

GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA MELANOMA

INTRODUZIONE	4
GRUPPO DI LAVORO	5
GLOSSARIO TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	7
SCOPO DEL DOCUMENTO	9
INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA	10
DEFINIZIONE	10
CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA	10
STADIAZIONE	11
ANALISI DEL FABBISOGNO	12
DATI EPIDEMIOLOGICI	12
CONTESTO DI RIFERIMENTO	14
CAMPO DI APPLICAZIONE	15
RISORSE DISPONIBILI	15
TELEMEDICINA	16
FASI DEL PERCORSO	17
SCREENING	19
DIAGNOSI	24
STADIAZIONE/CHIRURGIA	29
ACCERTAMENTI RADIOLOGICI	29
STADIAZIONE	29
TRATTAMENTO CHIRURGICO	31
TERAPIA ONCOLOGICA	40
TERAPIA ADIUVANTE	40
MALATTIA METASTATICA	41
VARIANTI DI MALATTIA	43

FOLLOW-UP	49
FOLLOW UP ONCOLOGICO	49
FOLLOW UP DERMATOLOGICO	49
INDICATORI DI MONITORAGGIO DI PRESTAZIONI E DI ESITO	52
KPI	52
PIANO FORMATIVO, PROGETTUALITA' E RICERCA	56
RAZIONALE	56
PIATTAFORMA AZIENDALE PER LA GESTIONE DEI PDTA	56
BIBLIOGRAFIA	57
APPENDICE	58
FARMACIA	58
TERAPIA ADIUVANTE	58
TERAPIA METASTATICA	59
AREE DI SVILUPPO FUTURE	61
RUOLO DELLA FARMACIA OSPDALIERA NELLA GESTIONE TERAPIEONCOLOGICHE	62
FLOWCHART DEL PERCORSO	63
LA TELEMEDICINA	76
INTRODUZIONE.	76
GLOSSARIO	77
MODALITÀ OPERATIVE	78
TELEDERMOSCOPIA	78
TELECONSULTO E TELEVISITA MULTIDISCIPLINARE	79
FAC-SIMILE DELLA LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE	80
DELIBERA N°399 DEL 01/06/2022	82



INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) regionale per il melanoma nasce con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la diagnosi, la terapia e l'assistenza dei pazienti affetti da tale neoplasia e rappresenta uno strumento di clinical governance che attraverso un approccio per processi definisce gli obiettivi, i ruoli, i percorsi e gli ambiti di intervento.

Il PDTA aiuta a migliorare la qualità, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate, riducendo la variabilità assistenziale; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del paziente; utilizza in modo congruo le risorse; offre garanzie e semplificazioni al paziente e un percorso organizzato.¹

¹Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Nuovo sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza. Monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali. Aggiornamento del Decreto 12 dicembre 2001 sul Sistema di Garanzie per il monitoraggio dei livelli di assistenza: valutazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali. Versione 9

GRUPPO DI LAVORO

Il gruppo di lavoro, scelto in base alle competenze e con capillare collocazione sul territorio permetterà di organizzare un PDTA molto aderente alle diverse esigenze dei pazienti ma anche un rapido passaggio dalla fase di progettazione alla fase di arruolamento e follow up.

Le firme in originale di tutti i componenti del Gruppo di Lavoro sono acquisite e conservate agli atti dalla Struttura proponente.

Gruppo di lavoro	
Nome	Funzione
Alò Piero Luigi	UOC Anatomia Patologica
Antonellis Massimo	UOC Chirurgia Generale Sora
Apice Nicola	UOC Chirurgia Generale Frosinone Alatri
Barone Massimo	UOSD Medicina Nucleare
Bartoli Gabriella	UOSD PDTA
Basile Chiara	UOSD HTA e Ingegneria Clinica
Battisti Gabriella	UOC Direzione Distretto Cassino
Bevilacqua Leonardo	UOSD Dermatologia Cassino
Bianchi Alessandra	UOC Otorinolaringoiatria e Maxillo-facciale Frosinone
Bianchi Pieromaria	UOC Radioterapia
Blasi Sara	UOC Chirurgia Generale Frosinone Alatri
Bruni Annamaria	UOC Oncologia
Caciolo Fabiana	UOC Chirurgia Generale Sora
Cafiero Concetta	UOC Anatomia Patologica
Campana Cristiana	UOSD Dermatologia
Cedrone Ovidio	UOC Direzione Distretto A
Celebrini Claudia	UOSD PDTA
Ciprietti Giancarlo	MMG Assistenza Primaria
Costanzo Filippo	UOC Radiologia Frosinone Alatri
D'Agostino Antonio	UOC Radiologia Cassino
De Marco Costanza	UOC Anatomia Patologica
Di Cello Pierfrancesco	UOC Chirurgia Generale Frosinone Alatri
Di Murro Igor	Specialistica Radiologo Convenzionato
Di Niquolo Elena	LILT
Dori Annalisa	UOC Oncologia
Fabi Gianpiero	UOC Direzione Medica Presidio Ospedaliero Frosinone Alatri
Fabi Mario	UOC Direzione Medica Presidio Ospedaliero Cassino
Ferrante Fulvio	UOC Farmacia
Gabriele Angela	UOC Direzione Distretto D
Giacinti Silvana	UOC Oncologia
Giangrande Eugenio Maria	UOC Otorinolaringoiatria
Greco Alessandro	Dermatologia territoriale. Centro Ulcere Cutanee Frosinone
Greco Giuseppina	UOC Otorinolaringoiatria e Maxillo-facciale Frosinone
Grimaldi Miriam	UOSD Dermatologia
Laudati Federica	UOS RECUP
Lunghi Franco	UOSD Dermatologia
Magnante Giovanni	MMG Assistenza Primaria
Mancini Claudia	Centro Ulcere Cutanee Frosinone
Marzetti Andrea	UOC Otorinolaringoiatria e Maxillo-facciale Frosinone
Mastronicola Diego	Dermatologia territoriale. Centro Ulcere Cutanee Frosinone

Menichini Massimo	UOC Direzione Medica Presidio Ospedaliero Sora
Mezzetti Giuseppe	UOC Chirurgia Generale Sora
Nannucci Meri	MMG Assistenza Primaria
Paglia Anna	UOSD PDTA
Petrilli Germana	UOSD Medicina Nucleare
Piacquadio Sala Giovanni	Dermatologia territoriale
Pillon Sergio	Transizione Digitale
Pistore Gianluca	Associazione Melanoma Day
Pizzutelli Caterina	MMG Assistenza Primaria
Quadrini Silvia	UOC Oncologia
Quintiliani Claudia	UOC Anatomia Patologica
Raponi Ingrid	UOC Otorinolaringoiatria e Maxillo-facciale Frosinone
Russo Marcello	UOC ADI
Santalucia Paola	Direzione Strategica Aziendale
Sassi Miriam	UOC Chirurgia Generale Sora
Scerbo Gaia	UOC Farmacia
Tomaselli Roberta	UOSD Dermatologia
Ventura Mario	UOC Direzione Distretto C
Vinciguerra Stefania	UOSD PDTA

Coordinamento del Gruppo di lavoro

Nisticò Cecilia	Direttore UOC Oncologia
Pellegrini Pio	Responsabile UOSD PDTA

GLOSSARIO TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

Acronimi	Definizioni
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society Clinical Oncology
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ASUR	Anagrafe Sanitaria Unica Regionale
BLS	Biopsia Linfonodo Sentinella
CUP	Centro Unico di Prenotazione
DCA	Decreto Commissario ad Acta
DFS	Diseas Free Survival
DH	Day Hospital
EBM	Evidence Based Medicine
EDL	Epiluminescenza
E.E.	Ematossilina-Eosina
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society Medical Oncology
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
GDPR	General Data Protection Regulation
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
GU	Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana
KPI	Key Performance Indicator
MMG	Medico Di Medicina Generale
ORL	Otorinolaringoiatria
OS	Overall Survival
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET con FDG	Tomografia a Emissione di Positroni con fluorodesossiglucosio
PIC	Percorso Integrato Condiviso
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PNRR	Piano Nazionale Di Ripresa e Resilienza
PO	Presidio Ospedaliero
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SIAPEC	Società Italiana Anatomia Patologica e Citopatologia diagnostica
SPECT/TC	Single Photon Emission Computed Tomography
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TAC	Tomografia Assiale Computerizzata
TNM	Tumor Nodes Metastasis
TSLB	Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico
TSRM	Tecnico Sanitario Radiologia Medica
UO	Unità Operativa
UOC	Unità Operativa Complessa
UOSD	Unità Operativa Semplice Dipartimentale



UV	Ultra Violetto
VMSO/ D-ELM	Videomicroscopia digitale/Microscopia in Epiluminescenza Digitale
WHO-IARC	World Health Organization – International Agency for Research on Cancer



SCOPO DEL DOCUMENTO

Il documento ha obiettivo di prevenzione, diagnosi, cura e assistenza del paziente affetto da melanoma. L'implementazione del PDTA consente di:

- migliorare la diagnosi negli stadi precoci;
- ridurre le liste di attesa in ogni setting;
- migliorare la qualità del servizio assistenziale;
- garantire la qualità dell'assistenza e delle cure attraverso l'impiego delle tecnologie più avanzate nel rispetto delle risorse aziendali disponibili.

INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

Definizione

Il melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti della cute e delle mucose o, molto più raramente, dai melanociti posti in sedi extra cutanee (occhio, meningi, orecchio interno, colon, stomaco, vagina). Il melanoma si sviluppa in tempi successivi attraverso vari stadi di progressione in cui presenta aspetti clinici ed istologici diversi.

Come è noto, tradizionalmente si distingue in quattro varietà cliniche:

- melanoma a diffusione superficiale;
- lentigo maligna melanoma;
- melanoma lentiginoso acrale;
- melanoma nodulare.

Le prime tre lesioni iniziano con una diffusione 'piana' sulla superficie cutanea, che rappresenta la fase di crescita orizzontale (melanoma piano). Dopo un periodo di tempo variabile, questi tumori possono sviluppare componenti nodulari invasive (melanoma piano-cupoliforme).

Invece il melanoma nodulare fin dal primo momento è un nodulo invasivo in profondità (melanoma cupoliforme).

Si tratta di una distinzione importante che non ha solo valore accademico, ma si correla bene anche con la prognosi della neoplasia. Infatti, tra i vari fattori che possono essere presi in considerazione per prevedere l'evoluzione del melanoma, attualmente si considera di primaria importanza lo spessore massimo del tumore².

Classificazione Istologica

Per la classificazione istopatologica del melanoma si fa riferimento alle categorie diagnostiche della American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Fase di crescita

La fase di crescita verticale, infatti, rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva. Il referto istopatologico dovrebbe pertanto contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale.

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi.

²Istituto Superiore di Sanità
EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica Informazioni generali Melanoma

Spessore di Breslow

Lo spessore secondo Breslow viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dalla base dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione. È considerato il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo.

La correlazione tra spessore di Breslow del melanoma primitivo e la prognosi è stata ampiamente riconosciuta³.

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica sfavorevole. La presenza di ulcerazione microscopica deve essere sempre annotata nel referto istologico.

Indice mitotico

L'indice mitotico è valutato nella componente invasiva del melanoma.

Regressione

Nel melanoma, si definisce "regressione" istopatologica la sostituzione/obliterazione parziale o completa delle cellule tumorali associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica. La presenza di regressione >75% determina una prognosi sfavorevole e va sempre riportata nel referto istologico.

Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare

La microsatellitosi è definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente od in profondità rispetto al melanoma primitivo. L'aggregato neoplastico deve essere in discontinuità rispetto al melanoma primitivo ma non separato da fibrosi o cellularità infiammatoria, in quanto questi ultimi possono indicare la presenza di fenomeni di regressione.

Classificazione molecolare

Attualmente, sulla base di analisi mutazionali più approfondite mediante approcci di next-generation sequencing (NGS), vengono considerati i seguenti distinti sottotipi molecolari sulla base degli assetti mutazionali: casi con mutazioni attivanti il gene BRAF; casi con mutazioni attivanti i geni RAS casi senza mutazioni in questi due geni.

Stadiazione

Il melanoma deve essere stadiato impiegando l'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione⁴.

³Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use systematic review and metanalysis. BMJ. 2012;345: e4757.

⁴AJCC: American Joint Committee on Cancer, editors. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition [internet]. Available from: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>

ANALISI DEL FABBISOGNO

Dati epidemiologici

Il melanoma è uno dei principali tumori che insorge in giovane età. In termini di incidenza, il melanoma è il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo tumore più frequente nelle femmine sotto i 50 anni.

I tumori della cute sono i tumori più comuni e, nonostante l'aumentata attenzione alla prevenzione degli effetti dannosi dei raggi solari, questi tumori sono in continua crescita. In Italia si stima che almeno 15 persone su 100.000 sviluppano un melanoma ogni anno⁵.

Nel 2022, sono stimate circa 12.700 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.000; donne = 5.700)⁶.

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e professionali, sia che essi agiscano in modo separato che associato tra loro. Tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi e in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A) e di una lunga serie di alterazioni genetiche determinanti una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o legati alla produzione di melanina (recettore della melanocortina, alterazioni del gene della tirosinasi). Anche gli stati di immunodeficienza costituiscono un fattore di rischio personale.

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite, sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale) con rischio marcatamente maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori. Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare le fonti artificiali di raggi UV quali lampade e/o lettini per l'abbronzatura, indicati dalla IARC quali cancerogeni per l'uomo (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età).⁷

L'incidenza del melanoma è in aumento in tutto il mondo, il che si traduce in problemi di salute pubblica ed è una delle principali cause di morte per cancro.⁸

Lo screening del melanoma, pertanto, riveste una particolare rilevanza in quanto nonostante i successi terapeutici rimane un tumore ad elevata mortalità di questa neoplasia, se la diagnosi non è tempestiva. Di conseguenza, lo screening del melanoma dovrebbe raggiungere il più alto numero di popolazione di qualunque fascia d'età. In questo obiettivo il Medico di Medicina Generale ricopre molta importanza.

Come accennato in precedenza, il problema dello screening del melanoma è rappresentato dalla enorme incidenza dei nevi melanocitici nella popolazione. Ci sono tuttavia due dati molto significativi che devono tenersi in debita considerazione. Il primo riguarda i medici di medicina generale (MMG): si stima che più del 60% dei pazienti con melanoma sono stati visitati dal loro MMG nell'anno precedente alla diagnosi per

5 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Melanoma.pdf#page=35&zoom=100,82,504

6 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf

7 Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2018 Jun;59(5):438-460.

doi: 10.1002/em.22176. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29466611; PMCID: PMC6031472

8 Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol*. 2014 May;36(5):363-79. doi:

10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5. PMID: 24803061

problemi non inerenti alla cute e non hanno usufruito di una diagnosi più precoce. Il secondo riguarda i dermatologi: in un recentissimo studio clinico si è calcolato che il rischio di perdere un tumore cutaneo in pazienti visitati dai dermatologi per problemi localizzati (che quindi non implicano un controllo della cute in toto) è dell'ordine di 1 a 50, mentre il rischio di perdere un melanoma è di circa 1 paziente ogni 200 di età superiore ai 60 anni.

Nella regione Lazio il melanoma rappresenta il 3,6% di tutte le neoplasie.

L'incidenza è di circa 20 casi ogni 100,000 abitanti (24 ♂, 19 ♀) per un numero stimato di circa 1000 nuovi casi all'anno, con un aumento significativo in entrambi i sessi attribuibile alla maggiore diffusione e perfezionamento degli strumenti diagnostici (dermoscopia e videodermatoscopia) e anche all'aumento dell'esposizione alle radiazioni UV.

Nella ASL di Frosinone il melanoma rappresenta il 2,0% di tutte le neoplasie, dato leggermente inferiore rispetto a quello regionale (Fonte: Open Salute Lazio dati aggiornati al 2019).



Figura 1 Tumori Maligni (incidenza) Regione Lazio - 2019

Dai dati disponibili presso il Servizio di Anatomia Patologica dell'ASL di Frosinone, si evidenzia che nell'anno 2019 sono stati diagnosticati 154 casi totali di melanoma (60 melanomi in situ, 94 melanomi invasivi), nell'anno 2020 n.140 casi (76 in situ, 64 invasivi), nell'anno 2021 n. 292 casi (122 in situ, 170 invasivi), infine, nell'anno 2022 n. 306 casi (84 in situ, 222 invasivi) attestandosi una variazione percentuale rispetto al 2019 e un trend in aumento in linea con i dati nazionali e internazionali.

La gestione dei pazienti affetti da tumori della cute, e in particolare da melanoma maligno, presenta un impatto rilevante sia a livello della medicina del territorio che delle strutture ospedaliere coinvolte nei procedimenti

diagnostici, clinico-strumentali, chirurgici e terapeutici.

La gestione corretta dei pazienti con diagnosi di melanoma richiede una elevata integrazione tra tutti i professionisti coinvolti nel percorso sanitario; è dimostrato in numerosi studi clinici che i servizi multidisciplinari offrono un miglior livello di assistenza.

Contesto di riferimento

Il territorio della Azienda Sanitaria Locale di Frosinone comprende 91 comuni.



Figura 2 Immagine della provincia di Frosinone

La superficie totale è di 3.241,88 kmq ed il bacino di utenza è di 473.467 abitanti (dato ISTAT al 1° gennaio 2021), distribuiti in 4 Distretti Sanitari.

Distretto Sanitario	Abitanti
Distretto "A"	88.060
Distretto "B"	174.761
Distretto "C"	96.682
Distretto "D"	113.964
Totale	473.467

Tabella 1 Popolazione ASL Frosinone per distretto

Campo di applicazione

Territorio: il presente PDTA si applica al territorio.

Area: Territorio-Ospedale.

Patologia: Melanoma.

Utenti target: pazienti affetti da melanoma.

Figure coinvolte: MMG/PLS, Dermatologo, Oncologo Medico, Chirurgo, Chirurgo ORL, Chirurgo maxillo-facciale, Radiologo, Medico Nucleare, Radioterapista, Anatomo Patologo, Biologo Molecolare/Genetista, Psico-oncologo, Palliativista, Case Manager, Infermiere, Farmacista, Eventuali altre figure coinvolte nel percorso, associazione di pazienti.

Servizi coinvolti: Dermatologia ospedaliera e territoriale, Assistenza Primaria, Otorinolaringoiatria e Chirurgia Maxillo-facciale, Radiologia, Oncologia, Anatomia patologica, Radioterapia, Medicina nucleare, Farmacia, Chirurgia, Cure palliative, Eventuali altri servizi coinvolti nel percorso.

Risorse disponibili

OSPEDALE

- UOSD Dermatologia (Frosinone, Cassino)
- UOC Chirurgia (Frosinone-Alatri)
- UOC Chirurgia (Sora)
- UOC Chirurgia (Cassino)
- UOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Maxillo-facciale (Frosinone-Alatri)
- UOC Otorinolaringoiatria (Cassino)
- UOC Radiologia (Frosinone-Alatri, Sora, Cassino)
- UOC Oncologia
- UOC Anatomia patologica
- UOC Radioterapia (Sora)
- UOSD Medicina nucleare (Sora)
- UOC Farmacia

TERRITORIO (ambulatori)

- Distretto A
- Ambulatorio di Alatri
- Ambulatorio di Anagni

- Distretto B
 - Ambulatorio di Ceccano
 - Ambulatorio di Ceprano
 - Ambulatorio di Ferentino
 - Ambulatorio di Frosinone (V.le Mazzini)
 - Centro Ulcere Cutanee di Frosinone
- Distretto C
 - Ambulatorio di Isola del Liri
- Distretto D
 - Ambulatorio Cassino (ex INAM)
 - Ambulatorio Pontecorvo

Telemedicina

L'offerta aziendale attuale è costituita da televisita, teleconsulto e teleassistenza per tutte le Unità Operative Aziendali secondo le delibere specifiche (n. 754 del 3/11/2021 e n. 756 del 3/11/2021) già vigenti, conformi al modello definito in GU n.120 del 24-5-2022 e GU N. 256 del 2-11-2022. Il telescreening e la teleriabilitazione sono realizzabili con le piattaforme già definite. Il Telemonitoraggio è in fase di valutazione per percorsi specifici, essendo definito nelle GU già descritte, ma non ancora attivato per la assenza di piattaforme aziendali e di dispositivi integrati a tali piattaforme.

Il telemonitoraggio con telecontrollo periodico e la telerefertazione sono in fase di valutazione per percorsi specifici, essendo definiti tra i servizi minimi che debbono essere erogati nelle GU già descritte, ma non sono ancora attivati per la assenza di piattaforme aziendali e di dispositivi integrati a tali piattaforme.

Tutte le prestazioni sono legate anche alla disponibilità di ulteriori piattaforme in fase di valutazione, da acquisire con fondi PNRR o con fondi aziendali. Queste piattaforme sono da integrare con la cartella clinica elettronica aziendale, la piattaforma nazionale di telemedicina ed il FSE.

La declamazione puntuale della modalità di erogazione degli snodi del percorso previsti in telemedicina sarà definita in base agli applicativi acquistati dalla ASL.

FASI DEL PERCORSO

Il PDTA del Melanoma prevede 5 fasi:

- Screening
- Diagnosi
- Stadiazione/Chirurgia
- Trattamenti
- Follow Up

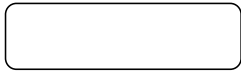
La tabella di cui sotto, schematizza e sintetizza gli elementi caratterizzanti ciascuna fase del percorso, sulla cui base sono costruiti e rappresentati i flowchart di processo. In particolare, si riferiscono alle diverse possibili strutture in cui la fase si sviluppa, gli elementi di input, le procedure maggiormente rilevanti, i possibili attori coinvolti e le principali variabili da considerare in ciascuna fase.

	Screening	Diagnosi	Stadiazione/Chirurgia	Trattamenti	Follow up
STRUTTURE COINVOLTE	<ul style="list-style-type: none"> • Ambulatorio MMG/PLS • Dermatologia • Dermatologia territoriale • Ambulatorio specialista SSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologia • Dermatologia territoriale • Ambulatorio Specialista SSN • Oncologia • Anatomia Patologica • GOM 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologia • Dermatologia territoriale • Radiologia • Oncologia • Anatomia Patologica • GOM 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologia • Dermatologia territoriale • Chirurgia • Oncologia • Otorinolaringoiatria-Chirurgia • Maxillo Facciale • Radioterapia • Farmacia • Anatomia patologica • Medicina Nucleare • Cure Palliative 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologia • Dermatologia territoriale • Ambulatorio MMG/PLS • Oncologia • Radiologia
INPUT	<ul style="list-style-type: none"> • Paziente con lesione sospetta 	<ul style="list-style-type: none"> • Paziente che ha eseguito biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Paziente con diagnosi istopatologica 	<ul style="list-style-type: none"> • Scelta terapeutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Paziente in follow up
PROCEDURE	<ul style="list-style-type: none"> • MMG/ PLS/Specialista SSN visita paziente • Teleconsulto con dermatologo su piattaforma di telemedicina • Valutazione dermatologica • Visita dermatologica in presenza • Biopsia escissionale 	<ul style="list-style-type: none"> • Esame macroscopico • Diagnosi istopatologica • Allargamento margini • Valutazione GOM 	<ul style="list-style-type: none"> • Caratterizzazione isto-patologica • Stadiazione istopatologica • Stadiazione radiologica • Strategia terapeutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia • Procedura di ampliamento margini e Linfonodo sentinella • Terapia adiuvante • Terapia metastatica • Cure palliative • Radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Visita dermatologica • Accertamenti diagnostici • Visita oncologica
ATTORI	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologo • MMG/PLS • Specialista SSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologo • MMG • Specialista SSN • Anatomo patologo • GOM 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologo • Anatomo patologo • Radiologo • Oncologo • GOM 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologo • Oncologo • Chirurgo generale • Chirurgo Maxillo Facciale • Otorinolaringoiatra • Radiologo clinico • Medico Nucleare • Radioterapista • Biologo molecolare/genetista • Farmacista • Case manager • Psico oncologo 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologo • Oncologo • Radiologo clinico • MMG/PLS
PRINCIPALI VARIABILI	<ul style="list-style-type: none"> • Fattori di rischio: familiarità, numero di nevi, esposizione prolungata UV, fototipo 		<ul style="list-style-type: none"> • Fascia d'età • Stadiazione 		<ul style="list-style-type: none"> • Frequenza visite specialistiche/ esami radiologici • Ripresa di malattia

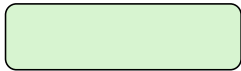
Figura 3 Primo schema di riferimento Percorso Melanoma

Legenda del percorso

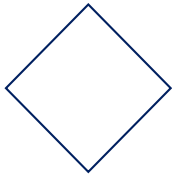

Inizio e fine percorso



Attività



Attività in telemedicina



Snodo decisionale



Fine percorso



Uscita percorso

Nelle fasi del percorso sono stati considerati i possibili snodi relativi alla telemedicina e ogni qual volta che nei flow chart si fa riferimento alla possibilità di eseguire attività di telemedicina si deve sempre porre la questione relativa all'eleggibilità del paziente all'utilizzo di tali soluzioni, secondo la clinica, la dotazione tecnologica, le sue competenze digitali e, ove necessario, della disponibilità di un caregiver.

Ogni flowchart è collegato dal simbolo di fine percorso con il numero che identifica il collegamento al flowchart successivo. Di seguito si presenta la legenda dei collegamenti.

SCREENING

MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Dai dati di letteratura si evince chiaramente che la prevalenza di pazienti con melanoma nell'ambito della popolazione che si reca dal medico di medicina generale (MMG) è pari a 1 su 200 pazienti. Questo dato è ben più rilevante rispetto ai dati di incidenza relativi alla popolazione generale (vedi premessa) e significa che la collaborazione con i MMG/PLS e il loro coinvolgimento nello screening di primo livello del melanoma è essenziale.

Al di sotto dei 15 anni di età, il melanoma è un evento estremamente raro, o addirittura quasi inesistente in età prepuberale. I nevi dei bambini, quindi, non destano preoccupazione se non per due eccezioni rappresentate dai nevi di diametro superiore ai 2 cm e dalle lesioni nodulari in rapido accrescimento.

Nei pazienti di età compresa fra i 15 e i 50 anni, sono 3 le indicazioni per la richiesta di una visita dermatologica da parte del MMG.

- 1) Presenza di più di 20 nevi agli arti superiori.
- 2) Osservazione di una o più lesioni pigmentate piane, grandi e asimmetriche (criteri ABCDE, A= asimmetria, B= bordi irregolari, C= colore disomogeneo, D= dimensioni >6mm, E= evoluzione).
- 3) Osservazione di una o più lesioni positive alla cosiddetta regola dell'EFG: E = elevation, F = firm, G = growing.

Nei pazienti di età superiore ai 50 anni, l'unico criterio selettivo per un controllo specialistico è rappresentato dalla presenza di danno attinico in sedi facilmente ispezionabili, quali il volto, il décolleté e il dorso delle mani.

È stato segnalato, infatti, che nel caso il paziente presenti una lesione sospetta in sedi esposte, la probabilità di scoprire un tumore cutaneo in sedi coperte è di circa 1 a 10.

Il Medico di Medicina Generale (MMG), Pediatra di Libera Scelta (PLS) o altro Medico Specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) invia il soggetto allo Specialista Dermatologo mediante richiesta di prima visita dermatologica (dematerializzata), ove andrà specificato con chiarezza il quesito diagnostico ed il criterio di priorità.

PROCEDURA DI SCREENING IN TELEDERMOSCOPIA

Il Medico di Medicina Generale (MMG) che aderisce al progetto di screening in teledermoscopia (riferimento delibera ASL nr. 399 del 01.06.2022), qualora individui una lesione cutanea sospetta di melanoma, può accedere con le proprie credenziali alla piattaforma Aziendale dedicata (AGFA Colibrì) per telescreening dermatologico. Inserisce i dati del paziente e acquisisce l'immagine clinica e dermoscopia con lo strumento appositamente fornito dalla ASL. Attualmente la procedura di screening in teledermoscopia viene effettuata esclusivamente dalla dermatologia territoriale.

Concluso l'inserimento dei dati da parte del MMG, lo specialista dermatologo, riceverà dall'applicativo Colibrì una notifica di ricezione sul proprio smartphone/tablet o PC. Entro le 48 ore successive, il dermatologo, osservate le immagini, suggerirà tramite l'applicativo, la priorità che il MMG dovrà indicare sull'impegnativa di prima visita dermatologica. Il MMG, visualizzando successivamente sul sito il responso specialistico, potrà quindi compilare la ricetta di prima visita dermatologica, indicando la priorità suggerita. Nel caso di lesioni, per le quali è suggerito un codice di priorità D o P, l'appuntamento dovrà essere prenotato dal paziente tramite

CUP aziendale o ReCUP. In presenza di lesione ad alto sospetto di tumore (codice di priorità B), il dermatologo comunicherà altresì giorno e ora dell'appuntamento tramite agenda da reparto, che il MMG potrà trascrivere nella impegnativa di prima visita dermatologica. La visita dermatologica *de visu* potrà confermare il sospetto teledermoscopico e in tal caso, lo specialista potrà effettuare, in 7-10 giorni, un approfondimento diagnostico con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione (VMSO o D-ELM).

La teledermoscopia non ha l'affidabilità della dermoscopia in vivo, che rappresenta l'esame clinico e dermoscopico combinato rispetto la dermoscopia su immagine fotografica. Nella pratica clinica, quindi, la dermoscopia in vivo non può essere considerata indipendente dalle caratteristiche cliniche associate delle lesioni, che aiutano il dermatologo esperto a giungere ad una diagnosi più precisa. Ciò può avere implicazioni sull'affidabilità della diagnosi dermoscopica effettuata da un osservatore non completamente addestrato nella diagnosi clinica delle lesioni cutanee pigmentate o da un osservatore remoto durante il teleconsulto ELM digitale.⁽⁹⁾

Lo screening in teledermoscopia, come teleconsulto, ha come effetto il miglioramento della diagnosi precoce e della definizione delle classi di priorità.

9 Carli P, De Giorgi V, Argenziano G, Palli D, Giannotti B. Pre-operative diagnosis of pigmented skin lesions: in vivo dermoscopy performs better than dermoscopy on photographic images. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Jul;16(4):339-46. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00470.x. PMID: 12224689

Accesso del paziente

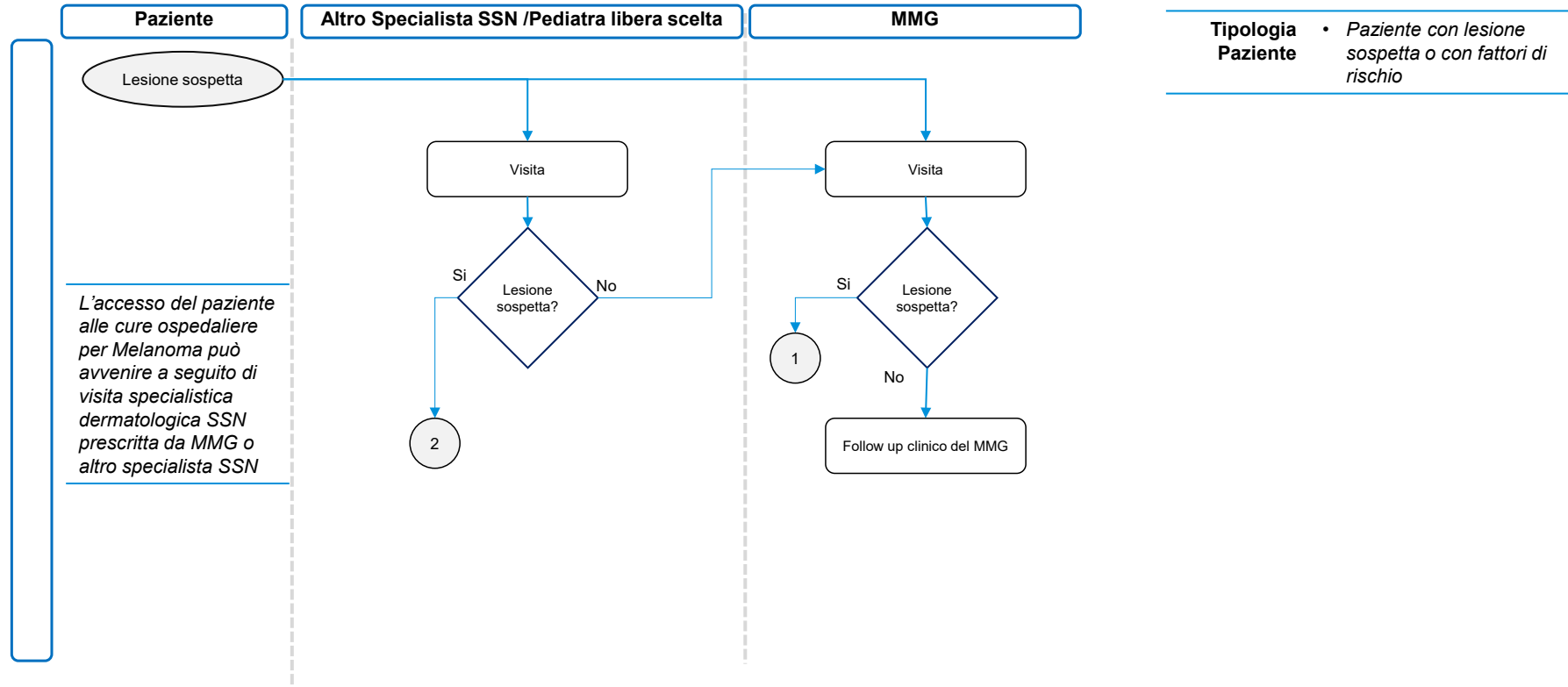
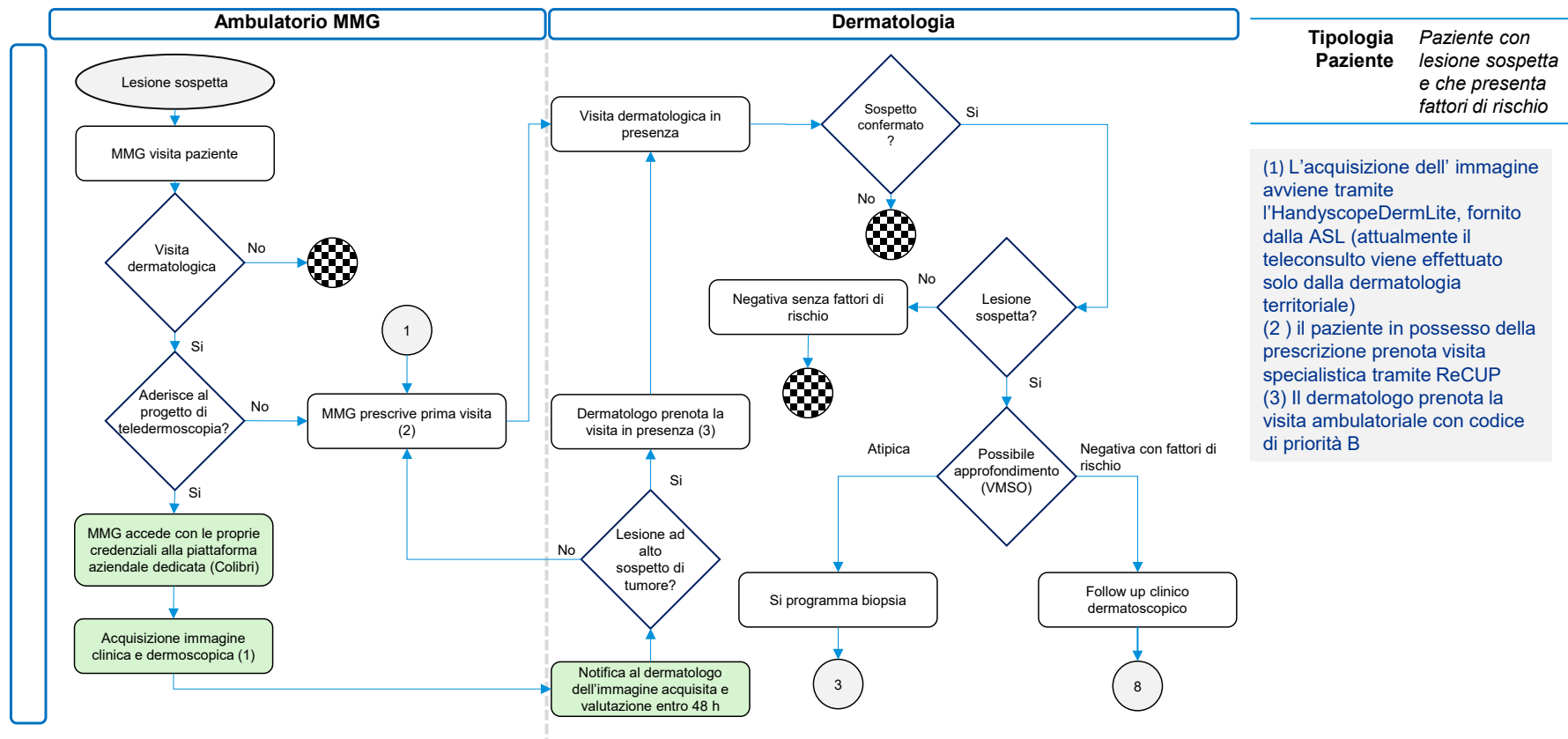


Figura 4 Flowchart accesso del paziente

Screening MMG (+/- telescreening)

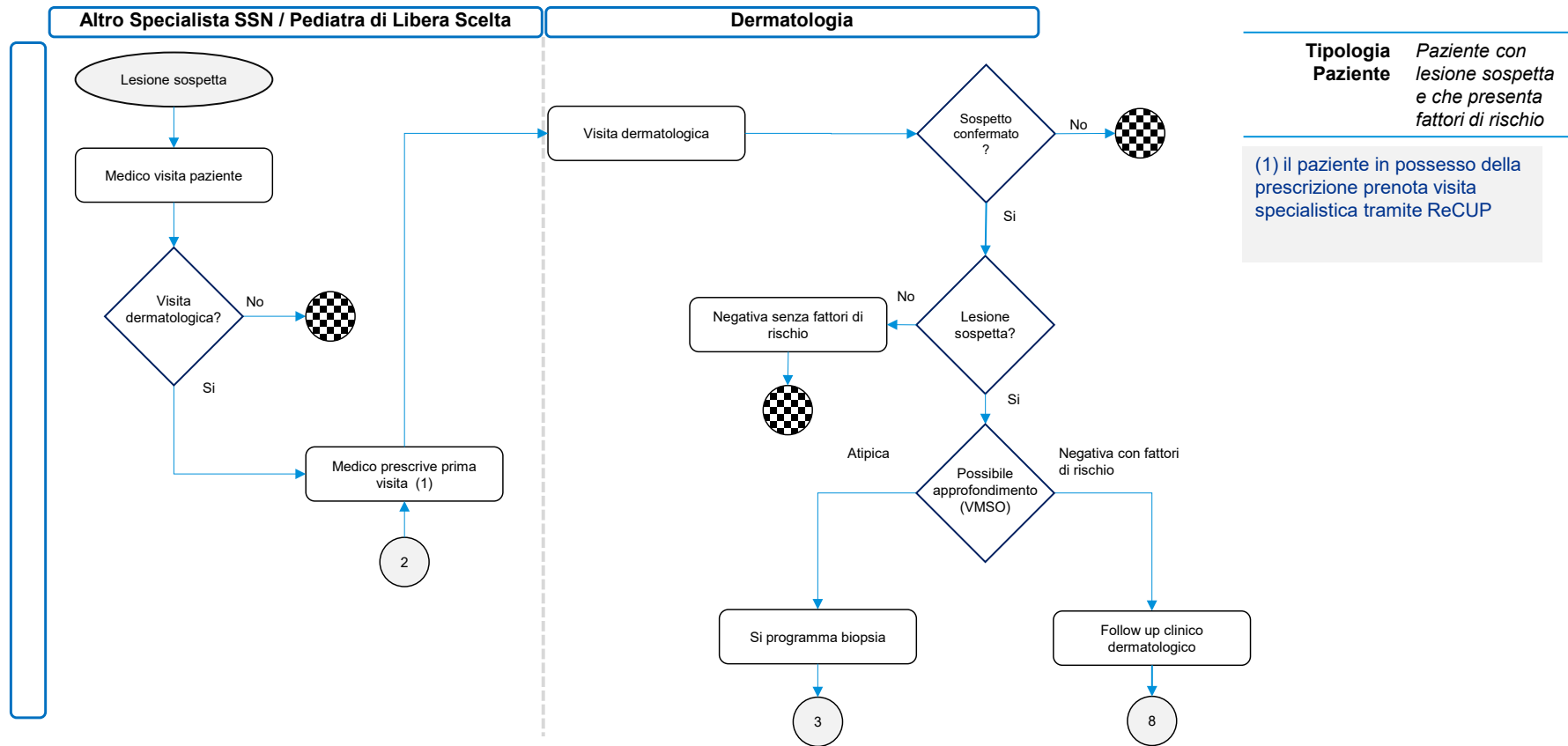


Tipologia Paziente *Paziente con lesione sospetta e che presenta fattori di rischio*

(1) L'acquisizione dell' immagine avviene tramite l'HandyscopeDermLite, fornito dalla ASL (attualmente il teleconsulto viene effettuato solo dalla dermatologia territoriale)
 (2) il paziente in possesso della prescrizione prenota visita specialistica tramite ReCUP
 (3) Il dermatologo prenota la visita ambulatoriale con codice di priorità B

Figura 5 Flowchart Screening e telescreening

Screening - PLS e Altro specialista SSN



Tipologia Paziente *Paziente con lesione sospetta e che presenta fattori di rischio*

(1) il paziente in possesso della prescrizione prenota visita specialistica tramite ReCUP

Figura 6 Flowchart screening specialista che non aderisce al progetto di telescreening

DIAGNOSI

DERMATOLOGO

Il paziente che alla prima visita dermatologica con demoscopia in assenza di fattori di rischio e di lesioni sospette non prosegue nel percorso e viene rimandato al follow-up dermatologico periodico per controllo nevi.

Il paziente con lesione sospetta potrà essere inviato a ulteriore valutazione mediante videomicroscopia in epiluminescenza digitale (VMSO o D-ELM), prima di procedere all'asportazione.

Dermoscopia ottica (ELM)

La dermoscopia, o microscopia in epiluminescenza ELM è una tecnica per la diagnosi non invasiva delle lesioni cutanee pigmentate che migliora le prestazioni diagnostiche dei dermatologi. La dermoscopia, in mano ad esperti, aumenta l'accuratezza diagnostica del 15-35% rispetto all'esame ad occhio nudo.

Videomicroscopia digitale (VMSO o D-ELM)

La microscopia in epiluminescenza digitale o videomicroscopia digitale (VMSO o D-ELM) permette l'acquisizione e l'archiviazione e il confronto di immagini dermoscopiche digitali ad alta risoluzione. Consente di indicare con precisione al chirurgo non dermatologo, i margini chirurgici. Ha lo scopo di individuare il più precocemente possibile un melanoma, non subito riconoscibile in un contesto di "lesioni atipiche". La VMSO mediante il rilevamento anche di lievi modifiche della lesione, consente la diagnosi precoce di melanoma, anche in caso di lesioni molto piccole (3 mm di diametro). Il follow-up digitale può migliorare l'accuratezza diagnostica, rilevare i melanomi in stadio precoce, riduce il numero di biopsie in pazienti con sindrome del nevo atipico ed i costi correlati.

Qualora l'esame VMSO risulti negativo per sospetto melanoma, ma confermi comunque una lesione a rischio, il paziente verrà avviato a follow-up clinico dermoscopico semestrale e/o trimestrale.

Qualora all'esame in VMSO, confermi la presenza di atipia, si procederà alla biopsia escissionale che verrà eseguita presso gli ambulatori di dermatologia attrezzati (cod. Prestazione 86.11, al momento della stesura del presente PDTA sono: Cassino, Frosinone Spaziani, Frosinone v.le Mazzini).

Per lesioni molto voluminose o in sedi specifiche (volto, letto ungueale), trova indicazione una biopsia incisionale o punch, analogamente effettuata presso l'ambulatorio di dermatologia attrezzati (come indicati sopra).

Con l'esito istologico della biopsia incisionale:

- se negativo → il paziente viene avviato al follow-up clinico dermoscopico;
- se positivo → il paziente sarà indirizzato per l'asportazione chirurgica presso UOC Otorino-Maxillo-facciale/Chirurgia.

Per quanto riguarda la dermatologia ambulatoriale territoriale fare riferimento all'atto deliberativo n. 399 del 01/06/2022 "Percorso Integrato Condiviso (PIC) Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia per la gestione dei tumori maligni cute". La dermatologia territoriale per le biopsie escissionali può

avvalersi del “Percorso Integrato Condiviso (PIC) Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia per la gestione dei tumori maligni cute”, Atto Deliberativo n. 399 del 01/06/2022.

CHIRURGIA DEL MELANOMA PRIMITIVO

Biopsia escissionale

In presenza di una lesione melanocitaria cutanea sospetta è indicata l'escissione chirurgica che dovrà essere preferibilmente effettuata con margini di tessuto sano di 1-2 mm e dovrà essere orientata longitudinalmente alla rete linfatica, secondo le linee di Langer cutanee, in modo da non influire sugli eventuali successivi interventi (allargamento ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella).

Biopsia incisionale

La biopsia incisionale trova indicazione in caso di lesioni particolarmente estese o in sedi particolari (es. volto, cuoio capelluto, letto ungueale) e la metodica preferita dovrebbe essere tramite “punch” mentre la metodica “shaving” andrebbe evitata in quanto potrebbe non garantire una adeguata stadiazione.

Comunicazione della diagnosi

Modalità e responsabilità per la comunicazione con il paziente, familiari e associazioni

La comunicazione della diagnosi è una scienza volta a comprendere quale sia la strategia migliore per minimizzare lo stress del paziente relativo alla diagnosi di una patologia grave come una neoplasia. Nel melanoma in specifico, sono stati condotti studi che hanno dimostrato che l'implementazione di alcune regole di comunicazione ben precise permette al paziente di accettare meglio la diagnosi con un conseguente minor carico di stress relativo alla patologia.

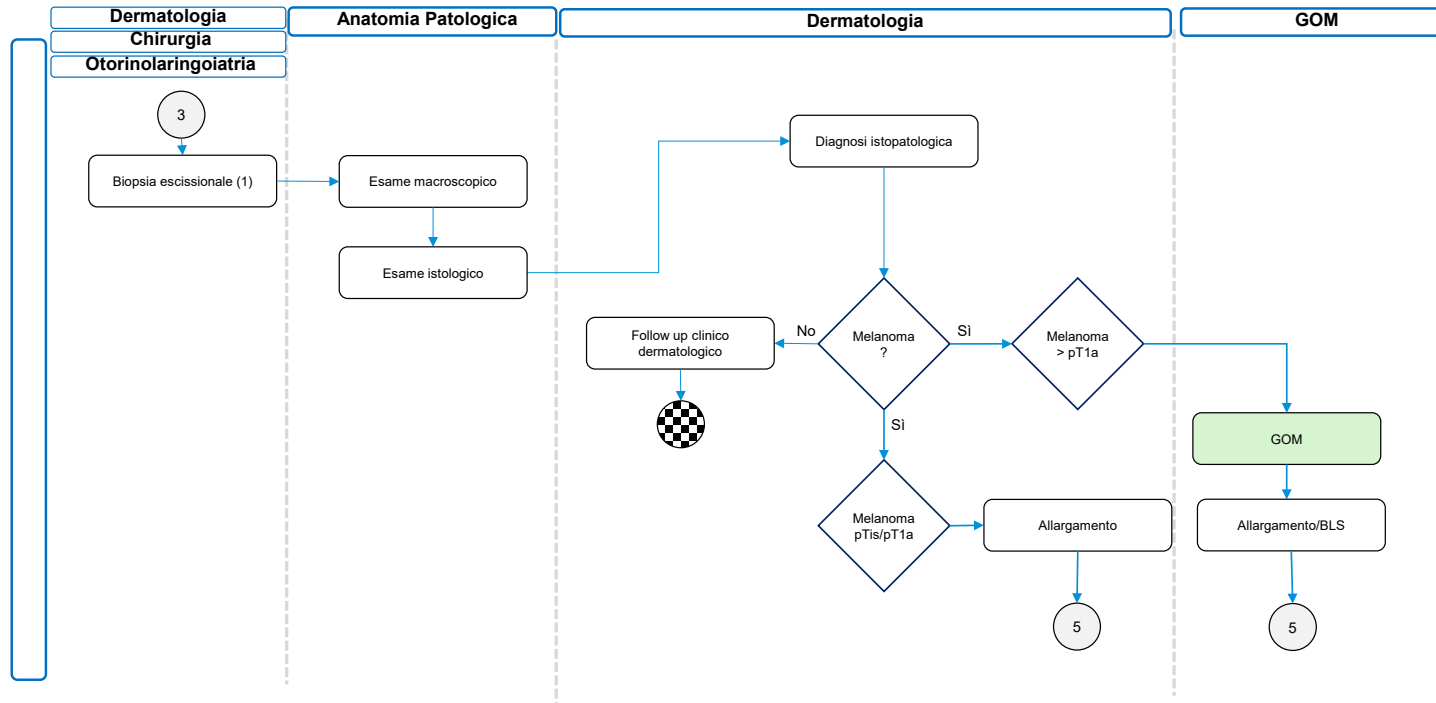
I fattori legati alla comunicazione che più frequentemente determinano un miglioramento della compliance del paziente relativamente alla diagnosi sono:

- **Il tempo che intercorre fra procedura diagnostica e comunicazione dei risultati.** È dimostrato che esiste una diretta proporzionalità fra stress e tempi intercorrenti fra procedura diagnostica e comunicazione risultati. Un tempo ragionevole è vissuto con relativa tranquillità dal paziente, che viceversa tende ad aumentare il livello di stress nel caso di tempistiche più lunghe delle 2-3 settimane. Questo è il motivo per cui è stata attivata una lista interna di prenotazioni e un ambulatorio dedicato, in cui il paziente riceve l'appuntamento successivo al momento stesso della biopsia, con tempistiche non superiori alle 3 settimane. La comunicazione della diagnosi (negativa o positiva) è quindi di competenza del medico dermatologo che riceve il referto istologico direttamente dall'Anatomia Patologica.
- **La completezza delle informazioni.** Il paziente deve ricevere le informazioni nel modo più completo possibile. Le informazioni devono riguardare gli aspetti più importanti relativamente alla diagnosi, ma soprattutto i dati salienti relativi alla prognosi. Il paziente ha bisogno di tempo per “metabolizzare” le informazioni e per formulare domande relativamente alle procedure diagnostiche e terapeutiche ulteriori. L'ambulatorio suddetto, in cui lavora il team dei dermatologi e chirurghi, assolve proprio a questi compiti.

La partecipazione emotiva del medico. Questa è la parte più importante del processo di comunicazione della diagnosi. Se è vero, infatti, che la completezza delle informazioni è essenziale, è anche vero che tutto dipende dal modo in cui le informazioni vengono fornite. È dimostrato, ad esempio, che il paziente è infastidito dalla presenza di più persone (altri sanitari, infermieri, o studenti) al momento del colloquio con il medico di riferimento. L'ambiente ideale è quello in cui il medico che comunica la diagnosi siede di fronte al paziente, che ovviamente sarà invitato a condividere il momento con un parente o amico. Partecipazione emotiva è anche l'atteggiamento del medico che, in tono informale e rassicurante, dovrà informare con

parole semplici e comprensibili. Partecipazione emotiva è infine anche ottimismo. Le informazioni, pur gravi che siano, possono essere fornite con uno spirito costruttivo, ponendo l'accento sul percorso terapeutico, su ciò che c'è da fare, piuttosto che fornire dati numerici e statistiche di mortalità e morbilità.

Diagnosi/Chirurgia



Tipologia Paziente *Paziente con lesione sospetta confermata*

(1)La dermatologia territoriale per le biopsie escissionali può avvalersi del "Percorso Integrato Condiviso (PIC) Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia per la gestione dei tumori maligni delle cute", Atto Deliberativo n.399 del 01/06/2022.

Figura 7 Flowchart Diagnosi/Chirurgia

Diagnosi/Chirurgia-PLS-Altro specialista SSN

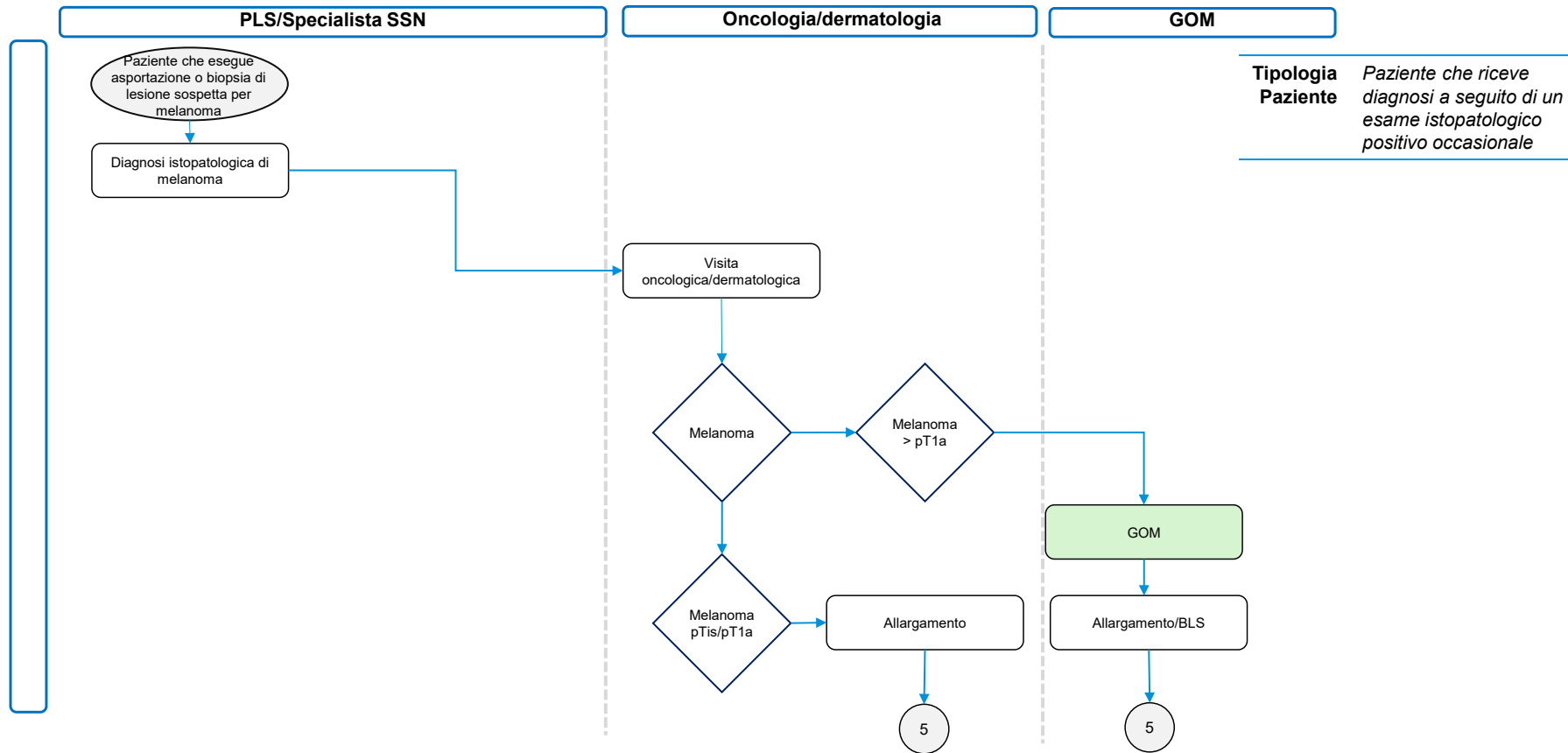


Figura 8 Diagnosi/Chirurgia PLS/Altro specialista SSN

STADIAZIONE/CHIRURGIA

Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare è composto dai diversi specialisti con differenti competenze.

Obiettivi del GOM:

- Accogliere il paziente dal momento della diagnosi sino all'assistenza sul territorio;
- Ottimizzare i tempi di attesa in ogni percorso del paziente;
- Ottimizzare le strategie terapeutiche in funzione delle linee guida nazionali e internazionali;
- Condivisione di linee guida esistenti nazionali e internazionali;
- Stesura di linee guida a dimensione regionale in funzione delle risorse disponibili a livello aziendali.
- Partecipazione a programmi di ricerca e trials clinici;
- Partecipazione alle reti oncologiche nazionali e/o regionali.

Il GOM Melanoma della ASL di Frosinone si riunisce con cadenza settimanale in presenza presso l'Ospedale Spaziani di Frosinone e tramite piattaforma digitale aziendale. Durante l'incontro vengono discussi tutti i casi di diagnosi di melanoma in tutte le fasi pre-trattamento, post-trattamento e ripresa di malattia e viene condiviso iter diagnostico-terapeutico con chiara indicazione nel rispetto dell'Evidence Based Medicine (EBM).

Al team è dedicato un Case Manager, il quale coadiuva le riunioni, assiste la persona nel percorso individuato, prenota gli accertamenti/trattamenti da effettuare su agende dedicate, anche quando questi siano effettuati in collegamento con altra struttura.

Il verbale della discussione GOM viene redatto al termine della riunione a firma di tutti i partecipanti.

Le informazioni essenziali del paziente vengono registrate in un Database che costituisce elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese.

ACCERTAMENTI RADIOLOGICI¹⁰

La Radiologia dei Presidi Ospedalieri garantisce tutta l'imaging nella fase di stadiazione e terapia e nelle sospette ripresa di malattia. Il follow-up verrà indirizzato presso i servizi di radiologia del territorio.

STADIAZIONE

- **Stadio IA:** ecografia linfonodi superficiali ed ecografia della cute pericatrizziale.
- **Stadio IB-IIA:** ecografia addome e linfonodi superficiali ed ecografia della cute pericatrizziale.

¹⁰ LINEE GUIDA AIOM 2020-2021 EUROPEAN CONSENSUS BASED INTERDISCIPLINARY GUIDELINE FOR MELANOMA 2022



- **Stadio IIB:** TC torace, ecografia addome e linfonodi superficiali ed ecografia della cute pericatriciale.
- **Stadio IIC-III operabile:** TC.
- **Stadio III inoperabile e IV:** TC e RM encefalo per lesioni dubbie lesioni.

Trattamento chirurgico

CHIRURGIA PER ALLARGAMENTO

L'entità delle exeresi di allargamento va definita in funzione dello spessore di Breslow¹¹:

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

Può essere giustificata una escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione estetico-funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico.

CHIRURGIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La ricerca del linfonodo sentinella è una procedura mini-invasiva, eseguita contestualmente all'intervento chirurgico.

La tecnica prevede l'esecuzione di una linfoscintigrafia pre-operatoria preferenzialmente associata all'iniezione di un colorante vitale peritumorale, l'identificazione della prima stazione di drenaggio anatomica a livello del collo, definita appunto "sentinella", ed un'incisione cutanea di pochi centimetri per asportare selettivamente 1-3 linfonodi, la cui identificazione viene ulteriormente favorita dall'uso di specifiche sonde per radio-isotopi intraoperatorie. L'incisione chirurgica deve essere sempre orientata prevedendo la possibilità di dovere eseguire successivamente lo svuotamento linfonodale. Devono essere asportati tutti i linfonodi colorati e/o con una radio emittenza superiore al 10% rispetto a quella misurata ex-vivo sul linfonodo più radio emittente tra quelli asportati.

TNM	SPESSORE	LINFONODO SENTINELLA
pTis	In situ	Non raccomandato
pT1a	<0,8 mm con regression inferiore al 75%	Non raccomandato
pT1b	>0,8 mm	
pT2	1-2 mm	Sempre indicato
pT3	2-4 mm	
pT4	≥ 4 mm	

La tecnica del Linfonodo sentinella nei melanomi asportati in sede testa collo sarà oggetto in un Progetto di ricerca in collaborazione con la Medicina Nucleare.

Tabella 2 Indicazioni alla biopsia del linfonodo sentinella nel melanoma.

¹¹ https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Melanoma.pdf#page=35&zoom=100,82,504



MEDICINA NUCLEARE

La ricerca del Linfonodo Sentinella viene discussa caso per caso in un contesto multidisciplinare, tenendo conto anche di variabili prognostiche quali l'età, il sesso e la sede della lesione.

Indicazioni

In base all'ultima classificazione AJCC aggiornata ed in accordo con le Linee Guida NCCN, la Biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS) trova indicazione in:

- Pazienti con melanomi sottili T1b (spessore di Breslow da 0,8 a 1,0 mm o spessore di Breslow < 0,8 mm con ulcerazione) dopo approfondita discussione con il paziente sui possibili benefici e potenziali rischi associati alla procedura.
- Pazienti con melanoma di spessore intermedio (spessore di Breslow da 1,0 a 4,0 mm, T2 o T3).
- Pazienti con melanoma di spessore maggiore (Breslow > 4,0 mm, T4), dopo discussione sui probabili benefici e potenziali rischi di danno associati alla procedura.
- Pazienti T1a (lesioni con spessore di Breslow < 0.8 mm) in presenza di altre caratteristiche prognostiche sfavorevoli (per es., alto indice mitotico $\geq 2/\text{mm}^2$, in particolare se soggetti giovani, in presenza di invasione linfovaskolare, o la combinazione di questi fattori. Non è raccomandata:
- Pazienti T1a (lesioni con spessore di Breslow < 0,8 mm, non ulcerate) in cui il rischio di positività del Linfonodo Sentinella è < 5%.

Controindicazioni

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 biopsia del linfonodo sentinella 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 nel caso non fossero radioattivi.

La gravidanza è una controindicazione relativa

La BLS dovrebbe essere differita nelle donne in gravidanza considerando altresì il possibile impiego di tecniche alternative (coloranti vitali).

È quindi importante valutare l'opportunità di eseguire l'esame caso per caso in un contesto multidisciplinare, tenendo conto di altre variabili clinico-prognostiche e chirurgiche che possono guidare la decisione, stadi azione della malattia, sede della lesione (la linfoscintigrafia nel caso dei melanomi degli arti inferiori è strettamente controindicata, a causa del possibile accumulo nei linfonodi pelvici), tipo di anestesia ecc.

La ricerca del BLS deve essere quindi "giustificata" da un effettivo beneficio per la paziente, senza eccessivo rischio di esposizione per il feto, adottando tutti gli accorgimenti tecnici al fine di ridurre al minimo possibile l'attività somministrata.

Precauzione durante la fase di allattamento

La quantità di radiofarmaco trasferita dall'interstizio nel sangue e dal sangue al latte è scarsissima; tuttavia, appare prudente consigliare la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive la somministrazione del radiofarmaco.

Procedure pre-esame

Verifica dell'appropriatezza del quesito clinico.

Raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali inerenti al quesito clinico.

Verifica e valutazione di esami di imaging inerenti alla patologia di base.

Verifica di corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'indagine richiesta.

Modalità di svolgimento (consenso informato).

Non è richiesta alcuna preparazione del paziente.

Radiofarmaci

Vengono utilizzati colloidali di albumina umana marcati con ^{99m}Tc .

Si somministrano multiple aliquote di 4-8 MBq in un volume di 0,2 mL (attività totale media 28 Mbq).

Nel caso di protocollo dual day le attività devono essere maggiorate in funzione del decadimento radioattivo (attività totale media 45 MBq; range 37-74 MBq). (DLR: max 74 MBq, frazionati in più aliquote).

Dopo l'iniezione, si massaggia il sito di somministrazione del radiofarmaco per facilitare il drenaggio linfatico.

La via di somministrazione è intradermica/subdermica con ago di 25-27G tangente alla superficie cutanea per alcuni mm di profondità a una distanza di 0,5-1 cm dal margine della lesione o della cicatrice. Il volume (0,2 ml) è sufficientemente piccolo da provocare un piccolo ponfo cutaneo. Il numero di iniezioni (in genere da 4 a 8) dipende dalle dimensioni della lesione o della cicatrice.

Protocollo di Acquisizione

- Gamma camera a grande campo fornita di collimatore a fori paralleli per bassa energia ad alta risoluzione (LEHR), centrata sul picco di energia del ^{99m}Tc (140 KeV), con finestra energetica del 15% ($\pm 5\%$).
- Acquisizione di immagini dinamiche per circa 20-30 minuti (se necessario fino a 45 min) dopo la somministrazione del radiofarmaco (60 sec/frame, matrice 64x64, zoom 1).
- Acquisizione di immagini planari statiche precoci e tardive da 2 fino a circa 6 ore (300 sec, matrice 128x128, zoom 1,33) in proiezioni ortogonali (anteriore e laterale) ed oblique.

Lo studio SPECT/TC (attualmente non disponibile presso la UOSD di Medicina Nucleare del PO di Sora) è particolarmente raccomandato nel caso dei melanomi localizzati in regioni corporee complesse dal punto di vista anatomico (testa-collo, pelvi, addome ecc.) e/o in regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze della stazione linfoghiandolare di riferimento per la ricerca del Linfonodo Sentinella (testa-collo, spalla, ecc.).

La localizzazione spaziale del Linfonodo Sentinella è facilitata dall'uso di una sorgente piana di ^{57}Co , mediante la quale viene tracciata sulla cute, con inchiostro indelebile, la proiezione cutanea del Linfonodo/i Sentinella.

L'esame è completato con conferma della sede del/i Linfonodo/i Sentinella mediante conteggio radioattivo esterno da effettuarsi con gamma-probe.

In caso di mancata visualizzazione del Linfonodo Sentinella dopo 2-6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco e nelle immagini acquisite immediatamente prima dell'intervento chirurgico, potrebbe essere opportuno concordare con il chirurgo l'utilizzo di metodiche alternative (esempio coloranti vitali ecc.).

Elaborazione ed interpretazione

Analisi qualitativa o visiva, numero delle stazioni linfoghiandolari e dei rispettivi linfonodi radioattivi visualizzati, con il loro relativo grado di uptake.

Ricerca intraoperatoria

La ricerca intraoperatoria del Linfonodo Sentinella prevede tre fasi:

conteggio radioattivo esterno;
identificazione ed asportazione del/i Linfonodo/i Sentinella;
check del letto di resezione.

Una volta rimosso, i conteggi "ex-vivo" del linfonodo più radioattivo forniranno un "cut off" relativo di riferimento, in modo da asportare i soli linfonodi con radioattività \geq di questa soglia. Raccomandato il cut off al 10%.

L'utilizzo di sostanze radioattive, previsto dai protocolli medico-nucleari non presentano eccessivo rischio di esposizione per il personale ospedaliero non medico nucleare, coinvolto nella procedura (chirurghi, infermieri di sala operatoria, anatomopatologi); numerosi studi hanno infatti dimostrato che questi protocolli sono sicuri in termini radioprotezionistici sia per i bassi livelli di radioattività somministrata, che per le ottimali caratteristiche fisiche del ^{99m}Tc (breve emivita, esclusiva emissione di raggi γ , ecc.).

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI LINFONODALI

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo per metastasi di melanoma, previa consultazione multidisciplinare, la linfadenectomia regionale di completamento (CLND) non è l'opzione standard (Linee Guida sul Melanoma AIOM 2021, ASCO ed ESMO).

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ecografia/TAC, confermate da prelievo citologico o biptico - Linee Guida AIOM 2021).

TRATTAMENTO CHIRURGICO LOCOREGIONALE:

Metastasi in transit: metastasi dermiche e/o sotto-cutanee clinicamente evidenti poste a una distanza $>2\text{cm}$ dal melanoma primitivo nella regione compresa tra tumore primitivo e primo bacino di linfonodi regionali.

Satellitosi: metastasi cutanee e/o sotto-cutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo.

In caso di lesioni dermiche e sottocutanee secondarie (metastasi in transit e satellitosi), che si presentano alla prima osservazione in numero limitato e chirurgicamente asportabili per dimensioni e sede, l'exeresi è il trattamento d'elezione.

CHIRURGIA DEL DISTRETTO TESTA COLLO

Le UOC di Otorinolaringoiatria-Maxillo-facciale della ASL di Frosinone

Il melanoma localizzato nel distretto testa-collo laddove necessita di ricostruzione con innesti, lembi loco regionali, lembi peduncolati o lembi liberi è di particolare pertinenza delle UOC di Otorinolaringoiatria e Maxillo-facciale di Frosinone e l'UOC di Otorinolaringoiatria di Cassino.

La peculiarità del distretto testa collo impone che l'asportazione della lesione o la radicalizzazione dei margini debba essere progettata pre-operatoriamente in previsione della fase ricostruttiva sulla base di tecniche di chirurgia plastica e di evidenze scientifiche specifiche del distretto in oggetto.

TECNICHE DI RICOSTRUZIONE

La resezione di neoformazioni maligne del distretto testa collo può determinare deficit estetici e funzionali permanenti e necessita dunque di una pianificazione preoperatoria focalizzata sulla ricostruzione, preferibilmente contestuale, che deve avvalersi delle più fini tecniche di chirurgia cervico facciale rispettando le unità estetiche (frontale, perioculare, nasale, labiale, mentoniera e geniena) e considerando la giunzione tra unità estetiche in modo da individuare la sede ideale per la cicatrice.

In alcuni fortunati casi il gap chirurgico viene riparato di prima intenzione mediante scollamento ed approssimazione dei margini.

METASTASI LINFONODALE CLINICA	LINFONODO SENTINELLA POSITIVO	SVUOTAMENTO LATEROCERVICALE
No	No	No
	Si	No*
Si	-	Si

Tabella 3 Indicazioni allo svuotamento laterocervicale (*: indicato solo in caso di fattori di rischio, impossibilità ad eseguire terapia adiuvante, non possibile follow-up).

Nel caso di lesioni maligne del volto localizzate in prossimità di subunità estetiche come il naso, l'occhio o le labbra è necessario pianificare, a seconda dell'estensione, lembi locali di avanzamento, trasposizione o rotazione geometricamente studiati al fine di evitare cicatrici deturpanti, asimmetrie o alterazioni funzionali.

Qualora l'area resecata sia eccessivamente estesa per essere riparata in maniera esteticamente soddisfacente mediante l'allestimento di lembi locali, si può ricorrere ad innesti liberi di cute o grasso.

Ulteriore opzione chirurgica alla riparazione di ampie lesioni del volto è rappresentata dai lembi locoregionali come il lembo frontale paramediano, il lembo nasolabiale, il lembo sottomentale.

Nei casi di malattia avanzata in cui siano richieste ricostruzioni di volume e più complesse, i lembi liberi possono essere presi in considerazione (lembo libero di avambraccio, fibula, cresta iliaca, scapola, gran dorsale, retto dell'addome ecc).

Oltre alla riparazione con tessuti autologhi è possibile ricorrere all'impiego di materiali biologici come i sostituti dermici. Un esempio di comune impiego è il sostituto di rigenerazione dermica con matrice a doppio strato concepita per la chiusura immediata delle ferite e la rigenerazione permanente del derma.

ANATOMIA PATOLOGICA

Esame macroscopico

Il campione deve pervenire presso L'UOC Anatomia Patologica integro e posto in liquido fissativo (formalina tamponata).

Il referto macroscopico deve includere:

- dimensioni del campione tissutale;
- dimensioni della lesione;
- caratteristiche macroscopiche della lesione (colore, margini);
- distanza minima della lesione dal margine di exeresi più vicino.

Il campionamento è effettuato tramite sezioni seriate lungo l'asse longitudinale della lesione. In caso di linfonodo sentinella deve essere fornito il diametro maggiore.

In caso di allargamento deve essere valutata la presenza e la dimensione della cicatrice; il campione deve essere analizzato nella sua interezza attraverso sezioni seriate.

In caso di svuotamenti linfonodali deve essere fornito il numero complessivo ed il diametro maggiore e minore dei linfonodi isolati.

Diagnosi istologica

La stadiazione locale (pT) viene definita nel referto dell'esame istologico del melanoma primitivo e permette di definire e programmare la successiva stadiazione strumentale, l'allargamento chirurgico e l'eventuale biopsia del linfonodo sentinella, secondo le linee guida internazionali.

L'ampliamento chirurgico del melanoma dovrà avvenire, per tutti gli stadi, preferibilmente entro 12 settimane dalla diagnosi primitiva.

Nello specifico, nel caso in cui l'esame istologico deponga per un *melanoma in situ*, il paziente verrà inviato ad un allargamento dei margini chirurgici di 0,5 cm.

Nel *melanoma Stadio IA (pT1a)* (<0,8 mm, no ulcerazione, no regressione >75%) si procederà sempre con un allargamento (dermatologo o chirurgo) che sarà di 1 cm dai margini chirurgici e verrà effettuato presso: ambulatori di dermatologia, chirurgia o otorinolaringoiatria, eventualmente anche in regime di day surgery e/o ricovero ordinario.

Referto istologico

Il referto istologico deve includere:

- istotipo (secondo la classificazione WHO del 2018);
- fase di crescita;
- spessore secondo Breslow;
- ulcerazione;
- microsatellitosi;
- numero di mitosi/mm²;
- livello di Clark (espresso preferenzialmente in numeri arabi);
- linfociti infiltranti il tumore (TILs);
- regressione;
- invasione linfovascolare;
- neurotropismo;
- componente nevica associata;
- elastosi solare dermica;
- stato dei margini;
- stadiazione (sec. AJCC VIII ED.).

Il referto del linfonodo sentinella deve includere:

- metastasi (presente/assente);
- sede della metastasi;
- dimensione massima del focolaio metastatico maggiore;
- numero di metastasi;
- estensione extracapsulare.

Nel caso di neoplasie melanocitarie atipiche di complessa interpretazione e di diagnosi di melanoma in età pediatrica si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, in accordo con linee guida internazionali (ECCO essential requirements for quality cancer care: Melanoma).

I tempi di risposta sono di 15 giorni dall'accettazione del campione. Qualora fosse necessario eseguire ulteriori indagini diagnostiche (immunoistochimica) i tempi di risposta possono estendersi sino a 21 giorni.

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow[^]</i>	<i>Ulcerazione</i>
T1\leq 1,0 mm		
T1a	a:<0,8mm	Assente
T1b	b:<0,8mm	Presente
	0,8-1,0mm	Assente/Presente
T2>1,0-2,0mm		
T2a	a:>1,0-2,0 mm	Assente
T2b	b:>1,0-2,0 mm	Presente
T3>2,0-4,0mm		
T3a	a:>2,0-4.0 mm	Assente
T3b	b:>2,0-4.0 mm	Presente
T4> 4,0 mm		
T4a	a:>4,0 mm	Assente
T4b	b:>4,0 mm	Presente
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi</i>
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi</i>
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con presenza metastasi in-transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti



<i>Sede</i>	<i>Sede Anatomica</i>	<i>LDH</i>
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
M1a(0)		Non elevato
M1a(1)		Elevato
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b(0)		Non elevato
M1b(1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c(0)		Non elevato
M1c(1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		Elevato

Tabella 4 Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
AnyT, Tis	≥N1	M0	III
AnyT	AnyN	M1	IV

Tabella 5 Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	AnyN ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
AnyT, Tis	AnyN	M1	IV

Tabella 6 Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione)

TERAPIA ONCOLOGICA

TERAPIA ADIUVANTE

L'accesso all'UOC Oncologia di paziente con diagnosi di melanoma con stadio >pT1a può avvenire con prenotazione al CUP per la visita oncologica, con impegnativa prescritta da Oncologo di altra struttura, o da altri specialisti del SSN: Chirurgo, Medico di Medicina Generale e Dermatologo. La prima visita oncologica

verrà eseguita nei 2 presidi ospedalieri SS Trinità di Sora o Ospedale Spaziani di Frosinone entro 7 giorni dalla prenotazione al CUP, successivamente alla presa in carico il caso del paziente verrà discusso al GOM per successiva impostazione terapeutica. Questa rappresenta un'ulteriore via di accesso al PDTA.

La finalità del trattamento adiuvante è l'incremento del DFS e/o OS. Negli ultimi anni numerosi Trials per i pazienti in stadio III hanno dimostrato vantaggi sia con mutazione BRAF che senza mutazione.

Ai pazienti con melanoma in stadio III viene richiesta la valutazione di BRAF eseguita presso la Biologia molecolare della UOC di Anatomia Patologica.

INDICAZIONI DELLA TERAPIA ADIUVANTE NEL MELANOMA

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm)/IIID BRAF wild Type è indicata una terapia adiuvante con anti PD-1 (Nivolumab e Pembrolizumab).

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm) - IIID e mutazione BRAF V600 è indicata una terapia adiuvante con inibitori di BRAF e inibitori di MEK (Dabrafenib e Trametinib) o immunoterapia anti PD1 (Nivolumab e Pembrolizumab).

Nei pazienti con stadio IV NED, con resezione di malattia metastatica, in assenza di malattia è indicato un trattamento adiuvante per un anno con anti PD-1 Immunoterapia (Nivolumab).

È stato recentemente approvato da EMA, ma non ancora in AIFA il trattamento adiuvante con Pembrolizumab nei pazienti affetti da melanoma in Stadio IIB, IIC (KEYNOTE-716).

Per l'impostazione terapeutica vengono considerate le Linee Guida Nazionali (AIOM) e Internazionali (ESMO e ASCO) per la gestione del paziente con Melanoma candidato a terapia adiuvante.

BIOLOGIA MOLECOLARE

Presso la U.O.C. di Anatomia Patologica è presente la sezione di Patologia Molecolare di codesta ASL dove viene effettuata l'analisi di biomarcatori predittivi di risposta a specifiche terapie nel melanoma (es BRAF, NRAS, KIT). L'attività di diagnostica molecolare è oggi di fondamentale importanza per la strategia terapeutica. L'Unità effettua una diagnostica molecolare integrata che, accanto alle tecniche tradizionali di Biologia Molecolare quali Real Time si affianca il sequenziamento diretto che utilizza innovative piattaforme di NGS (Next Generation Sequencing), che permettono l'analisi simultanea di diversi geni generando un profilo molecolare del tumore.

I tempi di attesa per i referti variano a seconda delle metodiche utilizzate (tempi tecnici da 15 giorni per indagini in metodica Real Time a 30 giorni per indagini mediante Tecnica NGS) per le analisi con tempistica di refertazione raccomandata da linee-guida nazionali (Linee Guida SIAPEC 8 aprile 2022) in riferimento alle lesioni melanocitarie. Di fronte a precise necessità cliniche di urgenza, la nostra Unità può inoltre eseguire valutazioni molecolari su tessuto tumorale in modalità Fast, ovvero entro 72 ore dall'arrivo della richiesta, per valutare lo stato mutazionale di singoli geni.

MALATTIA METASTATICA

Anche per la malattia in fase metastatica è di fondamentale importanza la biologia molecolare con la determinazione della mutazione di BRAF predittivi di risposta alle terapie target e immunoistochimica (espressione PD-L1), per la corretta impostazione terapeutica.

Numerosi Trials con trattamenti biologici (inibitori di BRAF e inibitori di MEK) e con trattamenti immunoterapici in monoterapia o terapia combinata hanno dimostrato vantaggi significativi in termini di OS (Overall survival) e in termini di PFS (Progression Free Survival).

Nei pazienti con melanoma in stadio III non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, il trattamento con anti PD1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Nei pazienti in stadio IV o III non operabile, in presenza di mutazione BRAF V600, qualora indicata target therapy, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione.

In pazienti con melanoma avanzato che hanno interrotto la terapia con antiPD-1 in assenza di progressione o tossicità, può essere presa in considerazione la ripresa di terapia con anti-PD1 in caso di progressione di malattia.

Nei pazienti con melanoma oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, può essere presa in considerazione l'integrazione di radioterapia stereotassica con anti PD-1.

Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 può essere preso in considerazione il trattamento con target therapy.

Nei pazienti con melanoma metastatico in presenza di espressione di PD-L1<1% o di metastasi cerebrali *asintomatiche* può essere preso in considerazione il trattamento di combinazione immunoterapica con Nivolumab in associazione a Ipilimumab.

CHIRURGIA

Nei pazienti con lesioni secondarie viscerali oligometastatici, qualora possibile, un trattamento con finalità radicale, previo confronto del team multidisciplinare e condivisione con il paziente, viene effettuata l'exeresi chirurgica rispetto al solo trattamento sistemico (Forza della raccomandazione: positiva debole, qualità dell'evidenza: bassa). Linee Guida AIOM 2020.

RADIOTERAPIA

La radioterapia mantiene ovviamente un ruolo nel setting metastatico nel quale il suo utilizzo si integra utilmente con le altre metodiche disponibili. Tra le presentazioni della malattia metastatica, particolare rilievo presenta la metastasi cerebrale nella gestione della quale tuttavia si sono registrate nuove possibilità. In particolare, se la terapia locale, sia essa radiante o chirurgica, mantiene un ruolo importante, allo stesso tempo è andata prendendo piede la politica di attendere nel caso di malattia asintomatica o lievemente sintomatica, con reperto RM di lesioni di dimensioni pericentimetriche, favorendo l'istituzione di terapia target nel caso di malattia BRAF-mutata o di immunoterapia nel caso di malattia BRAF WT. Questo atteggiamento consente di differire il ricorso alla terapia radiante con le implicazioni di tossicità che in ogni caso continua a presentare. La radioterapia stereotassica consente in ogni caso di ottenere un controllo locale che può raggiungere percentuali dell'ordine del 90%, con circa il 50% di regressioni complete, ma che è dipendente dal volume della singola metastasi. Restano in ogni caso i problemi legati alla tossicità gravata da circa il 10% di radionecrosi. La selezione dei pazienti appare cruciale tanto per la probabilità di controllo locale quanto per i rischi di tossicità ed al momento attuale si ritengono eleggibili pazienti con lesioni di massimo 3 cm di diametro e con massimo cinque metastasi. Anche la sede rappresenta un carattere significativo da tenere in considerazione con particolare riguardo alla localizzazione sottotentoriale della malattia specie nel caso di associazione tra chirurgia e radioterapia. Il problema della ricaduta intracerebrale in sedi diverse da quelle

irradiate non ha ad oggi trovato una ragionevole soluzione. Nel caso di metastasi più numerose, la radioterapia pan-encefalica che in passato era considerata standard va perdendo consenso a causa della tossicità che la più lunga sopravvivenza offerta delle attuali terapie mediche mette in risalto più marcatamente e che risorse tecniche, come il risparmio dell'ippocampo, o di terapia di supporto, come l'associazione con la memantina, non sembrano migliorare.

Un ruolo estemporaneo può avere la radioterapia nella gestione della malattia ossea, viscerale e cutanea sulla base di specifiche situazioni cliniche.

VARIANTI DI MALATTIA

Le seguenti forme meritano un'attenzione specifica come di seguito riportato.

MELANOMA OCCULTO

In presenza di diagnosi di metastasi da melanoma linfonodali o viscerali, in assenza di presenza di melanoma primitivo pTx, l'inquadramento diagnostico prevede oltre che la stadiazione con TCTB esami per ricerca del primitivo: gastroscopia, colonscopia, visita ginecologica, visita otorinolaringoiatrica e visita oculistica. Gli specialisti verranno coinvolti dal GOM in questi casi e il Case Manager provvederà a programmare gli esami prescritti con agende interne.

MELANOMA OCULARE

I casi sospetti o diagnosticati di melanoma oculare saranno inviati per iter diagnostico-terapeutico presso Centri di Riferimento.

MELANOMA DESMOPLASTICO

Lo spiccato neurotropismo di questa variante istologica è ritenuto condizionare un più elevato tasso di recidività locale dopo chirurgia anche se la presenza della stessa caratteristica patologica in altri tipi di melanoma non si correla con un analogo peggioramento del controllo locale né pone indicazione a radioterapia complementare il che lascia aperta l'ipotesi che non sia il neurotropismo ad improntare la prognosi peggiore del melanoma desmoplastico. In uno studio di fase 2 il ricorso alla radioterapia adiuvante dopo chirurgia ha ottenuto un controllo locale del 90% ma va sottolineato come la casistica comprendesse solo 20 pazienti. Va anche considerato come l'estrema rarità di questa variante istologica condizioni casistiche sempre limitate numericamente e spesso osservate lungo un arco di tempo che lascia presupporre una disomogeneità nel trattamento.

LENTIGO MALIGNA

Nel caso di pazienti anziani, con malattia estesa interessante soprattutto la cute del viso, nei quali la resezione della lesione sarebbe tecnicamente impegnativa ed esteticamente penalizzante, si può utilmente ricorrere all'irradiazione con raggi Grenz che rilasciano la dose in uno spessore di tessuto molto limitato ed assicurano un ottimo controllo locale di malattia ed un basso tasso di trasformazione in melanoma infiltrante. La dose utile è compresa tra 50 e 56 Gy in frazioni convenzionali di 2 Gy eventualmente sostituibile con dose equivalente in regime di ipofrazionamento. Le possibilità di controllo locale della malattia con radioterapia esclusiva sono superiori al 80% mentre superano il 90% nel caso di radioterapia adiuvante ad una resezione chirurgica dalla radicalità incerta.

Strategia chirurgica: melanoma in situ (pTis) e pT1a

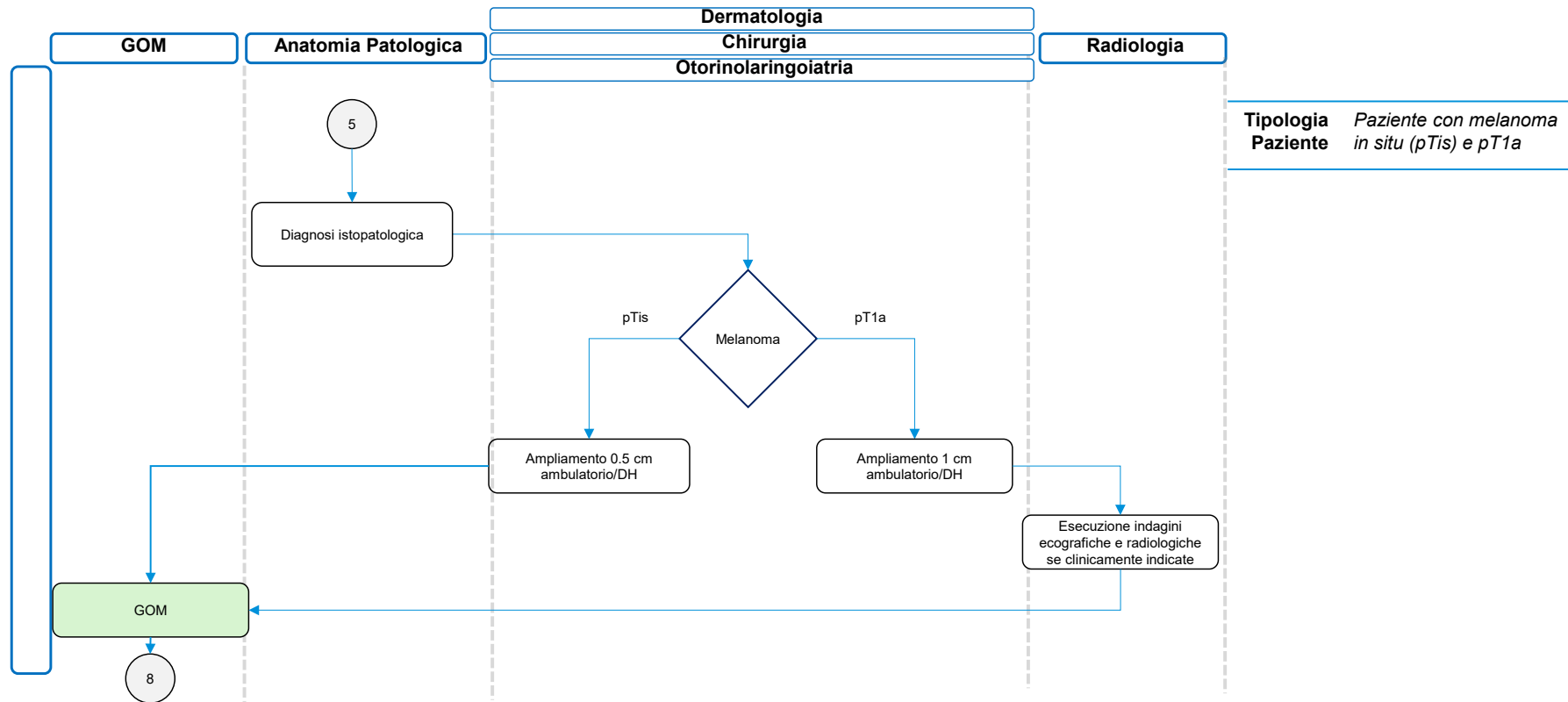
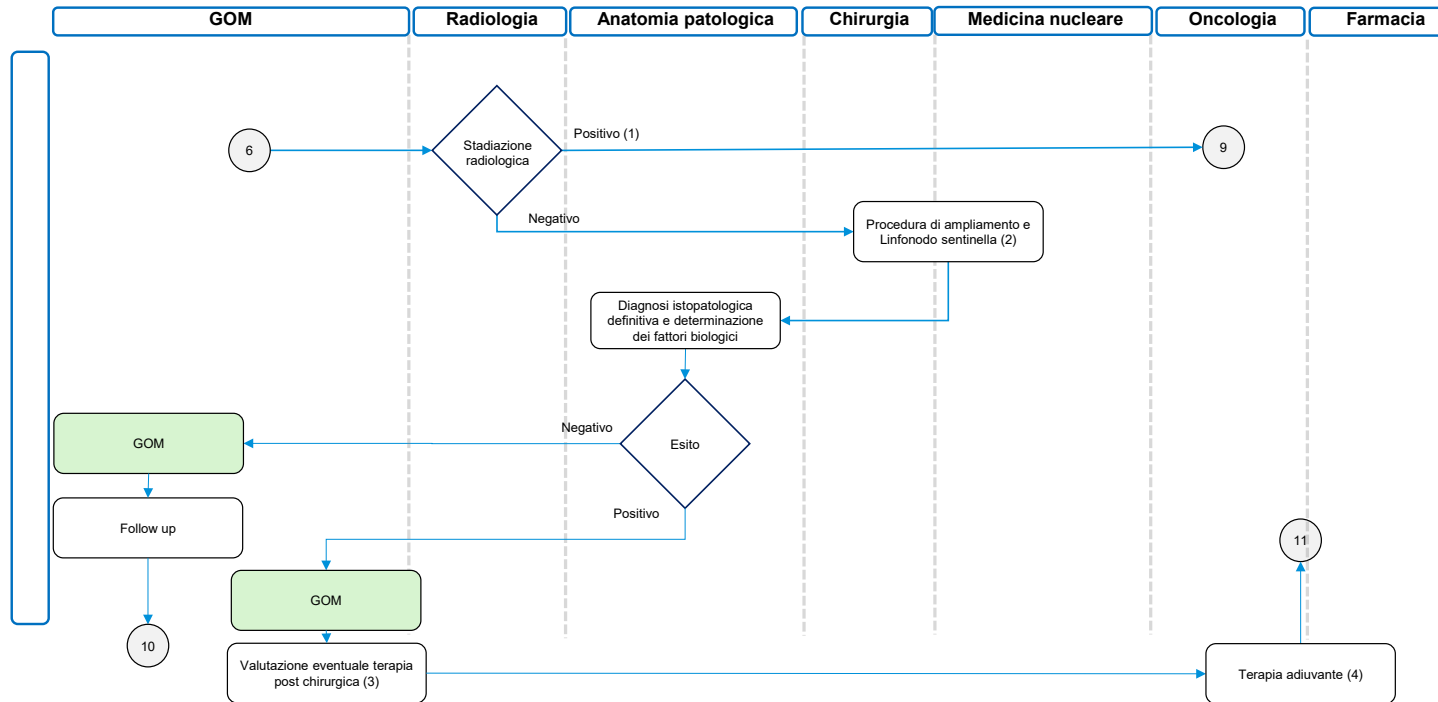


Figura 9 Flowchart strategia chirurgica melanoma in situ (pTis) e pT1

Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (1/2)

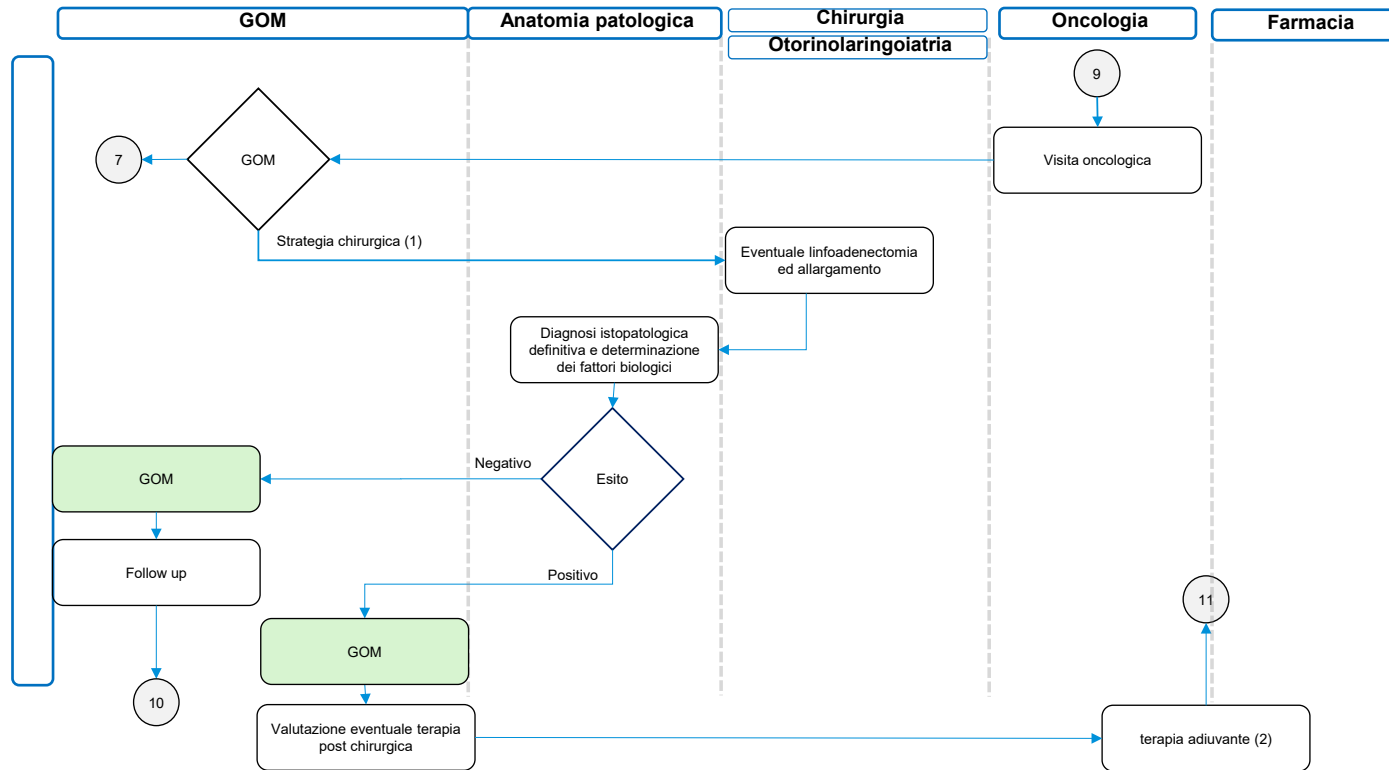


Tipologia Paziente *Paziente con Melanoma (pT1b pT2 pT3 pT4)*

- (1) Malattia metastatica o stadio III con linfonodi con metastasi locoregionali
- (2) Attualmente eseguita presso il Presidio ospedaliero di Sora
- (3) la terapia adiuvante indicata attualmente per lo stadio III
- (4) Convalidata dalla farmacia

Figura 10 Flowchart strategia chirurgica: Melanoma spessore (T1b, T2, T3, T4) (1/2)

Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (2/2)

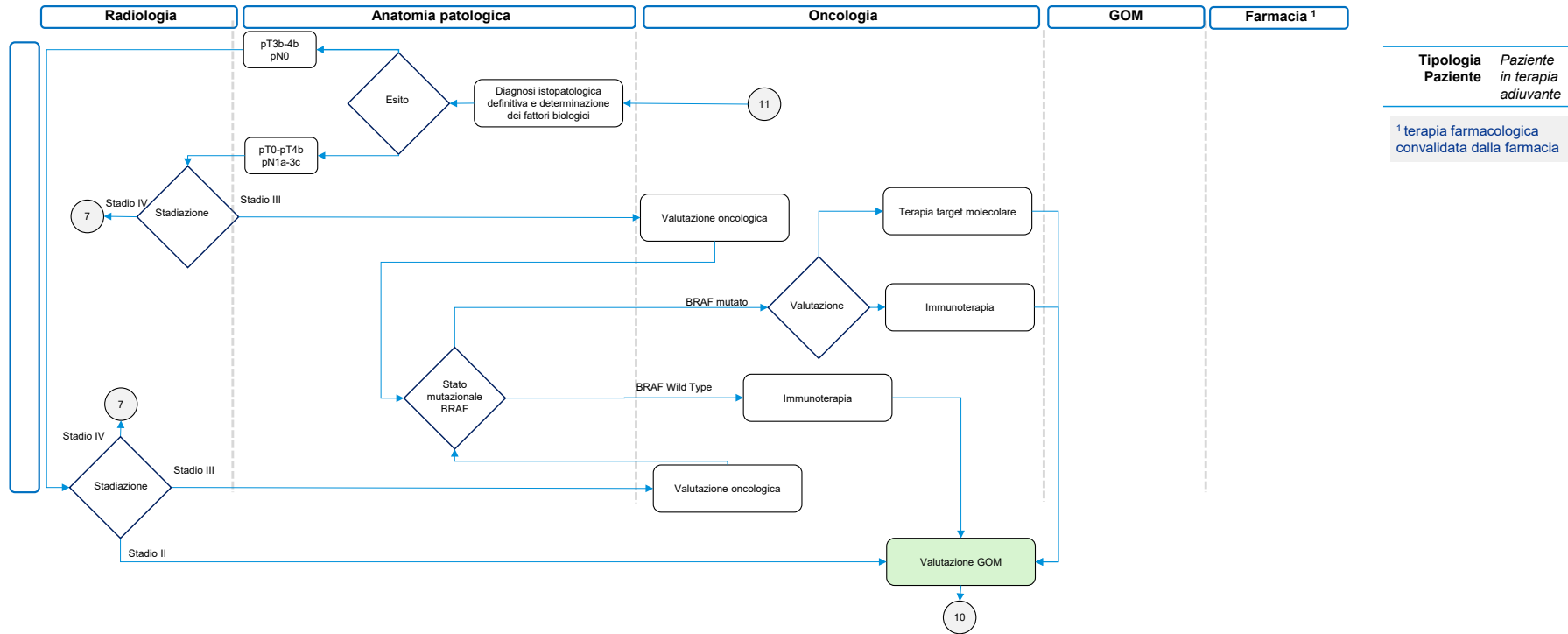


Tipologia Paziente *Paziente con Melanoma (pT1b pT2 pT3 pT4) con linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti*

- (1) Per lo stadio III con sospette metastasi linfonodali cliniche e radiologiche
- (2) Convalidata dalla farmacia

Figura 11 Flowchart Strategia chirurgica Melanoma spessore (T1b, T2, T3, T4) (2/2)

Terapia adiuvante



Tipologia Paziente *Paziente in terapia adiuvante*

¹ terapia farmacologica convalidata dalla farmacia

Figura 12 Flowchart Terapia adiuvante

Terapia malattia metastatica

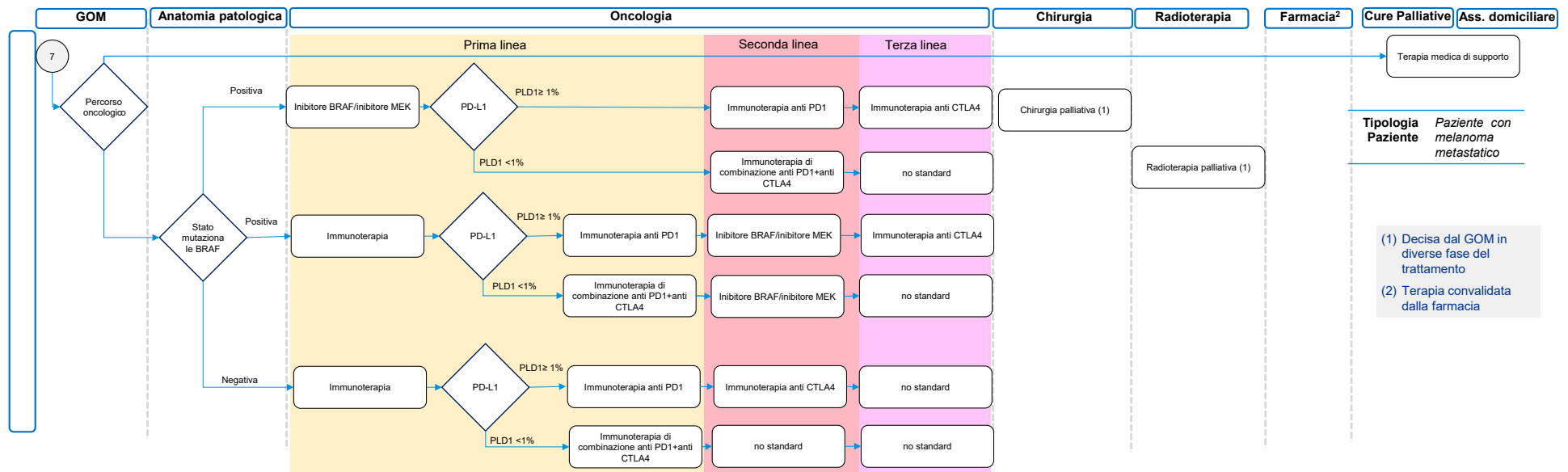


Figura 13 Flowchart terapia melanoma metastatico

FOLLOW-UP

FOLLOW UP ONCOLOGICO

Lo scopo principale del follow up è di individuare precocemente una eventuale ripresa di malattia. I primi cinque anni sono quelli più a rischio; tuttavia, la possibile insorgenza di metastasi tardive indica l'importanza di un follow up dopo cinque anni dall'asportazione. In letteratura non ci sono indicazioni univoche sullo schema di follow-up ottimale per il melanoma cutaneo, per quanto riguarda la frequenza dei controlli clinici, il tipo e la frequenza di indagini strumentali utilizzate, in rapporto all'effettivo beneficio clinico.

MELANOMA stadio pTis e pT1a

Il follow-up degli stadi iniziali è gestito dai dermatologi, vengono programmate le visite dermatologiche di controllo con cadenza variabile in base ai fattori di rischio ed eventuale ecografia linfonodi superficiali annuale.

MELANOMA stadio \geq pT1b

Visita oncologica: con cadenza semestrale per i primi 5 anni, salvo diversa necessità clinica.

Gli accertamenti da eseguire sono:

- Ecografia stazioni linfonodali drenanti superficiali: con cadenza semestrale per i primi 5 anni, salvo diversa necessità clinica.
- Ecografia cute e sottocute della regione della cicatrice: con cadenza semestrale per i primi 5 anni, salvo diversa necessità clinica.
- TCTB o PET con FDG. Nello stadio II e Stadio III con cadenza semestrale per i primi 5 anni, salvo diversa necessità clinica.

FOLLOW UP DERMATOLOGICO

Lo scopo principale del follow up è di individuare la comparsa di ulteriori melanomi.

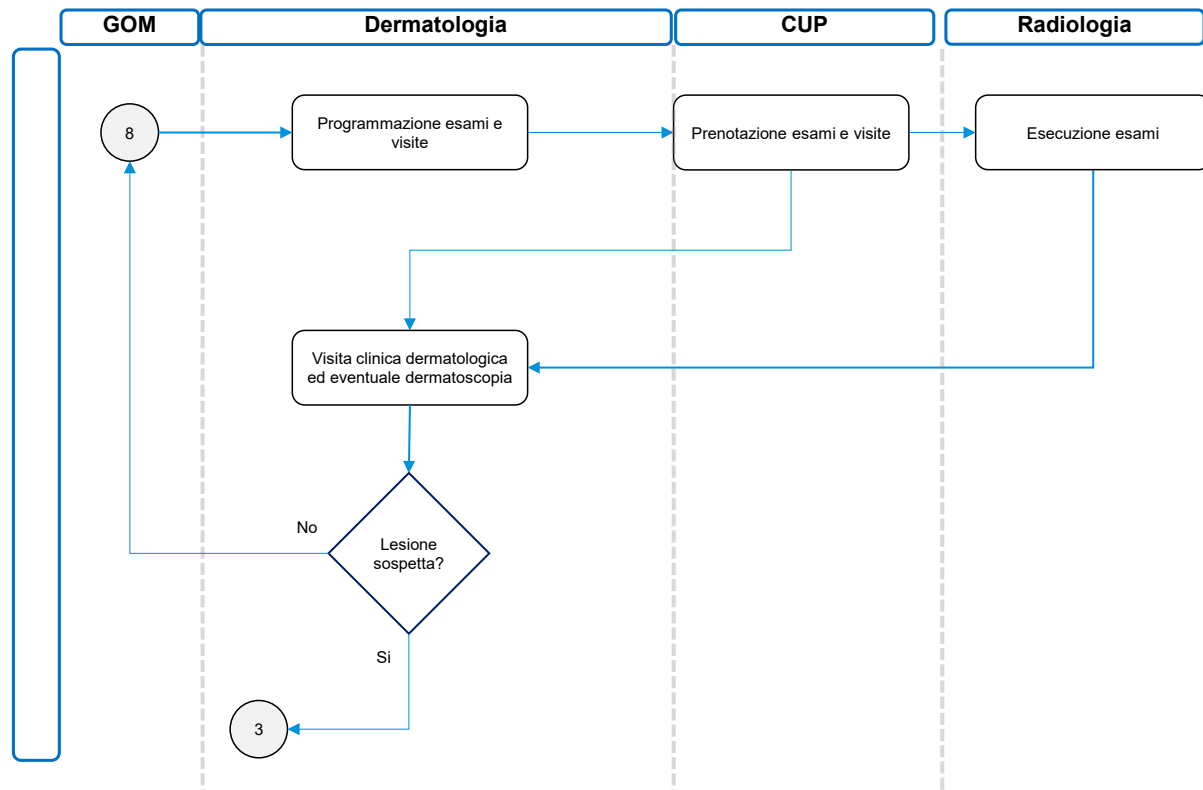
In occasione della visita di controllo, dovrà essere valutata con cura la cute sede di insorgenza del melanoma primario e la cute tra sede di insorgenza e stazione linfonodale drenante per la ricerca di eventuali recidive, satellitosi e metastasi in-transit.

Si raccomanda di istruire il paziente all'autoesame della cute e dei linfonodi locoregionali.

Melanoma in situ: i pazienti devono eseguire una visita dermatologica annuale; nel caso di pazienti con numerosi nevi o melanomi multipli si può programmare una valutazione semestrale. Non sono previsti esami strumentali.

Melanoma stadio IA (pT1a): controllo clinico e dermoscopico ogni 6 mesi fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali; a giudizio del clinico, nel caso di pazienti con numerosi nevi o melanomi multipli, il controllo clinico e dermoscopico continuerà ad essere effettuato ogni 6 mesi.

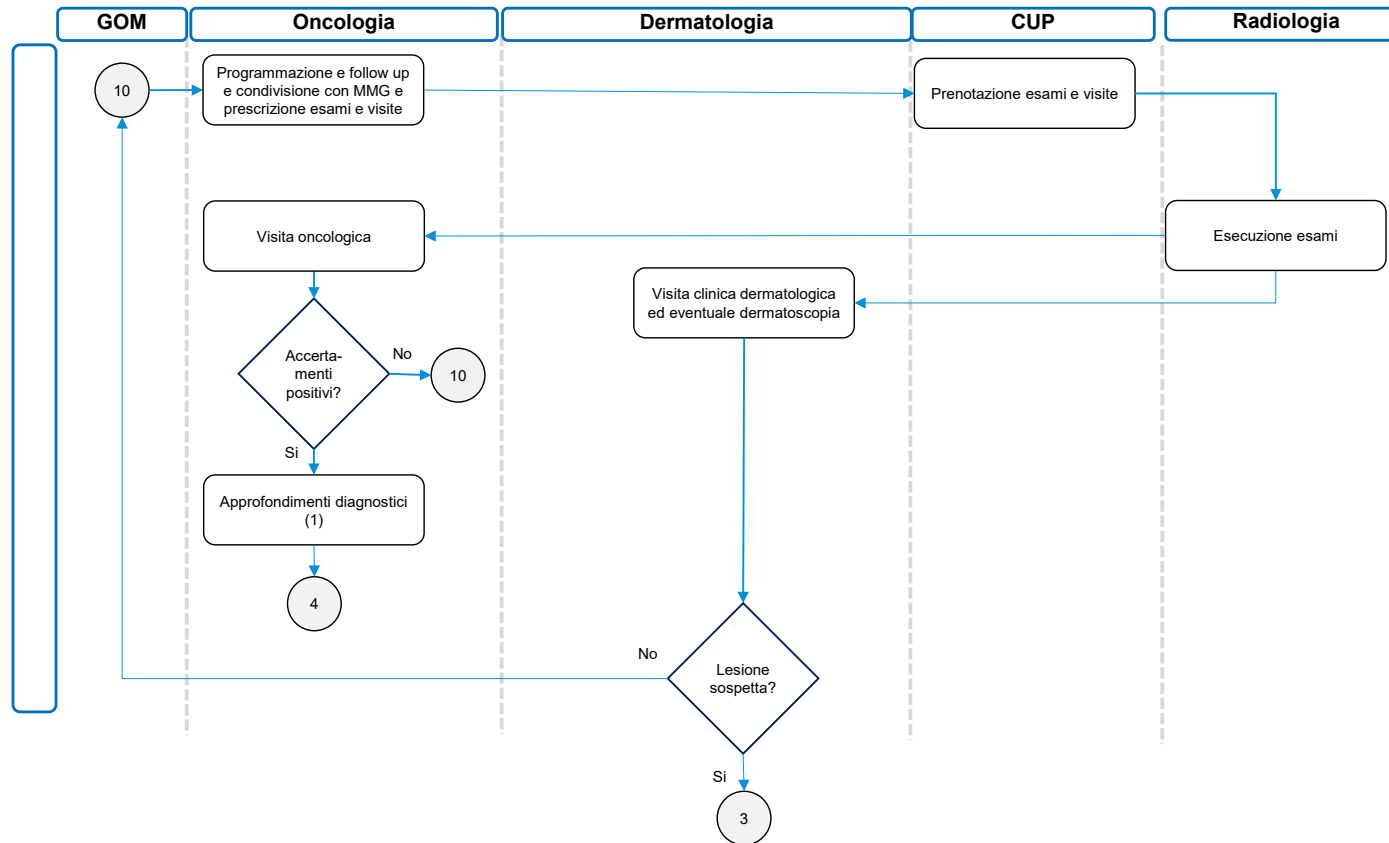
Follow up dermatologico



Tipologia Paziente *Paziente con anamnesi di melanoma pTis e pT1a:*

Figura 14 Flowchart follow up dermatologico

Follow up oncologico



Tipologia Paziente *Paziente con anamnesi di melanoma $\geq pT1b$*

(1) Nel sospetto di lesione cutanea sospetta il paziente verrà inviato a visita dermatologia con priorità B. Nel caso di sospetto recidiva linfonodale con sospette metastasi a distanza verranno organizzati esami strumentali con priorità B

Figura 15 Flowchart follow up oncologico

INDICATORI DI MONITORAGGIO DI PRESTAZIONI E DI ESITO

KPI

Esistono KPI definiti dal piano nazionale esiti, dalla Regione Lazio e dal Ministero della Salute, cui fare riferimento per la valutazione dei risultati prodotti dall'introduzione del PDTA.

Oltre a questi KPI, nel contesto particolare dell'ASL di Frosinone sarà necessario valutare e monitorare, sulla base di appositi indicatori, il grado di adozione delle soluzioni organizzative, tecnologiche e di processo introdotte con il PDTA, i livelli di performance realizzati dagli attori coinvolti (MMG, specialisti territoriali ed ospedalieri) lungo i principali snodi di integrazione ospedale territorio, nonché l'aderenza a quanto previsto. L'ufficio controllo di gestione e la direzione sanitaria valuteranno il panel analitico degli indicatori necessari.

INDICATORI DI PROCESSO

Fase	Indicatore	Descrizione	Numeratore	Denominatore	Target	Fonte
Screening	Variazione numero di teledermoscopie	L'indicatore permette di valutare l'incremento o il decremento di teledermoscopie erogate nel periodo di riferimento	Differenza tra il numero di teledermoscopie erogate al tempo T1 e quelle erogate al tempo T0	Numero teledermoscopie erogate al tempo T0		Piattaforma aziendale Telemedicina
	Numero di prescrizioni con priorità B	Indica il numero di prescrizioni con priorità B erogate dopo consulto teledermoscopico	Somma del numero di prescrizioni con priorità B erogate dal dermatologo dopo consulto teledermoscopico	Numero di prescrizioni con priorità B per visita dermatologica per lesione sospetta		SIAS Piattaforma aziendale Telemedicina
	Tempo di attesa per visita dermatologica con priorità B	Tempo che intercorre tra la prescrizione della visita specialistica con priorità B da parte del MMG e l'erogazione della visita	Differenza tra la data di erogazione della visita e data di prescrizione della visita specialistica con priorità B			SIAS
	Tempi per la teleferfazione	Tempi necessari per il processo di teleferfazione	Differenza di tempo tra l'esecuzione dell'esame ed erogazione del teleferferto			Piattaforma aziendale Telemedicina
	Percentuale di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Indica la percentuale di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Numero di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Numero di visite specialistica dermatologiche eseguite		SIAS
	Tempo di attesa per prima visita dermatologica	Tempo che intercorre prescrizione della visita specialistica da parte dello specialista SSN/PLS e la diagnosi	Differenza tra la data di diagnosi e data di prescrizione della visita specialistica			SIAS
	Percentuale di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Indica la percentuale di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Numero di approfondimenti con microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione	Numero di visite specialistica dermatologiche eseguite prescritte dal medico specialista SSN/PLS		SIAS
Diagnosi	Percentuale diagnosi melanoma duttale in situ	Indica il numero di nuove diagnosi di melanoma duttale in situ sul numero di diagnosi di melanoma	Nuovi casi di melanoma duttale in situ diagnosticati nell' anno di riferimento	Somma dei nuovi casi di melanoma diagnosticati nell'anno di riferimento		Da programma anatomia patologica (ARMONIA)
	Percentuale melanoma stadio pT1a	Indica il numero di nuove diagnosi di melanoma stadio pT1a sul numero di diagnosi di melanoma	Nuovi casi di melanoma stadio pT1a diagnosticati nell' anno di riferimento	Somma dei nuovi casi di melanoma diagnosticati nell' anno di riferimento		
	Percentuale melanoma stadio >pT1a	Indica il numero di nuove diagnosi di melanoma di stadio > pT1a sul numero di diagnosi di melanoma	Nuovi casi di melanoma di stadio > pT1a in situ diagnosticati nell' anno di riferimento	Somma dei nuovi casi di melanoma diagnosticati nell'anno di riferimento		
	Numero pazienti con diagnosi melanoma in follow up diagnostico	Indica la percentuale di pazienti che a seguito della diagnosi vengono indirizzati ad un follow up diagnostico	Numero pazienti con diagnosi melanoma indirizzati a follow up clinico dermatologico	Numero pazienti diagnosi melanoma		
Chirurgia	Numero procedure di ampliamento 0.5 cm in DS/Ambulatoriale per il melanoma duttale in situ	L'indicatore misura il numero di procedure di ampliamento 0,5 cm eseguite in DS/Ambulatoriale a seguito diagnosi melanoma pTis	Numero di procedure di ampliamento 0,5 cm eseguite in DS/Ambulatoriale a seguito diagnosi melanoma pTis	Numero di pazienti con diagnosi melanoma pTis		SIO
	Numero procedure di ampliamento 1 cm in ambulatorio per il melanoma pT1a	L'indicatore misura il numero di procedure di ampliamento 1 cm eseguite in ambulatorio a seguito diagnosi melanoma pT1a	Numero di procedure di ampliamento 1 cm eseguite in ambulatorio a seguito diagnosi melanoma pT1a	Numero di pazienti con diagnosi melanoma pT1a		SIAS
Terapia adiuvante	Numero procedure di linfadenectomie in pazienti con linfonodi positivi	L'indicatore misura il numero procedure di linfadenectomie in pazienti con linfonodi positivi per diagnosi di melanoma >pt1a	Numero procedure di linfadenectomie in pazienti con linfonodi positivi	pazienti con diagnosi di melanoma >pt1a		SIO
Follow up	Tempo che intercorre tra la prescrizione di visita dermatologica di follow-up e l'erogazione della visita			Differenza dei giorni che intercorrono tra la data di prescrizione della visita di follow-up e la data di erogazione della visita		

INDICATORI DI PERFORMANCE

Fase	Indicatore	Descrizione	Numeratore	Denominatore	Target	Fonte
Screening	Appropriatezza teledermoscopia	L'indicatore permette di valutare l'appropriatezza della teledermoscopia	Numero visite dermatologiche prescritte per lesione sospetta dopo lo screening in teledermoscopia	Numero visite dermatologiche prescritte per lesione sospetta		Piattaforma aziendale telemedicina
	Percentuale MMG che partecipano al progetto di teledermoscopia	L'indicatore misura il numero di MMG che aderiscono al progetto di teledermoscopia sul totale di MMG dei distretti	Numero MMG che partecipano al progetto di teledermoscopia	Numero di MMG dei distretti		Piattaforma aziendale telemedicina
	Percentuale di MMG attivi nel progetto di teledermoscopia	L'indicatore permette di misurare quanti MMG che partecipano al progetto di teledermoscopia sono effettivamente attivi nel progetto di teledermoscopia	Numero di MMG attivi nel progetto di teledermoscopia	Numero di MMG che partecipano al progetto di teledermoscopia		Piattaforma aziendale telemedicina
Diagnosi	Tempo medio che intercorre tra la prescrizione della visita con priorità B dermatologica e erogazione visita dermatologica	Variazione tra gli istanti di tempo che intercorrono dalla prescrizione della visita dermatologia con priorità B e l'esecuzione visita dermatologica per lesione sospetta	Tempo che intercorre dalla prescrizione della visita dermatologia con priorità B e l'esecuzione visita dermatologica per lesione sospetta			SIAS
	Tempo medio che intercorre tra prescrizione biopsia ed esecuzione biopsia	Tempo medio che intercorre tra la prescrizione della biopsia e l'esecuzione della biopsia per lesione sospetta	Differenza tra gli istanti di tempo che intercorrono prescrizione della biopsia e l'esecuzione della biopsia per lesione sospetta			SIAS
	Tempo medio che intercorre tra la biopsia e la diagnosi	Variazione tra gli istanti di tempo che intercorrono dall'esecuzione della biopsia per lesione sospetta e la diagnosi istopatologica	Differenza tra gli istanti di tempo che intercorrono dalla biopsia per lesione sospetta e la diagnosi di melanoma			SIAS
	Appropriatezza biopsia per melanoma	L'indicatore permette di valutare l'appropriatezza delle biopsie per melanoma per ogni ambulatorio o struttura inviante	Numero asportazione melanoma per ambulatorio	Numero di biopsie eseguite		SIAS
	Appropriatezza biopsia per Nevi displastici	L'indicatore permette di valutare l'appropriatezza delle biopsie per Nevi displastici per ogni ambulatorio o struttura inviante	Numero asportazioni nevi displastici per ambulatorio	Numero di biopsie eseguite		SIAS
Stadiazione e scelta terapeutica	Numero riunioni GOM	Numero incontri operativi del GOM per discussione casi melanoma	Somma del numero delle riunioni effettuate dal GOM per discussione casi melanoma in 1 anno		24 riunioni in un anno	Database GOM
	Numero casi valutati	Numero dei pazienti soggetti a valutazione del GOM per melanoma	Somma del numero delle schede GOM per melanoma			Database GOM
	Numero medio professionisti che partecipano alle riunioni del GOM	Numero medio dei partecipanti alle riunioni GOM per melanoma	Somma del numero di partecipanti alle riunioni GOM per melanoma	Totale delle riunioni GOM per melanoma		Database GOM
	Tasso partecipazione Infermiere Case Manager	Percentuale di riunioni per melanoma- GOM cui partecipa l'infermiere Case Manager	Somma del numero delle riunioni per melanoma- GOM cui partecipa l'infermiere Case Manager	Totale delle riunioni GOM per melanoma		Database GOM
	Tempo che intercorre tra decisione GOM e la terapia chirurgica	L'indicatore permette di calcolare il tempo in media che intercorre tra la decisione del GOM e l'esecuzione della strategia chirurgica	Tempo che intercorre tra la decisione del GOM e l'esecuzione della strategia chirurgica			Database GOM
	Tempo che intercorre tra decisione GOM e la terapia medica	L'indicatore permette di calcolare il tempo in media che intercorre tra la decisione del GOM e l'esecuzione della terapia medica	Tempo che intercorre tra la decisione del GOM e l'esecuzione della Terapia Medica			Database GOM

INDICATORI DI ESITO

	Indicatore	Descrizione	Numeratore	Denominatore	Target	Fonte
Analisi Mortalità	Percentuale pazienti deceduti per Melanoma per ogni stadio di malattia tra 0-1 anno dalla diagnosi	Rapporto tra il numero di pazienti deceduti melanoma sul numero di pazienti con melanoma presi in carico dal GOM	Numero pazienti deceduti per Melanoma per ogni stadio di malattia nell'anno in corso	Numero pazienti con diagnosi melanoma per stadio di malattia presi in carico dal GOM nell'anno in corso		Database GOM

PIANO FORMATIVO, PROGETTUALITA' E RICERCA

Le modalità di attuazione del piano formativo ed informativo, attualmente in corso di elaborazione da parte del Tavolo Tecnico Aziendale, verranno divulgate attraverso i canali di comunicazione aziendale.

RAZIONALE

- Fornire gli operatori e l'utenza delle informazioni e competenze necessarie all'applicazione del percorso.
- Rilevare il fabbisogno formativo relativo a ciascun segmento del percorso e identificare le aree di formazione e miglioramento.
- Identificare e raggiungere attraverso i corsi di formazione aziendale il livello standard e "master" delle cure anche attraverso attento monitoraggio e follow-up formativo (schede di autovalutazione e valutazione tra pari),
- Identificare attraverso la formazione le aree di miglioramento in corso di implementazione del percorso.

Obiettivi:

- Migliorare e standardizzare il livello delle conoscenze e delle competenze.
- Motivare gli operatori alla pratica formativa per la pratica clinica (formazione continua sul campo).
- Applicazione reale e completa del PDTA.

Ciascuna fase/segmento del percorso è oggetto di modulo formativo teorico-pratico. La parte pratica è svolta con metodologia della simulazione con le modalità confacenti a ciascun modulo (skill-training, paziente simulato, scenari clinici simulati).

Target: tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso ciascuno per la propria area di competenza. Pazienti e caregivers insieme con l'associazione dei pazienti.

I docenti responsabili dei singoli moduli formativi sono interni all'Azienda, ciascuno per la propria area di competenza con la possibilità di coinvolgere docenti esterni esperti in tematiche particolari.

PIATTAFORMA AZIENDALE PER LA GESTIONE DEI PDTA

L'Azienda è attenta allo sviluppo di progettualità in merito all'adozione di una piattaforma aziendale che permetta di gestire in modo omogeneo ed integrato tutte le fasi dei diversi PDTA aziendali adottati.

A tale scopo è stato istituito un apposito Tavolo Tecnico coordinato dalla Direzione Sanitaria Aziendale.



BIBLIOGRAFIA

- Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014 May;36(5):363-79. doi: 10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5. PMID: 24803061
- AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition (2017), Springer International Publishing AG.
- Ascierto PA, Minisini AM, Botti G, et al. Linee Guida AIOM Melanoma. Edizione 2021.
- Berk-Krauss J, Polsky D, Stein JA. Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions. *DermatolClin.* 2017 Oct;35(4):439-445. doi: 10.1016/j.det.2017.06.004. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28886799.
- Campos-Balea B, et al. Follow-up of primary melanoma patients with high risk of recurrence: recommendations based on evidence and consensus. *Clin Transl Oncol.* 2022.
- Carli P, De Giorgi V, Argenziano G, Palli D, Giannotti B. Pre-operative diagnosis of pigmented skin lesions: in vivo dermoscopy performs better than dermoscopy on photographic images. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Jul;16(4):339-46. doi: 10.1046/j.1468-3083.2002.00470.x. PMID: 12224689.
- Deschner B, Wayne JD. Follow-up of the melanoma patient. *J Surg Oncol* 2019;119(2):262-8.
- Federman DG, Concato J, Caralis PV, Hunkele GE, Kirsner RS. Screening for skin cancer in primary care settings. *Arch Dermatol* 1997; 133:1423-5.
- Khan AQ, Travers JB, Kemp MG. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2018 Jun;59(5):438-460. doi: 10.1002/em.22176. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29466611; PMCID: PMC6031472.
- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65. doi: 10.1016/s1470-2045(02)00679-4. PMID: 11902502.
- Linee Guida Melanoma AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), Edizione 2017 (www.aiom.it).
- Malvey J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol.* 2002 May-Jun;20(3):297-304. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00220-1. PMID: 12074871.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Melanoma. Version 1.2018; October 11, 2017 (www.nccn.org).
- Read RL, Madronio CM, Cust AE, et al. Follow-up recommendations after diagnosis of primary cutaneous melanoma: a population-based study in New South Wales, Australia. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):617-25.

APPENDICE

Farmacia

Lo sviluppo di terapie immunologiche come inibitorio del checkpoint immunitario e l'utilizzo della target therapy hanno determinato un cambio epocale dello scenario terapeutico nella cura del melanoma, superando l'utilizzo della chemioterapia tradizionale e migliorando sensibilmente la probabilità di guarigione dei pazienti ad alto rischio di recidiva.

Il trattamento farmacologico per il melanoma attualmente autorizzato in Italia da AIFA prevede l'utilizzo di:

- **Farmaci bersaglio molecolari specifici:** la combinazione target di dabrafenib/trametinib esplica il suo meccanismo d'azione mediante l'inibizione della via delle MAP-Kinasi (costitutivamente attivata nel melanoma con mutazione di BRAF V600). In particolare, dabrafenib inibisce l'attività della proteina tumorale BRAF mentre il trametinib quella della proteina MEK.
- **Inibitori del checkpoint immunitario:** Pembrolizumab e Nivolumab sono due farmaci che esplicano il loro meccanismo d'azione mediante l'inibizione del recettore linfocitario PD-1 potenziando la risposta immunitaria contro le cellule neoplastiche residue (anticorpi anti PDL-1). L'ipilimumab agisce come anticorpo anti-CT-LA-4.

Le linee di terapia si suddividono in:

- Trattamento melanoma adiuvante;
- Trattamento melanoma metastatico o non resecabile.

TERAPIA ADIUVANTE

Stadio I (T1a/b e T2a) e Stadio IIA (T2b e T3a): non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia.

Stadio IIB-IIC (T3b e T4a-T4b): è possibile prendere in considerazione un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi nei melanomi ulcerati che siano in stadio IIB e IIC.

Stadio IIIA-C: dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica una terapia adiuvante (con dabrafenib/trametinib o nivolumab o pembrolizumab in presenza della mutazione del gene BRAF, oppure con nivolumab o pembrolizumab in caso di pazienti con BRAF wild type). Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA il trattamento adiuvante deve essere preso in considerazione solo se con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm.

Stadio IV NED: dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica una terapia adiuvante con nivolumab.

Per tutti gli stadi va valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione ad uno studio clinico.

FARMACO	PRESCRIVIBILITA'	RIMBORSABILITA'	NOTE
DABRAFENIB/TRAMETINIB	MELANOMA ADIUVANTE STADIO III /BRAf MUTATO	SSN (GU n. 294 del 16-12-2019)	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1088217/Scheda_TAF-MEK_melanoma_adiuvante_17.12.2019.zip
NIVOLUMAB	MELANOMA ADIUVANTE STADIO III/IV CON RESEZIONE COMPLETA	SSN (G.U. n. 295 del 17/12/2019)	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1778400/Scheda_OPdivo_MAD_03.11.2022.zip
PEMBROLIZUMAB	MELANOMA ADIUVANTE STADIO III	SSN (G.U.n. 289 del 10/12/2019)	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1160326/Scheda_KEYTRUDA_melanoma_ADIUVANTE_agg-posologia_13.05.2020.zip

Tabella 7 MELANOMA ADIUVANTE

TERAPIA METASTATICA

La scelta della terapia nel melanoma metastatico deve considerare il carico di malattia, la sede delle metastasi, i livelli di LDH, la rapidità di evoluzione, la performance status del paziente, l'esito mutazionale di BRAF.

Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC o IV) in **presenza di** BRAF V600 è indicato il trattamento con inibitori di BRAF più MEK (combinazione). In alternativa è proponibile un trattamento con immunoterapia in particolare nei casi che non necessitino di terapia cortisonica continuativa.

Sono disponibili in Italia e rimborsati dal SSN i seguenti Farmaci:

- dabrafenib+/-trametinib;
- encorafenib/binimetinib;
- Vemurafenib+/-cobimetinib;
- Ipilimumab/nivolumab (in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%);
- Pembrolizumab in monoterapia;
- Nivolumab in monoterapia;
- Ipilimumab in monoterapia.

Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC o IV) in **assenza di** BRAF V600 è indicata l'immunoterapia con:

- Ipilimumab/nivolumab (in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%);
- Pembrolizumab in monoterapia;
- Nivolumab in monoterapia;
- Ipilimumab in monoterapia;

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

FARMACO	PRESCRIVIBILITA'	RIMBORSABILITA'	NOTE
DABRAFENIB+/- TRAMETINIB	MELANOMA AVANZATO BRAF MUTATO	SSN	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1088217/Scheda_TAF-MEK_melanoma_metastatico_17.12.2019.zip
ENCORAFENIB/BINIMETINIB	MELANOMA AVANZATO BRAF MUTATO	SSN	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1143891/Scheda_Registro_Braftovi-Mektovi_10.04.2020.zip
VEMURAFENIB+/- COBIMETINIB	MELANOMA AVANZATO BRAF MUTATO	SSN (G.U. n. 310 del 15/12/2020)	http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ZELBORAF_04112015.zip http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zelboraf_Cotellie_label.zip
IPILIMUMAB/NIVOLUMAB	MELANOMA AVANZATO +/- BRAF MUTATO	SSN (G.U. n. 13 del 18-01- 2022)	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1778400/Scheda_Opdivo_MA_03.11.2022.zip
IPILIMUMAB	MELANOMA AVANZATO +/- BRAF MUTATO	SSN (GU n. 45 del 22-2- 2013)	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1625223/Scheda_YERVOY_melanoma_est_20.01.2022.zip
NIVOLUMAB	MELANOMA AVANZATO +/- BRAF MUTATO	SSN	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1778400/Scheda_Opdivo_MA_03.11.2022.zip
PEMBROLIZUMAB	MELANOMA AVANZATO +/- BRAF MUTATO	SSN	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1160326/Scheda_KEYTRUDA_melanoma_METASTATICO_agg_posologia_13.05.2020.zip

Tabella 8 MELANOMA AVANZATO

AREE DI SVILUPPO FUTURE

L'impiego nella pratica clinica quotidiana delle terapie di associazione nel melanoma proietterà l'oncologia in una seconda fase dell'immunoterapia.

Infatti, dai risultati dello studio clinico RELATIVITY-047 è emerso che l'associazione a dose fissa di nivolumab (inibitore del PD-1) e relatlimab (nuovo anticorpo che blocca il LAG-3), prima nella sua categoria, è un duplice trattamento immunoterapico a dose fissa di nivolumab e di relatlimab ha più che raddoppiato la sopravvivenza mediana libera da progressione rispetto alla monoterapia con nivolumab. Ad oggi in Italia non è stata ancora approvata ma la Commissione Europea (EC) ha approvato l'associazione a dose fissa di nivolumab e relatlimab, per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con espressione tumorale del PD-L1 < 1%.

DOSAGGI E SCHEDULA DI SOMMINISTRAZIONE

Ipilimumab

3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane per 4 cicli complessivi

Nivolumab

240 mg ev g1 ogni 2 settimane

480 mg ev g1 ogni 4 settimane

Pembrolizumab

200 mg ev g 1 ogni 3 settimane

400 mg g1 ogni 6 settimane

Vemurafenib

960 mg x 2/die per os

Dabrafenib

150 mg x 2/die per os

Vemurafenib + Cobimetinib

960mg x 2/die per os + Cobimetinib 60 mg/die per os gg 1-21 ogni 28 gg

Dabrafenib+Trametinib

150 mg x 2/die per os + Trametinib 2 mg/die per os

Encorafenib + Binimetinib

450 mg/die per os + Binimetinib 45mg x 2/die per os

Ipilimumab/nivolumab

1 mg/kg di nivolumab + 3 mg/kg di ipilimumab ogni 3 settimane

Ipilimumab

3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli

Tabella 9 SCHEDULE DI SOMMINISTRAZIONE

RUOLO DELLA FARMACIA OSPDALIERA NELLA GESTIONE TERAPIE ONCOLOGICHE

Nel processo di gestione delle terapie oncologiche e nell'ambito della *Clinical Governance*, il Medico Oncologo collabora con Il Farmacista Oncologica nella scelta della terapia, come da procedure aziendali n. 18/2022 e n. 19/2022¹²:



Tabella 10 SCHEMA 1. GESTIONE TERAPIE

¹² PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI (n. 19/2022)
 PROCEDURA PRESCRIZIONE E DISTRIBUZIONE TERAPIE ONCOEMATOLOGICHE ORALI (n. 18/2022)

Flowchart del percorso

	Screening	Diagnosi	Stadiazione/Chirurgia	Trattamenti	Follow up
STRUTTURE COINVOLTE	<ul style="list-style-type: none"> Ambulatorio MMG/PLS Deinablogia Ambulatorio otorinolaringoiatrico Ambulatorio specialista SSN 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogia Deinablogia otorinolaringoiatrica Ambulatorio Specialista SSN Oncologia Azienda Patologica GOM 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogia Deinablogia otorinolaringoiatrica Radiologia Oncologia Azienda Patologica GOM 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogia Deinablogia otorinolaringoiatrica Chirurgia Oncologia Otorinolaringoiatrico-Chirurgia Maxillo-Facciale Radioterapia Farmacologia Azienda Patologica Medicina Nucleare Cure Palliative 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogia Deinablogia otorinolaringoiatrica Ambulatorio MMG/PLS Oncologia Radiologia
INPUT	<ul style="list-style-type: none"> Paziente con lesione sospetta 	<ul style="list-style-type: none"> Paziente che ha eseguito biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> Paziente con diagnosi istopatologica 	<ul style="list-style-type: none"> Sede di intervento 	<ul style="list-style-type: none"> Paziente in follow up
PROCEDURE	<ul style="list-style-type: none"> MMG/PLS Specialista SSN visita paziente Teleconsulto con deinablogia o piattaforma di telemedicina Valutazione deinablogica Visita deinablogica in presenza di biopsia escissa locale 	<ul style="list-style-type: none"> Esame macroscopico Diagnosi istopatologica Allargamento margini Valutazione GOM 	<ul style="list-style-type: none"> Caratterizzazione istopatologica Stadiazione istopatologica Stadiazione radiologica Strategia terapeutica 	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia Procedura di ampliamento margini e linfonodo sentinella Terapia adiuvante Terapia metastatica Cure palliative Radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> Visita deinablogica Accertamento di follow up Visita oncologica
ATTORI	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogo MMG/PLS Specialista SSN 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogo MMG Specialista SSN Azienda Patologica GOM 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogo Azienda Patologica Radiologo Oncologo GOM 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogo Oncologo Chirurgo generale Chirurgo Maxillo-Facciale Otorinolaringoiatrico Radiologo clinico Medico Nucleare Radioterapista Biologo molecolare/genetista Farmacista Case manager Psicologo 	<ul style="list-style-type: none"> Deinablogo Oncologo Radiologo clinico MMG/PLS
PRINCIPALI VARIABILI	<ul style="list-style-type: none"> Fattori di rischio: familiarità, numero di lesioni, esposizione prolungata UV, fumo 		<ul style="list-style-type: none"> Fascia d'età Stadiazione 		<ul style="list-style-type: none"> Frequenza visite specialistiche/esami radiologici Ripresa di malattia

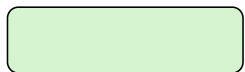
Legenda del percorso



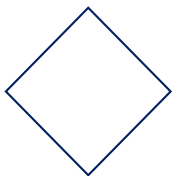
Inizio e fine percorso



Attività



Attività in telemedicina



Snodo decisionale



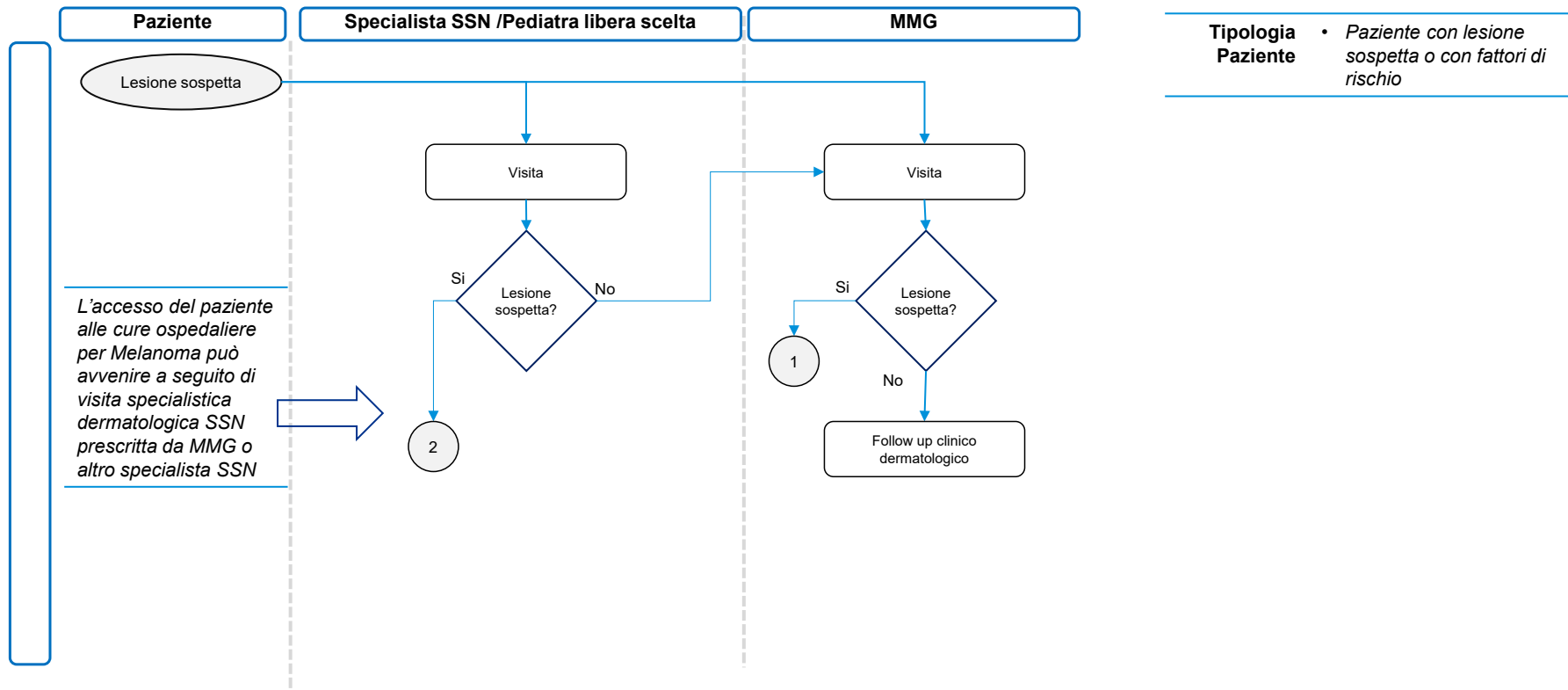
Fine percorso



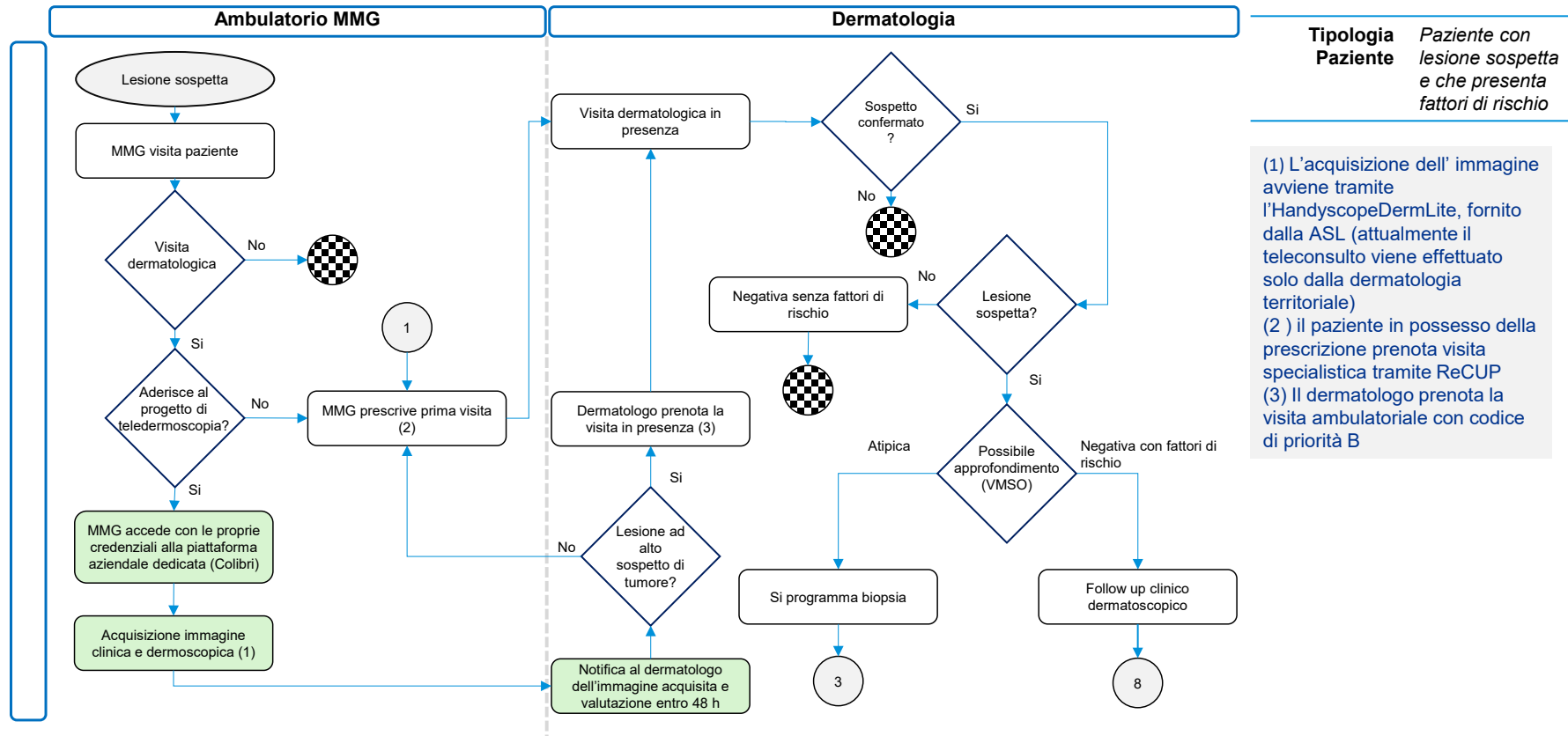
Uscita percorso

- | | |
|---|---|
| <p>1 <i>Prescrizione prima visita dermatologica da parte del MMG (vedi Flowchart Screening e Telescreening)</i></p> <p>2 <i>Prescrizione prima visita dermatologica da parte dello specialista SSN o PLS (vedi Flowchart Screening – specialista che non aderisce a telescreening)</i></p> <p>3 <i>Esecuzione Biopsia escissionale (vedi Flowchart Diagnosi)</i></p> <p>4 <i>Valutazione del GOM (vedi Flowchart stadiazione e scelta terapeutica)</i></p> <p>5 <i>Procedura allargamento per diagnosi melanoma pTis e pT1a (vedi Flowchart Strategia chirurgica: melanoma in situ (pTis) e pT1a)</i></p> <p>6 <i>Strategia chirurgica per pazienti con diagnosi Melanoma (vedi Flowchart Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (1/2))</i></p> | <p>7 <i>Terapia melanoma metastatico (vedi Flowchart Terapia melanoma metastatico)</i></p> <p>8 <i>Follow up per pazienti con anamnesi di melanoma pTis e pT1a (vedi Flowchart Follow up –Melanoma pTis e pT1a)</i></p> <p>9 <i>Valutazione oncologica per pazienti con Malattia metastatica o stadio III con linfonodi con metastasi locoregionali (vedi Flowchart Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (2/2))</i></p> <p>10 <i>Follow up per pazienti con anamnesi di melanoma \geq pT1b (vedi Flowchart Follow up- Melanoma \geqpT1b)</i></p> <p>11 <i>Terapia adiuvante (vedi Flowchart Terapia adiuvante)</i></p> |
|---|---|

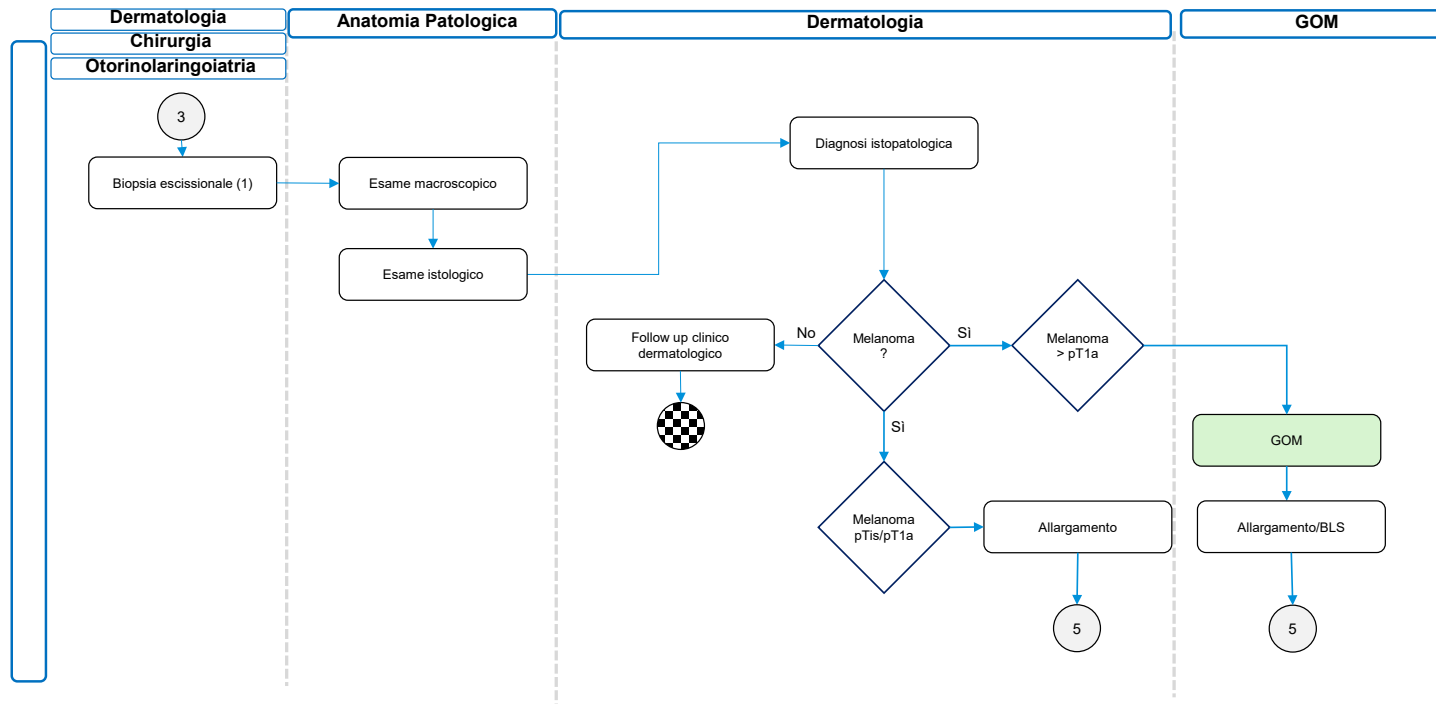
Accesso del paziente



Screening e Telescreening



Diagnosi/Chirurgia



Tipologia Paziente *Paziente con lesione sospetta confermata*

(1)La dermatologia territoriale per le biopsie escissionali può avvalersi del "Percorso Integrato Condiviso (PIC) Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia per la gestione dei tumori maligni delle cute", Atto Deliberativo n.399 del 01/06/2022.

Figura 16 Flowchart Diagnosi/Chirurgia

Diagnosi/Chirurgia-PLS-Altro specialista SSN

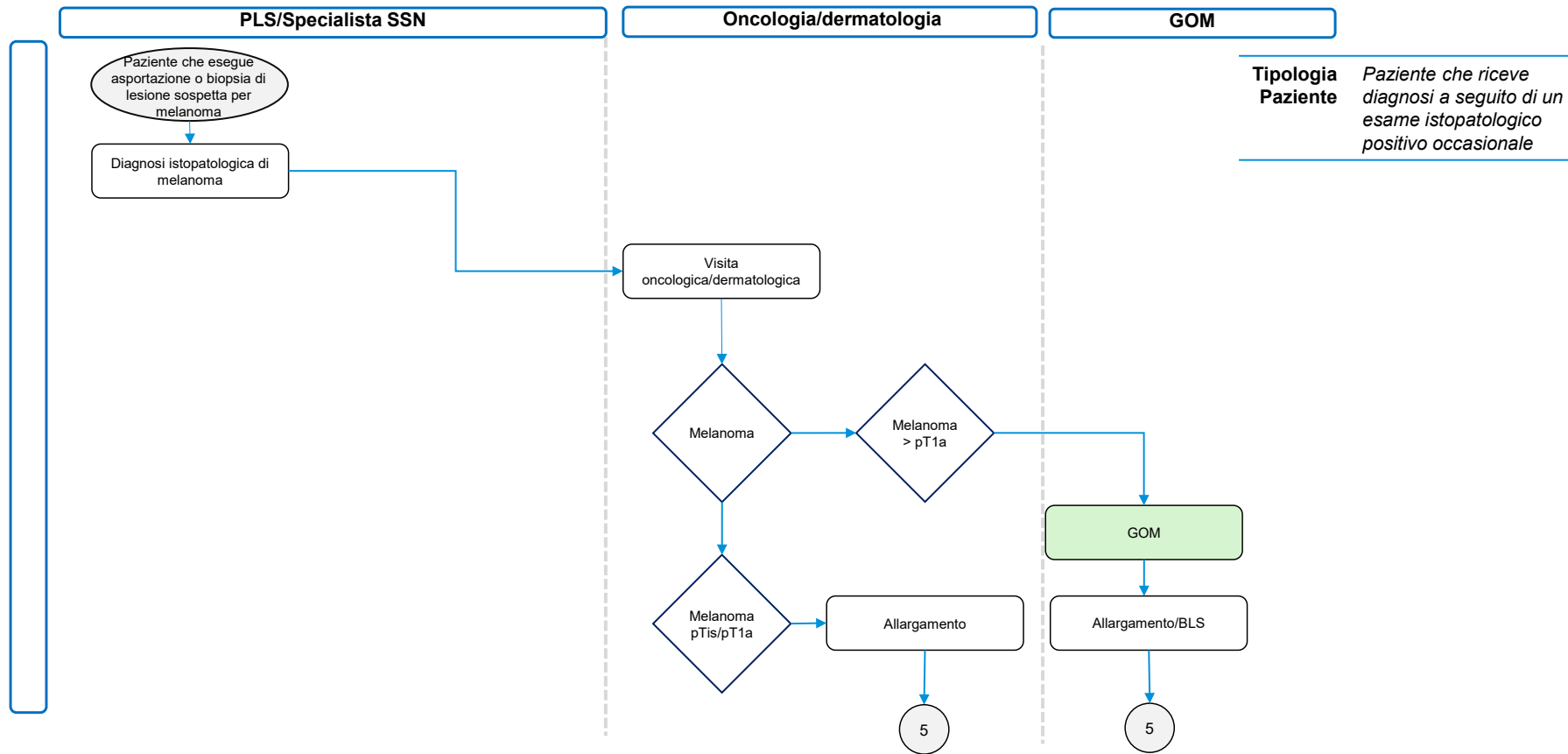
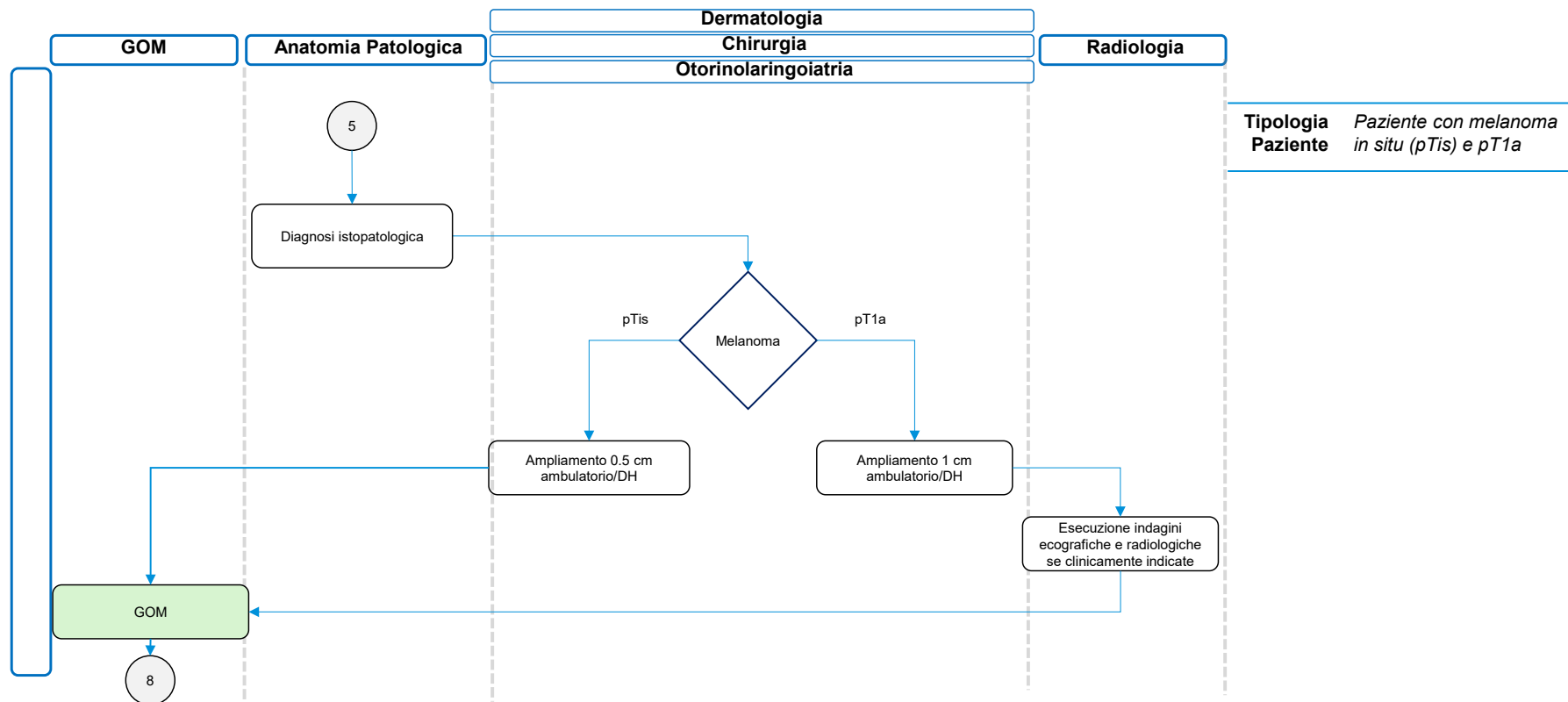
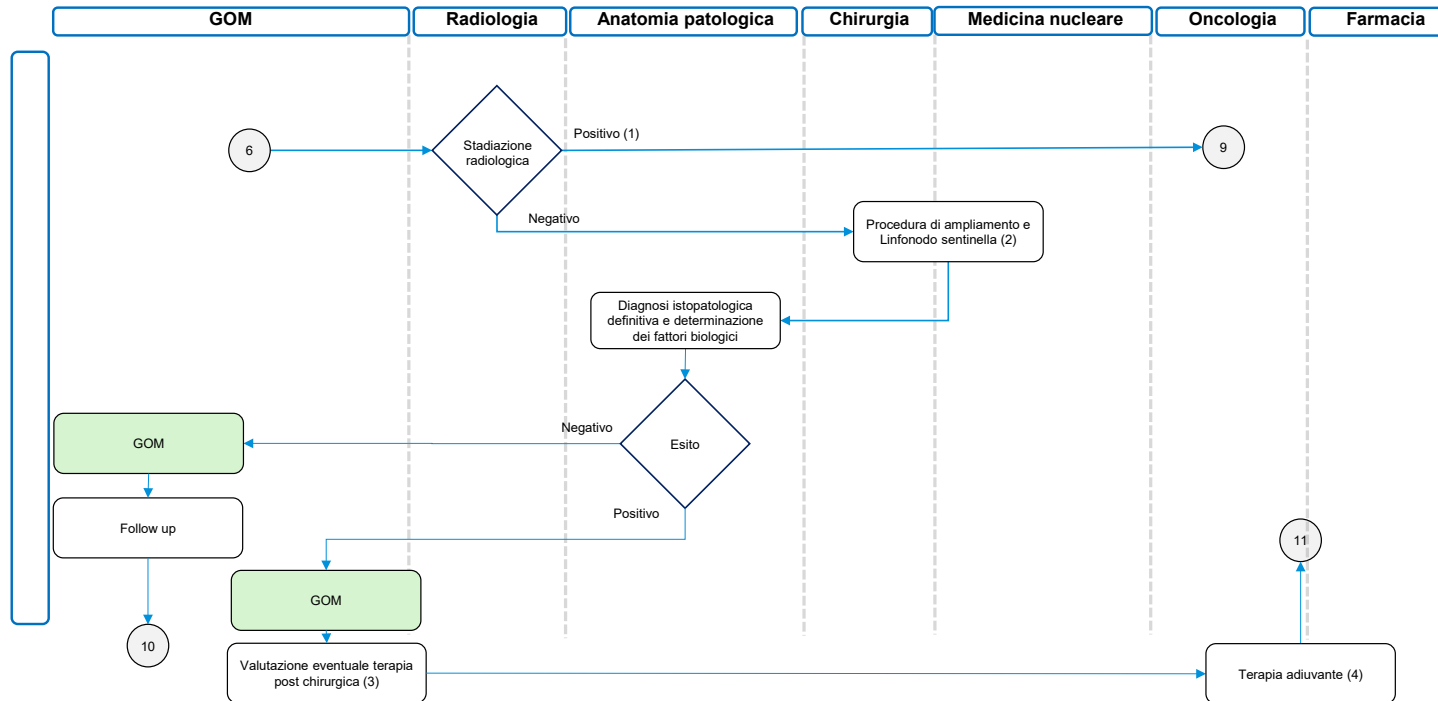


Figura 17 Flowchart Diagnosi/Chirurgia – PLS - Altro specialista SSN

Strategia chirurgica: melanoma in situ (pTis) e pT1a



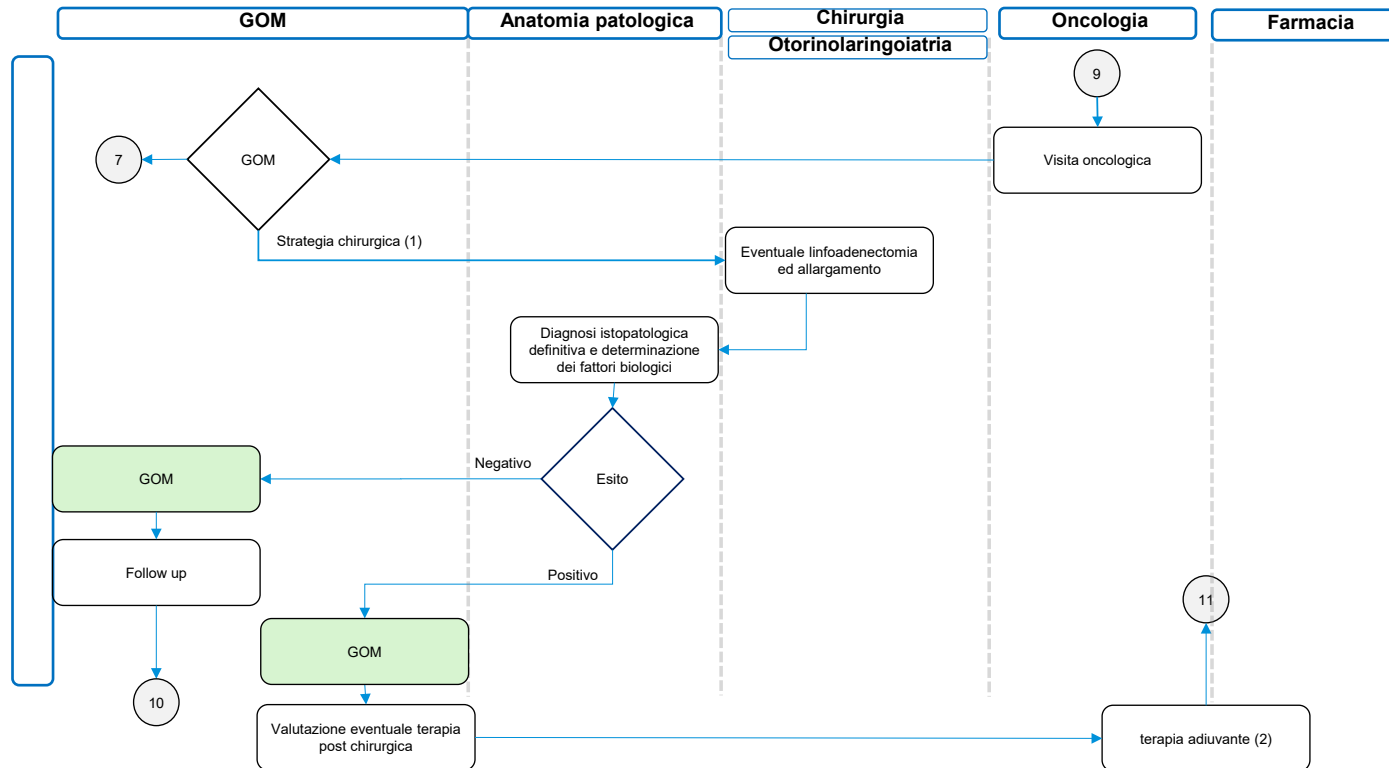
Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (1/2)



Tipologia Paziente *Paziente con Melanoma (pT1b pT2 pT3 pT4)*

- (1) Malattia metastatica o stadio III con linfonodi con metastasi locoregionali
- (2) Attualmente eseguita presso il Presidio ospedaliero di Sora
- (3) la terapia adiuvante indicata attualmente per lo stadio III
- (4) Convalidata dalla farmacia

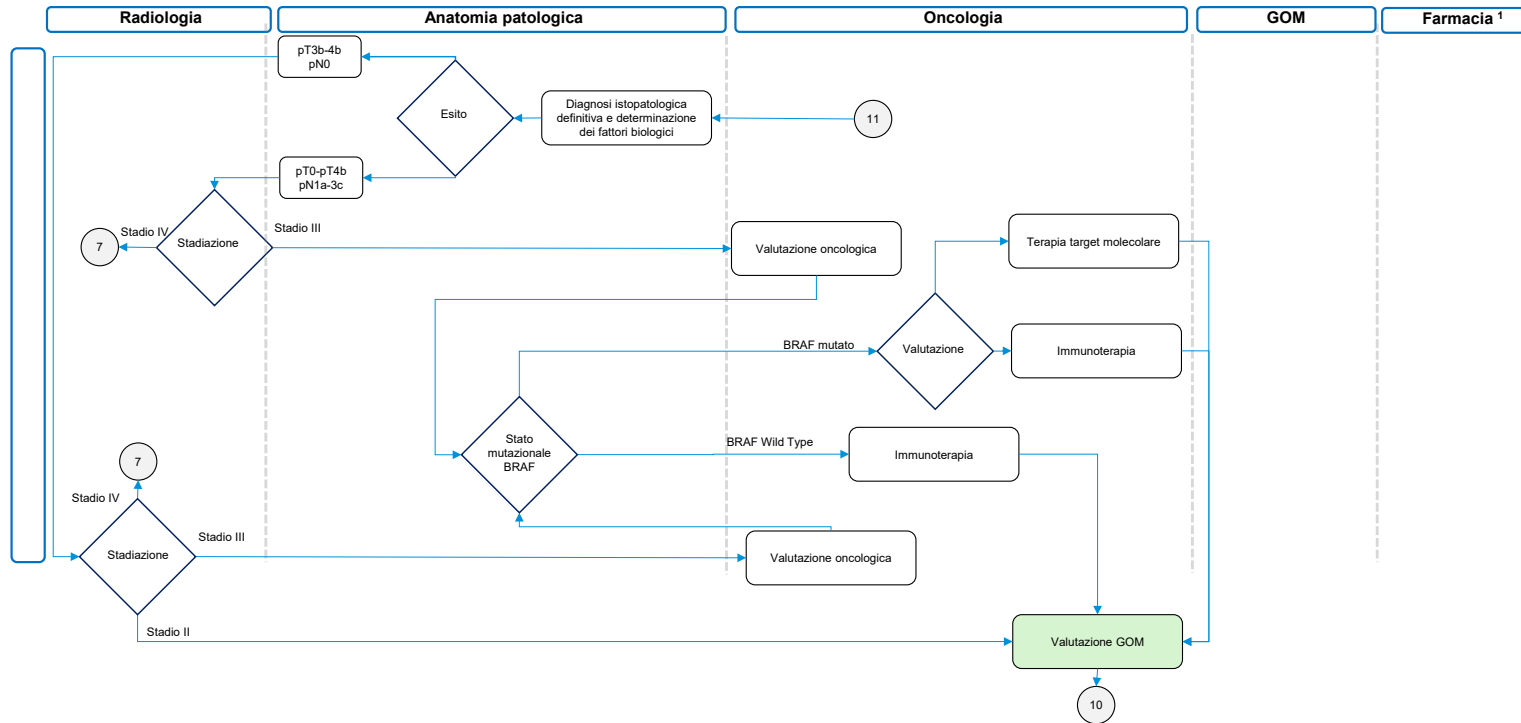
Strategia chirurgica: Melanoma (pT1b, pT2, pT3, pT4) (2/2)



Tipologia Paziente *Paziente con Melanoma (pT1b pT2 pT3 pT4) con linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti*

- (1) Per lo stadio III con sospette metastasi linfonodali cliniche e radiologiche
- (2) Convalidata dalla farmacia

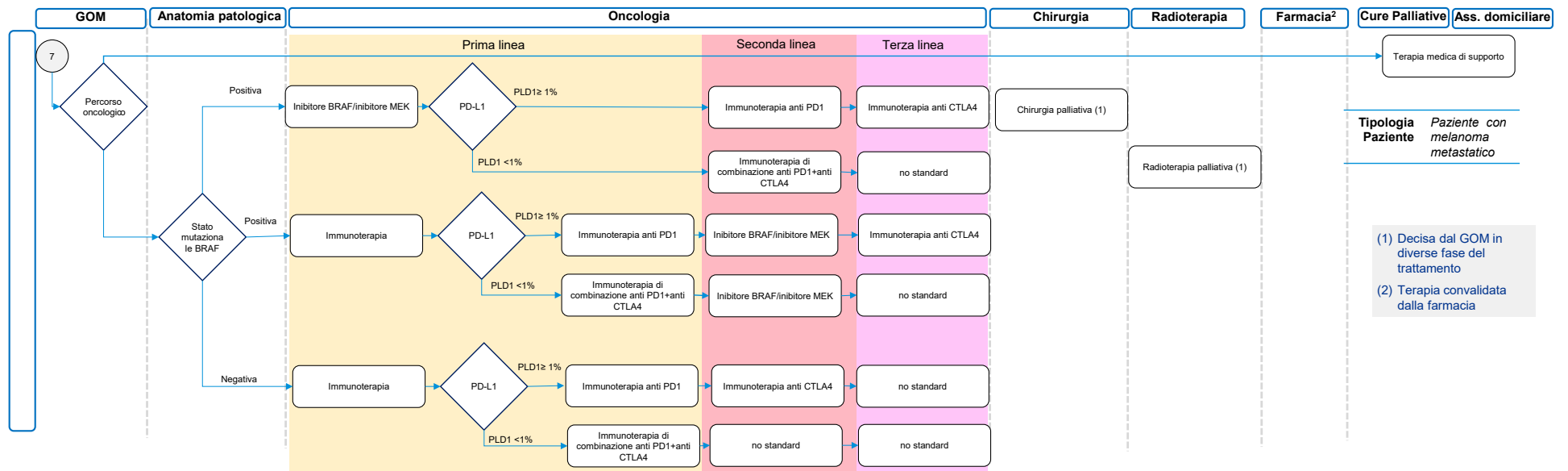
Terapia adiuvante



Tipologia Paziente *Paziente in terapia adiuvante*

¹ terapia farmacologica convalidata dalla farmacia

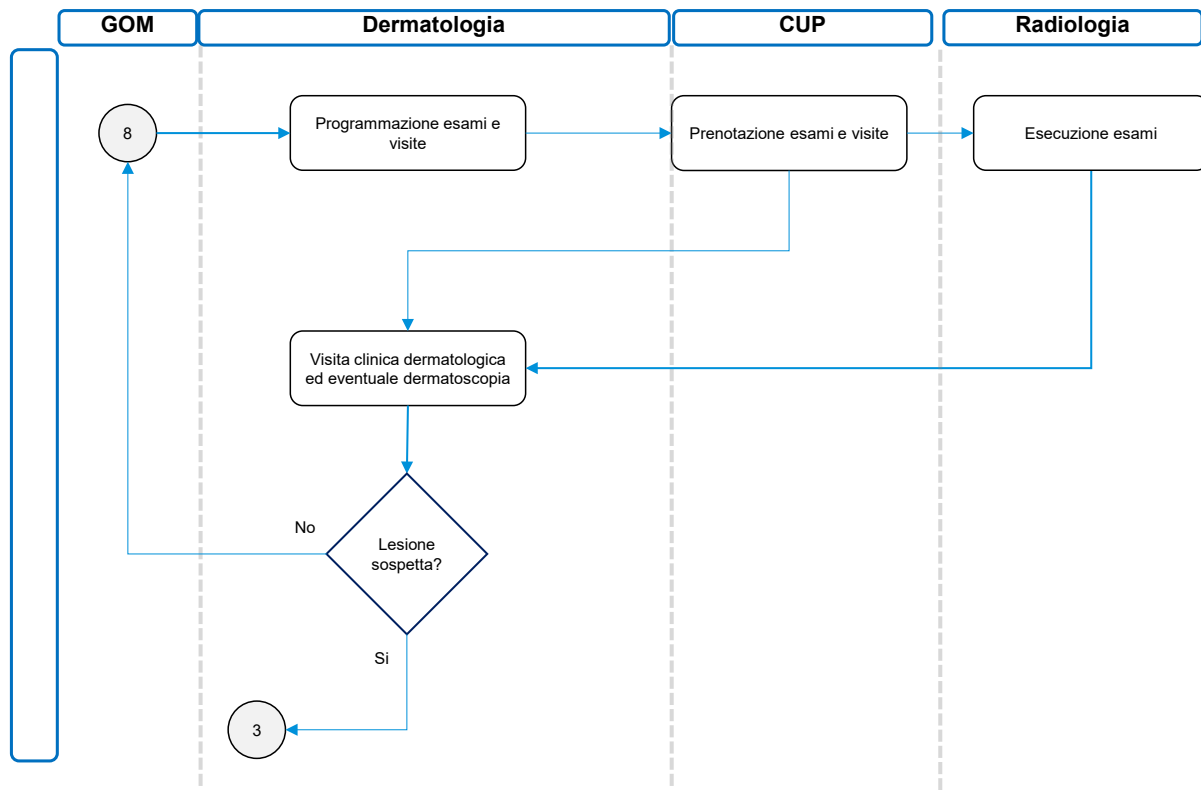
Terapia malattia metastatica



Tipologia Paziente *Paziente con melanoma metastatico*

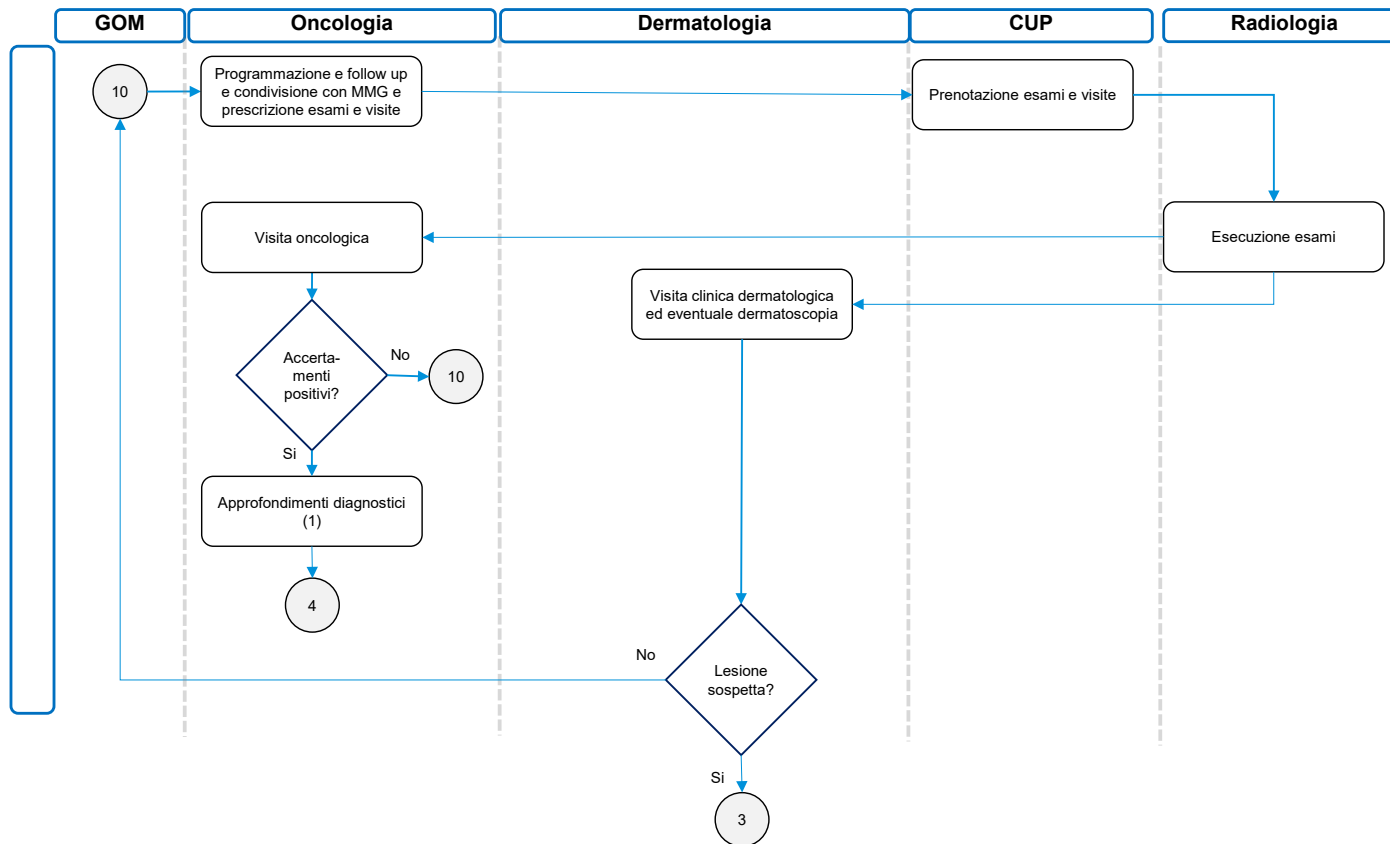
(1) Decisa dal GOM in diverse fase del trattamento
 (2) Terapia convalidata dalla farmacia

Follow up dermatologico



Tipologia Paziente *Paziente con anamnesi di melanoma pTis e pT1a:*

Follow up oncologico



Tipologia Paziente *Paziente con anamnesi di melanoma \geq T1b*

(1) Nel sospetto di lesione cutanea sospetta il paziente verrà inviato a visita dermatologia con priorità B. Nel caso di sospetto recidiva linfonodale con sospette metastasi a distanza verranno organizzati esami strumentali con priorità B

La Telemedicina

INTRODUZIONE.

Il **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)**, noto anche come **NEXT GENERATION ITALIA**, divide la Missione Salute in due filoni di sviluppo e sperimentazione. Il primo filone, **“Assistenza d prossimità e telemedicina”**, mira a potenziare e riorientare il SSN verso un modello incentrato sul territorio e sulle reti di assistenza socio-sanitaria; a superare la frammentazione e il divario strutturale tra i diversi sistemi sanitari regionali garantendo omogeneità nell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza - “LEA”; a potenziare la prevenzione e l'assistenza territoriale, migliorando la capacità di integrare servizi ospedalieri, servizi sanitari locali e servizi sociali. Il secondo filone, **“Innovazione, ricerca e digitalizzazione dell'assistenza sanitaria”**, è finalizzata a promuovere la diffusione di strumenti e attività di telemedicina, a rafforzare i sistemi informativi sanitari e gli strumenti digitali a tutti i livelli del SSN, a partire dalla diffusione, ancora limitata e disomogenea, della cartella clinica elettronica. Rilevanti investimenti sono quindi destinati all'ammodernamento delle apparecchiature e alla realizzazione di ospedali sicuri, tecnologici e sostenibili. Tutto questo implica necessariamente a) un cambio di paradigma nell'assistenza sociosanitaria basato sullo sviluppo di una rete territoriale che consenta una vera vicinanza alle persone secondo un percorso integrato che parte dalla “casa come primo luogo di cura”, per arrivare alle “Case della Comunità” e quindi alla rete ospedaliera, b) un ammodernamento delle dotazioni tecnologiche del SSN.

Il documento del Ministero della Salute **“Indicazioni Nazionale per l'erogazione di prestazioni in Telemedicina”** del 27 ottobre 2020 (Allegato A all'Accordo Stato-Regioni del 17.11.2020) afferma che:

la pandemia Covid-19 ha reso indispensabile ripensare l'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), in particolare a livello territoriale e in *tale situazione l'attivazione degli strumenti di sanità digitale rappresenta anche un'opportunità unica* per un servizio sanitario più in linea con i tempi e le necessità individuali e dell'organizzazione;

in questo momento storico *è essenziale un rinnovamento organizzativo e culturale* teso ad una diffusa ed uniforme traduzione operativa dei principi di primary health care raccomandati dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e la riorganizzazione delle attività sanitarie, clinico-assistenziali e di riabilitazione deve poter garantire contemporaneamente la massima continuità assistenziale e d'empowerment del paziente, con il minimo rischio di diffusione del virus ad utenti, operatori e familiari;

l'erogazione di alcune prestazioni di telemedicina quali la televisita, il teleconsulto medico, la teleconsulenza medico-sanitaria, la teleassistenza da parte di professioni sanitarie, la telerefertazione, rappresenta un elemento concreto di innovazione organizzativa nel processo assistenziale;

Nel suddetto documento, sono state identificate le **tipologie di prestazioni di Telemedicina**:

prestazioni che possono essere assimilate a qualsiasi prestazione sanitaria diagnostica e/o terapeutica tradizionale, rappresentandone una alternativa di erogazione

prestazioni che non possono sostituire la prestazione sanitaria tradizionale, ma piuttosto la supportano rendendola meglio accessibile e/o aumentandone l'efficienza e l'equità distributiva

prestazioni che integrano in varia proporzione la prestazione tradizionale rendendola più efficace e più capace di adattarsi in modo dinamico ai cambiamenti delle esigenze di cura dei pazienti

prestazioni che risultano capaci di sostituire completamente la prestazione sanitaria tradizionale, rappresentando nuovi metodi e/o tecniche diagnostiche e/o terapeutiche e realizzando nuove prassi assistenziali utili ai pazienti.

GLOSSARIO

Le interazioni a distanza tra sanitari e assistiti possono avvenire nei seguenti modi (22-12-2022 Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana Serie generale - n. 298):

Televisita: un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza in tempo reale con il paziente, anche con il supporto di un caregiver. Tuttavia, la televisita, come previsto anche dal codice di deontologia medica, non può essere mai considerata il mezzo per condurre la relazione medico-paziente esclusivamente a distanza, né può essere considerata in modo automatico sostitutiva della prima visita medica in presenza. Il medico è deputato a decidere in quali situazioni e in che misura la televisita può essere impiegata in favore del paziente, utilizzando anche gli strumenti di telemedicina per le attività di rilevazione, o monitoraggio a distanza, dei parametri biologici e di sorveglianza clinica. La televisita è da intendersi limitata alle attività di controllo di pazienti la cui diagnosi sia già stata formulata nel corso di visita in presenza. Durante la televisita un operatore sanitario che si trovi vicino al paziente può assistere il medico e/o aiutare il paziente. Deve sempre essere garantita la possibilità di scambiare anche in tempo reale dati clinici, referti medici, immagini, audio-video, relativi al paziente. L'anamnesi può essere raccolta per mezzo della videochiamata. Con le attuali tecnologie l'esame obiettivo è realizzabile con significative limitazioni. Il medico è titolato a decidere in che misura l'esame obiettivo a distanza possa essere sufficiente nel caso specifico o se il completamento dello stesso debba essere svolto in presenza. Nota: l'anamnesi può essere raccolta durante la videochiamata e/o prima della televisita con la condivisione di dati, informazioni, misurazioni o questionari.

Teleconsulto: è un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza con uno o più medici per dialogare, anche tramite videochiamata, riguardo la situazione clinica di un paziente, basandosi primariamente sulla condivisione di tutti i dati clinici, i referti, le immagini, gli audio-video riguardanti il caso specifico. Tutti i suddetti elementi devono essere condivisi per via telematica sotto forma di file digitali idonei per il lavoro che i medici in teleconsulto ritengono necessario per l'adeguato svolgimento di esso. Il teleconsulto tra professionisti può svolgersi anche in modalità asincrona, quando la situazione del paziente lo permette in sicurezza. Quando il paziente è presente al teleconsulto, allora esso si svolge in tempo reale utilizzando le modalità operative analoghe a quelle di una televisita e si configura come una visita multidisciplinare.

Teleassistenza: è un atto professionale di pertinenza della relativa professione sanitaria e si basa sull'interazione a distanza tra il professionista e paziente/caregiver per mezzo di una videochiamata, alla quale si può, all'occorrenza aggiungere la condivisione di dati, referti o immagini. Il professionista che svolge l'attività di Teleassistenza può anche utilizzare idonee app per somministrare questionari, condividere immagini o video tutorial su attività specifiche. Lo scopo è quello di agevolare il corretto svolgimento di attività assistenziali, eseguibili prevalentemente a domicilio. La teleassistenza è prevalentemente programmata e ripetibile in base a specifici programmi di accompagnamento del paziente.

Teleconsulenza: è un'attività sanitaria, non necessariamente medica ma comunque specifica delle professioni sanitarie, che si svolge a distanza ed è eseguita da due o più persone che hanno differenti responsabilità rispetto al caso specifico. Essa consiste nella richiesta di supporto durante lo svolgimento di attività sanitarie, a cui segue una videochiamata in cui il professionista sanitario interpellato fornisce all'altro, o agli altri, indicazioni per la presa di decisione e/o per la corretta esecuzione di azioni assistenziali rivolte al paziente. La teleconsulenza può essere svolta in presenza del paziente, oppure in maniera differita. In questa attività è preminente l'interazione diretta tramite la videochiamata, ma è sempre necessario garantire all'occorrenza la possibilità di condividere almeno tutti i dati clinici, i referti e le immagini riguardanti il caso specifico. È un'attività su richiesta ma sempre programmata e non può essere utilizzata per surrogare le attività di soccorso.

Telemonitoraggio: è una modalità operativa della telemedicina che permette il rilevamento e la trasmissione a distanza di parametri vitali e clinici in modo continuo, per mezzo di sensori che interagiscono con il paziente (tecnologie biomediche con o senza parti da applicare). Il set di tecnologie a domicilio, personalizzato in base alle indicazioni fornite dal medico, deve essere connesso costantemente al sistema software che raccoglie i dati dei sensori, li integra se necessario con altri dati sanitari e li mette a disposizione degli operatori del servizio di Telemedicina in base alle modalità organizzative stabilite. I dati devono sempre comunque essere

registrati in locale presso il paziente e resi disponibili all'occorrenza, per maggiore garanzia di sicurezza. Il sistema di telemonitoraggio, che può essere integrato dal telecontrollo medico e affiancato dal teleconsulto specialistico, è sempre inserito all'interno del sistema di telemedicina che garantisce comunque l'erogazione delle prestazioni sanitarie necessarie al paziente. Obiettivo del telemonitoraggio è il controllo nel tempo dell'andamento dei parametri rilevati, permettendo sia il rilevamento di parametri con maggiore frequenza e uniformità di quanto possibile in precedenza, sia la minore necessità per il paziente di eseguire controlli ambulatoriali di persona.

Telecontrollo medico: è una modalità operativa della telemedicina che consente il controllo a distanza del paziente. Tale attività è caratterizzata da una serie cadenzata di contatti con il medico, che pone sotto controllo l'andamento del quadro clinico, per mezzo della videochiamata in associazione con la condivisione di dati clinici raccolti presso il paziente, sia prima che durante la stessa videochiamata. Questo per patologie già diagnosticate, in situazioni che consentano, comunque, la conversione verso la visita di controllo tradizionale in tempi consoni a garantire la sicurezza del paziente e in ogni caso sempre sotto responsabilità del medico che esegue la procedura. **Nota:** il telecontrollo si affianca idealmente al telemonitoraggio: vanno personalizzati sulle esigenze del singolo malato in funzione del quadro clinico complessivo; entrambi devono consentire l'integrazione dei dati, sia derivanti da sensori, sia rilevati dal personale sanitario o segnalati dal paziente o dai caregiver, al fine di renderli disponibili al momento della esecuzione di tutti gli atti medici, in presenza o da remoto. Il telemonitoraggio e il telecontrollo sono incentrati sul malato e sulle sue necessità, più che non sulle singole specialità mediche].

Per quanto concerne i) gli elementi necessari per fornire prestazioni ambulatoriali a distanza, ii) gli strumenti a supporto dell'attività del personale sanitario (medico), iii) gli strumenti a supporto del paziente, iv) gli standard di servizio e v) limiti di applicazione della telemedicina, si rinvia al testo ed ai riferimenti normativi in esso contenuti e successive evoluzioni, pubblicate in GU Serie generale - n. 298, 22-12-2022 **"Procedure di selezione delle soluzioni di telemedicina e diffusione sul territorio nazionale, nonché i meccanismi di valutazione delle proposte di fabbisogno regionale per i servizi minimi di telemedicina e l'adozione delle Linee di indirizzo per i servizi di telemedicina"**, GU Serie generale - n. 256, 02-11-2022 **Approvazione delle linee guida per i servizi di telemedicina- Requisiti funzionali e livelli di servizio** e GU Serie Generale - n. 120, 24-5-2022 **Approvazione delle linee guida organizzative contenenti il «Modello digitale per l'attuazione dell'assistenza domiciliare»**,

MODALITÀ OPERATIVE

Nell'ambito dell'attività di telescreening dermoscopico, i medici di medicina generale delle Unità di Cura Primarie UCP qualora individuino una lesione cutanea pigmentata particolarmente sospetta di tumore, in base a criteri predefiniti e concordati secondo linee guida internazionali, potranno accedere ad un servizio di teledermoscopia di screening.

Tale attività rientra nella fattispecie del Teleconsulto. Tale prestazione, consentirà al MMG di definire, in concerto con il dermatologo dermoscopista, la corretta priorità da attribuire alla ricetta di prima visita dermatologica oncologica de visu. (Breve, Differibile, Programmata). È bene precisare che lo screening teledermoscopico non sostituisce in alcun modo la prestazione sanitaria specialistica né l'esame dermoscopico in epiluminescenza su paziente, ma lo integra per migliorare potenzialmente l'efficacia, l'efficienza e l'appropriatezza del percorso diagnostico-terapeutico.

TELEDERMOSCOPIA

Di seguito si riporta l'iter operativo relativamente allo svolgimento dell'attività di Teledermoscopia di screening e le interazioni dei soggetti interessati.

Accoglienza del paziente: il MMG partecipante al progetto che durante una visita medica generica individui occasionalmente una lesione cutanea particolarmente sospetta di tumore e/o presenta lesioni pigmentate atipiche può accedere al servizio di screening in teledermoscopia.

Raccolta dati anagrafici ed anamnestici: Il MMG accede con le proprie credenziali (username e password) alla piattaforma Aziendale dedicata, raccoglie ed inserisce in essa le indicazioni anagrafiche (codice fiscale, eventuali esenzioni, età, sesso, fototipo), indicando nel menù a tendina la sede anatomica della lesione. Inoltre, raccoglie nella propria cartella, come d'abitudine, i dati clinici ed anamnestici del paziente

Acquisizione dermoscopia digitale ed inserimento in piattaforma: il MMG acquisisce mediante il device dedicato (Handyscope DermLite) una singola immagine fotografica della sede anatomica e una singola immagine dermoscopia digitale della lesione sospetta e le inserisce nella piattaforma Aziendale (Applicazione AGFA Colibri). Il MMG a seguire invia tramite mail un avviso di effettuata trasmissione dati al centro di dermoscopia aziendale partecipante al progetto.

Lettura dati, immagini e valutazione: lo Specialista dermatologo, in remoto, ricevuto l'avviso di trasmissione dati tramite mail, accede con le proprie credenziali (username e password) alla piattaforma Aziendale ed entro le 48 ore successive, valuta le immagini e mediante l'applicazione suggerisce al MMG con responso scritto (tramite applicazione Colibri), la priorità che potrà indicare sulla impegnativa di prima visita dermatologia. Nel caso di lesioni, per le quali è suggerito un codice di priorità D o P, l'appuntamento dovrà essere prenotato dal paziente tramite CUP aziendale o ReCUP.

In presenza di lesione ad alto sospetto di tumore (codice di priorità B), il dermatologo comunicherà altresì al MMG, giorno e ora dell'appuntamento, utilizzando la propria agenda da reparto. Il MMG potrà così trascrivere il giorno e l'ora nella impegnativa di prima visita dermatologica.

Teleconsulto: inviato il responso al MMG lo Specialista Remoto redige ricetta elettronica di televisita dermatologica effettuata (teleconsulto multidisciplinare o televisita multidisciplinare).

TELECONSULTO E TELEVISITA MULTIDISCIPLINARE

Il modello organizzativo prevede incontri di GOM, gruppi operativi multidisciplinari dei clinici che seguono il paziente. Tali incontri potranno anche essere tenuti in modalità remota, in real time o valutando dati inviati in un repository dedicata e sono definibili come Teleconsulto multidisciplinare, con o senza la presenza del paziente. Nel caso che il paziente sia presente sono definiti come TELEVISITA MULTIDISCIPLINARE

Per i flussi operativi ed i modelli organizzativi di dettaglio si rimanda al documento in allegato GU Serie Generale - n. 120, 24-5-2022 Approvazione delle linee guida organizzative contenenti il «Modello digitale per l'attuazione dell'assistenza domiciliare»,

FAC-SIMILE DELLA LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

Nel seguito è riportato il fac-simile della lettera informativa da comunicare e far firmare dal paziente.

Gentile Signora / Gentile Signore

Il servizio offerto attraverso Internet dall'Ambulatorio di dermatologia della ASL di Frosinone con la collaborazione del Suo medico di Medicina Generale ha lo scopo di facilitare l'erogazione degli usuali controlli, evitandoLe al tempo stesso la necessità di venire fisicamente presso l'ambulatorio.

Si sottolinea che la comunicazione telematica adottata per il Teleconsulto e Telescreening non è assolutamente da considerarsi come un servizio di pronto soccorso o di monitoraggio. Pertanto, qualsiasi sua esigenza e/o dubbio per la quale riterrà necessaria una risposta urgente dovrà essere tempestivamente da Lei segnalata al Suo medico curante ed eventualmente, in sua assenza, ad una struttura di Pronto Soccorso.

Relativamente agli aspetti inerenti al trattamento dei dati personali, l'utilizzo di strumenti telematici non altera la finalità del trattamento nell'ambito del quale i suoi dati vengono raccolti e trattati.

Rimangono pertanto valide tutte le informazioni che le sono già state fornite ai sensi di quanto previsto dal Regolamento Europeo 2016/679 (GDPR) all'inizio del Suo percorso di cura. Per quanto riguarda la specifica adozione dello strumento Colibrì, teniamo a evidenziare come questo sia stato prescelto in quanto opera secondo protocolli crittografati che garantiscono la sicurezza delle comunicazioni rispetto al rischio di intercettazioni da parte di terzi.

Le forniamo di seguito l'informativa sul trattamento dei dati personali in forma semplificata. Nel caso in cui necessiti di ulteriori informazioni, può rivolgersi all'organizzazione inviando una mail al Responsabile della Protezione Dati della ASL, all'indirizzo PEC dpo@pec.aslfrosinone.it o al Titolare del Trattamento (Asl di Frosinone) all'indirizzo PEC protocollo@pec.aslfrosinone.it

a) Quali dati tratteremo?

I Suoi dati anagrafici e i dati relativi alla Sua salute

b) Chi tratterà i Suoi dati?

È titolare del trattamento la ASL di Frosinone

c) Per quale finalità saranno trattati i Suoi dati?

Diagnosi e cura, mediante visite ed interazioni con il paziente attraverso strumenti telematici (telemedicina)

d) Perché il trattamento è lecito?

Si applica quanto previsto all'articolo 9, par. 1, lettere h) ed i) del Regolamento: il trattamento è necessario per finalità di diagnosi, terapia e assistenza e per motivi di interesse pubblico nel settore della sanità pubblica.

e) A chi saranno comunicati i Suoi dati?

I Suoi dati non verranno comunicati a soggetti esterni alla struttura sanitaria salvo quanto strettamente previsto da norme di legge.

f) Per quanto tempo verranno conservati i Suoi dati?



- I dati ed i documenti da Lei comunicati sono registrati nella sua cartella clinica, conservata secondo le disposizioni di legge.

g) Quali sono i Suoi diritti?

Lei ha inoltre il diritto di conoscere, in ogni momento, quali sono i Suoi dati trattati dal Titolare e come essi sono utilizzati. Ha anche il diritto di farli aggiornare, integrare, rettificare o cancellare, chiederne la limitazione d'uso, opporsi al loro trattamento nonché riceverli in un formato strutturato e di uso comune e chiederne il trasferimento ad altro titolare del trattamento. Infine, Lei ha il diritto di non essere sottoposto ad un processo decisionale automatizzato, e di ottenere comunicazione nel caso in cui i Suoi dati subiscano una grave violazione. Qualora Lei ritenga che i Suoi diritti siano stati violati dal titolare ha diritto di presentare reclamo all'Autorità Garante per la protezione dei dati personali tramite la procedura indicata sul sito www.garanteprivacy.it. Per ulteriori approfondimenti si rinvia agli artt.15-22 del Regolamento UE 679/2016.

Data: _____

Firma leggibile del Medico

Firma leggibile del/della Paziente

Delibera n°399 del 01/06/2022




ATTO DELIBERATIVO DEL

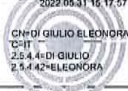
ORIGINALE - COPIA - ALLEGATI N°

Struttura Proponente:
(Proposta N°) (Data)

OGGETTO: Percorso Integrato Condiviso Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni per la gestione dei Tumori maligni della cute e delle Ulcere cutanee che necessitano di trattamento chirurgico in ambiente protetto.

L'estensore: Annarita Crescenzi
(Nome e Cognome)

IL DIRETTORE GENERALE
 Dott.ssa Simona Carli


Parere del Direttore Amministrativo
 Dott.ssa Eleonora Di Giulio
 FAVOREVOLE NON FAVOREVOLE
(con motivazione presente atto)
 Data Firma 

Parere del Direttore Sanitario
 Dott.ssa Simona Carli
 FAVOREVOLE NON FAVOREVOLE
(con motivazione presente atto)
 Data Firma 

Il Dirigente addetto al controllo di budget, con la sottoscrizione del presente atto, attesta che lo stesso non comporta scostamenti sfavorevoli rispetto al budget economico.

Voce del conto economico su cui si imputa la spesa:

Numero Conto Economico:

Numero Sub autorizzazione

Visto del Dirigente addetto al controllo di budget:

Data

(Nome e Cognome)

BRUSCA VINCE
 2022.05.31-14:07:43
 CN=BRUSCA VINCENZO
 C=IT
 2.5.4.4=BRUSCA
 2.5.4.4.2=VINCENZO
RSA/2048 bits
(Firma)

Il Dirigente e/o il responsabile del procedimento con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico.

Responsabile del Procedimento:

(Nome e Cognome)

(Data)


(Firma)

Il Dirigente

(Nome e Cognome)

(Data)


(Firma)



IL DIRETTORE DEL DISTRETTO B

VISTI:

il D. Lgs n. 502 del 30 dicembre 1992: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni" e s.m.i.;

il Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27.04.2016, il D. Lgs. n° 101 del 10.08.2018, il D.P.R. n° 184/2006, relativi alla tutela della privacy ed al trattamento dei dati sensibili;

altresi il D. Lgs. n° 33/2013, la L. n° 190/2012, il D. Lgs. n° 97/2016, relativi alla prevenzione della corruzione e alla trasparenza degli atti amministrativi e loro pubblicazione;

VISTI:

il Decreto della Regione Lazio T00182 del 03.11.2020 avente ad oggetto "Nomina del Direttore Generale dell'Azienda Sanitaria Frosinone" con il quale è stata nominata la Dott.ssa Pierpaola D'Alessandro Direttore Generale della ASL di Frosinone;

la Deliberazione n. 721 del 04.11.2020 con la quale è stato deliberato che la Dott.ssa Pierpaola D'Alessandro ha assunto il ruolo di Direttore Generale della ASL di Frosinone a far data dal 04.11.2020;

la Deliberazione n. 762 del 18.11.2020 con la quale la Dott.ssa Simona Carli è stata nominata Direttore Sanitario della ASL di Frosinone a far data dal 26.11.2020;

la Deliberazione n. 800 del 10.12.2020 con la quale la Dott.ssa Eleonora Di Giulio è stata nominata Direttore Amministrativo della Asl di Frosinone a far data dal 16.12.2020;

la Deliberazione n. 371 del 20/05/2022 avente ad oggetto "Dott.ssa Pierpaola D'Alessandro – Dimissioni dall'incarico di Direttore Generale. Nomina contestuale del Direttore Generale f.f., Dott.ssa Simona Carli"

l'Atto Aziendale approvato con il Decreto del Commissario ad Acta 03/08/2017, n. U00354 e pubblicato sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio n. 63 dell'08/08/2017, come modificato e integrato giusta determinazione regionale N. G.11595 del 07/10/2020; l'Atto Aziendale con il quale sono state definite le funzioni attribuite ai Responsabili delle Strutture le rispettive competenze;

VISTI ancora:

- l'Atto Deliberativo n. 1748 del 06/08/2018 Azienda USL Frosinone nel quale veniva ratificato il Centro Ulcere Cutanee quale Centro Specialistico Aziendale di riferimento di Il Livello confermando il dott. Alessandro Greco come responsabile coordinatore;
- l'Atto deliberativo n.893 del 24/04/19 Azienda USL Frosinone nel quale veniva assegnato l'incarico di Responsabile di Branca Dermatologia al Dott. Alessandro Greco;
- l'Atto deliberativo n. 58 del 22/01/2021 nel quale veniva assegnato al Dott. Nicola Apice, l'incarico di Direttore UOC Chirurgia Generale P.O. Frosinone/Alatri;

PREMESSO che la tipologia dei tumori cutanei più frequenti sono il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma squamocellulare (SCC), che rappresentano circa il 95% di tutti i tumori della cute e che il melanoma, rappresenta circa il 4% di tutte le diagnosi di tumore cutaneo;

CONSIDERATO che negli anni recenti è documentato un aumento di incidenza annuale dei tumori maligni della cute che va dal 3% all'8% e che i melanomi sono i tumori che hanno registrato il maggior incremento medio annuale negli ultimi 10 anni: negli uomini (+8,8%) come nelle donne (+7,1%) e in tutte le fasce di età e sono responsabili del 75% delle morti dovute a tumore della cute;

TENUTO CONTO che la precocità della diagnosi e del trattamento sono determinanti per il raggiungimento del miglior risultato terapeutico mediante un lavoro sinergico e di integrazione di tutto il personale sanitario coinvolto nel percorso assistenziale (MMG, medici specialisti e personale infermieristico), sia territoriale che ospedaliero, finalizzato:

1. alla globalità degli interventi specifici per la patologia riscontrata;
2. all'appropriatezza e la qualità delle prestazioni erogate;
3. alla continuità delle cure nei diversi setting assistenziali;
4. alla riduzione della variabilità nel trattamento tra diversi soggetti affetti dalla medesima patologia;



TENUTO CONTO inoltre che particolari procedure chirurgiche per il trattamento di lesioni ulcerative cutanee necessitano di un ambiente protetto e che in assenza di un percorso integrato e standardizzato di trattamento che assicuri la tempestività di cure appropriate, è dimostrata una stretta correlazione con un alto rischio di insorgenza di gravi complicanze infettive, aumento dell'estensione della profondità dell'ulcerazione della ferita e cronicizzazione della lesione;

CONSIDERATO che il percorso integrato condiviso aiuta a migliorare la qualità, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate, riducendo la variabilità clinica; facilita la flessibilità e gli adattamenti ai cambiamenti consentendo di strutturare ed integrare attività ed interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in carico del paziente; utilizza in modo congruo le risorse; offre garanzie e semplificazioni al paziente e un percorso organizzato;

RITENUTO di dover provvedere, per tutto quanto rappresentato ai punti che precedono

- ad approvare un "Percorso Integrato Condiviso Dermatologia territoriale/Centro ulcere Cutanee e UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni per la gestione dei Tumori maligni della Cute e delle Ulcere Cutanee che necessitano di trattamento chirurgico in ambiente protetto" redatto in condivisione da Dermatologi ambulatoriali convenzionati interni/Centro Ulcere Cutanee e U.O.C. Chirurgia Frosinone-Alatri
- ad approvare, quindi, il documento allegato al presente atto, e che ne costituisce parte integrante e sostanziale, che descrive analiticamente il percorso integrato condiviso tra territorio ed ospedale relativo alla gestione dei tumori maligni della cute e al trattamento chirurgico in ambiente protetto delle ulcere cutanee;

CONSIDERATO che il Percorso Integrato Condiviso (PIC) sopra descritto, rappresenta una delle diverse procedure operative che, con successivo atto formale, dovranno confluire nei più ampi PDTA sul trattamento integrato Ospedale-Territorio delle patologie oncologiche cutanee (melanoma, carcinoma squamocellulare e carcinoma basocellulare), in corso di predisposizione;

ATTESTATO che il presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, utile e proficuo per il servizio pubblico ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della L. 20/1994 e s.m.i. nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, comma 1, della L. n. 241/1990 e s.m.i.;

DATO ATTO che il soggetto che propone il presente atto non incorre in alcuna delle cause di incompatibilità previste dalla normativa vigente, con particolare riferimento al Codice di comportamento dei Pubblici Dipendenti e alla normativa in materia di anticorruzione e che non sussistono, in capo allo stesso, situazioni di conflitto di interesse in relazione all'oggetto dell'atto, ai sensi della L. n. 190/2012 e norme collegate;

PROPONE

per i motivi espressi in premessa che si intendono integralmente richiamati:

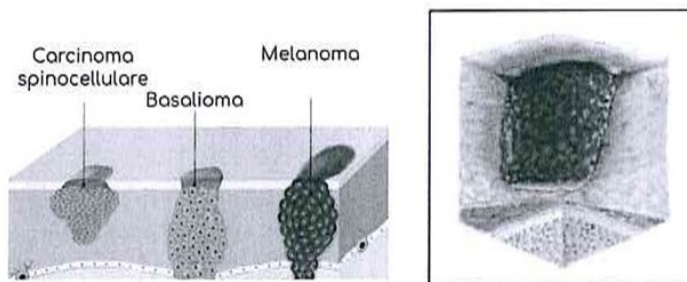
- 1) **DI APPROVARE** il documento "Percorso Integrato Condiviso Dermatologia territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni per la gestione dei Tumori maligni della Cute e delle Ulcere Cutanee che necessitano di trattamento chirurgico in ambiente protetto" redatto in condivisione da Dermatologi ambulatoriali convenzionati interni/Centro Ulcere Cutanee e U.O.C. Chirurgia Frosinone-Alatri che, allegato a presente atto ne costituisce parte integrante e sostanziale, che descrive analiticamente il percorso integrato condiviso tra territorio ed ospedale relativo alla gestione dei tumori maligni della cute e al trattamento chirurgico in ambiente protetto delle ulcere cutanee;
- 2) **DI CONSIDERARE** il percorso sopra descritto (PIC), come una tra le diverse procedure operative che, con successivo atto formale, dovranno confluire nei più ampi PDTA sul trattamento integrato Ospedale-Territorio delle patologie oncologiche cutanee (melanoma, carcinoma squamocellulare e carcinoma basocellulare), in corso di predisposizione;
- 3) **DI DISPORRE** la pubblicazione del presente atto nell'Albo Pretorio on-line aziendale ai sensi del D. Lgs n. 33/2013 e s.m.i.;
- 4) **DI DICHIARARE** il presente atto immediatamente eseguibile.

**IL DIRETTORE
DEL DISTRETTO B**
Dott. Mauro Vicano

Mauro Vicano
Direttore
Distretto B
31.05.2022
12:34:37
GMT+01:00

PERCORSO INTEGRATO CONDIVISO (PIC)

Dermatologia Territoriale/Centro Ulcere Cutanee e UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni per la gestione dei Tumori Maligni della Cute e delle Ulcere Cutanee


INDICE

Responsabili del percorso: Dott. Alessandro Greco (Resp. Branca Dermatologia Spec. Conv. Interna)
– Dott. Nicola Apice (Direttore UOC Chirurgia Frosinone-Alatri)

Gruppo di lavoro:

Dermatologi territoriali: Dott. Diego Mastronicola – Dott.ssa Claudia Mancini, Dott. Giovanni Piacquadio Sala, Dott.ssa Rosa Lucia Filippelli, Dott.ssa Tania Spica, Dott.ssa Marina Ambrifi, Dott. Giuseppe Pistola

Chirurghi UOC Frosinone-Alatri-Anagni: Dott.ssa Sara Blasi, Dott. Pierfrancesco Di Cello, Dott. Osvaldo Filice, Dott. Raffaele Palmieri, Dott. Paolo Polichetti, Dott. Raffaele Arca (chirurgia vulnologica), Dott. Sergio Santangeli (UOC chirurgia per la diagnostica ecografica)

Anestesista: Dott. Fabrizio Apponi

Anatomopatologi: Prof. Piero Alò, Dott. Marco Raimondi

Oncologi: Dott.ssa Cecilia Nisticò, Dott.ssa Silvia Quadrini, Dott.ssa Silvana Giacinti

Personale infermieristico: del Centro Ulcere Cutanee e dei Presidi di Alatri e Anagni

Oggetto e scopo del Progetto

Lo scopo del presente documento è descrivere le modalità di svolgimento delle attività relative al PIC per il trattamento dei tumori della cute e delle ulcere cutanee di interesse chirurgico, affinché siano garantiti:

- ◆ La standardizzazione delle attività, con particolare riferimento a quelle ad alto rischio
- ◆ La sicurezza e l'identificazione dei pericoli e la gestione dei rischi
- ◆ La qualità e la personalizzazione delle scelte terapeutiche
- ◆ La continuità della cura
- ◆ L'approccio interdisciplinare e multidisciplinare dell'intervento
- ◆ Equità e trasparenza in relazione all'accesso alle prestazioni
- ◆ La formazione e l'addestramento di team multidisciplinari, sempre più necessari in virtù dell'elevato livello di specializzazione raggiunto dalle diverse branche sanitarie



Gli obiettivi specifici del Percorso integrato sono in sintesi:

- Miglioramento della qualità assistenziale
- Ottimizzazione dei tempi di trattamento, intesa sia nel senso di una riduzione dei tempi di attesa che di rispetto dei tempi utili per le varie fasi terapeutiche
- Semplificazione delle procedure burocratiche e dei conseguenti disagi per il paziente
- Fornire un punto di riferimento unico durante tutto il percorso
- Favorire la umanizzazione delle cure
- Evitare la mobilità passiva del paziente ed il rischio di perdita del follow up dello stesso o di presa in carico presso strutture extra-provincia e/o extra-regione

Campo d'applicazione

STRUTTURE COINVOLTE:

Il PIC per i tumori della cute si applica presso le Strutture di:

- Dermatologia territoriale e oncologica
- UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni
- Anatomia patologica
- Oncologia

Il PIC per le ulcere cutanee si applica presso le Strutture di:

- Centro Ulcere Cutanee
- UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni
- Anatomia Patologica

DESTINATARI DEL PERCORSO

Il percorso integrato condiviso (PIC) riguarda la presa in carico di pazienti che presentano un sospetto o una diagnosi certa di tumore della cute e la successiva attivazione del necessario iter diagnostico-terapeutico. Nell'ambito del PIC verranno quindi fatti confluire pazienti con lesione sospetta o diagnosi certa di tumore della cute. Il PIC rappresenta una tra le diverse procedure operative che dovranno confluire nei più ampi PDTA sul trattamento delle patologie oncologiche cutanee (melanoma, carcinoma squamocellulare SCC e carcinoma basocellulare BCC), in corso di predisposizione.

Nel Percorso condiviso Centro Ulcere Cutanee/UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni, verranno fatti confluire anche pazienti affetti da ulcere croniche (PU, Leg Ulcers o Diabetic Foot), che necessitano di manovre chirurgiche in ambiente protetto, tipo escarectomie complesse, ampie revisioni chirurgiche o drenaggio di raccolte ascessuali estese.

Referenti per area specifica:

Referente:	UO di appartenenza
Dott. Alessandro Greco	Dermatologia territoriale
Dott. Nicola Apice	UOC Chirurgia Frosinone-Alatri-Anagni
Dott. Fabrizio Apponi	UOC Anestesia e Rianimazione
Prof. Piero Alò	UOC Anatomia Patologica
Dott.ssa Cecilia Nisticò	UOC Oncologia

per la parte di competenza:

Organizzazione attività infermieristico-amministrativa:

- Le Infermiere Sig.ra Anna Fiorini, Sig.ra Simona Martini e Sig.ra Paola De Bellis (Dermatologia Territoriale/Centro Ulcere Cutanee Frosinone), Coordinatore Infermieristico Mario Fusco (Presidio Alatri e Anagni), sono referenti per le agende interne delle prime visite e dei controlli, provvedono alla organizzazione degli appuntamenti multidisciplinari (Tel. 0775/2072554 Anagni - Tel. 0775/4385123 Alatri).
- Gli invii per intervento chirurgico, le visite dermatologiche, le microscopie in epiluminescenza digitale con videoregistrazione, le biopsie incisionali, le indagini strumentali (esami ecografici), vengono gestite tramite slot preordinati da agenda da reparto.
- La predisposizione delle agende è a cura della Segreteria ReCUP Aziendale.

Per l'attuazione di tali percorsi, come già si evince dalla complessa articolazione del progetto stesso, è indispensabile prevedere un immediato incremento del personale infermieristico del Centro Ulcere Cutanee e della UOC Chirurgia di Anagni.

PERCORSO TUMORI MALIGNI DELLA CUTE

Linee Guida adottate nello svolgimento dell'attività, riferimenti normativi / di indirizzo regionali, nazionali

1. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition (2017), Springer International Publishing AG.
2. Linee Guida melanoma AIOM (associazione Italiana Oncologia Medica), edizione 2020 (www.aiom.it)
3. Linee Guida tumori cutanei non melanoma AIOM (associazione Italiana Oncologia Medica) Carcinoma Squamocellulare Cutaneo, edizione 2019 (www.aiom.it)
4. Linee Guida tumori cutanei non melanoma AIOM (associazione Italiana Oncologia Medica) Carcinoma Basocellulare, edizione 2020 (www.aiom.it)
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma: cutaneous. Version 2.2021 – February 19, 2021
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2021 – February 5, 2021
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Basal Cell Skin Cancer. Version 2.2021 – February 25, 2021
8. O. Michielin, A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1884-1901, 2019

Sigle e definizioni

VSMD: Videodermatoscopia o Microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione

NMSC: Tumore Cutaneo Non Melanoma

SCC: Carcinoma squamocellulare/spinocellulare

BCC: Carcinoma Basocellulare/Basalioma

CUP: Centro Unico di Prenotazione

MMG: Medico di medicina Generale

PIC: Percorso Integrato Condiviso

GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare



PREMESSA

I tumori della cute sono i tumori umani più comuni e, nonostante l'aumentata attenzione alla prevenzione degli effetti dannosi dei raggi solari, questi tumori sono in continua crescita. Negli anni recenti si è visto un aumento di incidenza annuale che va dal 3% all'8% a partire dal 1960 globalmente nel mondo. La tipologia dei tumori cutanei più frequenti sono i NMSC: il carcinoma basocellulare (BCC) e il carcinoma spinocellulare (SCC) che rappresentano circa il 95% di tutti i tumori della cute. Per i NMSC la classe di età con maggior numero di casi è quella dei pazienti anziani, tra 75-84 anni per entrambi i sessi e l'istotipo più rappresentato è il BCC (81.3%).

Il BCC rappresenta il 15% di tutte le neoplasie e, sebbene di prognosi favorevole, costituisce un problema di salute pubblica, sia perché frequente sia perché costituisce un notevole carico assistenziale con rilevanti ricadute economiche. Nella popolazione italiana dal 2005 al 2015 l'incidenza standardizzata nei maschi è di 31,9 casi per ogni 100.000 abitanti, mentre nelle femmine è pari a 22,8 per 100.000. Se si considerano solo le forme invasive, il carcinoma squamocellulare è il secondo tumore cutaneo per frequenza: la sua incidenza nella popolazione italiana dal 2005 al 2015 per i maschi si attesta su 4,2 casi per 100.000 abitanti, nelle femmine su 2,4 casi per 100.000 (tasso medio di incidenza).

Il melanoma rappresenta circa il 4% di tutte le diagnosi di tumore cutaneo, ma è responsabile del 75% delle morti dovute a tumore della cute.

A parte i NMSC, i melanomi sono i tumori che hanno registrato il maggior incremento medio annuale negli ultimi 10 anni: negli uomini (+8,8) come nelle donne (+7,1%) e in tutte le fasce di età.

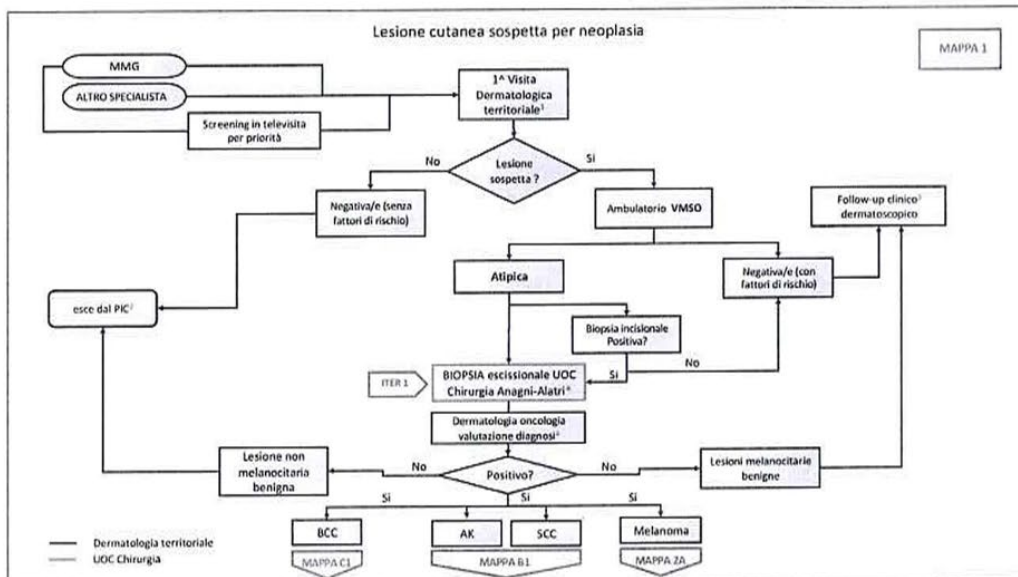
Si tratta di incrementi molto sostenuti che, sebbene rispecchino esposizioni iniziate nei decenni scorsi (in particolare esposizioni volontarie ai raggi UV) e la recente disponibilità di tecniche diagnostiche sempre più accurate, indicano la necessità di implementare interventi tempestivi di prevenzione primaria per invertire tale andamento nei prossimi anni.

La gestione dei pazienti affetti da tumori della cute, e in particolare da melanoma maligno, presenta un impatto rilevante sia a livello della medicina del territorio che delle strutture ospedaliere coinvolte nei procedimenti diagnostici, clinico-strumentali, chirurgici e terapeutici.

La gestione corretta dei pazienti con diagnosi di melanoma richiede una elevata integrazione tra tutti i professionisti coinvolti nel percorso sanitario; è dimostrato in numerosi studi clinici che i servizi multidisciplinari offrono un miglior livello di assistenza.

Il ruolo del PIC è quello di predisporre un piano di diagnosi e trattamento per ciascun paziente che assicuri un iter tempestivo ed appropriato in relazione alle condizioni cliniche del paziente e alle caratteristiche biologiche della malattia.

Inoltre, la realizzazione di un PIC unitario mirato potrà permettere di ottimizzare le risorse umane, professionali ed economiche e di costituire un team multidisciplinare che potrà essere anche punto di riferimento per i medici della medicina generale e per i colleghi che operano negli altri ospedali del territorio provinciale di Frosinone.

**FASI DEL PERCORSO E PROCESSO DECISIONALE
(MAPPA 1)**

Accesso

Possono accedere tutti i pazienti con lesione sospetta per neoplasia cutanea, indirizzati dal Medico di Medicina Generale MMG (mediante richiesta di valutazione dermatologica *de visu* o richiesta di televisita dermatologica per stabilire la priorità da assegnare alla valutazione *de visu*) o da altro Specialista. Nella richiesta di visita (dematerializzata o su ricettario regionale) andrà specificato con chiarezza la sede, il quesito diagnostico (Screening per i tumori maligni della pelle, neoplasie cutanee, visita per mappa nevi, precancerosi cutanee) ed il criterio di priorità (nota 1).

La visita ed il referto si riferiranno alla lesione come da richiesta e la presa in carico riguarderà la singola lesione.

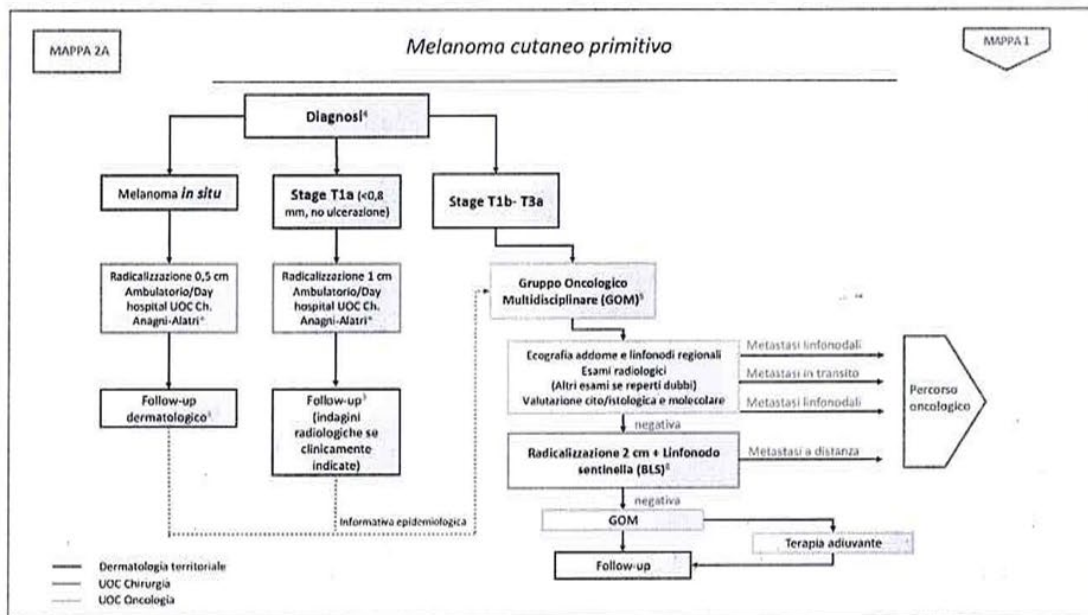
Se nel corso della prima visita dermatologica territoriale la lesione non risultasse sospetta e non siano presenti fattori di rischio, il paziente esce dal Percorso (nota 2). Se invece la lesione viene confermata come sospetta alla prima visita dermatologica oncologica, il paziente sarà avviato dal dermatologo territoriale, tramite agenda da reparto interna, a ulteriore valutazione presso l'ambulatorio di VMSO per confermare l'atipicità o meno della lesione. Se l'esame VMSO risulta negativo, ma siamo comunque di fronte a fattori di rischio, il paziente verrà avviato a follow-up clinico dermatoscopico semestrale o trimestrale territoriale, a seconda del caso (nota 3) ed eventualmente, ove necessario, a future valutazioni mediante VMSO. Se invece, all'esame in VMSO, viene confermata la presenza di atipie, in base anche alla localizzazione ed alle dimensioni della lesione, si potrà optare per una Biopsia Incisionale presso Centro Ulcere Cutanee o direttamente ad una biopsia escissionale presso UOC Chirurgia Presidio di Anagni o UOC Chirurgia Alatri (*pazienti complessi), tramite slot preordinati da agenda da reparto, indicandone la priorità clinica (iter 1). Se l'esito istologico della biopsia incisionale risulta negativo, il paziente viene avviato al follow-up clinico dermatoscopico, se invece positivo per neoplasia, il paziente sarà indirizzato per l'asportazione chirurgica all'UOC Chirurgia di Anagni o UOC Chirurgia Alatri* con le modalità indicate in precedenza (iter 1).

I Componenti del gruppo di lavoro (chirurghi e dermatologi) a cadenza settimanale discutono in teleconsulto nella giornata del giovedì mattina, gli ultimi esami istologici per stabilire la priorità dell'iter diagnostico-terapeutico (nota 4).

Il paziente, dopo aver ricevuto l'esame istologico, verrà inviato per il prosieguo dell'iter diagnostico-terapeutico presso l'ambulatorio di dermatologia oncologica. In questo caso se trattasi di lesione non

melanocitaria benigna il paziente uscirà dal Percorso (nota 2) mentre se si tratta di lesione benigna melanocitaria verrà avviato nel follow-up clinico dermoscopico territoriale (nota 3). Nel caso di positività, invece, verranno avviati dei percorsi differenziati in base alle diverse diagnosi, ovvero Melanoma, SCC, Cheratosi attinica o BCC.

PERCORSO MELANOMA (MAPPA 2A)



A seguito della diagnosi di melanoma (nota 4), il paziente tornerà a nuova valutazione presso Dermatologia Oncologica (impegnativa di visita dermatologica di controllo già compilata nella giornata dell'invio in chirurgia), con referto istologico per decidere il successivo percorso terapeutico, a seconda che ci si trovi di fronte ad un *Melanoma in situ*, uno *Stage T1a*, uno *Stage T1b-T3a*, uno *Stage T3b-T4a* o uno *Stage T4b*.

La stadiazione locale (pT) viene definita nel referto dell'esame istologico del melanoma primitivo e permette di definire e programmare la successiva stadiazione strumentale, l'allargamento chirurgico e l'eventuale biopsia del linfonodo sentinella, secondo le linee guida internazionali.

Nello specifico, nel caso in cui l'esame istologico deponga per un *melanoma in situ*, verrà fatto un riallargamento dei margini chirurgici di 0,5 cm. L'intervento verrà effettuato presso l'Ambulatorio/DH della UOC di Chirurgia di Anagni/Alatri*, prenotato tramite agenda da reparto interna, a cui seguirà un follow-up dermatologico-dermoscopico annuale oppure semestrale nel caso di nevi multipli o melanomi in situ multipli, senza esami strumentali.

L'ampliamento chirurgico del melanoma dovrà avvenire, per tutti gli *Stage*, preferibilmente entro 8 settimane dalla diagnosi primitiva.

Nel *melanoma Stage IA (pT1a) (<0,8 mm, no ulcerazione)* si procederà sempre con un riallargamento, che sarà di 1 cm dai margini chirurgici e verrà effettuato presso l'Ambulatorio/DH della UOC di Chirurgia dell'ospedale di Anagni/Alatri*. Seguirà all'intervento un follow-up dermatologico semestrale con esami strumentali (ecografie linfonodali) solo se clinicamente indicati.

A cadenza bimestrale nel GOM melanoma verranno discussi collegialmente i melanomi invasivi e saranno comunque comunicati a fini epidemiologici anche i melanomi in situ e i melanomi stage IA (nota 5)

Nel caso di un *melanoma Stage IB-IIA (T1b-T3a)*, è necessaria una valutazione multidimensionale. Gli esami da eseguire per la stadiazione strumentale, finalizzata a individuare eventuali metastasi occulte, sono

l'ecografia dell'addome e dei linfonodi regionali e ulteriori esami se clinicamente indicati. In caso di sospetto linfonodo metastatico è indicato il prelievo citologico sotto guida ecografica.

In presenza di malattia metastatica devono essere eseguite le indagini molecolari (B-RAF, N-RAS, C-KIT) necessarie per la pianificazione del trattamento terapeutico. Inoltre, il paziente verrà inserito in un percorso oncologico dedicato.

Nel caso in cui le indagini strumentali diano esito negativo, è previsto l'intervento di riallargamento di 2 cm dai margini chirurgici insieme alla biopsia del linfonodo sentinella (nota 6).

La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei casi di melanoma pT2-3 (lesioni di spessore > 1.0 < 4.0 mm); va presa in considerazione nei casi di melanoma pT1b (lesioni di spessore ≥ 0.8 < 1.0 mm, oppure < 0.8 mm con ulcerazione o regressione superiore del 75%) e pT4 (lesioni di spessore > 4 mm) dopo discussione con il paziente sui rischi della procedura ed i possibili benefici.

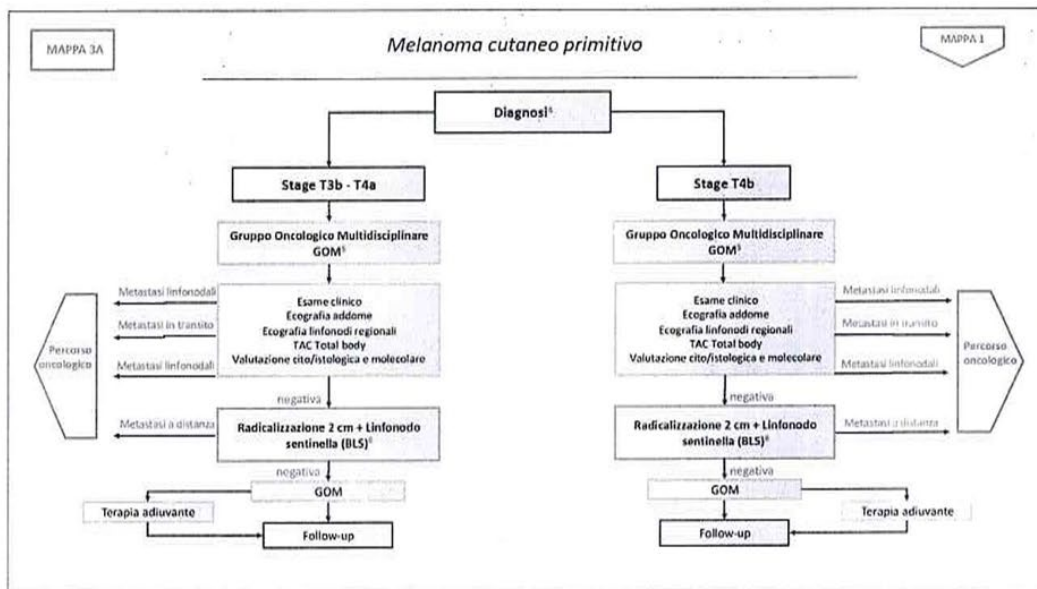
La tecnica prevede una fase pre-operatoria (linfoscintigrafica) e una di ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella. La linfoscintigrafia ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico della regione cutanea sede del melanoma, individuare le stazioni linfoghiandolari a rischio di metastasi, individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i linfonodo/i sentinella.

In caso di linfonodo sentinella positivo, il paziente entrerà in un percorso oncologico dedicato.

In caso di linfonodo sentinella negativo, il paziente effettuerà un controllo clinico a 3-12 mesi a giudizio dello specialista per 5 anni, dopo il quinto anno controlli dermatologici annuali. Gli esami strumentali richiesti per il follow-up saranno una ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico), ed ecografia addominale (ogni 12 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità.

Solo nello stadio IIA in casi selezionati si ricorre alla terapia adiuvante.

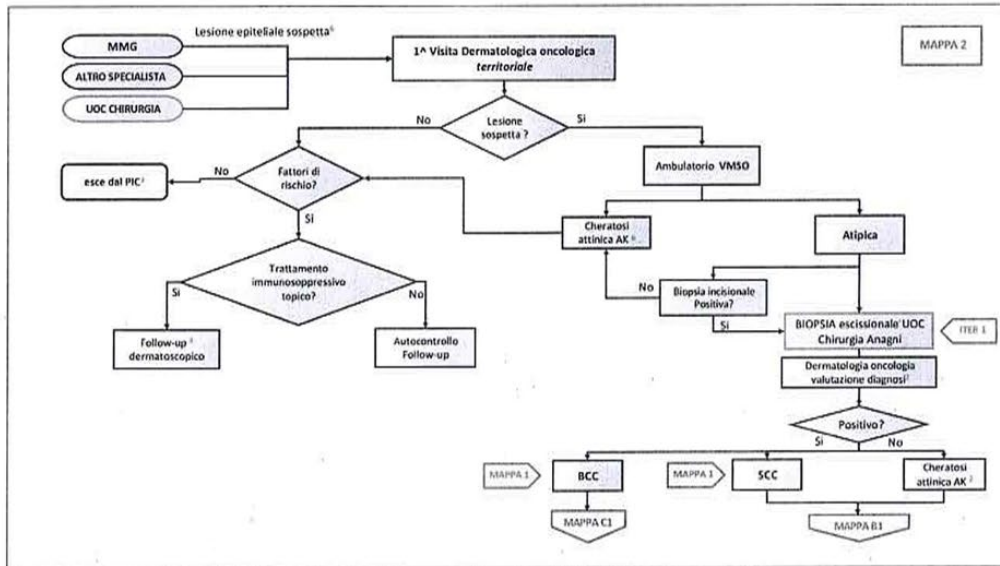
Anche nel melanoma *Stage IIB (pT3b-pT4a)* e *Stage IIC (pT4b)* sarà necessaria una valutazione multidimensionale (MAPPA 3A)



Il paziente effettuerà il controllo clinico con un intervallo di 3-4 mesi per 5 anni, poi con un intervallo di 6 mesi per ulteriori 5 anni. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Gli esami strumentali richiesti saranno: una ecografia delle stazioni linfonodali e dell'addome completo ogni 6 mesi, mentre una TAC total body verrà richiesta annualmente nel melanoma Stage IIB, mentre 2 volte l'anno nello Stage IIC. In presenza di malattia metastatica linfonodale, "in transit" o a distanza, il paziente verrà indirizzato nel percorso oncologico dedicato.

Nel caso in cui le indagini strumentali diano esito negativo, è previsto anche in questo caso, l'intervento di riallargamento di 2 cm dai margini chirurgici insieme alla biopsia del linfonodo sentinella.
In caso di linfonodo sentinella positivo, il paziente entrerà in un percorso oncologico dedicato.
In caso di linfonodo sentinella negativo, la valutazione multidimensionale opererà per il follow-up che comprenderà con visite cliniche e VMSO accompagnate sempre da esami strumentali del caso.

**PERCORSO NMSC
(MAPPA 2)**



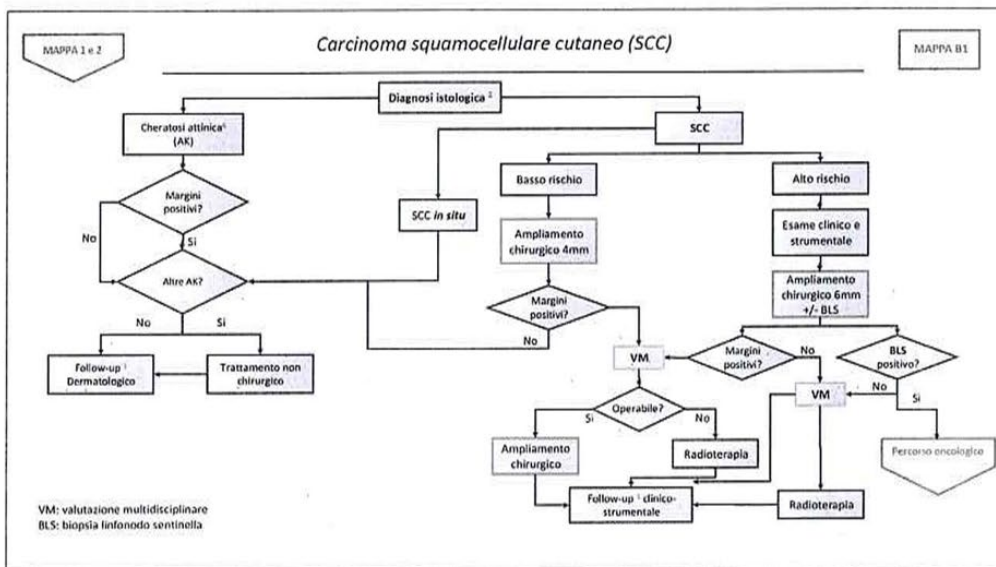
Nel caso specifico di lesioni cutanee di natura epiteliale sospette, i pazienti potranno accedere mediante richiesta di Visita Dermatologica Oncologica, redatta da MMG, altro Specialista o Chirurgo facente parte del percorso. Nella richiesta (dematerializzata o su ricettario regionale) andrà specificato con chiarezza la sede, il quesito diagnostico (Screening per i tumori maligni della pelle, neoplasie cutanee, precancerosi cutanee) ed il criterio di Urgenza. Se, a seguito di visita specialistica dermatologica, la lesione viene giudicata clinicamente non sospetta e non sono presenti fattori di rischio, il paziente esce dal percorso (nota 2). Se invece sono presenti fattori di rischio, il paziente può essere inserito nel follow-up dermatologico-demoscopico (nota 3) se è candidato a trattamento immunosoppressivo topico, altrimenti ad autocontrollo e follow-up clinico di base (nota 4).

Nel caso di lesione confermata come sospetta alla prima visita dermatologica oncologica, il paziente sarà avviato a valutazione ulteriore presso Ambulatorio di VMSO per confermare l'atipicità o meno della lesione. Se non sospetta per SCC, rientrerà nella categoria delle cheratosi attiniche AK (nota 6) e quindi valutata per eventuale trattamento topico. Se suggestiva per SCC verrà programmata, in base alla sede ed estensione, una Biopsia incisionale presso Centro Ulcere Cutanee (e successiva escissione presso UOC Chirurgia se positiva) o direttamente escissionale presso UOC Chirurgia. Dopo intervento il paziente tornerà a nuova valutazione presso la Dermatologia Oncologica con referto istologico per decidere il successivo percorso terapeutico, a seconda che ci si trovi di fronte ad un Ca Basocellulare, Ca Squamocellulare o Cheratosi attinica.

Percorso CARCINOMA QUAMOCELLULARE (SCC)
 (MAPPA B1)

“Il trattamento di prima linea del carcinoma squamocellulare cutaneo è l’escissione chirurgica completa con controllo istopatologico dei margini di resezione. La rimozione chirurgica consente l’esame istologico e la conferma della diagnosi clinica nonché la valutazione dei margini chirurgici, estemporanea o post-operatoria ed ha percentuali molto elevate di efficacia e tassi di guarigione del 95%.

La chirurgia è raramente controindicata, anche in pazienti anziani o in casi di tumori difficili da trattare per le ampie dimensioni e localizzazioni anatomiche con potenziali conseguenze funzionali e cosmetiche se questi pazienti vengono gestiti adeguatamente da personale esperto”. (Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma Squamocellulare cutaneo 2019)



Nel caso dalla diagnosi istologica venga confermata la presenza cheratosi attinica, verrà valutata la presenza di coinvolgimento dei margini e presenza di eventuali altre lesioni analoghe per decidere se seguire il paziente tramite trattamento non chirurgico della lesione e follow-up dermatologico oppure esclusivamente tramite follow-up senza necessità di trattamento.

Nel caso di conferma istologica di SCC saranno tre le evenienze possibili, ovvero SCC in situ, SCC basso rischio o SCC alto rischio. Nello SCC in situ con margini negativi, a seconda della presenza o meno di altri precursori il paziente verrà indirizzato verso un trattamento non chirurgico o verso un follow-up dermatologico rispettivamente. Nel caso dello SCC basso rischio con margini negativi si procederà ad ampliamento chirurgico della lesione con margine di cute sana di 4 mm ed al successivo referto istologico, se margini sono negativi, andrà al follow-up o al trattamento non chirurgico se presenti altri precursori o, se margini positivi, valutazione multidisciplinare (GOM) per possibile ampliamento chirurgico o trattamento radioterapico e follow-up clinico-strumentale. Nel caso invece di SCC alto rischio con margini negativi, si procederà alla valutazione mediante esame clinico strumentale, ampliamento chirurgico a 6 mm +/- linfonodo sentinella. Se margini positivi seguirà una VM per eventuale ampliamento se operabile o radioterapia, se non operabile e follow-up clinico strumentale. Nel caso di margini negativi e linfonodo sentinella negativo la valutazione multidisciplinare opererà direttamente per follow-up ed eventuale radioterapia. Nel caso invece di positività del linfonodo sentinella, in paziente verrà indirizzato nel percorso oncologico.

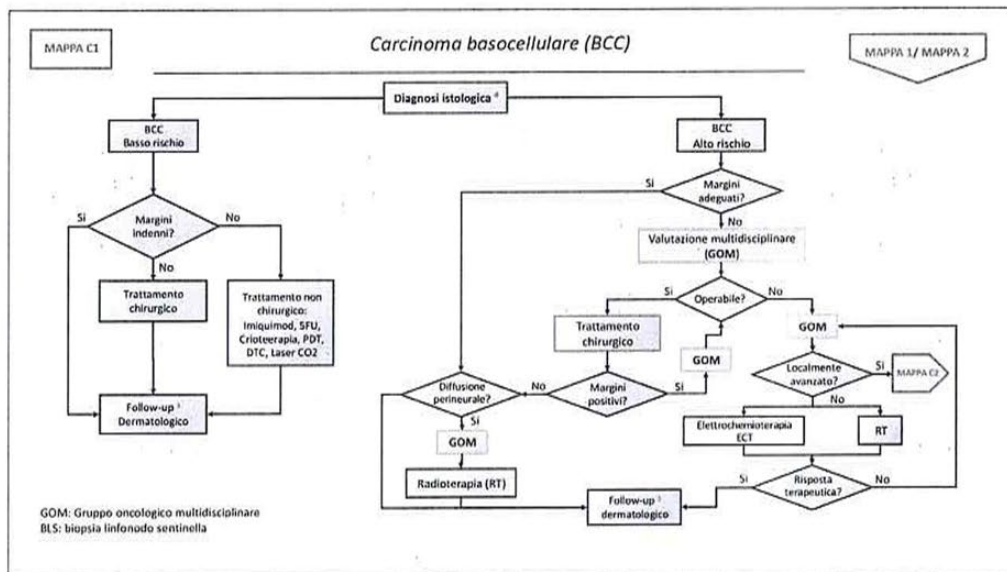
**PERCORSO CARCINOMA BASOCELLULARE (BCC)
(MAPPA C1)**

Nel caso specifico di lesioni cutanee di natura epiteliale sospette per Carcinoma Basocellulare (BCC), l'indicazione alla visita dermatologica è data da: presenza di una lesione, piccola, rosea, piana, con bordi variamente definiti (a volte netti, altre sfumati), desquamante; evoluzione di una lesione papulare, che da poco visibile, cresce lentamente evolvendo in nodulo o placca, a volte con ulcerazione.

In analogia al percorso relativo al SCC, i pazienti potranno accedere mediante richiesta di Visita Dermatologica Oncologica, redatta da MMG, altro Specialista o Chirurgo facente parte del percorso. Nella richiesta (dematerializzata o su ricettario regionale) andrà specificato con chiarezza la sede, il quesito diagnostico (Screening per i tumori maligni della pelle, neoplasie cutanee, precancerosi cutanee) ed il criterio di Urgenza.

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

Dopo intervento il paziente tornerà a nuova valutazione presso la Dermatologia Oncologica con referto istologico per decidere il successivo percorso terapeutico (Mappa C1).



SCelta DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO

Alla diagnosi istologica di BCC (nota 4), la scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, risultato estetico) e del tumore (localizzazione, dimensioni, caratteristiche anatomopatologiche) che ne definiscono l'aggressività:

- BCC ad alto rischio (micronodulare, infiltrativo, morfeiforme, basosquamoso);
- BCC a basso rischio. L'obiettivo è l'eradicazione della neoplasia ottenendo la più bassa percentuale di recidiva tramite la metodologia terapeutica più accettabile per il paziente e conveniente in termini di costo-efficacia.

L'asportazione chirurgica è il gold standard.

La terapia elettiva del carcinoma basocellulare è costituita dall'escissione chirurgica radicale con un margine di 2-3 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo.

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

TERAPIE ALTERNATIVE ALLA CHIRURGIA

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

- **Terapia Topica:** utilizzata nei casi in cui l'approccio chirurgico non sia possibile o per preferenza del paziente. Si consiglia l'esecuzione di biopsie incisionali o punch pre- trattamento.

Trattamenti possibili:

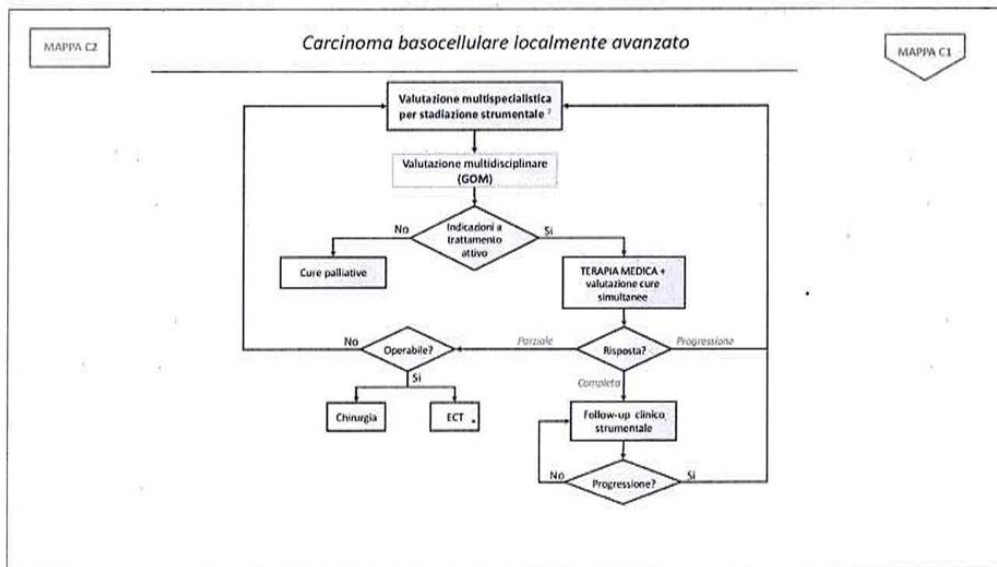
5-FLUOROURACILE (5FU) topico: al 5% è utilizzato per la cura dei carcinomi basocellulari a basso rischio, soprattutto quelli superficiali e consente un buon risultato estetico. Evitare esposizione UV durante il trattamento.

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

Elettrochemioterapia (ECT): metodica che favorisce la penetrazione di farmaci antitumorali nelle cellule neoplastiche dopo l'applicazione di impulsi elettrici, utilizzabile per neoplasie primitive cutanee non resecabili o di metastasi cutanee e sottocutanee.

Radioterapia (RT): La radioterapia può rappresentare una alternativa alla chirurgia nelle sedi molto critiche dove l'intervento ricostruttivo dopo exeresi sarebbe necessario ma molto complesso, oppure per lesioni superficiali ma molto estese, la cui asportazione comporterebbe un risultato cosmetico insoddisfacente; la radioterapia è inoltre di scelta nel paziente anziano, in cui si può considerare irrilevante l'atrofia cutanea tardiva post-attinica, o nelle lesioni avanzate in cui la chirurgia sarebbe seguita da un danno funzionale importante (ectropion, paralisi faciale, ecc.).

A queste situazioni vanno aggiunti i pazienti che rifiutano la chirurgia, che sono in terapia anticoagulante, o quelli con tendenza alla formazione di cheloidi.



VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

La valutazione multidisciplinare è dedicata essenzialmente ai pazienti in stadio II con caratteri di alto rischio e/o margini positivi dopo escissione ampia, in stadio III, a quelli con tumore localmente avanzato inoperabile o in IV stadio.

Nel carcinoma basocellulare, il trattamento "medico" si applica ai pazienti con BCC nella forma localmente avanzata, definita come "lesione non suscettibile di chirurgia o radioterapia". Tale condizione va esaminata



e definita dal gruppo multidisciplinare (GOM) che procederà alla preliminare stadiazione strumentale (nota 7) per il prosieguo della terapia. (Mappa C2)

SEDE DEL SERVIZIO di VMSSO/ONCOLOGIA DERMATOLOGICA

La segreteria del PIC si trova al piano terra Ex Ospedale, Viale Mazzini Distretto B presso Centro Ulcere Cutanee/Ambulatorio di Videomicroscopia digitale

È raggiungibile

- per telefono al numero 0775/2072554

- direttamente presso ambulatorio di Videodermatoscopia digitale

La segreteria è aperta dal lunedì al venerdì dalle 8.30 alle 13.30.

FASE DIAGNOSTICA

La diagnosi di melanoma e del NMSC viene gestita da specialisti con adeguato training presso servizio ambulatoriale e di Microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione. Si basa su un accurato esame clinico-anamnestico e strumentale (dermoscopia in epiluminescenza) per la valutazione delle lesioni pigmentate e non del paziente. La videomicroscopia o Microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione (VMSSO) consiste in una sonda ottica che consente la visualizzazione ad alto ingrandimento delle lesioni e la registrazione in apposito software al fine di consentire il monitoraggio digitale delle lesioni ed individuare modificazioni clinicamente non percepibili indicative di melanoma in fase iniziale. Tali tecniche diagnostiche hanno reso possibile un aumento delle diagnosi precoci di melanoma, confermate dall'analisi epidemiologica del trend dello spessore di melanoma alla diagnosi.

MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il paziente allo specialista dermatologo; l'invio può avvenire anche da un altro specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'invio avviene attraverso prenotazione CUP con impegnativa del SSN dematerializzata o su ricettario regionale per visita dermatologica con quesito diagnostico.

LESIONE SOSPETTA

Una lesione clinicamente sospetta di melanoma risponde ai criteri dell'ABCDE (A=asimmetria, B=bordi irregolari, C=colore disomogeneo, D=dimensioni >6mm, E=evoluzione) oppure dell'EGF (Elevated Growing Firming). Relativamente ai NMSC, una lesione sospetta si presenta come una lesione eritemato-crostosa che cresce in paziente per lo più anziano su cute fotodanneggiata.

AMBULATORIO DERMATOLOGIA

L'ambulatorio di Dermatologia Oncologica è ubicato al piano Terra, presso Poliambulatori Distretto B (Stanza 12) Viale Mazzini ed è aperto ogni mercoledì dalle 08:00 alle 14:00. La diagnosi di tumore cutaneo viene gestita da specialisti con adeguato training presso servizio ambulatoriale e di VMSSO. Si basa su un accurato esame clinico-anamnestico e strumentale (dermoscopia in epiluminescenza) per la valutazione delle lesioni pigmentate e non del paziente.



AMBULATORIO VMSO

L'ambulatorio di VMSO è ubicato al piano Terra presso i locali del Centro Ulcere Cutanee e Dermoscopia (tel. segreteria 0775/2072554).

L'ambulatorio di VMSO è gestito da specialisti con adeguato training di diagnostica strumentale di lesioni cutanee tumorali e non tumorali. La videomicroscopia o dermatoscopia digitale con videoregistrazione è una tecnica di imaging cutaneo di II livello che si avvale di una sonda ottica per visualizzare ad alto ingrandimento le lesioni cutanee e di un software dedicato per registrazione le immagini digitali così da permettere il monitoraggio delle stesse ed individuare modificazioni clinicamente non percepibili indicative di tumore cutaneo in fase iniziale. Le metodiche strumentali hanno permesso un importante miglioramento nell'accuratezza diagnostica dei tumori cutanei, permettendo un incremento considerevole di sensibilità e specificità rispetto al solo esame clinico se utilizzate da dermatologi esperti.

L'ambulatorio di VMSO svolge la sua attività non solo su paziente inviati per una lesione cutanea sospetta, ma anche per il monitoraggio periodico di pazienti con fattori di rischio per tumori cutanei (numero di nevi >50, oltre 4 nevi clinicamente atipici, eventualmente associati a familiarità per melanoma, oppure fototipo chiaro, numerose lentigo solari, età >60 anni). Si può accedere al servizio VMSO per il monitoraggio delle lesioni pigmentate tramite richiesta dello specialista dermatologo e impegnativa di "Microscopia in epiluminescenza digitale con videoregistrazione" su ricetta dematerializzata o ricettario regionale, previo appuntamento CUP.

Il paziente con precedente diagnosi di melanoma saranno prenotati direttamente dal Centro tramite Agenda da Reparto in occasione delle Visite di controllo. In tale occasione, verrà eseguita visita clinica e strumentale delle lesioni cutanee, valutata la necessità di ulteriori indagini e l'eventuale necessità di valutazione multidisciplinare da parte di una equipe medica dedicata comprendente caso per caso gli specialisti ritenuti utili al processo di inquadramento diagnostico terapeutico.

BIOPSIA

La biopsia del melanoma deve essere escissionale con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo. In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch.

COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

La comunicazione sulla positività del referto istopatologico è effettuata dallo specialista che ha operato il paziente (dermatologo, chirurgo). Il medico referente del percorso si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione e di attivare il percorso secondo il PIC.

AMPLIAMENTO/RADICALIZZAZIONE

L'intervento di radicalizzazione consiste nell'asportazione di cute e sottocute raggiungendo in profondità il piano fasciale senza comprenderlo nel pezzo operatorio se non infiltrato, con un margine di cute indenne rispetto ai limiti visibili della neoplasia diverso a seconda dello spessore del tumore primitivo. I margini attualmente consigliati sono 0,5 cm per melanoma in situ, 1 cm per melanoma fino a 2mm e 2 cm per melanomi superiori a 2 mm, 0,4 cm per SCC basso rischio, 0,6 cm per SCC alto rischio, 0,3-0,4 cm per BCC. Sedi anatomiche particolari (es. volto, orecchio, dita, etc.) possono richiedere approcci differenti rispetto alle precedenti indicazioni che potrebbero essere invalidanti dal punto di vista funzionale e/o estetico.

BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La biopsia del linfonodo sentinella secondo la tecnica di Morton si esegue contemporaneamente all'intervento di radicalizzazione (per melanomi di spessore superiore o uguale a 0.8 mm e per melanomi di spessore inferiore a 0.8 mm quando presentano ulcerazione) ed è una procedura specializzata atta a



determinare se cellule neoplastiche, del melanoma, hanno già raggiunto i linfonodi loco-regionali. Tale procedura consente una più accurata stadiazione.

Prevede l'esecuzione di una linfoscintigrafia pre-operatoria associata all'iniezione di un colorante vitale pre-operatorio. Il reperimento del linfonodo sentinella è consentito dall'uso intra-operatorio di una sonda per radioisotopi e dalla visualizzazione del colorante vitale.

STADIAZIONE

Lo scopo della stadiazione nel soggetto affetto da melanoma è quello di impostare il più corretto protocollo di terapia e follow-up sulla base del rischio relativo di ricorrenza o metastasi della malattia.

Secondo le ultime linee guida sulla stadiazione dei pazienti con melanoma (AJCC 8th edition, vedi allegato), lo spessore istologico del melanoma primitivo (indice di Breslow) resta il parametro prognostico più affidabile e, quindi, costituisce il punto cardine per la stadiazione di malattia. Lo scopo degli esami di stadiazione è quello di individuare l'eventuale presenza di malattia a livello regionale o viscerale e devono essere modulati a seconda del rischio che il paziente presenti metastasi, già al momento della diagnosi del melanoma primitivo. Tale rischio cresce in funzione dello spessore istologico.

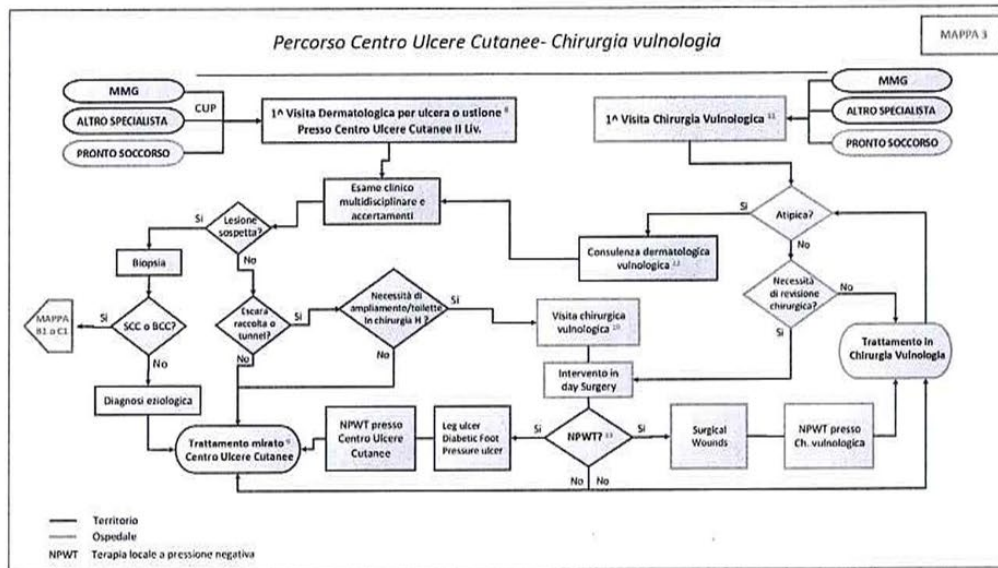
FOLLOW UP

Lo scopo del follow-up nel soggetto affetto da melanoma è quello di riconoscere in tempi utili l'eventuale ricorrenza di malattia e/o l'insorgenza di altre lesioni primitive (melanoma primitivo multiplo).

I vari protocolli di follow-up si differenziano sulla base delle caratteristiche clinico-patologiche della lesione primitiva e sullo stadio di malattia, ma anche in relazione alla eventuale comparsa di sintomatologia.

Nel paziente con pregresso melanoma il follow-up deve sicuramente prevedere, oltre agli esami strumentali, l'educazione all'autoesame, l'esame clinico e dermoscopico completo di tutte le lesioni pigmentate e non, al fine di riconoscere precocemente eventuali altri melanomi primitivi.

PERCORSO CENTRO ULCERE CUTANEE - CHIRURGIA VULNOLOGICA



ACCESSO

I pazienti possono accedere in tale percorso tramite richiesta del Medico di Medicina Generale, di altro Specialista o del Pronto Soccorso, di 1^a Visita Dermatologica per ulcera o ustione presso Centro Ulcere (nota 8) o per 1^a Visita Chirurgia Vulnologia (nota 11).

Il paziente valutato in prima battuta presso il Centro Ulcere Cutanee (ulcere vascolari arti inferiori, ulcere del Piede Diabetico, ulcere da pressione, ulcere vasculitiche, ulcere in corso di malattie sistemiche, etc.) verrà sottoposto ad esame clinico multidisciplinare ed accertamenti per inquadramento diagnostico e avvio dei protocolli di trattamento. Se in questa occasione la lesione viene giudicata sospetta verrà eseguita una biopsia per escludere la presenza di un BCC o SCC. In caso di biopsia positiva il paziente viene inviato, tramite agenda da reparto interna, in chirurgia per escissione (vedi MAPPA B1 e C1), mentre, se la biopsia è negativa verrà fatta una diagnosi eziologica ed il paziente sarà preso in carico dal centro Ulcere Cutanee per il trattamento mirato (nota 9).

Se invece, dopo esame multidisciplinare, la lesione viene giudicata non sospetta per BCC o SCC ma ha bisogno di procedure di drenaggio di raccolte, messa a piatto di tunnel o escarectomie, il paziente viene inviato in Chirurgia Vulnologia (nota 10) tramite agenda da reparto interna. Se la lesione non presenta tale necessità, entrerà direttamente nel protocollo di trattamento mirato presso Centro Ulcere Cutanee (nota 9). I pazienti inviati a visita chirurgica e sottoposti ad intervento in day surgery, possono necessitare o meno di successivo trattamento con terapia locale a pressione negativa (NPWT). In caso negativo, i pazienti verranno direttamente reindirizzati presso il Centro Ulcere cutanee per il trattamenti appropriati.

Se dovessero necessitare di NPWT per trattamento di: Leg Ulcer, Pressure Ulcers o Diabetic Foot Ulcers, la stessa verrà gestita presso il Centro Ulcere Cutanee. Nel caso invece di surgical Wound, il trattamento NPWT sarà gestito presso la Chirurgia Vulnologia.

In analogia, il paziente può essere inviato primariamente all'osservazione del Chirurgo Vulnologo dal Medico di Medicina Generale, da un Medico Specialista o da un Medico del Pronto soccorso con impegnativa del SSN sulla base del riscontro di una ferita di tipo acuto, primariamente di interesse chirurgico (ferita post-traumatica o post-chirurgica) o comunque, una ferita che necessiti di una revisione chirurgica (nota 11).

Il Chirurgo Vulnologo effettua la propria visita specialistica presso i locali dell'ambulatorio di Chirurgia generale e Vulnologica. In caso di una ferita di interesse specialistico, può prendere in carico il paziente e proseguire il trattamento autonomamente seguendolo presso il proprio ambulatorio. Se la ferita necessita di una revisione chirurgica, potrà effettuarla in ambiente protetto. In seguito, proseguirà il trattamento presso l'ambulatorio chirurgico dedicato. Qualora la ferita mostri tratti di atipicità e/o scarsa rispondenza al trattamento, il chirurgo vulnologo potrà chiedere la consulenza dermatologico-vulnologica (nota 12) presso il Centro Ulcere Cutanee, utilizzando slots preordinati nell'agenda interna da reparto per l'ottimizzazione dei tempi del percorso clinico-terapeutico del paziente.

Se invece non atipica e non necessitante di revisione chirurgica, il paziente verrà inserito nel protocollo di trattamento presso Chirurgia Vulnologica. Nel caso in cui, invece, necessitasse di revisione chirurgica verrà gestito per intervento tramite Day Surgery ed eventualmente di NPWT (nota 13) se necessaria, procedendo secondo quanto definito dalle linee guida aziendali per il corretto impiego ed utilizzo della NPWT fino al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

Agenzia Nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s.). Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo. 2012. HYPERLINK "http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_downloadMiaPelle_3_allegati_itemAllegati_0_allegato.pdf"
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_downloadMiaPelle_3_allegati_itemAllegati_0_allegato.pdf
 European Dermatology Forum (EDF) Update of the Guideline on the Diagnosis and Treatment of Melanoma. 2012. HYPERLINK "http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guideline_malignant_melanoma-Update2012.pdf"
http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Guideline_malignant_melanoma-Update2012.pdf
 National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. 2008. HYPERLINK "https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf"
https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp111.pdf

Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol.* 2014 Jan;170(1):20-30.
 Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, et al; European Dermatology Forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline—Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012 Oct;48(15):2375-90.
 Johnson TM. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Dec;69(6):1049-50.
 Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al; German Dermatological Society; DermatologicCooperative Oncology Group. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Aug;11 Suppl 6:1-116, 1-126.

EPIDEMIOLOGIA

De Vries E, Bray FI, Eggermont AM et al. Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 387-95.
 Ferlay J, Black RJ, Pisani P, et al. EUCAN 90: cancer in the European Union. Electronic Data base with Graphic Display. IARC CancerBase No.1. Intern Agency for Research on Cancer, Lyon, 1996.
 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:870-3.
 Pellacani G, Lo Scocco G, Vinceti M, et al. Melanoma epidemic across the millennium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:213-8

FASE DIAGNOSTICA

Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, Blum A, Braun RP, Cabo H, Halpern A, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Marghoob AA, Menzies S, Moscarella E, Pellacani G, Puig S, Rabinovitz H, Saida T, Seidenari S, Soyer HP, Stolz W, Thomas L, Kittler H. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):525-34
 Argenziano G, Giacomel J, Abramavicus A, Pellacani G, Longo C, De Pace B, Albertini G, Cristofolini M, Zalaudek I. Improving triage and management of patients with skin cancer: challenges and considerations for the future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):609-21
 Guitera P, Pellacani G, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2009 Jan;129(1):131-8.
 Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol.* 2012 Oct;132(10):2386-94.
 Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65
 Pellacani G, Guitera P, Longo C, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2007 Dec;127(12):2759-65.
 Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, Longo C, Cesinaro AM, Casari A, Beretti F, Seidenari S, Gill M. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):e109-21
 Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* 2014 May 29. [Epub ahead of print]
 Pupelli G, Longo C, Veneziano L, Cesinaro AM, Ferrara G, Piana S, Moscarella E, Ricci C, Zalaudek I, Seidenari S, Argenziano G, Pellacani G. Small-diameter melanocytic lesions: morphological analysis by means of in vivo confocal microscopy. *Br J Dermatol.* 2013 May;168(5):1027-33.

Salerni G, Terán T, Puig S, Malvey J, Zalaudek I, Argenziano G, Kittler H. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jul;27(7):805-14.

Massi G, LeBoit PE. *Histological diagnosis of nevi and melanoma*, 2nd ed., 2014, Springer. *AJCC Cancer Staging Atlas*, 2nd ed., 2012, Springer. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al.: BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;24(3):312-329.

Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al.: French Dermatology Recommendations Association (aRED). Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25Suppl5:1-51.

ULCERE CUTANEE

Documento di Posizionamento Associazione Italiana Ulcere Cutanee (AIUC) Onlus marzo 2012 – F. Campitiello, L. Lauriello - Percorsi diagnostico-terapeutici Ospedale-Territorio per la gestione delle Ulcere cutanee.

World Union of Wound Healing Societies (2018) Consensus document. Surgical wound dehiscence: improving prevention and outcomes. London: Wounds International. Available at: www.woundsinternational.com

World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) Consensus Document. Closed surgical incision management: understanding the role of NPWT. Wounds International, 2016

KimPJ, Attinger CE, Constantine T, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: International consensus guidelines update. *Int Wound J.* 2020;17:174–186. <https://doi.org/10.1111/iwj.13254>

Documento della Regione Emilia Romagna- Criteri per l'uso appropriato della Terapia a Pressione Negativa nelle ferite acute e croniche- novembre 2013

Nota bene: per lo svolgimento del percorso si intendono applicabili, oltre a tutti i documenti e le indicazioni specifiche del percorso stesso, anche le procedure aziendali pertinenti e relative al corretto svolgimento dei processi aziendali di ricovero, del processo chirurgico, dei servizi, altro.