architettura e la differenziazione.

La variante nodulare o nodulo-cistica, quella superficiale, adenoide, morfeiforme, cheratosica e pigmentata sono le più comuni.

Le varianti a comportamento più aggressivo sono quella infiltrativa, la morfeiforme (sclerosante), micronodulare, e metatipica (basosquamosa). Quest'ultime tendono ad avere una maggiore tendenza all'infiltrazione perineurale con alto rischio di recidiva e, in particolare, il BCC metatipico mostra una maggiore propensione all'invasione angiolinfatica con conseguente rischio di metastasi linfonodali e a distanza.

Le forme più aggressive possono acquisire una crescita locale marcatamente infiltrativa (ulcus rodens).

Non è infrequente osservare combinazioni di queste varianti che, secondo alcuni studi, riguardano il 40% dei carcinomi basocellulare.

In generale, i fattori istopatologici predittivi di una crescita aggressiva di BCC sono:

- Infiltrazione in profondità (interessamento del derma reticolare e del sottocute);
- dimensioni della lesione superiore a 10 cm di diametro (BCC giganti);
- Recidive multiple;
- Invasione peri-neurale e vascolare;
- Margini di resezione < a 1 mm dal limite più vicino del tumore;
- Bassa espressione immunohistochimica di bcl-2.

Esistono delle patologie genetiche, definite genodermatosi, che si associano ad un elevato rischio di sviluppare carcinomi basocellulari, tra queste riportiamo alcune sindromi: Gorlin-Golz, Rasmussen, Rombo, Bazex-Christol-Dupre, l'albinismo, lo xeroderma pigmentoso, la malattia di Darier e la sindrome del CB-nevoide (BCNS o S. di Gorlin), quest'ultima caratterizzata dalla mutazione del gene PTCH1 (9q22.3) caratterizzata dallo sviluppo di BCC multipli che insorgono nella fanciullezza.

### **6.8.3. CARCINOMA BASOCELLULARE BASSO RISCHIO**

Il carcinoma basocellulare a basso rischio comprende quei tumori a carico del tronco ed estremità < 2 cm, con margini ben definiti, prima diagnosi, in paziente non immunodepresso, non in sede di precedente radioterapia, nodulare, superficiale e con invasione perineurale assente. L'approccio terapeutico comprende l'escissione chirurgica con margini liberi di 4-5 mm.

### **6.8.4. CARCINOMA BASOCELLULARE ALTO RISCHIO**

Le seguenti caratteristiche sono state proposte come fattori associati all'aumento del rischio di recidiva del tumore dalle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2021. La presenza di uno qualsiasi di questi fattori colloca il tumore nella categoria ad alto rischio:

Tumori di qualsiasi dimensione sulla testa e sul collo, tra cui:

- Tumori sulla "zona mascherata" del viso (cioè naso, labbra, palpebre, sopracciglia, pelle periorbitale, mento, mandibola, orecchie, aree preauricolari e retroauricolari, tempie);
- Tumori nell'area "non mascherata del viso" (cioè, guance, fronte);
- Tumori su collo e cuoio capelluto;

Tumori su mani, piedi e genitali;

Tumori di diametro  $\geq 20$  mm su tronco ed estremità, esclusi mani e piedi;

Lesioni con bordi poco definiti;



Lesioni ricorrenti;

Lesioni in sede di precedente radioterapia (RT);

Caratteristiche patologiche aggressive: micronodulare, morfeiforme, sclerosante o misto tipo basosquamoso (cheratinizzante) o carcinosarcomatoso;

Invasione perineurale;

Paziente immunocompromesso (p. es., riceventi di trapianto di organi solidi e cellule ematopoietiche; pazienti con deficienze immunitarie, comprese malattie congenite e HIV/AIDS e malattie autoimmuni; pazienti trattati con terapie immunosoppressive; pazienti oncologici sottoposti a immunoterapie o inibitori del checkpoint).

I pazienti operabili vengono sottoposti a escissione standard con margini liberi da 6-10 mm, confermati dall'esame istologico definitivo

### TRATTAMENTO CHIRURGICO

Per i pazienti con carcinoma basocellulare (BCC) ad alto rischio che non sono candidati all'intervento chirurgico (es., pazienti anziani, pazienti con più comorbidità che potrebbero non tollerare l'intervento chirurgico, pazienti che rifiutano l'intervento), la radioterapia primaria (RT) è l'opzione terapeutica alternativa preferita e verrà organizzata durante il GOM.

Nei pazienti con margini positivi dopo escissione chirurgica standard, deve essere eseguita una nuova escissione. Se non è possibile ottenere margini liberi con la chirurgia, è necessario prendere in considerazione la radioterapia adiuvante (RT).

#### **6.8.5. CARCINOMA BASOCELLULARE LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO**

Per i pazienti con BCC localmente avanzato, che non sono suscettibili di trattamento chirurgico o radioterapico, suggeriamo la terapia orale con un inibitore del pathway di Hedgehog, vismodegib o sonidegib. Nella malattia in stadio metastatico si può proporre il vismodegib. Per i pazienti che non sono in grado di tollerare le tossicità della somministrazione continua di vismodegib, somministriamo il trattamento utilizzando uno schema intermittente. Per coloro che ottengono una risposta completa alla terapia e sono intolleranti alla terapia, è possibile interrompere il farmaco, con la possibilità di riprendere la terapia alla ricaduta, in caso di risoluzione della tossicità, e della disponibilità del paziente a riprendere la terapia. Per i pazienti che progrediscono agli inibitori del pathway di hedgehog il trattamento standard è l'immunoterapia con Cemiplimab, in alternativa per i pazienti che non possono effettuare immunoterapia, si può proporre il trattamento chemioterapico con carboplatino più paclitaxel.

#### **6.8.6. FOLLOW-UP CARCINOMA BASOCELLULARE**

Dopo il trattamento, è necessario un attento follow-up per rilevare sia le recidive locali che i nuovi tumori della pelle e per valutare il decorso post-trattamento. Si raccomanda una rivalutazione dermatologica ogni sei mesi per il primo anno dopo il trattamento e poi ogni anno.



## 6.9 CURE PALLIATIVE

Nel caso di malattia terminale per motivi:

- terapeutici: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato;
- clinici: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50;
- prognostici: previsione di sopravvivenza scarsa;

Il paziente verrà avviato alle cure palliative attraverso due modalità:

- se il paziente si trova ricoverato, potrà essere dimesso dal reparto tramite modalità "Dimissione Protetta"; quest'ultima prevede la compilazione del Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) e la trasmissione alla ONLUS, prescelta dal paziente, responsabile delle cure a domicilio; dal giorno successivo il pz potrà essere gestito dal team delle cure domiciliari.
- se il paziente si trova in regime ambulatoriale o in Day Service, verrà inviato al MMG che provvederà ad attivare l'assistenza domiciliare

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.



#### 7. Documenti di riferimento

DECRETO n. 821 del 31 agosto 2023. Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del melanoma nella Regione siciliana.  
LINEE GUIDA NCCN 2023  
LINEE GUIDA AIOM 2021  
I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2020 e 2021  
Linee guida Scintigrafia AIMN 2017  
Linee guida PET AIMN 2021  
Sistema TNM UICC [International Union Against Cancer, 2017] e AJCC [American Joint Committee on Cancer, 2018]

#### 8. Allegati

Allegato 1: Relazione GOM

#### 9. Indicatori

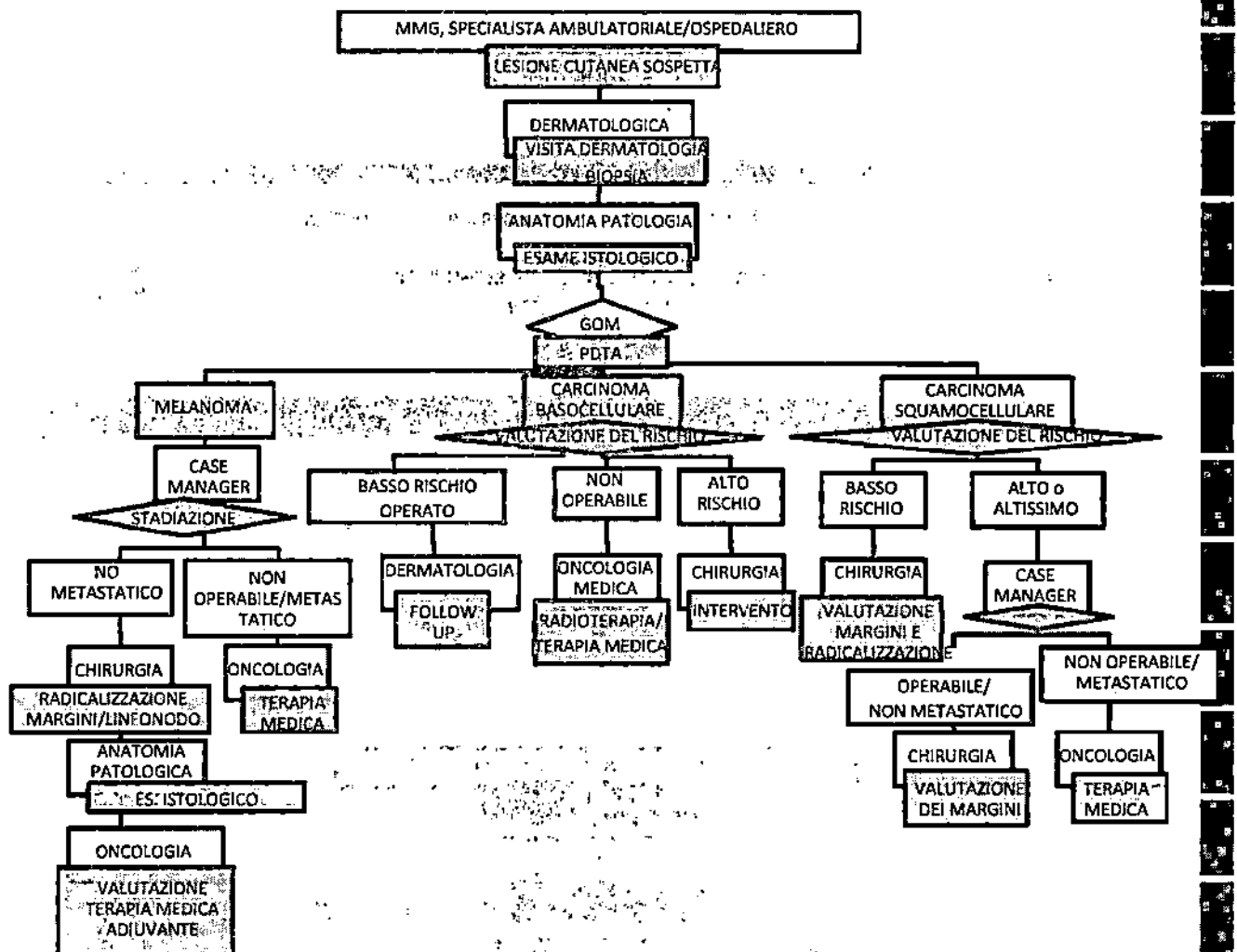
N° di nuovi casi / anno  
Tempo tra l'ingresso in lista operatoria e l'esecuzione dell'intervento (VALORE ATTESO < 3 mesi)  
Tempo intercorso tra l'esecuzione dell'intervento operatorio e la consegna dell'esame istologico (VALORE ATTESO < 30 giorni)  
Numero di interventi eseguiti/anno (VALORE ATTESO > 30 interventi/anno/centro)  
Percentuale di complicanze maggiori (Clavien 3-5) a 3 mesi (VALORE ATTESO < 15-20%)  
Durata della degenza ospedaliera (VALORE ATTESO < 7 giorni)

Gli indicatori verranno calcolati dall'U.O. di Urologia e comunicati al GOM e all'U.O. Qualità e rischio clinico con cadenza annuale.





10: Diagramma di flusso



*[Handwritten signature]*

### 1.1. Lista di distribuzione

- UOSD Dermatologia
- UOC Chirurgia generale Enna
- UOC Oncologia
- UOC Anatomia Patologica
- UOC Radiologia
- UOSD Medicina Nucleare
- Medici di Medicina Generale - Provincia di Enna
- UU.OO. di Radiologia
- UOC Cure Primarie

*Dece*