



Consiglio Regionale della Campania

Il Difensore Civico

Decreto n. 09/2018

Prot. n. 0019376/I del 12.11.2018

IL DIFENSORE CIVICO PRESSO LA REGIONE CAMPANIA

VISTO il Libro Bianco sulla governance europea, COM (2001), 428, in G.U.C.E. C 287 del 12 ottobre 2001;

VISTO il “Libro verde sulla coesione territoriale. Fare della diversità territoriale un punto di forza” (2008) che già favoriva, su scala macroregionale, la collaborazione pubblico-privato al fine di promuovere le strategie di innovazioni;

VISTO il parere del Commissario UE per la politica regionale Pawel Samecki (2009), ove è stato evidenziato che non esiste un modello standard di Macroregione;

VISTO lo “Stato dei territori e prospettive dell’U.E.” (2011) e la centralità delle politiche macroregionali per l’ottimizzazione delle risorse in più ampie aree geografiche accomunate da un’identità comune;

VISTO il Regolamento UE n.1303/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 17 dicembre 2013;

VISTA la Relazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni sul valore aggiunto delle strategie macroregionali (2013) 468 final;

VISTA la Relazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni, COM (2016) 805 final e in particolare quanto riguarda le strategie macroregionali che “sono ormai diventate parti integranti nel quadro della politica di coesione”;

RILEVATO che

- la Macroregione si caratterizza quale processo in fieri, improntato a criteri di apertura, di standard rispettati e di compartecipazione trasparente;
- i Responsabili debbono, nel rispetto di preciso codice deontologico, svolgere continuativamente e rigorosamente le loro funzioni, con possibilità di altri più meritevoli di accedere alle medesime funzioni;
- l’Assemblea della Macroregione Mediterranea con propria mozione del 9 novembre 2018 ha richiesto al Difensore Civico presso la Regione Campania di procedere come sede pubblica ospitante, amministrazione procedente e formalizzatrice della Macroregione Mediterranea dotandola di segreteria organizzativa;



Consiglio Regionale della Campania

Il Difensore Civico

- diversamente dalle forme di cooperazione interregionali che sono tutte improntate alla compartecipazione di enti pubblici (es.: EUREGIO, comprendente l'area di Enschede nei Paesi Bassi, Münster in Germania; l'ARGEALP con fondatori Lander austriaci, Contee croate, Slovenia e Contee ungheresi di Vas... ; il Programma INTERREG; le Euroregioni, su accordi di enti transfrontalieri; i GELT con processi costitutivi rigidamente modellati e iscrizioni in apposito registro), la strategia macroregionale è fondata su un livello, appunto macroregionale, in una visione bottom-up che permette ai territori di interagire direttamente e risolvere problematiche comuni;

CONSTATATO che

- l'Ente Regione è effettivamente quello più prossimo alla Macroregione e non è dubitabile che le Regioni hanno "soggettività comunitaria" "nel momento in cui siano coinvolte nel processo esecutivo di iniziative configurate in norme comunitarie" (Corte Cost. 22 luglio 2004, n.258);
- indubbiamente il Difensore Civico è il pubblico potere idoneo per il totale passaggio dal modello gerarchico all'effettivo modello sussidiario in cui sono le formazioni della società civile a svolgere ruolo rilevante anche nell'assetto istituzionale;
- la Macroregione è nella sua essenza una struttura aperta, non top down ma placebased, un'organizzazione interna dinamica (in tal senso unanimemente la dottrina in materia) e quindi da non consegnare a precostituiti apparati ma da tenere permanentemente disponibile alla partecipazione attiva di stakeholders, facendo esprimere le formazioni sociali;
- la fase dell'impulso proveniente dal territorio, con l'individuazione di problematiche comuni e l'impegno di operare per risolverlo, si è già manifestata in convegni, incontri e discussioni politiche, diffusi dai massmedia e aperti ad aggregazioni della società civile e a istituzioni;
- nessun ente ha diritto di veto, nessun ente può con la non partecipazione bloccare il processo incrementale, nessun ente può opporsi alla cooperazione macroregionale;
- spetta al Consiglio Europeo, previa sua raccomandazione alla Commissione e previa consultazione aperta della stessa Commissione verso tutti gli stakeholders, l'adozione di strategia condivisa e del piano di azione (Action plan);



Consiglio Regionale della Campania

Il Difensore Civico

- in definitiva la stessa Macroregione, nel suo processo incrementale, si dota di “very soft political institutions” con una sua permanente “experimentalist governance”;
- è la società civile a favorire la partecipazione capillare, permettendo all’Unione Europea di bilanciare il suo carattere verticistico e il deficit di democrazia;
- occorre consolidare amministrativamente il processo incrementale in atto, lasciandolo alla sua evoluzione, sulla base degli impegni rispettati e comunicati;

CONSTATATO altresì che

- per la Macroregione Mediterranea sussistono notevoli ritardi e i Promotori, pur nella loro piena disponibilità, hanno constatato che non vi sono stati adeguati atti delle amministrazioni interpellate;
- ora occorre che la Macroregione Mediterranea non perda in Europa la quinta posizione in ordine cronologico di costituzione, pena uno sbilanciamento irreparabile, proprio ad opera di politiche coesive (ma non utilizzate dalla Macroregione Mediterranea);
- infatti la Macroregione Baltica (EUSBSR) ha avuto approvata dal Consiglio Europeo la strategia nell’ottobre 2009 (Stati UE Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Lettonia, Lituania, Polonia, Svezia; Stati non UE nessuno); la Macroregione del Danubio (EUSDR) ha avuto approvata dal Consiglio Europeo la strategia nell’anno 2011 (Stati UE Austria, Bulgaria, Germania, Repubblica Ceca, Repubblica Slovacca, Slovenia, Romania, Ungheria; Stati non UE Bosnia-Erzegovina, Croazia, Moldavia, Montenegro, Serbia, Ucraina); la Macroregione Adriatica e Ionica (EUSAIR) ha avuto approvata dal Consiglio Europeo la strategia nell’ottobre 2014 (Stati UE Croazia, Grecia, Italia, Slovenia; Stati non UE Albania, Bosnia-Erzegovina, Montenegro, Serbia); la Macroregione Alpina (EUSALP) ha avuto approvata dal Consiglio Europeo la strategia nell’anno 2016 (Stati UE Austria, Francia, Germania, Italia, Slovenia; Stati non UE Liechtenstein, Svizzera);
- va augurato ogni successo ad altre Macroregioni (Nord Atlantico, Mare del Nord, Mar Nero) ma al tempo stesso va accelerato il processo per la strategia della Macroregione Mediterranea, anche in relazione alle tendenze in atto nel formulare l’assetto organizzativo europeo (ad esempio nel 2013 il Presidente del Consiglio dell’Unione Europea ha evidenziato e sostenuto l’“Europa delle Macroregioni” in sostituzione dell’Europa degli Stati e delle Regioni);



Consiglio Regionale della Campania

Il Difensore Civico

- non appare convincente e fruttuoso il sistema della designazione degli Enti Regioni partecipanti, anche perché la stessa Commissione Europea nella sua relazione del 2016 evidenzia a proposito della EUSAIR, “i ritardi nella designazione dei membri” e la “scarsa partecipazione” che ha provocato il “blocco dell’intero processo”;
- l’unico sistema coerente e che porti ad accelerare il processo in atto è fare leva sull’assetto innovativo della strategia macroregionale rispetto a quelle interregionali e, pertanto, fare leva sulla società civile, sulle energie impegnate e sulle reti di collegamento;
- sul senso della piena valorizzazione del ruolo delle organizzazioni non governative (ONG) nelle politiche di coesione sono il Parere del Comitato Economico e Sociale Europeo (2015/C 012/10) e le Conclusioni del Consiglio dell’Unione Europea sull’implementazione delle Strategie Macroregionali nella UE (25 aprile 2017);
- non v’è dubbio che l’idea di Stato è stata erosa dal punto di vista economico dall’affermarsi del protagonismo delle multinazionali (spesso più potenti dei più potenti Stati) e che solo forme organizzative davvero partecipate dei cittadini possono equilibrare il modello democratico;

DECRETA

1. Sono riconosciuti i Gruppi di Azione (Action Groups) della Macroregione Mediterranea finalizzati alla strategia macroregionale, ciascuno con Responsabili e Coordinatore, nella composizione via via aggiornata della segreteria organizzativa sulla base degli incarichi espletati e dei riscontri in merito.
2. È riconosciuto il Comitato dei Coordinatori della Macroregione Mediterranea.
3. Con l’avvenuto varo dei Gruppi di Azione e del Comitato dei Coordinatori, la Macroregione Mediterranea, garantendo la Governance aperta, procede per far adottare al Consiglio Europeo la strategia nel rispetto delle procedure e di ogni contributo.
4. È riconosciuta l’Assemblea della Macroregione Mediterranea. Ne fanno parte i Responsabili degli Action Groups.

Napoli, 12 novembre 2018

Avv. Giuseppe Fortunato



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DECRETO N. 89 DEL 05.11.2018

OGGETTO: Rete oncologica regionale: ulteriori adempimenti. Approvazione Piano Indicatori, numero 8 PDTA, Documento radioterapia standard per i nuovi PDTA, Documento Refertazione patologica standard, Manuale per le procedure delle UMACA, Documento tecnico sulla informatizzazione delle UMACA.

(Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10.07.2017 acta i. "Completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete ospedaliera in coerenza con il fabbisogno assistenziale, in attuazione del regolamento adottato con decreto del Ministero della Salute del 2 aprile 2015 n.70 ed in coerenza con le indicazioni dei Tavoli tecnici di monitoraggio").

VISTA la legge 30 dicembre 2004 , n. 311 recante " Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005) e, in particolare, l'art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l'obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio sanitario regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle regioni l'obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l'anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell'equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 - "Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004";

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 con il quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente pro tempore della Regione Campania quale Commissario ad Acta per l'attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell'art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri dell'11 dicembre 2015, con la quale sono stati nominati quale Commissario ad Acta il dott. Joseph Polimeni e quale Sub Commissario ad acta il Dott. Claudio D'Amario;



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 con la quale, all'esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall'incarico commissariale, il Presidente della Giunta Regionale è stato nominato Commissario ad Acta per l'attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR Campano, secondo i programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.;

VISTA la richiamata deliberazione del 10 luglio 2017 che:

a) assegna al Commissario ad acta l'incarico prioritario di attuare i Programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigenti;

b) individua, nell'ambito del più generale mandato sopra specificato, alcune azioni ed interventi come acta ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto i), il *“completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete ospedaliera in coerenza con il fabbisogno assistenziale, in attuazione del regolamento dettato con decreto del Ministero della salute del 2 aprile 2015 n. 70 ed in coerenza con le indicazioni di Tavoli tecnici di monitoraggio”*;

RICHIAMATA la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, *“ nell'esercizio dei propri poteri, il Commissario ad acta agisce quale “organo decentrato dello Stato ai sensi dell'art. 120 della Costituzione, che di lui si avvale nell'espletamento di funzioni d'emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali”, emanando provvedimenti qualificabili come “ordinanze emergenziali statali in deroga”, ossia “misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d'organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro”*;

VISTI

a) il decreto del Commissario ad Acta 15 maggio 2106, n. 33 avente per oggetto “Piano di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015”;

b) il decreto del Commissario ad Acta 1 febbraio 2018 n. 8 avente per oggetto “Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 – Aggiornamento”;

CONSIDERATO che

a) con il Decreto Commissariale n. 98 del 20/9/2016 è stata istituita la Rete Oncologica Campana (ROC) e ne è stata definita l'articolazione attraverso i centri deputati alla prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei tumori maligni;

b) con nota prot. n. 731 del 10/2/2017 il Commissario ad Acta ed il sub-Commissario ad Acta per il Piano di Rientro dal Disavanzo hanno affidato all'Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Pascale di Napoli il Coordinamento centrale altamente specialistico di tutti i Centri complementari coinvolti nella ROC di cui al DCA 98/2016;



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

c) con Decreto Dirigenziale n.73 del 17/07/2017 della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario è stata istituita "La Cabina di Regia Regionale della ROC";

d) con DCA n. 19 del 5/3/2018 sono stati approvati n. 13 PDTA, i criteri di refertazione standard anatomo-patologica, il consenso regionale sul trattamento antiemetico profilattico e il Trattamento radioterapico standard nei tumori solidi;

RILEVATO

a) che alla stessa Cabina di Regia è stato assegnato, tra l'altro, il compito della individuazione, condivisione e revisione periodica dei PDTA oncologici regionali;

b) che in data 01/10/2018 si è riunito il coordinamento della ROC, in presenza della Cabina di regia regionale, per la *Consensus Conference* ai fini dell'approvazione dei prodotti documentali di seguito elencati: Piano Indicatori (colon, mammella, prostata, vescica, rene, cervice), PDTA endometrio, SNC, sarcomi, epatok, PDTA testa collo e NET, PDTA nutrizione artificiale in oncologia, PDTA Tumori eredo familiari, Documento radioterapia standard per i nuovi PDTA, Documento Refertazione patologica standard, Manuale per le procedure delle UMACA, Documento tecnico sulla informatizzazione delle UMACA;

c) che nella stessa riunione sono stati condivisi i su elencati Documenti;

d) che con nota prot. n. 4/Coor.Roc. del 1/10/2018 il DG dell'IRCCS Pascale e il responsabile Scientifico della Struttura di Coordinamento della ROC INT Pascale hanno trasmesso alla Cabina di regia regionale, per il tramite della DG Tutela della Salute, i seguenti Documenti per gli atti consequenziali:

1. Piano Indicatori (colon, mammella, prostata, vescica, rene, cervice);
2. PDTA endometrio, SNC, sarcomi, epatok;
3. PDTA testa collo e NET;
4. PDTA nutrizione artificiale in oncologia;
5. PDTA Tumori eredo familiari;
6. Documento radioterapia standard per i nuovi PDTA;
7. Documento Refertazione patologica standard;
8. Manuale per le procedure delle UMACA;
9. Documento tecnico sulla informatizzazione delle UMACA;

RITENUTO necessario

a) approvare i citati documenti, allegati al presente decreto, prevedendone la revisione annuale, in base alla *Evidence Based Medicine*;



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

b) disporre il completamento della definizione dei Gruppi Oncologici Multispecialistici (GOM), integrati dai PDTA adottati nel presente decreto, inderogabilmente entro 30 giorni dall'entrata in vigore del presente atto, a cura dei Direttori Generali, in conformità a quanto previsto nel DCA 98/2016;

c) stabilire che i percorsi di presa in carico dovranno esplicitarsi attraverso la piattaforma informatica, sulla base della stipula di protocollo di Intesa tra Aziende e IRCCS Pascale, utilizzando, ove necessario, i fondi vincolati di cui al DCA 134/2016 – Linea 5;

d) stabilire l'obbligo per le Aziende Sanitarie di procedere all'informatizzazione Unica Regionale delle UMACA entro 6 mesi dall'entrata in vigore del presente atto, a mezzo Direttori Generali;

Alla stregua dell'istruttoria tecnico amministrativa effettuata dalla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR

DECRETA

per tutto quanto esposto in premessa che qui si intende integralmente riportato:

1. di **APPROVARE** i seguenti documenti che, allegati al presente provvedimento, ne costituiscono parte integrante e sostanziale:
 - 1.1 Piano Indicatori (colon, mammella, prostata, vescica, rene, cervice);
 - 1.2 PDTA endometrio, SNC, sarcomi, epatok;
 - 1.3 PDTA testa collo e NET;
 4. PDTA nutrizione artificiale in oncologia;
 5. PDTA Tumori eredo familiari;
 6. Documento radioterapia standard per i nuovi PDTA;
 7. Documento Refertazione patologica standard;
 8. Manuale per le procedure delle UMACA;
 9. Documento tecnico sulla informatizzazione delle UMACA;

2. di **STABILIRE** che gli stessi dovranno essere rivalutati ad un anno dall'adozione del presente DCA, anche sulla base degli indicatori adottati col presente provvedimento, a cura del Gruppo Tecnico di lavoro ROC, nominato con il DD n.136/2018;

3. di **STABILIRE** che i percorsi di presa in carico dovranno essere declinati entro 90 giorni dall'entrata in vigore del presente atto, esclusivamente attraverso la piattaforma informatica, mediante la stipula di protocollo di Intesa tra Aziende e l' IRCCS Pascale, utilizzando, ove necessario, i fondi vincolati di cui al



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DCA 134/2016 – Linea 5, rinviando a successivi provvedimenti la quantificazione dei costi di adesione delle Aziende alla piattaforma e la definizione delle modalità amministrative per la compartecipazione;

4. di **DISPORRE** che i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie:

- dovranno completare, per quanto di competenza, la definizione dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) inderogabilmente entro 30 giorni dall'entrata in vigore del presente atto, come previsto dal DCA 98/2016, integrato dai PDTA adottati nel presente decreto;
- dovranno procedere all'informatizzazione Unica Regionale delle UMACA entro 6 mesi dall'entrata in vigore del presente atto;

5. di **NOTIFICARE** il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie, individuate come sedi dei CORP/CORPUS, nonché all'IRCCS Pascale;

6. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento, attraverso la procedura SIVEAS, al Tavolo di Verifica per la valutazione di competenza, con riserva di adeguarlo alle eventuali prescrizioni formulate dai Ministeri Vigilanti;

7. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento al Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale, all'Assessore regionale al Bilancio e al Finanziamento del Servizio Sanitario Regionale in raccordo con il Commissario ad acta per il Piano di Rientro dal disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S.S.R., alle Aziende Sanitarie della Regione Campania e al BURC per tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale

per la Tutela della Salute

Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA



Indicatori per il monitoraggio della Rete Oncologica Campana

Indice

Introduzione	3
Tumore della mammella.....	5
Tumore del rene	7
Tumore della vescica.....	8
Tumore della prostata	10
Tumore della cervice uterina	12
Tumore del colon-retto	14

Introduzione

Come previsto dal DCA 98/2016 istitutivo della Rete Oncologica Campana, è stato costituito un tavolo tecnico per l'elaborazione di indicatori di struttura e di processo atti al monitoraggio delle attività della Rete e delle sue strutture/procedure/operatori sanitari. Una gestione corretta delle Reti non può prescindere infatti dalla creazione di un sistema di raccolta dati finalizzato alla valutazione e al monitoraggio degli esiti delle cure e dei correlati aspetti organizzativo-gestionali previsti dalle Linee Guida. Infatti, l'obiettivo della creazione di indicatori di struttura e di processo è quello di attuare una puntuale opera di monitoraggio complessiva delle attività svolte nel contesto della Rete Oncologica, di cruciale rilevanza per l'attuazione di una *governance* in grado di risolvere tempestivamente le criticità ed implementare le eccellenze. Lo stesso Piano Sanitario Nazionale indica la necessità di sviluppare modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale per assicurare un'applicazione qualitativamente soddisfacente dei livelli essenziali di assistenza.

Il monitoraggio mediante indicatori consentirà di:

- valutare la qualità, l'efficienza e l'appropriatezza delle prestazioni assistenziali erogate e delle strutture;
- facilitare il monitoraggio della Rete;
- consentire di intercettare aree di inappropriatazza e lo scostamento da esiti previsti;
- pianificare azioni correttive puntuali;
- individuare chiari parametri di riferimento cui rapportarsi (*benchmarking*);
- supportare la programmazione sanitaria regionale.

Sarà possibile, pertanto, migliorare in modo continuo la qualità dell'assistenza della Rete Oncologica, favorendo l'erogazione di servizi sanitari omogenei, di qualità ed efficienti su tutto il territorio regionale, in coerenza con le indicazioni programmatiche formulate dalla Regione Campania e dal Ministero della Salute.

Il documento realizzato per la Rete Oncologica Campana comprende un set di indicatori che pongono particolare attenzione alle problematiche organizzative, riservando anche uno stretto monitoraggio dei tempi dei passaggi di *setting* assistenziale e/o di esecuzione di alcune procedure. Per la scelta degli indicatori, gli esperti coinvolti hanno fatto ricorso a fonti della letteratura scientifica, alle buone pratiche adottate in altre reti regionali ed a precedenti documenti di indirizzo ministeriali o di Società Scientifiche nazionali ed internazionali, unitamente a suggerimenti di esperti di settore.

Gli indicatori presenti nell'attuale documento riguardano i tumori maligni di mammella, cervice uterina, prostata, rene, vescica e colon-retto.

Tumore della mammella

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Volumi attività chirurgica >150 annui per struttura	Trattamento chirurgico	/	Qualità della chirurgia	SDO, database aziendali
Volumi attività chirurgica > 50 annui per operatore	Trattamento chirurgico	/	Qualità della chirurgia	SDO, database aziendali
Documento aziendale di costituzione di Breast Unit	/	/	Qualità dei centri	Direzioni Generali
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Prima visita multidisciplinare entro 7 giorni lavorativi dalla data di richiesta	Presa in carico	≥90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC, database aziendali
Qualora non ancora praticato al momento della prima visita multidisciplinare, FNAC/FNAB/Mammotome per completamento diagnostico entro 21 giorni lavorativi dall'atto di presa in carico	Diagnosi patologica	>90%	Accesso alla diagnosi	Piattaforma ROC, database aziendali
Tempo refertazione esame cito/istologico ≤ 14 giorni lavorativi	Diagnosi patologica	≥ 90%	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC, database aziendali
Completamento della stadiazione pre-chirurgica entro 15 giorni lavorativi dalla visita multidisciplinare, in caso di diagnosi cito/istologica già disponibile, o dalla refertazione anatomopatologica	Stadiazione	≥ 90%	Adeguatezza stadiazione pre-intervento	Saniarp, database aziendali
Seconda visita multidisciplinare per inquadramento definitivo del caso entro 7 giorni lavorativi dalla data di richiesta	Presa in carico	≥90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC, database aziendali
Proporzione di pazienti avviate ad intervento con prelievo istologico	Diagnosi patologica	≥ 90%	Appropriatezza diagnostica pre-intervento	Direzioni sanitarie, piattaforma ROC, SDO, specialistica ambulatoriale o database aziendali
Proporzione di pazienti con RMN mammaria pre intervento	Stadiazione pre-chirurgica	≤ 20%	Appropriatezza diagnostica	SDO, specialistica ambulatoriale (Saniarp), database aziendali

Tempo d'attesa per l'intervento chirurgico \leq 30 giorni lavorativi dalla diagnosi	Trattamento	$\geq 90\%$	Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico	Piattaforma ROC, database aziendali
Tempo refertazione esame istologico \leq 14 giorni lavorativi	Diagnosi patologica	$\geq 90\%$	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC, database aziendali
Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio della terapia medica adiuvante $<$ 60 giorni	Trattamento	$>90\%$	Accesso alle cure	Piattaforma ROC, SDO, database aziendali
Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 4 mesi dalla chirurgia conservativa o demolitiva in assenza di terapia adiuvante	Trattamento	$\geq 90\%$	Accesso alle cure	SDO, specialistica ambulatoriale, farmaceutica o piattaforma ROC, database aziendali
Proporzione di pazienti con mammografia dai 6 ai 18 mesi successivi all'intervento chirurgico	Follow-up	$\geq 90\%$	Appropriatezza diagnostica	SDO, specialistica ambulatoriale (Saniarp)
Proporzione di pazienti con dosaggio per la ricerca dei marker tumorali nell'anno successivo all'intervento	Follow-up	$\leq 20\%$	Appropriatezza diagnostica	SDO, specialistica ambulatoriale, database aziendali
Proporzione di pazienti con scintigrafia ossea nell'anno successivo all'intervento per tumore	Follow-up	$\leq 10\%$	Appropriatezza diagnostica	SDO, specialistica ambulatoriale (Saniarp)
Proporzione di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento	$< 10\%$	Appropriatezza terapeutica	SDO, specialistica ambulatoriale, farmaceutica, database aziendali
Proporzione di pazienti trattati per malattia metastatica con tempi $<$ 40 giorni dalla diagnosi di recidiva	Trattamento	$>90\%$	Appropriatezza terapeutica/Accesso alle cure	SDO, database aziendali

Tumore del rene

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di interventi chirurgici per tumore del rene	Trattamento chirurgico	*	Qualità della chirurgia	SDO
Nefrectomie parziali	Trattamento chirurgico	> 30%	Risparmio della funzione renale	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Visita multidisciplinare entro 7 giorni lavorativi	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Pazienti con una TC o RM addome nei 30 giorni precedenti l'intervento	Stadiazione	≥ 90%	Adeguatezza stadiazione pre-intervento	Saniarp
PET TC Effettuate	Stadiazione	< 10%	Appropriatezza diagnostica	Saniarp
Biopsia renale entro 30 giorni lavorativi Dalla VMD	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Tempo d'attesa per l'intervento chirurgico ≤ 30 giorni lavorativi	Trattamento	≥ 90%	Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico	Piattaforma ROC
Tempo refertazione esame istologico ≤ 15 giorni lavorativi	Diagnosi patologica	≥ 90%	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Inizio terapia sistemica entro 21 giorni lavorativi dall'indicazione	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC

Tumore della vescica

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di intervento chirurgico (cistectomia radicale) per tumore della vescica	Trattamento chirurgico	*	Qualità della chirurgia	SDO
Ricostruzione vescica	Trattamento	> 25 %	Preservazione della QV	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Visita multidisciplinare (necessaria prima di intervento chirurgico o radioterapia) entro 7 giorni lavorativi	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
TURB entro 30 giorni lavorativi dalla VMD	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Pazienti con una TC o RM addome entro 30 giorni precedenti l'intervento	Stadiazione	≥ 90%	Adeguatezza stadiazione pre-intervento	Saniarp
Tempo d'attesa per l'intervento chirurgico ≤ 30 giorni lavorativi dalla VMD	Trattamento	≥ 90%	Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico	Saniarp
Tempo refertazione esame istologico ≤ 15 giorni lavorativi lavorativi	Diagnosi patologica	≥ 90%	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Inizio radioterapia dopo entro 15 giorni lavorativi dalla visita	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Chemioterapia in Day Hospital entro 21 giorni lavorativi dalla indicazione	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC

Chemioterapia nei 30 giorni lavorativi prima del decesso	Trattamento	<30%	Appropriatezza delle cure a fine vita	Piattaforma ROC
--	-------------	------	---------------------------------------	-----------------

Tumore della prostata

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di intervento chirurgico per tumore della prostata	Trattamento chirurgico	*	Qualità della chirurgia	SDO
Numero di interventi nerve sparing	Trattamento	> 30 %	Preservazione della QV	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Visita multidisciplinare (necessaria prima di intervento chirurgico o radioterapia) entro 7 giorni lavorativi	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Biopsia prostatica entro 15 giorni lavorativi dalla VMD	Stadiazione	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Pazienti con una RM addome e pelvi entro 28 giorni precedenti l'intervento	Stadiazione	≥ 90%	Adeguatezza stadiazione pre-intervento	Saniarp
Tempo d'attesa per l'intervento chirurgico ≤ 30 giorni lavorativi dalla indicazione	Trattamento	≥ 90%	Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico	Piattaforma ROC
Tempo refertazione esame istologico ≤ 15 giorni lavorativi lavorativi	Diagnosi patologica	≥ 90%	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Inizio radioterapia massimo 3 mesi dalla indicazione (preceduta da ormonoterapia)	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Chemioterapia in Day Hospital o ormonoterapia, ove indicata entro 21 giorni	Trattamento	>90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC

lavorativi dalla indicazione				
Chemioterapia nei 30 giorni lavorativi prima del decesso	Trattamento	<30%	Appropriatezza delle cure a fine vita	Piattaforma ROC

Tumore della cervice uterina

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di interventi chirurgici per tumore invasivo	Trattamento chirurgico	*	Qualità della chirurgia	SDO
Numero di trattamenti radioterapici esclusivi per tumore invasivo	Radioterapia	*	Qualità della radioterapia	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Radioterapia nelle forme localmente avanzate: dose al p.A ≥ 80 Gy, integrazione con chemioterapia concomitante e brachiterapia	Trattamento	$\geq 90\%$	Radioterapia	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Chirurgia radicale: misurazione tessuto paracervicale a fresco e dopo fissazione, ≥ 6 N pelvici resecati per emipelvi (o algoritmo LNS), margini resezione chirurgica negativi	Trattamento	$\geq 50\%$	Chirurgia	Direzioni sanitarie o Piattaforma ROC
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Prima visita multidisciplinare entro 7gg lavorativi	Presenza in carico	$\geq 90\%$	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Completamento diagnostico ove necessario (biopsia/e cervicale/vaginale/vescicale/rettale; visita gin. in narcosi) entro 14gg dalla prima visita	Diagnosi patologica	$\geq 90\%$	Appropriatezza diagnostica	Piattaforma ROC
Disponibilità del referto anatomico-patologico (biopsia/e diagnostica/e) ≤ 15 giorni dalla procedura	Diagnosi patologica	$\geq 90\%$	Appropriatezza diagnostica	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Pazienti con stadiazione clinica completata entro 30gg dalla prima visita (se diagnosi istologica già disponibile)	Stadiazione	$\geq 90\%$	Adeguatezza stadiazione	Piattaforma ROC

Seconda visita multidisciplinare per inquadramento definitivo del caso entro 7gg dal completamento della stadiazione	Presenza in carico	$\geq 90\%$	Accesso alle cure	Piattaforma ROC
Intervento chirurgico ≤ 30 gg lavorativi dall'indicazione	Trattamento	$\geq 90\%$	Accesso alle cure - Riduzione tempi d'attesa intervento chirurgico	Piattaforma ROC
Refertazione esame istologico int. chirurgico entro 15gg lavorativi	Trattamento	$\geq 90\%$	Accesso alla diagnosi	Direzioni sanitarie o piattaforma ROC
Inizio radioterapia (+/- chemioterapia concomitante) esclusiva/adiuvante entro 40gg lavorativi dall'indicazione	Trattamento	$\geq 90\%$	Accesso alle cure - Riduzione tempi d'attesa radioterapia	Piattaforma ROC
Inizio terapia sistemica entro 21gg lavorativi dall'indicazione	Trattamento	$>90\%$	Accesso alle cure	Piattaforma ROC

Tumore del colon-retto

Indicatori di struttura				
Indicatore	Attività valutata	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di pazienti operati in laparoscopia per tumore del colon/totale dei pazienti	Trattamento chirurgico	>50%	Qualità della cura	SDO
Numero di interventi chirurgici per tumore del colon/anno	Trattamento chirurgico	>50 casi	Qualità della cura	SDO
Numero di interventi chirurgici per tumore del retto/anno	Trattamento chirurgico	>30 casi	Qualità della cura	SDO
Indicatori di processo				
Indicatore	Fase del PDTA	Cut-off	Oggetto di valutazione	Fonte
Numero di pazienti con tumore del retto trattati con terapia approccio neoadiuvante/Numero di pazienti con tumore del retto localmente avanzato	Trattamento neoadiuvante tumore del retto	>90 %	Appropriatezza strategia	Piattaforma ROC, Database di struttura
Numero di pazienti con tumore del retto stadiati con RMN retto/Numero di pazienti con tumore del retto	Stadiazione tumore del retto	>90%	Appropriatezza stadiazione	Piattaforma ROC, Database di struttura
Numero di pazienti con tumore del colon stadiati con TAC con mdc/Numero di pazienti con tumore del colon	Stadiazione tumore del colon	>90%	Appropriatezza stadiazione	Piattaforma ROC, Database di struttura
Numero di pazienti con tumore del colon-retto con dosaggio preoperatorio del CEA/Numero di pazienti totali operati per tumori del colon-retto	Stadiazione tumore del colon-retto	>90%	Appropriatezza stadiazione	Piattaforma ROC, Database di struttura
Numero di pazienti trattati con terapia adiuvante entro 8 settimane dalla chirurgia/Numero di pazienti candidati a terapia adiuvante	Trattamento adiuvante del tumore del colon	>75%	Appropriatezza strategia	Piattaforma ROC, Database di struttura
Numero di pazienti con tempo intercorso tra resezione endoscopica/chirurgica e refertazione anatomopatologica ≤	Diagnosi patologica	> 90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC, Database di struttura

15gg lavorativi				
Numero di pazienti con tempo intercorso tra diagnosi e completamento esami di stadiazione <30 giorni	Stadiazione	> 90%	Accesso alle cure	Piattaforma ROC, flussi regionali da implementare (anagrafica assistiti, ricetta dematerializzata)
Numero di soggetti valutati/Numero di soggetti con indicazione a valutazione multidisciplinare	Presa in carico	>90%	Appropriatezza strategia	Piattaforma ROC, Database di struttura

***: si rimanda alle decisioni che saranno prese da un tavolo tecnico regionale appositamente istituito.**

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale(PDTA) per i Sarcomi dei tessuti molli e GIST

(Si suddivide in 4 PDTA)



Brevi note epidemiologiche

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne rare, caratterizzate da oltre 50 sottotipi diversi, con diversi tassi di incidenza. Complessivamente non rappresentano più dell'1% dei tumori. L'incidenza si mantiene stabile nel tempo pur con qualche tendenza alla crescita. Nella grande maggioranza dei casi l'eziologia di questi tumori è sconosciuta anche se vi sono alcune dimostrate associazioni con alterazioni genetiche, alcuni cancerogeni chimici, quali erbicidi utilizzati in lavori agricoli ed il cloruro di vinile con manifestazioni di rari angiosarcomi del fegato nei lavoratori esposti, prima della messa al bando di tale lavorazione.

Inoltre, come fattori di rischio sono chiamate in causa le radiazioni per sarcomi insorti in aree irradiate, definiti "sarcomi da raggi" sia in donne trattate con radioterapia post intervento conservativo di carcinoma mammario, sia in pazienti trattati con radioterapia per linfomi.

Ai fini della diagnosi precoce, data la rarità dei STM e la ubiquità della loro manifestazione e non essendo possibile pianificare alcuno screening di popolazione, una misura utile sarebbe sensibilizzare la popolazione e i Medici di Famiglia nel prendere in considerazione masse dei tessuti molli insorte recentemente o aumentate rapidamente di volume. Masse superficiali di dimensioni maggiori a 5 cm di diametro o profonde superiori a 3 cm vanno sempre considerate pericolose e sottoposte ad indagini per definirne la natura o il paziente va inviato ad un Centro di riferimento per queste patologie.

Il riconoscimento e la definizione degli istotipi specifici nei STM costituisce una necessità inderogabile sia dal punto di vista diagnostico, per uniformità di diagnosi, sia prognostico, sia per impostare una corretta terapia medica. La classificazione corrente emanata dalla OMS nel 2013 si basa sull'integrazione tra morfologia, immunofenotipo e genotipo.

A causa delle incertezze nella diagnosi, la reale incidenza dei STM e dei singoli sottotipi è stata frequentemente sottostimata. Nel 2017 sono stati stimati in Italia circa 2100 nuovi casi di sarcomi maligni, 1200 tra gli uomini e 900 tra le donne, pari all'1% dei tumori totali, in entrambi i sessi. Il tumore è più frequente nelle fasce di età giovanili dove rappresenta il 2% dei tumori negli uomini e l'1% nelle donne: molto più rara è l'incidenza negli ultracinquantenni. L'incidenza al nord Italia è lievemente superiore rispetto alle regioni del centro sud, sia nelle donne che negli uomini¹.

¹ I numeri del cancro in Italia 2017 . http://www.registri-tumori.it/PUBBLICAZIONI/I_NUMERI_DEL_CANCRO_IN_ITALIA_2017

I STM possono manifestarsi in ogni parte del corpo, ma circa il 70% sono localizzati nelle estremità e nei cingoli, il 10% nel tronco, il 10% nel retroperitoneo. Il restante 5% nei visceri e 5% nel distretto ORL. IL 60% di STM sono localizzati nei tessuti profondi e le loro dimensioni sono in genere maggiori di quelli localizzati a livello superficiale che rappresentano il 30% del totale. Circa il 10% dei Pazienti con STM ha già metastasi alla diagnosi, soprattutto polmonari.¹

Tra gli operati, il 50% circa è destinato a manifestare secondarietà polmonari dopo l'exeresi della neoplasia primitiva. Relativamente alla mortalità, i dati AIRTUM evidenziano che questi tumori rappresentano lo 0.5% dei decessi oncologici in entrambi i sessi e la mortalità non mostra differenze rilevanti per area geografica.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è pari a 64.5%, uguale in donne e uomini. Si evidenziano percentuali di sopravvivenza a 5 anni diverse per macro aree geografiche: Nord Italia (65.7-66.7%), Centro (66.6%) e Sud (57.4%) .

In Italia i pazienti viventi con precedente diagnosi di sarcoma sono 21437, con tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti, pari a 42 nelle regioni del nord e 33 e 30 rispettivamente nelle aree del centro e sud Italia. Quasi il 70% dei casi prevalenti ha ricevuto la diagnosi da oltre 5 anni; la proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (92/100.000)¹.

I dati prodotti dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rendono possibile il confronto dei dati di incidenza regionali con i dati riferiti all'Italia ed alle altre macroaree geografiche; tale confronto evidenzia tassi di incidenza in Campania con lievi differenze, non statisticamente significative, rispetto ai tassi rilevati a livello nazionale, ma tassi sovrapponibili alla macroarea geografica sud: (tassi standardizzati x 100.000 sulla nuova popolazione europea – periodo 2008/2012): Incidenza Maschi: Italia 4.0, macroarea Sud 3.5, Campania 3.4; Incidenza Femmine: Italia 2.5, macroarea Sud 2.2, Campania 2.0; I tassi di mortalità non presentano variazioni geografiche in Italia: Mortalità maschi: Italia 1.5, macroarea sud 1.3. Campania 1.3; Mortalità femmine: Italia 1.1, macroarea Sud 0.9, Campania 0.8 .Sono stati stimati in Regione Campania per l'anno 2017 circa 148 casi di sarcomi dei tessuti molli, di cui 87 riferiti a maschi e 61 a femmine

¹ I numeri del cancro in Italia 2017 . http://www.registri-tumori.it/PUBBLICAZIONI/I_NUMERI_DEL_CANCRO_IN_ITALIA_2017

1. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Sarcomi dei tessuti molli degli arti e del tronco superficiale



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici dipartimentali (SSD) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM sarcomi dei tessuti molli degli arti e del tronco superficiale**.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Ortopedia Oncologica
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ortopedici Oncologi	UOC Ortopedia Oncologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ortopedici Oncologi	UOC Ortopedia Oncologica
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>		
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
Personale infermieristico		
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Ortopedia Oncologica UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Radiologia interventistica UOC Medicina Nucleare UOC Chirurgia Toracica UOC Sperimentazioni cliniche UOC Terapie Palliative SSD Psicologia SSD Fisioterapia Chirurgia con competenza di oncoplastica

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetto sarcoma dei tessuti molli degli arti e del tronco superficiale
- Percorso terapeutico per pazienti con sarcoma dei tessuti molli degli arti e del tronco superficiale accertato
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI DEGLI ARTI E DEL TRONCO SUPERFICIALE

La presenza di una massa dei tessuti molli superficiale di diametro maggiore di 5 cm o profonda di qualunque dimensione deve sempre far sospettare la possibilità di un sarcoma e quindi il paziente va riferito direttamente ad un centro di alta specializzazione che abbia la possibilità di un approccio multidisciplinare. Va quindi attivata una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi personale

Esordio ed evoluzione clinica della massa, eventuale sintomatologia soggettiva

Esame obiettivo della massa

Valutazione della consistenza e della mobilità della massa sui piani profondi

Esami strumentali

- 1) **Ecografia** : consente di misurare il volume, la morfologia e l'ecostruttura della massa (solida,liquida,mista), valutare i margini e l'eventuale coinvolgimento delle strutture contigue;la vascolarizzazione al color-power doppler. Un'ecografia con mdc consente di distinguere aree vascolarizzate dalle necrotiche e selezionare zone da biopsizzare.
- 2) **RMN con mdc della massa**: rappresenta l'esame di scelta in quanto permette di definire con precisione le dimensioni, il compartimento, la presenza di pseudocapsula ed i rapporti con le strutture vascolari e nervose.
- 3) **TAC con mdc torace ed addome completo**: e' l'esame di scelta per la stadiazione dopo la diagnosi istologica definitiva di sarcoma.

La diagnosi istologica si avvale di:

- **Biopsia con ago tranciante:** è la procedura di scelta in masse molto voluminose in cui si può ipotizzare la presenza di diversi sottotipi istologici (è preferibile eseguire prelievi multipli). L'agobiopsia deve essere eseguita da mani esperte per ridurre il rischio di contaminazione dei piani anatomici circostanti e di prelevare in zone necrotiche, e per consentire di asportare tutto il tramite biotico nella successiva exeresi della neoplasia .
- **La biopsia incisionale** va eseguita quando quella con ago tranciante non dà sufficienti informazioni. Il **FNAC per esame citologico** va impiegato solo in caso di sospette recidive L'esame istologico va effettuato da patologici esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) utilizzando lì dove necessario indagini di biologia molecolare (FISH, RTR-PCR, nanostring,NGS) con l'ausilio di biologi molecolari dedicati;infatti la discordanza nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati.

La diagnosi istologica sul pezzo operatorio deve riportare le seguenti informazioni:

- istotipo sec. WHO 2013
- grado di malignità secondo il FNCLCC

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI DEGLI ARTI E DEL TRONCO SUPERFICIALE ACCERTATO

MALATTIA LOCALIZZATA

Chirurgia

La chirurgia è il trattamento standard per tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase localizzata. L'intervento deve essere condotto da una equipe esperta con l'obiettivo di ottenere margini adeguati, cercando nel contempo di ridurre i danni funzionali ed estetici.

La qualità della chirurgia effettuata, si basa sulla definizione, da parte del patologo, del margine peggiore (=margine con trancia più sottile di tessuto sano) mediante la marcatura con inchiostro di china sul pezzo di resezione delle aree sospette per marginalità.

Pertanto, si definiscono adeguati i margini chirurgici radicali o ampi; non adeguati quelli marginali oppure intralesionali.

In prossimità di strutture critiche (vasi e nervi) non sacrificabili, anche un margine marginale può essere considerato adeguato se valutato in sede di pianificazione operatoria.

Una escissione è definita a margini ampi quando vi è tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di strutture critiche non sacrificabili, tessuto di qualità (= resistente all'infiltrazione neoplastica) di qualsiasi spessore purché microscopicamente negativo quale il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, le fasce muscolari.

Nei casi in cui il sarcoma insorga in aree anatomiche non compartimentali, dove la resezione radicale non sia possibile, è necessario ottenere un margine chirurgico ampio.

La chirurgia ampia deve essere completata dalla radioterapia locale, se il sarcoma è di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni > 5 cm.

Interventi marginali (asportazione in blocco del tumore passando attraverso la sua pseudocapsula reattiva periferica) che possono lasciare in sede digitazioni neoplastiche e satellitosi o resezioni intralesionali (asportazione eseguita attraverso la massa tumorale) che lasciano in sede parti macroscopiche di tumore sono considerati inadeguati e non possono essere sanati dalla radioterapia.

In casi estremamente selezionati è però possibile valutare la pianificazione di un margine positivo o marginale nel caso in cui questo non sia migliorabile se non a costo di gravi danni funzionali o estetici come nel caso di contiguità con strutture critiche (vasi o nervi di rilievo).

Nelle **forme a grado intermedio ed alto** dopo una chirurgia marginale dovrebbe essere sempre eseguita la radioterapia. Invece, nelle forme a basso grado di malignità, si può decidere di non effettuare trattamento radiante adiuvante dopo un'attenta discussione interdisciplinare che tenga in considerazione le sequele della radioterapia stessa.

La radicalizzazione chirurgica si impone invece in tutti i casi in cui venga eseguito un intervento intralesionale o completamente marginale. (**Si ribadisce in proposito la necessità di riferire a centri esperti i casi anche col solo sospetto di sarcoma onde evitare interventi chirurgici inadeguati e contaminati**).

Dopo l'ampliamento chirurgico va consigliata una radioterapia postchirurgica in caso di riscontro di residuo neoplastico, mentre in caso contrario solo un confronto multidisciplinare potrà definire il successivo approccio terapeutico.

La diagnosi istologica sul pezzo operatorio deve riportare le seguenti informazioni:

- descrizione macroscopica
- stato dei margini
- istotipo sec. WHO 2013
- grado di malignità secondo il FNCLCC

Radioterapia

L'utilizzo di RT ad alto gradiente di dose con modulazione di intensità (IMRT) è consigliato per migliorare il rapporto rischio/beneficio, riducendo dosi a strutture critiche.

a) La radioterapia preoperatoria

La radioterapia neoadiuvante è indicata nei casi in cui alla diagnosi si prevede che non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo, soprattutto in caso di masse di grosso volume, o in caso di lesioni in stretta vicinanza con strutture critiche quali vasi o nervi.

L'approccio preoperatorio consente di irradiare volumi ridotti rispetto al trattamento postoperatorio, potrebbe ridurre l'insemenzamento intraoperatorio e determinare l'ispessimento della pseudo capsula reattiva intorno alla neoplasia e la sua sterilizzazione da cloni neoplastici e sembrerebbe facilitare l'asportazione chirurgica e ridurre il rischio di recidiva. Dai dati di letteratura emerge che la radioterapia neoadiuvante causa una maggiore morbilità nella guarigione della ferita chirurgica con una più alta incidenza di deiscenza o di infezione della cicatrice. Pertanto, viene consigliato un intervallo di 3-6 settimane fra la fine della radioterapia e la chirurgia. La somministrazione concomitante di radio-chemioterapia preoperatoria aumenta la tossicità attesa e pertanto dovrebbe essere utilizzata preferibilmente nel contesto di studi clinici e/o in situazioni cliniche particolari discusse in gruppo multidisciplinare e condivise con il paziente in relazione alla presentazione clinica ed all'istotipo.

b) La radioterapia postoperatoria

La radioterapia adiuvante non costituisce un sostituto di una chirurgia inadeguata ed il reintervento sino ad ottenere margini idonei è sempre auspicabile.

La Radioterapia post-operatoria viene proposta a completamento della chirurgia ampia o marginale non radicalizzabile nei sarcomi di alto grado e di grado intermedio.

Può essere omessa, previa valutazione multidisciplinare, in alcune situazioni a basso rischio di ricaduta (dimensione inferiore di 5 cm, basso grado, superficialità della lesione, tumori di basso grado profondi che siano stati operati con chirurgia ampia; alcuni tumori a basso grado sottoposti a chirurgia marginale). L'opzione della sola osservazione può essere proposta per casi T1a-1b con margini chirurgici uguali od inferiori ad 1 cm e con un piano fasciale intatto.

Si ribadisce comunque nella decisione terapeutica dei singoli casi l'importanza di una attenta valutazione multidisciplinare. Il gruppo multidisciplinare deve comprendere

almeno le seguenti specialità: Oncologia medica, Chirurgia oncologica ortopedica, Anatomia patologica, Radioterapia ,Fisioterapia, Radiologi

Chemioterapia

a) Chemioterapia neoadiuvante

La Chemioterapia neoadiuvante non è considerato un trattamento standard ed è proponibile in particolari situazioni cliniche come nei casi in cui si preveda un intervento marginale. La terapia neoadiuvante ha il vantaggio di valutare in vivo la reale attività dei farmaci, di ridurre la massa tumorale o cambiarne le caratteristiche morfologiche/strutturali per facilitare un intervento conservativo e di sterilizzare gli eventuali microfoci metastatici, causa di ricomparsa della malattia a distanza.

Generalmente viene utilizzata un'associazione, per 3 cicli, di un'antraciclina con l'ifosfamide.

b) Chemioterapia adiuvante

Le evidenze scientifiche sull'efficacia della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli sono limitate e parzialmente discordanti. Può essere proposta in casi selezionati, specie nei pazienti ad alto rischio (sarcoma ad alto grado, sede profonda, dimensione maggiore di 5 cm) a seguito di attenta valutazione interdisciplinare e discutendo approfonditamente con il paziente i benefici e le tossicità prospettabili. Non è ad oggi indicato un trattamento chemioterapico adiuvante nel caso in cui sia stato eseguito un trattamento chemioterapico preoperatorio.

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

Si definisce malattia localmente avanzata un tumore non operabile neppure con intervento demolitivo o operabile solo a prezzo di un intervento demolitivo.

Allo scopo di consentire una chirurgia conservativa si possono programmare, sempre previo valutazione multidisciplinare, le seguenti opzioni terapeutiche. La somministrazione concomitante di radio-chemioterapia preoperatoria aumenta la tossicità attesa e pertanto dovrebbe essere utilizzata preferibilmente nel contesto di studi clinici e/o in situazioni cliniche particolari discusse in gruppo multidisciplinare e condivise con il paziente in relazione alla presentazione clinica ed all'istotipo.

a) Chemioterapia neoadiuvante

(Vedi valutazioni sopra descritte)

b) La radioterapia preoperatoria

(Vedi valutazioni sopra descritte)

c) Chemioipertermia

La perfusione ipertermico-antiblastica con TNF (tumornecrosisfactor) o con farmaci antiblastici tradizionali, ha come finalità esclusiva la citoriduzione della massa neoplastica primitiva con l'obiettivo di permettere un intervento conservativo. Tale trattamento deve essere proposto nell'ambito di una decisione multidisciplinare e richiede una specifica attrezzatura ed una adeguata expertise degli operatori.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON RECIDIVA

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari in numero limitato (convenzionalmente non superiore a 5) ed in assenza di localizzazioni secondarie extrapolmonari va proposta metastasectomia, purchè l'intervento chirurgico possa essere completo e non preveda danni funzionali inaccettabili. Nella valutazione chirurgica bisogna naturalmente le condizioni cliniche del paziente e bisogna tener conto del tempo alla comparsa delle metastasi dopo chirurgia del primitivo o dopo precedente metastasectomia. Non è dimostrata l'efficacia di una chemioterapia adiuvante dopo resezione.

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

Non è dimostrato che una chirurgia di metastasi extrapolmonari resecabili porti vantaggi sulla sopravvivenza del paziente, per cui un intervento chirurgico può avere solo intento palliativo. La chemioterapia è quindi la principale arma terapeutica in questi casi.

La prima decisione da prendere è quella di scegliere fra chemioterapia e sola terapia di supporto in base al performance status ed alle comorbidità del paziente e tenendo conto dell'aspettativa di efficacia dei chemioterapici tenendo presente il sottotipo istologico.

La scelta successiva è fra monochemioterapia e polichemioterapia; quest'ultima ha un tasso di risposta del 30-40 % contro il 20% della monochemioterapia ma non vi sono ad oggi evidenze che schemi di associazione determinino un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.

Pertanto la polichemioterapia trova sicura indicazione se occorre un trattamento più efficace e rapido (es. rischio di occlusione intestinale o di compressione midollare o di blocco vie urinarie, imponente sintomatologia algica). Le associazioni più attive e quindi più impiegate sono le seguenti: antraciclina + ifosfamide, antraciclina + dacarbazina, antraciclina + olorumab (farmaco recentemente registrato per questa indicazione), gemcitabina + docetaxel. La scelta dell'associazione è condizionata dallo istotipo e dai precedenti trattamenti chemioterapici. Hanno ad oggi dimostrato particolare attività antineoplastica in base all'istotipo i seguenti farmaci: taxani e gemcitabina negli angiosarcomi; nei leiomiomasarcomi gemcitabina +/- docetaxel, dacarbazina, trabectedina, pazopanib; nei liposarcomi trabectedina; nei sinovialsarcomi ifosfamide, trabectedina, pazopanib; nel dermatofibrosarcoma protuberans imatinib.

Vi sono poi vari farmaci che hanno dato prova di attività in specifici istotipi ma non ancora registrati ufficialmente da AIFA ed il cui uso è possibile in centri di riferimento nell'ambito di studi clinici come ad esempio: inibitori di mTOR nei PEComi, il sorafenib negli angiosarcomi, antiangiogenetici come il sunitinib nel tumore fibroso solitario, nel sarcoma alveolare delle parti molli e nel sarcoma a cellule chiare, il crizotinib nel tumore mioblastico infiammatorio.

A scopo palliativo in questi pazienti si può anche ricorrere alla chirurgia ad esempio per masse determinanti occlusione intestinale, alla radioterapia ad esempio su metastasi osse sintomatiche o a rischio di complicanze (es. fratture patologiche, compressioni midollari...) od a trattamenti locoregionali (embolizzazioni, termoablazioni...) per lesioni in organi vitali (es. metastasi epatica a rischio di provocare dilatazione vie biliari, metastasi polmonare non operabile...).

FOLLOW UP

I controlli clinico-strumentali periodici in pazienti liberi da malattia hanno lo scopo di diagnosticare anticipatamente, rispetto ad una fase sintomatica, la comparsa di recidiva di malattia sia localmente che a distanza e nei pazienti trattati con chemioterapia di verificare eventuali tossicità anche tardive e di diagnosticare l'insorgenza di secondi tumori.

Nei sarcomi di basso grado di malignità è raccomandabile un controllo ogni 4-6 mesi per i primi 5 anni e poi annuale fino a 10 anni dalla data della chirurgia.

Per i sarcomi di alto grado di malignità è invece consigliabile F.U. ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 4-6 mesi fino al 5° anno ed ogni 12 mesi dal 6° anno in poi.

Per il follow up del tumore primitivo si raccomanda di effettuare una visita clinica supportata dalla ecografia e/o dalla RM della sede anatomica. Per quanto riguarda il follow up di sedi sistemiche di malattia, è necessario un imaging del torace. Non vi è attualmente accordo su quale sia la metodica da preferire tra TC e radiografia. Nel caso venga impiegata la radiografia del torace, la TC viene considerata esame di approfondimento in caso di dubbio. Alcune istituzioni consigliano invece, soprattutto nelle forme ad alto grado, l'esecuzione della TC torace sempre con l'obiettivo di individuare precocemente lesioni metastatiche potenzialmente operabili in modo radicale. Almeno nelle forme ad alto grado di malignità è un'opzione ragionevole alternare la Rx torace AP e LL con la TAC del torace senza mdc. Nei liposarcomi che spesso metastatizzano solo in sedi extrapolmonari va controllato periodicamente l'addome (con TC o RM o ecografia).

Per pazienti sottoposti a chemioterapia vanno aggiunti controlli cardiaci e laboratoristici per monitorare funzione epatorenale ed emocromo.

Trattandosi di tumori rari è consigliabile effettuare i controlli in centri specialistici anche per l'apporto multidisciplinare che essi offrono.

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

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per i sarcomi dei tessuti molli degli arti e del tronco superficiale avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il/la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

2. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Sarcomi del retroperitoneo



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

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/ Chirurgia addominale
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia addominale
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ortopedici Oncologi	UOC Chirurgia Addominale
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia addominale UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Radiologia interventistica UOC Medicina Nucleare UOC Chirurgia Toracica UOC Sperimentazioni cliniche UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetto sarcoma retroperitoneale
- Percorso terapeutico per pazienti con sarcoma del retro peritoneo accertato
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO SARCOMA DEL RETROPERITONEO

Nella maggioranza dei casi esordiscono con sintomatologia clinica che induce ad eseguire un esame strumentale. Al riscontro di sospetto sarcoma va quindi attivata una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi personale

Esordio ed evoluzione clinica della massa, eventuale sintomatologia soggettiva

Esami strumentali

L'ecografia della massa è l'esame più frequentemente impiegato nella fase diagnostica iniziale e va completata con TAC o con RM con mdc dell'addome che consentono di orientare la diagnosi e di definire i rapporti della neoplasia con gli organi vicini. Di aiuto il dosaggio di marcatori specifici (beta HCG, AFP, LDH, beta2 microglobulina) per una diagnosi differenziale con linfomi e tumori germinali. Una volta confermata la diagnosi istologica va completata la stadiazione con TC torace.

La diagnosi istologica va effettuata attraverso l'esecuzione di una biopsia. La biopsia con ago tranciante è la procedura di scelta; l'agobiopsia deve essere eseguita sotto guida ecografica o con TAC e da mani per ridurre il rischio di contaminazione circostante e di prelevare in zone necrotiche. La biopsia incisionale ed anche l'agobiopsia in corso di laparoscopia o di laparotomia effettuata per finalità diverse vanno evitate per non contaminare la cavità addominale. **L'esame istologico va effettuato da patologici esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) utilizzando lì dove necessario indagini di biologia molecolare (FISH, RTR-PCR, nanostring,NGS) con l'ausilio di biologi molecolari dedicati; infatti la discordanza**

nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati.

La diagnosi istologica deve riportare possibilmente le seguenti informazioni:

- istotipo sec. WHO 2013
- grado di malignità secondo il FNCLCC
- infiltrazione di organi contigui (nel campione operatorio)

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SARCOMA DEL RETROPERITONEO ACCERTATO

MALATTIA LOCALIZZATA

Chirurgia

La chirurgia è il trattamento standard per i sarcomi del retroperitoneo e va effettuata dopo accurato studio radiologico che mira ad evidenziare i rapporti della massa con organi e vasi vicini. Fondamentale è l'approccio multidisciplinare che consente di valutare i rischi ed i benefici di un intervento chirurgico spesso necessariamente invasivo con sacrificio, anche se parziale, di strutture contigue od addirittura infiltrate dal tumore. La chirurgia del retroperitoneo è per definizione marginale e mira ad ottenere un exeresi "completa" della neoplasia con resezione en bloc di strutture adiacenti preservando organi specifici, come vescica o testa pancreas o duodeno, se non infiltrati dal tumore.

Radioterapia

a) La radioterapia preoperatoria

Non vi sono allo stato studi clinici che abbiano dimostrato significativa efficacia nel controllo locale di malattia per cui dovrebbe essere effettuata in ambito di studi clinici, o in casi strettamente selezionati da un gruppo multidisciplinare costituito da chirurgo, oncologo medico, radioterapista ed anatomopatologo.

b) La radioterapia postoperatoria

La radioterapia postoperatoria per il rischio di danni attinici severi non trova indicazione salvo in casi selezionati e per volumi limitati come ad esempio in area segnalata dal chirurgo operatore con clips metalliche (come in evidenza chirurgica di residuo macroscopico di malattia)

Chemioterapia

Non vi sono allo stato studi che supportino l'impiego della chemioterapia sia in fase neoadiuvante che adiuvante

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON RECIDIVA

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari in numero limitato (convenzionalmente non superiore a 5) ed in assenza di localizzazioni secondarie extrapolmonari va proposta metastasectomia, purchè l'intervento chirurgico possa essere completo e non preveda danni funzionali inaccettabili. Nella valutazione chirurgica bisogna naturalmente le condizioni cliniche del paziente e bisogna tener conto del tempo alla comparsa delle metastasi dopo chirurgia del primitivo o dopo precedente metastasectomia. Non essendone stata dimostrata l'efficacia una chemioterapia adiuvante dopo resezione non è consigliabile.

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

Non è dimostrato che una chirurgia di metastasi extrapolmonari resecabili porti vantaggi sulla sopravvivenza del paziente, per cui un intervento chirurgico può avere solo intento palliativo. La chemioterapia è quindi la principale arma terapeutica in questi casi.

La prima decisione da prendere è quella di scegliere fra chemioterapia e sola terapia di supporto in base al performance status ed alle comorbidità del paziente e tenendo conto dell'aspettativa di efficacia dei chemioterapici tenendo presente il sottotipo istologico. La scelta successiva è fra monochimioterapia e polichimioterapia; quest'ultima ha un tasso di risposta del 30-40 % contro il 20% della monochimioterapia ma non vi sono ad oggi evidenze che schemi di associazione determinino un vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Pertanto la polichimioterapia trova sicura indicazione se occorre un trattamento più efficace e rapido (es. rischio di occlusione intestinale o di compressione midollare o di blocco vie urinarie, imponente sintomatologia algica). Le associazioni più attive e quindi più impiegate sono le seguenti: antraciclina +

ifosfamide, antraciclina + dacarbazina, antraciclina + oloratumab (farmaco recentemente registrato per questa indicazione), gemcitabina + docetaxel. La scelta dell'associazione è condizionata dallo istotipo e dai precedenti trattamenti chemioterapici. Hanno ad oggi dimostrato particolare attività antineoplastica in base all'istotipo i seguenti farmaci: taxani e gemcitabina negli angiosarcomi; nei leiomiomi sarcomi gemcitabina +/- docetaxel, dacarbazina, trabectedina, pazopanib; nei liposarcomi trabectedina; nei sinovialsarcomi ifosfamide, trabectedina, pazopanib; nel dermatofibrosarcoma protuberans imatinib.

Vi sono poi vari farmaci che hanno dato prova di attività in specifici istotipi ma non ancora registrati ufficialmente da AIFA ed il cui uso è possibile in centri di riferimento nell'ambito di studi clinici come ad esempio: inibitori di mTOR nei PEComi, il sorafenib negli angiosarcomi, antiangiogenetici come il sunitinib nel timore fibroso solitario, nel sarcoma alveolare delle parti molli e nel sarcoma a cellule chiare, il crizotinib nel tumore mioblastico infiammatorio.

A scopo palliativo in questi pazienti si può anche ricorrere alla chirurgia ad esempio per masse determinanti occlusione intestinale, alla radioterapia ad esempio su metastasi osse sintomatiche o a rischio di complicanze (es. fratture patologiche, compressioni midollari...) od a trattamenti locoregionali (embolizzazioni, termoablazioni...) per lesioni in organi vitali (es. metastasi epatica a rischio di provocare dilatazione vie biliari, metastasi polmonare non operabile...).

FOLLOW UP

I controlli clinico-strumentali periodici in pazienti liberi da malattia hanno lo scopo di diagnosticare anticipatamente, rispetto ad una fase sintomatica, la comparsa di recidiva di malattia sia localmente che a distanza e nei pazienti trattati con chemioterapia di verificare eventuali tossicità anche tardive e di diagnosticare l'insorgenza di secondi tumori.

Nei sarcomi di basso grado di malignità è raccomandabile un controllo ogni 4-6 mesi per i primi 5 anni e poi annuale fino a 10 anni dall'intervento chirurgico.

Per i sarcomi di alto grado di malignità è invece consigliabile F.U. ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 4-6 mesi fino al 5° anno ed ogni 12 mesi dal 6° anno in poi.

Per il follow up del tumore primitivo si raccomanda di effettuare una visita clinica supportata dalla ecografia e/o dalla RM della sede anatomica. Per quanto riguarda il follow up di sedi sistemiche di malattia, è necessario un imaging del torace. Non vi è attualmente accordo su quale sia la metodica da preferire tra TC e radiografia. Nel caso venga impiegata la radiografia del torace, la TC viene considerata esame di approfondimento in caso di dubbio. Alcune istituzioni consigliano invece, soprattutto nelle forme ad alto grado, l'esecuzione della TC torace sempre con l'obiettivo di individuare precocemente lesioni metastatiche potenzialmente operabili in

modo radicale. Almeno nelle forme ad alto grado di malignità è un'opzione ragionevole alternare la Rx torace AP e LL con la TAC del torace senza mdc. Nei liposarcomi che spesso metastatizzano solo in sedi extrapolmonari va controllato periodicamente l'addome (con TC o RM o ecografia).

Per pazienti sottoposti a chemioterapia vanno aggiunti controlli cardiaci e laboratoristici per monitorare funzione epatorenale ed emocromo.

Trattandosi di tumori rari è consigliabile effettuare i controlli in centri specialistici anche per l'apporto multidisciplinare che essi offrono.

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

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per i sarcomi del retroperitoneo avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il/la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

3. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Sarcomi dell'utero



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM per il sarcoma dell'utero**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica/Ginecologia Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Ginecologi Oncologi Radioterapisti	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici Ginecologi Oncologi Anatomopatologi Radioterapisti	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Anatomia Patologica UOC Radioterapia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Psiconcologi Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	SSD Psicologia Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Urologia UOC Sperimentazioni cliniche UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetto sarcoma dell'utero
- Percorso terapeutico per pazienti con sarcoma dell'utero accertato
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO SARCOMA DEL L'UTERO

Frequentemente la diagnosi di sarcoma uterino viene posta istologicamente dopo intervento chirurgico effettuato per utero fibromatoso. Al sospetto di sarcoma uterino va quindi attivata una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi personale

Esordio ed evoluzione clinica della massa, eventuale sintomatologia soggettiva (dolore, gonfiore addominale) e presenza di metrorragie.

Visita ginecologica

Valutazione della massa, raschiamento diagnostico con accertamento istologico

Esami strumentali

L'ecografia pelvica e transvaginale è l'esame più frequentemente impiegato nella fase diagnostica iniziale e va completata con TAC o con RM con mdc dell'addome che consentono di orientare la diagnosi e di definire i rapporti della neoplasia con gli organi vicini. Una volta confermata la diagnosi istologica va completata la stadiazione con TC torace con eventuale integrazione con PET e/o scintigrafia ossea.

L'esame istologico va effettuato da patologici esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) utilizzando lì dove necessario indagini di biologia molecolare (FISH, RTR-PCR, nanostring); infatti la discordanza nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati. Va quindi raccomandata la revisione istologica in centri di riferimento per tale patologia.

La diagnosi istologica deve riportare le seguenti informazioni:

- istotipo sec. WHO 2013
- classificazione FIGO che descrive l'eventuale estensione del tumore al di fuori dell'utero (alla pelvi stadio II, a tessuti addominali stadio III, a vescica e/o retto stadio IVA)
- assetto recettoriale (mandatorio per i sarcomi dello stroma endometriale)

La classificazione istologica dei sarcomi uterini comprende:

- Leiomiosarcomi (60%)
- Sarcomi dello stroma endometriale (10-15%)
- Sarcomi indifferenziati (5-10%)
- Adenosarcomi (10%)

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SARCOMA DELL'UTERO ACCERTATO

PERCORSO TERAPEUTICO NEI LEIOMIOSARCOMI

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia:

- **Stadio I FIGO:** il trattamento standard è l'isterectomia totale + annessectomia, mentre non è da prevedere una linfadenectomia preventiva considerata la bassa incidenza di metastasi linfonodali. Una tumorectomia o una miomectomia si può ipotizzare se T < 5 cm (stadio IA) in donne giovani, desiderose di prole e disposte a follow-up stretto. Non vi è indicazione a terapie adiuvanti.
- **Stadio II FIGO:** il trattamento chirurgico è lo stesso che per il I stadio e può essere proposta una chemioterapia adiuvante con gemcitabina + docetaxel o con antraciclina + DTIC o con gemcitabina e DTIC anche se non vi sono studi che confermino un chiaro vantaggio sulla OS e sulla PFS. La radioterapia postchirurgica trova ancora minori consensi e può esser presa in considerazione in discussione multidisciplinare in casi particolari come in caso di infiltrazione della cervice o dei parametri.
- **Stadio III FIGO:** se la malattia è reseccabile in maniera completa il trattamento standard è l'isteroannessectomia + resezione di tutte le lesioni visibili + linfadenectomia pelvica e lomboaortica in caso di presenza di linfadenomegalie. Un trattamento chemioterapico adiuvante è in questi casi proponibile. Un'altra opzione, dopo discussione

multidisciplinare, può essere una chemioterapia neoadiuvante sempre con i farmaci più attivi sopra elencati. I casi non resecabili in modo completo ed in stadio IVA vanno trattati con chemio-terapia ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici sui residui.

- **Stadio IVA FIGO** vanno trattati con chemio-terapia ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici sui residui.
- **Stadio IV B** il trattamento standard è la chemioterapia coadiuvata in casi selezionati da trattamenti locali (chirurgia, radioterapia, trattamenti di radiologia interventistica). La recidiva pelvica isolata richiede un approccio integrato assimilabile a quello previsto per la malattia localmente avanzata e non operabile

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari in numero limitato (convenzionalmente non superiore a 5) ed in assenza di localizzazioni secondarie extrapolmonari va proposta metastasectomia, purchè l'intervento chirurgico possa essere completo e non preveda danni funzionali inaccettabili.

Nella valutazione chirurgica bisogna naturalmente considerare le condizioni cliniche della paziente e tener conto del tempo alla comparsa delle metastasi dopo chirurgia del primitivo o dopo precedente metastasectomia.

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

Non è dimostrata l'efficacia di una chemioterapia adiuvante dopo resezione delle metastasi polmonari. Non è dimostrato che una chirurgia di metastasi extrapolmonari resecabili porti vantaggi sulla sopravvivenza della paziente, per cui un intervento chirurgico può avere solo intento palliativo. La chemioterapia è quindi la principale arma terapeutica in questi casi.

La prima decisione da prendere è quella di scegliere fra chemioterapia e sola terapia di supporto in base al performance status ed alle comorbidità del paziente e tenendo conto dell'aspettativa di efficacia dei chemioterapici tenendo presente il sottotipo istologico.

La scelta successiva è fra monochemioterapia e polichemioterapia; quest'ultima ha un tasso di risposta del 30-40 % contro il 20% della monochemioterapia, ma non vi sono ad oggi evidenze che schemi di associazione determinino un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.

Pertanto, mentre la monochemioterapia riveste un ruolo prettamente palliativo, la polichemioterapia trova sicura indicazione se occorre un trattamento più efficace e rapido (es. rischio di occlusione intestinale o di compressione midollare o di blocco vie urinarie, imponente sintomatologia algica...). Le associazioni più attive nei leiomiomasarcomi e quindi più impiegate

sono le seguenti: antraciclina + dacarbazina, antraciclina + oloratumab (farmaco recentemente registrato per questa indicazione), gemcitabina + docetaxel, gemcitabina + dacarbazina.

La scelta dell'associazione è condizionata dalle comorbidità della paziente e dai precedenti trattamenti chemioterapici. In caso di progressione di malattia dopo 1^a linea di chemioterapia si può ricorrere a farmaci di seconda linea scelti in base all'istotipo e naturalmente in considerazione dei farmaci impiegati in prima linea.

Hanno ad oggi dimostrato particolare attività antineoplastica nei leiomioidi sarcomi la gemcitabina +/- docetaxel, la dacarbazina, la trabectedina, il pazopanib.

A scopo palliativo in questi pazienti si può anche ricorrere alla chirurgia ad esempio per masse determinanti occlusione intestinale, alla radioterapia ad esempio su metastasi osse sintomatiche o a rischio di complicanze (es. fratture patologiche, compressioni midollari...) od a trattamenti locoregionali (embolizzazioni, termoablazioni...) per lesioni in organi vitali (es. metastasi epatica a rischio di provocare dilatazione vie biliari, metastasi polmonare non operabile...).

PERCORSO TERAPEUTICO NEI SARCOMI DELLO STROMA ENDOMETRIALE

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia

- **Stadio I FIGO:** il trattamento standard è la isterectomia totale + annessectomia; data la frequente diffusione addominale di malattia è consigliabile una stadiazione chirurgica laparoscopica o laparotomica con citologia del liquido peritoneale, omentectomia e sampling linfonodale. Una tumorectomia o una miomectomia si possono ipotizzare se T < 5 cm (stadio IA) in donne giovani, desiderose di prole e disposte a follow-up stretto
- **Stadio II FIGO:** il trattamento chirurgico prevede anche una dissezione linfonodale pelvica e lomboaortica. E' proponibile, anche se non considerata ancora uno standard, un'ormonoterapia adiuvante (progestinici o Gn-RH analoghi o inibitori di aromatasi) per almeno 2 anni in stadio II ed in stadio I con indici prognostici e patologici sfavorevoli come in caso di invasione miometriale profonda o di mitosi > 10 / 10 HPF. La radioterapia postchirurgica può essere presa in considerazione in discussione multidisciplinare in casi particolari come in caso di invasione del canale cervicale.
- **Stadio III FIGO** se la malattia è resecabile in maniera completa il trattamento standard è l'isteroannessectomia + resezione di tutte le lesioni visibili + linfadenectomia pelvica e lomboaortica in caso di presenza di linfadenomegalie. Un trattamento ormonoterapico adiuvante è in questi casi proponibile*. I casi in III stadio non resecabili in modo completo vanno trattati con ormonoterapia* ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici su residui neoplastici
- **Stadio IVA:** va trattati con ormonoterapia* ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici su residui neoplastici
- **Stadio IV B** il trattamento standard è la ormonoterapia* coadiuvata in casi selezionati da trattamenti locali (chirurgia, radioterapia, trattamenti di radiologia interventistica)
La recidiva pelvica isolata richiede un approccio integrato assimilabile a quello previsto per la malattia localmente avanzata e non operabile ed è consigliabile accertamento istologico per riverificare assetto ormonale ed il grado di malignità (per decidere fra chemioterapia ed ormonoterapia)

**In caso di scarsa espressione recettoriale e di alto indice mitotico si può proporre invece chemioterapia con antraciclina + ifosfamide*

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari resecabili valgono le stesse indicazioni e considerazioni valide per i leiomioidi dell'utero, come sopradescritto.

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

L'ormonoterapia è la principale arma terapeutica in questi casi ed i farmaci più impiegati, ed in grado di ottenere oltre che stabilizzazioni e risposte parziali anche risposte complete, sono i progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato). Ma di fronte a recidiva di malattia, sia locale che a distanza, è utile nuovo prelievo istologico per testare l'assetto recettoriale allo scopo di verificare eventuale perdita di ormonosensibilità che presupporrebbe l'indicazione ad un trattamento chemioterapico a base di antraciclina +/- ifosfamide.

Nelle pazienti con recettori per gli estrogeni negativi si può proporre terapia con Gh-RH analoghi o chemioterapia con antraciclina +/- ifosfamide.

In caso di progressione di malattia dopo ormonoterapia con progestinico si passa a 2^a linea di terapia ormonale con inibitore dell'aromatasi oppure ai Gh-RH analoghi.

Dopo fallimento delle terapie ormonali si ricorre alla chemioterapia soprascritta.

In seconda ed ulteriore linea di chemioterapia si possono impiegare ifosfamide ad alte dosi, la trabectedina o l'associazione gemcitabina + docetaxel.

PERCORSO TERAPEUTICO NEI SARCOMI ENDOMETRIALI INDIFFERENZIATI

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia. Si distingue pertanto:

Malattia localizzata (Stadi I e II FIGO)

Il trattamento locale è analogo a quello indicato nei leiomioidi mentre per il significativo rischio di ricaduta di malattia soprattutto a distanza è maggiormente proponibile una chemioterapia adiuvante con antraciclina + ifosfamide. In approccio multidisciplinare va valutata anche l'opportunità di un trattamento radioterapico postchirurgico.

Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Se la neoplasia è resecabile va operata con chirurgia completa (isteroannessetomia e linfadenectomia se presenti linfadenopatie sospette metastatiche, asportazione completa della recidiva) e va proposta chemioterapia adiuvante con antraciclina + ifosfamide.

Se non è resecabile va trattata con la chemioterapia soprascritta seguita, in caso di buona citoriduzione, da trattamento locale chirurgico o radioterapico da decidere approccio multidisciplinare.

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari resecabili valgono le stesse indicazioni e considerazioni valide per i leiomioidi dell'utero, come sopradescritto.

Malattia metastatica non operabile

In questi casi valgono le stesse indicazioni e considerazioni valide per i leiomioidi dell'utero, fatta eccezione per i farmaci chemioterapici da impiegare. Infatti lo schema ritenuto più attivo è l'associazione di antraciclina ed ifosfamide e come seconda linea chemioterapica il farmaco da impiegare è l'ifosfamide ad alte dosi in pompa elastomerica. Per ulteriori linee si possono utilizzare la dacarbazina o il cisplatino.

PERCORSO TERAPEUTICO NEGLI ADENOSARCOMI

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia. Si distingue pertanto:

Malattia localizzata (Stadi I e II FIGO)

Il trattamento locale è analogo a quello indicato nei leiomioidi, mentre per il significativo rischio di ricaduta pelvica e/o vaginale che si verifica nel 25-30% dei casi a 5 anni in stadio > o = IB può essere proposta RT postchirurgica previo approccio multidisciplinare.

Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Se la neoplasia è resecabile va operata con chirurgia completa (isteroannessectomia e linfadenectomia se presenti linfadenopatie sospette metastatiche, asportazione completa della recidiva).

Se non è resecabile può essere trattata con chemioterapia con epirubicina ed ifosfamide seguita, in caso di buona citoriduzione, da trattamento locale chirurgico o radioterapico da decidere in approccio multidisciplinare.

Malattia metastatica polmonare operabile

In caso di metastasi polmonari resecabili valgono le stesse indicazioni e considerazioni valide per i leiomioidi dell'utero, come sopradescritto.

Malattia metastatica non operabile

In questi casi valgono le stesse indicazioni e considerazioni valide per i leiomioidi dell'utero, fatta eccezione per i farmaci chemioterapici da impiegare. Infatti lo schema ritenuto più attivo è l'associazione di antraciclina ed ifosfamide e come seconda linea chemioterapica il farmaco da impiegare è l'ifosfamide ad alte dosi in pompa elastomerica.

Nelle forme con sarcomatous overgrowth (con componente mesenchimale superiore al 25% della neoplasia) e nei sarcomi uterini con linea differenziativa specifica (eterologhi puri) il trattamento è assimilabile a quello dei sarcomi endometriali indifferenziati, ma in 2^a linea si sceglierà il farmaco a seconda della specifica linea differenziativa

FOLLOW UP

I controlli clinico-strumentali periodici in pazienti liberi da malattia hanno lo scopo di diagnosticare anticipatamente, rispetto ad una fase sintomatica, la comparsa di recidiva di malattia sia localmente che a distanza e nei pazienti trattati con chemioterapia di verificare eventuali tossicità anche tardive e di diagnosticare l'insorgenza di secondi tumori.

E' proponibile F.U. ogni 3-4 mesi per i primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico, ogni 6 mesi in 4° e 5° anno ed ogni 12 mesi dal 6° al 10° anno con TAC con mdc TB o in alternativa RMN con mdc di addome completo + TC torace senza mdc.

Per pazienti sottoposti a chemioterapia vanno aggiunti controlli cardiaci e laboratoristici per monitorare funzione epatorenale ed emocromo.

Trattandosi di tumori rari è consigliabile effettuare i controlli in centri specialistici anche per l'apporto multidisciplinare che essi offrono.

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

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per i sarcomi dell'utero avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

4. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Per i tumori stromali gastrointestinali (GIST)



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici dipartimentali (SSD) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM tumori stromali gastrointestinali (GIST)**.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/ Chirurgia addominale
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia addominale
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ortopedici Oncologi	UOC Chirurgia Addominale
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia addominale UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Radiologia interventistica UOC Medicina Nucleare UOC Sperimentazioni cliniche UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetto GIST
- Percorso terapeutico per pazienti con GIST
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO GIST

Nel 60% dei casi un'indagine endoscopica o un esame radiologico pongono il sospetto di GIST mentre in circa il 40% dei casi la diagnosi viene fatta in urgenza per laparotomia eseguita per complicanze della neoplasia (emorragia digestiva, perforazione intestinale, ect) Non rarissimo è il riscontro occasionale di nodulo da GIST in corso di esame endoscopico e di laparotomia eseguiti per altri motivi

Al riscontro di sospetto GIST vanno quindi attivata una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi personale

Dolore addominale, riscontro di tumefazione addominale, melena

Esami strumentali

L'ecografia della massa è l'esame più frequentemente impiegata nella fase diagnostica iniziale e va completata con TAC o con RM con mdc dell'addome che consentono di orientare la diagnosi e di definire i rapporti della neoplasia con gli organi vicini. Essendoci problemi di diagnosi differenziale con altre neoplasie come linfomi, altri sarcomi, neoplasie germinali, fibromatosi aggressiva, è necessario prelievo per esame istologico effettuabile via endoscopica o attraverso biopsia transcutanea con ago tranciante. La scelta del tipo di accertamento diretto deve essere stabilito da un gruppo multidisciplinare esperto.

Di aiuto la ricerca di marcatori specifici (beta HCG, AFP, LDH, beta2 microglobulina) per una diagnosi differenziale con linfomi e tumori germinali.

Per GIST di dimensione inferiore a 2 cm un approccio multidisciplinare di un gruppo esperto (talora con decisione condivisa col paziente) deve scegliere una delle seguenti opzioni: follow-up stretto, FNAB o direttamente asportazione chirurgica.

L'esame istologico va effettuato da patologici esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) infatti la discordanza nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati.

La diagnosi istologica, corredata dalle pertinenti indagini immunoistochimiche, deve riportare le seguenti informazioni:

- Dimensioni della neoplasia
- Indice mitotico
- Indagine molecolare per individuare il tipo di mutazione del gene *KIT* o del gene *PDGFR-alfa* con l'ausilio di biologi molecolari dedicati; nei casi wild-type ricerca di eventuali mutazioni di altri geni (*SDH, BRAF, NF1*....)

Le informazioni di cui sopra, unite alla sede della neoplasia (stomaco, intestino, extraintestinale...) ed all'eventuale rottura della capsula tumorale consentono di stabilire la classe di rischio di ricaduta di malattia (vedi *Miettinen M, Lasota J. Semin Diagn Pathol. 2006; 23:70-83*) e l'eventuale indicazione ad una terapia molecolare mirata.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON GIST

Malattia localizzata

Chirurgia

La chirurgia è il trattamento standard per i sarcomi stromali gastrointestinali e va effettuato dopo accurato studio radiologico che mira ad evidenziare i rapporti della massa con organi e vasi vicini. Fondamentale è l'approccio multidisciplinare che consente di valutare i rischi ed i benefici di un intervento chirurgico spesso necessariamente invasivo con sacrificio, anche se parziale, di strutture contigue od addirittura infiltrate dal tumore.

La chirurgia deve mirare ad ottenere un exeresi "completa" della neoplasia con margini liberi cercando di evitare il rischio di rottura della massa con conseguente contaminazione peritoneale. Nei casi ad elevato rischio di rottura del tumore si può prendere in considerazione, sempre con approccio multidisciplinare, una terapia molecolare neoadiuvante che può ridurre tale rischio.

Dopo una chirurgia con margini microscopicamente positivi (R1) un intervento di radicalizzazione va valutato con particolare oculatezza cercando di evitare ampie demolizioni

Terapia medica adiuvante

Dopo asportazione completa della neoplasia vi è indicazione a praticare terapia adiuvante con imatinib per 3 anni nei casi di GIST ad alto rischio di ricaduta e con mutazione sensibile a KIT o PDGFR-alfa (da non trattare quelli con mutazione D842V del PDGFR-alfa). I casi di GIST wild type vanno inviati a centri di riferimento per decidere per eventuale terapia adiuvante sulla quale non vi è allo stato consenso unanime. In caso di rottura del tumore durante l'intervento chirurgico va presa in considerazione la terapia adiuvante.

Malattia localmente avanzata e/o in sedi critiche

Nei GIST localmente avanzati o non asportabili radicalmente, in particolare se localizzati in sedi critiche (retto, duodeno, giunzione esofago-gastrica, esofago) è indicata terapia citoreduttiva con imatinib (800 mg /die per casi con mutazione di esone 9 del KIT e 400 mg /di negli altri casi), monitorando la risposta terapeutica con PET e/o TAC. Ottenuta riduzione della neoplasia (in genere la maggiore risposta si ha dopo 6-12 mesi di terapia) va valutata la fase chirurgica

Malattia metastatica

In fase metastatica la terapia standard è la terapia medica con imatinib 400 mg/die che va proseguita fino a progressione di malattia od a tossicità inaccettabile. Nei GIST con mutazione dell'esone 9 del KIT va impiegata la dose di 800 mg quando la neoplasia è in rapida progressione con alto rischio di complicanze in caso di ulteriore progressione, mentre in altri casi si può iniziare con 400 mg verificando magari a breve (dopo 1 mese od anche meno) con PET la risposta terapeutica. Ottenuta risposta terapeutica, va considerata l'ipotesi di chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi, quando è prevedibile un'asportazione completa del residuo senza necessità di chirurgia demolitiva o multiviscerale.

In caso di progressione generalizzata di malattia è indicato aumentare la dose da 400 a 800 mg/die di imatinib ed in caso di ulteriore progressione iniziare 2^a linea di terapia molecolare con sunitinib alla dose di 37,5 mg /die senza interruzioni o di 50 mg/die per 4 settimane con 2 settimane di sospensione. Un'ulteriore linea di terapia molecolare è costituita dal regorafenib somministrato alla dose di 160 mg/die per 21 gg seguiti da una settimana di sospensione. In caso di ulteriore progressione è da proporre re-challenge con imatinib o inserimento in studi clinici con nuovi trattamenti.

In caso di progressione focale di malattia è proponibile un trattamento locale di malattia con chirurgia o con trattamenti ablativi di radiologia interventistica (embolizzazione, radiofrequenza ...) o più raramente con radioterapia.

La valutazione della risposta terapeutica alla terapeutica medica nei GIST va effettuata con TAC con mdc tenendo conto non solo dei criteri RECIST basati sul dato dimensionale ma anche della densità delle lesioni neoplastiche secondo i criteri Choi e per la sua complessità necessita di un approccio multidisciplinare, con ricorso talora anche alla PET.

FOLLOW UP E

I controlli clinico-strumentali periodici in pazienti liberi da malattia hanno lo scopo di diagnosticare anticipatamente, rispetto ad una fase sintomatica, la comparsa di recidive di malattia. Dato che le ricadute si verificano quasi sempre in addome con metastasi epatiche e/o peritoneali l'esame standard di follow-up è la TAC con mdc dell'addome completo ma soprattutto nei casi a basso rischio di ricaduta e negli ultimi anni di F.U. anche per gli alti rischio è proponibile alternare la TAC con una RM con mdc della addome completo. Per i pazienti in terapia adiuvante con imatinib è consigliabile controllo ogni 6 mesi durante terapia, monitorando con esami di laboratorio e controlli cardiaci eventuali tossicità del farmaco; dopo terminata terapia adiuvante è consigliabile controllo ogni 3-4 mesi per 2 anni e poi ogni 6-12 mesi fino a 10 anni dopo sospensione di terapia adiuvante. Nei casi ad alto rischio senza terapia adiuvante è proponibile F.U. ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni dopo la chirurgia, ogni 6 mesi nei 3 anni successivi ed ogni 12 mesi dal 6° al 10° anno dall'intervento chirurgico.

Per casi a basso rischio il follow-up è consigliabile ogni 6 mesi per 2 anni ed ogni 12 mesi per i successivi 3 anni dopo la chirurgia.

Per i GIST gastro-duodenali inferiori a 2 cm è consigliabile un'ecoendoscopia ogni 6-12 mesi ed in caso di incremento volumetrico della lesione e/o se diventa sintomatico è da proporre l'exeresi chirurgica.

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

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per i sarcomi stromali gastrointestinali (GIST) avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale altra terapia adiuvante dovrà avvenire preferibilmente **entro 2-3 mesi** dall'intervento chirurgico.



RETE ONCOLOGICA
CAMP BOLLETTINO UFFICIALE
della REGIONE CAMPANIA

n. 89 del 29 Novembre 2018

PARTE I Atti della Regione

IL CICLO Diagnostico Terapeutico Assistenziale (D.T.A.) per i Tumori Testa Collo



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

In **tabella 1** sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM dei tumori della testa e del collo**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Maxillo Facciale UOC Laringoiatria Identificato nell'ambito del GOM
	Case Manager	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi maxillo-facciali	UOC Chirurgia maxillo Facciale
	Otorinolaringoiatri	UOC Otorinolaringoiatria
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Maxillo Facciale	UOC Chirurgia Maxillo Facciale
	Otorinolaringoiatri (ORL)	UOC Otorinolaringoiatria
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Medici Nutrizionisti	
	Medici riabilitatori/fisioterapisti	
	Odontoiatri	
	Logopedisti	
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	
	Personale infermieristico	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC chirurgia Maxillo Facciale UOC Otorinolaringoiatria UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Neurochirurgia UOC Nutrizione Clinica UOC Terapie Palliative SSD Psicologia

1. **Cavo orale**
2. **Orofaringe**
3. **Ipofaringe**
4. **Rinofaringe**
5. **Laringe**
6. **Cavità nasali e seni paranasali**
7. **Ghiandole salivari**
8. **Metastasi linfonodali cervicali da primitività ignota (UPT)**

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per il paziente con sospetto tumore del distretto testa-collo
- Percorso terapeutico per pazienti con tumore testa-collo accertato
- Trattamento delle recidive
- Follow-up
- Riabilitazione

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER IL PAZIENTE CON SOSPETTO TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Il soggetto sintomatico, dopo prima valutazione territoriale (Medico di Medicina Generale, Specialista Ambulatoriale), afferisce allo specialista ORL/Odontostomatologo ospedaliero che provvede alla raccolta dati anamnestici, all'esame obiettivo, possibilmente con l'ausilio della fibroendoscopia e con l'acquisizione della documentazione iconografica relativa. In caso di forte sospetto di neoplasia del distretto cervico-facciale, il paziente è segnalato dallo specialista ORL/Odontostomatologo al GOM di patologia testa-collo per essere avviato al percorso diagnostico-stadiativo specifico, al termine del quale verrà convocato dal Case Manager e prenotato per la Visita Multidisciplinare, durante la quale verranno comunicati la diagnosi ed il successivo programma terapeutico.

Diagnosi

La diagnosi è fondata sull'accertamento della neoplasia, sulla valutazione dell'estensione locale, regionale (linfonodale) ed a distanza, nonché sull'esclusione/accertamento della possibile presenza di neoplasie concomitanti, sia localmente (multifocalità) che in sedi limitrofe (malattia di distretto). Si basa sull'esame istologico, di realizzazione non sempre facile a seconda della localizzazione della neoplasia. In casi difficili è accettabile l'esame citologico. In caso di lesioni accessibili è preferibile che il prelievo bioptico sia parziale ed eseguito sui margini senza alterare le caratteristiche macroscopiche della neoplasia, per un'adeguata pianificazione terapeutica. La diagnosi di natura, formulata dal patologo, deve essere integrata da indicazioni sul grado di malignità e, in caso di biopsia-exeresi, sullo stato dei margini di resezione. Nelle lesioni limitate, sono da evitare le biopsie-exeresi, per quanto possibile, a meno che non vengano eseguite con margini in tessuto sano tali da assicurare la radicalità. Nei casi con margini "close" si pongono problemi di scelta del successivo trattamento.

Stadiazione

Il primo approccio è necessariamente clinico. Nella **visita clinica** si indagano le condizioni generali del paziente, includendo il *performance status*. Per ciò che concerne la neoplasia si segnalano: a) sede e sottosede; b) dimensioni; c) aspetto; d) alterazioni funzionali (disfonia, disfagia, trisma, ridotta mobilità del corpo linguale, alterazioni della motilità oculare, variazioni morfologiche del volto); e) la presenza, il numero, i livelli e il rapporto con i piani profondi delle eventuali adenopatie presenti.

L'esame clinico viene, generalmente, completato dalla **fibroscopia** delle vie aero-digestive superiori (VADS). In particolare, l'endoscopia con fibre ottiche rigide e flessibili viene integrata dalla tecnica NBI (*Narrow Band Imaging*) che ne aumenta il livello di sensibilità e specificità.

Esami strumentali progressivamente introdotti nella pratica clinica sono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN), La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ovvero la PET/TC con 18FDG e la citologia per agoaspirato con ago sottile (FNAB).

L'esame più sensibile, rapido, semplice, innocuo ed economico è l'**ecografia**.

La **TAC** e la **RMN** sono esami correntemente utilizzati per la diagnosi di estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale, soprattutto per quelli a localizzazione profonda e per i casi

della rete linfatica in relazione alla caratterizzazione dei linfonodi latero-cervicali.

Criteri per giudicare probabile l'interessamento neoplastico linfonodale, validi per tutte le metodiche di *imaging*, sono: forma sferica, diametro minimo assiale >15 mm nella regione sottodigastrica e sottomandibolare, >10 mm nelle altre regioni, raggruppamento di più di 3 adenopatie aventi un diametro minimo assiale di 9-10 mm in sede sottodigastrica e di 8-9 mm nelle altre sedi. Il grado di ipodensità e l'ipoecogenicità sono criteri specificamente validi rispettivamente per la TAC e per l'ecografia.

L'esame **PET con 18FDG**, oggi eseguito come esame PET-TC, consente al contempo di valutare la malattia locale, regionale od a distanza; è indispensabile per la ricerca della sede neoplastica primitiva nei casi di adenopatia da tumore primitivo ignoto (UPT).

L'**agoaspirato** per esame cito-istologico (FNAB): esame utile soprattutto se eco-guidato; possibili limiti specifici nel campionamento, in quanto l'esame non può interessare tutti i linfonodi e neppure tutti quelli sospetti.

Ulteriori valutazioni cliniche preliminari ai trattamenti

La **valutazione del medico nutrizionista** pre-trattamento è fondamentale per selezionare quei pazienti che necessitano di uno specifico piano di supporto alimentare. Nei casi in cui sia previsto il trattamento radiante deve essere sempre valutata l'apposizione preventiva di una gastrostomia (PEG) o di sondino naso-gastrico per alimentazione enterale. Tale procedura diventa mandatoria in caso di trattamento concomitante chemio-radioterapico.

Sempre necessaria risulta la **consulenza odontoiatrica**, con valutazione radiologica dello stato della dentatura (ortopantomografia) ed eventuale terapia conservativa o bonifica estrattiva del cavo orale; queste ultime obbligatorie se il programma terapeutico prevede la radioterapia.

Il posizionamento di un **catetere venoso centrale** può essere utile in caso di chemioterapia, soprattutto per gli schemi che prevedono l'impiego dell'infusione continua (es. 5-fluorouracile) e nei soggetti con malattia avanzata, candidati a trattamenti infusionali a scopo palliativo.

ACCERTATO

Il trattamento del tumore primario si avvale, in generale, di tre strategie principali che possono essere attuate singolarmente, ovvero in sequenza o in associazione:

- la chirurgia, che deve sempre prefiggersi la radicalità oncologica;
- la radioterapia (RT), quale trattamento adiuvante post-chirurgico o quale trattamento primario nei tumori in stadio iniziale (T1, T2) e come trattamento radicale nel tumore del rinofaringe non metastatico, con chemioterapia concomitante negli stadi II-IV;
- la radio-chemioterapia (CT/RT) concomitante con platino-derivati (cisplatino o carboplatino) nei casi inoperabili o nell'intento di preservazione d'organo (es. laringe); la RT può essere associata al cetuximab nell'istologia squamocellulare, in caso di basso *performance status* e/o età >70 anni.

Chirurgia: aspetti generali

L'approccio chirurgico è la terapia di elezione per la maggioranza delle neoplasie del distretto cervico-facciale. Da anni ormai, è consolidato il principio della conservazione d'organo per garantire la radicalità oncologica, privilegiando la qualità della vita. Le nuove strategie in chirurgia (chirurgia robotica, linfonodo sentinella, chirurgia assistita da navigatore, chirurgia endoscopica, chirurgia laser, nuovi presidi chirurgici, e nuovi materiali di ricostruzione e sintesi) consentono di effettuare interventi chirurgici meno demolitivi nel rispetto della preservazione della funzione e dell'estetica. Lo studio pre-operatorio con ausilio dell'istopatologia e della diagnostica per immagini (TAC, RMN, ecografia, FNAB), consente la valutazione pre-chirurgica del caso, fornendo l'indicazione terapeutica più idonea. Cardini nella pianificazione chirurgica sono: la valutazione del T e del N, la modalità di resezione chirurgica e possibilità ricostruttive, il PS del paziente.

A seconda delle sottosedì molteplici sono le opzioni terapeutiche:

o orale la chirurgia resta la scelta in prim

la associare invece a terapie adiuvanti (CT-RT) nei T3-T4. L'adeguatezza dei margini deve garantire in tale sede almeno 1 cm dal margine macroscopicamente sano; indagini immunoistochimiche - genetiche sul preparato istologico sono fondamentali per la pianificazione di terapie adiuvanti o per la stratificazione del rischio dei pazienti (ad esempio status di p16). In tale sede il fattore prognostico più importante è lo stato di N. Laddove non ci sono dubbi sulla necessità di intervento chirurgico di svuotamento laterocervicale in caso di positività clinico strumentale dello stato linfonodale; il dilemma rimane nei casi del collo N0 clinico strumentale. Nei tumori **T1-T2/N0** trova pertanto indicazione la tecnica del linfonodo sentinella. Essa garantisce approccio mininvasivo (al pari delle comorbidità di un vuotamento linfonodale a scopo profilattico), accurata individuazione delle "skip metastases". L'orientamento attuale è pertanto di procedere, solo in caso di positività del linfonodo sentinella, allo svuotamento del collo tradizionale. Nei **T3-T4/N0** trova indicazione l'Elective Neck Dissection (END). Nei casi di **N+**, è indicato lo svuotamento latero-cervicale radicale modificato (MRND)+/- eventuale asportazione strutture coinvolte (SCM, Nervo Spinale, giugulare interna, etc.).

- La complessità dell'**orofaringe** e la necessità di interventi demolitivi (trans mandibolari) gravati da importanti morbidità e complicanze hanno fatto sì che la RT esclusiva o concomitante alla CT diventassero lo standard di cura riservando alla chirurgia il ruolo di chirurgia di "salvataggio". L'avvento della *chirurgia robotica* sta assumendo un ruolo nuovo nella chirurgia di tale sottosede con i seguenti vantaggi: a) evitare approcci invasivi e demolitivi in aree anatomiche di difficile accesso; b) visione 3D; c) conservazione della funzione; d) possibilità di fornire materiale biologico adeguato per la caratterizzazione molecolare del tumore.
- Per la **laringe** negli stadi iniziali la chirurgia laser al pari della radioterapia garantisce buoni risultati oncologici-funzionali con elevate possibilità di guarigione definitiva (> 90%) nei T1/T2. Nelle forme avanzate, la chirurgia ricostruttiva trova sempre maggiori indicazioni, laddove l'associazione o la sequenza RT-CT, in virtù di protocolli di preservazione d'organo, resta una significativa opzione terapeutica ad eccezione dei casi di invasione della cartilagine tiroidea in cui la chirurgia demolitiva di laringectomia totale e vuotamento bilaterale resta lo standard di cura.

di persistenza di malattia dopo CHT/RT o nel trattamento delle recidive. La RT è sicuramente il trattamento di scelta.

- La chirurgia resta sicuramente il trattamento di prima scelta nella patologia della **ghiandola salivari**. La valutazione dell'infiltrazione del nervo facciale può indicare il suo sacrificio. Per tumori ad alto grado di malignità, si associa la chirurgia sulle aeree linfatiche del collo; è indicata la RT post operatoria in caso di tumori G3-G4, ovvero per tumori del lobo profondo, o in caso di diffusione perineurale e/o infiltrazione ossea, o in caso di istologia di carcinoma adenoideo cistico, oppure in caso di exeresi di recidive.

Radioterapia: aspetti generali

L'indicazione al trattamento radiante (curativo o post-operatorio adiuvante), previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione locoregionale e sistemica, deve essere condivisa all'interno del GOM.

Il trattamento radiante proposto deve tenere conto delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali in relazione alla sede, all'istotipo, stadio della malattia e funzione d'organo, adeguando le scelte terapeutiche allo stato fisico-clinico e socio-famigliare del paziente.

I trattamenti post-operatori dovrebbero iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico. E' quindi indispensabile una stretta collaborazione con i chirurghi per una tempestiva presentazione del caso clinico al medico radioterapista oncologo. Tempistiche più lunghe possono essere accettate, in casi selezionati, in caso di complicanze chirurgiche a lenta risoluzione (deiscenza della ferita chirurgica, formazione di fistole, ecc).

In linea generale, è possibile utilizzare con intento curativo esclusivo o post-chirurgico adiuvante almeno tecniche 3D che IMRT/VMAT, queste ultime particolarmente indicate come da linee guida AIRO, al fine di minimizzare i problemi di distribuzione di dose agli organi a rischio ed ottenere una migliore copertura dei volumi bersaglio.

Interventi radioterapici a scopo palliativo in caso di recidive di malattia e/o di metastasi, devono essere necessariamente individualizzati;

Il range di dose sulla malattia macroscopica nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy, mentre nel trattamento postoperatorio è 60-66Gy. Il range di dose sulla malattia linfonodale nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy se positivi, 60 Gy se con alto rischio di coinvolgimento da parte della

postoperatorio del letto tumorale è di 60Gy se margini negativi , 66-70 Gy se margini positivi ; le aree linfonodali seguono gli stessi dosaggi dei trattamenti curativi.

L'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica con mdc e/o CT-PET con fdg di fusione, utili per la delimitazione del volume macroscopicamente visibile (GTV).

Nei trattamenti post-operatori può essere utile la fusione con indagini diagnostiche pre-chirurgiche per la corretta localizzazione del volume di malattia.

Per pazienti che giungano alla RT dopo aver eseguito CT di induzione, che dovrebbero rappresentare un numero molto limitato di casi , è indispensabile avere a disposizione le immagini radiologiche pre-trattamento; per la definizione dei volumi bersaglio, infatti, bisogna considerare la malattia macroscopica iniziale (sia T che N), tenendo ovviamente conto delle modifiche anatomiche dovute alla risposta al trattamento (per esempio riduzione dimensionale di voluminose adenopatie).

E' possibile identificare, a seconda della sede interessata dalla neoplasia, alcune peculiarità dei trattamenti radioterapici, che saranno specificate nel "Percorso terapeutico per sottosede"

Chemioterapia: aspetti generali

L'approccio farmacologico al paziente con neoplasie squamose del distretto cervico-facciale, ad eccezione del rinofaringe e delle ghiandole salivari, può essere schematizzato in due setting terapeutici: a) setting curativo; b) setting palliativo.

Il paziente candidabile ad un trattamento chemioterapico in ambito curativo può essere diagnosticato con:

- malattia localmente avanzata, già trattata chirurgicamente, ma con la presenza nell'esame istologico definitivo di fattori di alto rischio di ricaduta;
- malattia localmente avanzata, ma comunque candidabile a trattamento chemioradioterapico alternativo alla chirurgia

In ambito di palliazione, invece, il paziente può giungere all'osservazione dell'oncologo per ricorrenza locoregionale di malattia, non più recuperabile con un trattamento locale, e/o per progressione a distanza.

Dopo l'approccio chirurgico, il paziente può necessitare di RT +/- CT adiuvante. In particolare, in presenza di positività linfonodale (N+) e di fattori di rischio (emboli vasali, infiltrazione

verifichi la presenza di almeno uno dei maggiori fattori di rischio principali (margini di resezione close o invasioni linfonodali extracapsulari), è indicata la terapia adiuvante con radioterapia + cisplatino (75/100mg al mq trisettimanali o 30/40 mg/mq settimanali).

I pazienti con malattia localmente avanzata, inoperabili, sono candidati ad un approccio combinato con cisplatino + radioterapia oppure con cetuximab + radioterapia. Nessuna prova esiste attualmente che giustifichi l'uso preferenziale del cisplatino o del cetuximab. La pratica clinica suggerisce di preferire il cisplatino in pazienti che siano sufficientemente fit per tollerarlo, mentre il cetuximab è da preferire in caso di patologie o assunzione di farmaci concomitanti che pongono l'uso del cisplatino ad un rischio di tossicità superiore. Trials clinici sono in corso per valutare fattibilità di un trattamento comprendente un taxano in aggiunta allo schema cisplatino - cetuximab.

I pazienti con malattia ricorrente/metastatica sono trattati con chemioterapia o con best supportive care (se non idonei alla chemioterapia). In particolare, dal 2008 il gold standard della terapia nei pazienti ricorrenti/metastatici è rappresentato dallo schema EXTREME (cisplatino, 5 fluorouracile, cetuximab). Questo trattamento prevede la combinazione tra cisplatino 100 mg/mq gg1, 5-Fluorouracile 1000 mg/mq/die gg1- 4 ev ic q21 e cetuximab con dose carico al gg1 di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq. Il trattamento così riportato, dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e in caso di malattia ancora responsiva si dovrebbe sospendere la chemioterapia e proseguire il trattamento con cetuximab di mantenimento fino a progressione o tossicità limitante. Tale trattamento ha dimostrato di conferire un beneficio statisticamente significativo, rispetto ai trattamenti precedenti, sia in termini di PFS che di OS e deve essere proposto a tutti i pazienti fit in particolare per lo schema chemioterapico. La sopravvivenza mediana, tuttavia, in tali pazienti è inferiore a 1 anno e ciò impone la necessità di rinvenire farmaci più attivi. L'immunoterapia, che ha rappresentato un major breakthrough in un largo novero di patologie, ha prodotto sostanziali benefici anche nei tumori del testa collo. In particolare, il nivolumab, inibitore del PD1, ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza in seconda linea di trattamento in pazienti con malattia ricorrente/metastatica quando comparato con la standard of care che consiste, al momento, nella somministrazione di docetaxel o metotrexate o cetuximab in monoterapia. Tale brillante risultato ha spianato la via per l'utilizzo in prima linea, in uno studio di fase III, del nivolumab somministrato in combinazione con ipilimumab versus il gold standard terapeutico rappresentato dallo schema EXTREME.

peculiari, differenti dagli altri tumori del testa collo.

I carcinomi indifferenziati del rinofaringe si giovano di un trattamento con RT da sola negli stadi iniziali della malattia. Allorché la malattia si manifesti in forma avanzata l'approccio terapeutico consiste nella somministrazione di CT+ RT concomitante oppure di chemioterapia di induzione seguita da CT/RT concomitante. La CT in questi casi include sempre il cisplatino con eventuali aggiunte di fluoropirimidine, taxani, antracicline.

I carcinomi delle ghiandole salivari constano di diversi istotipi, i più frequenti dei quali il carcinoma adenoideo cistico, il carcinoma muco epidermoide e molti tipi differenti di adenocarcinoma. Inoltre, nelle ghiandole salivari si possono generare altri tipi di tumori come, i carcinomi a cellule squamose, carcinomi indifferenziati, carcinoma anaplastico a piccole cellule. L'espressione dei recettori per gli androgeni sulle cellule tumorali può essere utilizzata per l'indicazione a terapie con gli inibitori selettivi.

PERCORSO TERAPEUTICO PER SEDE DI MALATTIA

1) CAVO ORALE

Si riconoscono a livello del cavo orale i seguenti distretti: labbro inferiore e superiore, gengive inferiore e superiore, pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori), guance, trigono retromolare e palato duro. I fattori di rischio più importanti sono il consumo di alcol e il tabagismo, insieme ai microtraumi da malformazioni dentarie. Le neoplasie insorgono frequentemente su lesioni precancerose preesistenti (leucoplachie, eritroplasie, lichen, fibrosi). Il 5% circa dei carcinomi del cavo orale è HPV correlato.

La chirurgia e la RT sono le due modalità di trattamento principali, usate in alternativa o in associazione. La decisione terapeutica dipende da molti fattori correlati allo stadio (T, N, M) e alle caratteristiche del paziente (comorbidità, stato sociale, scelte personali). L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere un'exeresi radicale (R0), riservando ad altre terapie un eventuale ruolo di salvataggio.

Negli stadi iniziali (T1, T2) la chirurgia radicale, associata a svuotamento linfonodale laterocervicale dei livelli I-III (anche IV livello per i tumori della porzione posteriore del corpo linguale) monolaterale o bilaterale (in base alla sede della lesione) è il trattamento di elezione. Solo nel caso di T1 e T2 "favorevoli" (diametro massimo <3cm, componente infiltrante <1cm e spessore

ere preso in considerazione un trattamento

il trattamento adiuvante RT è contemplato nei tumori T2 “sfavorevoli” (diametro massimo $>3\text{cm}$, componente infiltrante $>1\text{cm}$ e spessore di T $\geq 4\text{mm}$), dove, al trattamento chirurgico, deve seguire la RT adiuvante in caso d’interessamento dei linfonodi regionali e/o presenza di fattori sfavorevoli, quali: 1) *grading* elevato, 2) invasione perineurale, 3) embolismo endovasale. Il trattamento adiuvante concomitante RT/CT è indicato in presenza di margini chirurgici positivi (R1 e/o 2) e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi regionali asportati. Nei casi di T avanzato operabile (T3, T4) la chirurgia resta il trattamento di elezione, seguita da RT con o senza CT concomitante a seconda dei fattori di rischio. Nelle neoplasie localmente avanzate (T3, T4) non operabili, il trattamento concomitante CT/RT a base di platino viene considerato l’opzione *standard*, sostituito dalla RT esclusiva o associata al cetuximab.

Il trattamento del collo N0 deve tenere conto di fattori legati al T primitivo (sede, profondità di invasione $< o >$ di 3-4 mm), al paziente (accesso al follow-up) e alla modalità di trattamento scelta per il T primitivo. La tecnica del linfonodo sentinella, da alcuni considerata utile per personalizzare l’estensione di una *neck dissection* (ND) profilattica, non è ancora standardizzata e deve essere considerata sperimentale.

Nei casi N+ è necessaria una ND che comprenda i livelli dal I al V (evitabile quest’ultimo se le metastasi non coinvolgono i livelli III e IV). Se il T è operabile in monoblocco con N può essere utilizzata la chirurgia (*radical ND* eventualmente modificata), seguita da RT esclusiva o CT/RT.

2) OROFARINGE

In tale regione si riconoscono le seguenti sottosedi: base lingua (1/3 posteriore lingua compresa la plica faringo-epiglottica e la plica glosso-epiglottica), palato molle, tonsilla palatina e parete faringea posteriore e laterale. Fattori di rischio riconosciuti sono: abitudine all’alcol, tabagismo ed infezione da HPV; la determinazione dell’HPV è indicata a fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla RT e CT.

La chirurgia e la RT sono le due modalità principali, usate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate dalla CT.

Per le lesioni più piccole (T1) sono possibili interventi chirurgici conservativi, per via transorale o, nelle sedi profonde (base lingua), per via faringotomica; nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a sequele funzionali che dipendono dalla sede del T. Nelle lesioni a sede laterale (loggia tonsillare, ponte amigdaloglosso), le demolizioni devono prevedere accessi

su masticazione e deglutizione. Nelle sedi posteriori mediane (base lingua, vallecule glossoepiglottiche) il frequente coinvolgimento di strutture laringee può comportare interventi di laringectomia parziale, subtotale o totale, con conseguenti disturbi della funzione deglutitoria e fonatoria. Nella maggior parte dei casi si rende necessaria la ND, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane. Potrà essere presa in considerazione, sulla base della disponibilità strumentale e delle curve di apprendimento, la chirurgia robotica transorale (TORS), che ha dimostrato in diversi studi buoni risultati in termini di rispetto della funzione, controllo della malattia e rimodulazione dei trattamenti integrati adiuvanti.

Nei T1-T2 può essere presa in considerazione la RT esclusiva, che rappresenta la terapia di elezione nei tumori della parete posteriore, per evitare conseguenze funzionali. Il trattamento radioterapico va eseguito in concomitanza a chemioterapia in presenza di linfonodi positivi. Negli stadi localmente avanzati (T3 o T4), la radicalità chirurgica si ottiene attraverso interventi demolitivi, pertanto non è indicata come prima opzione, mentre la RT associata alla CT con regimi terapeutici a base di platino (o al cetuximab per i pazienti con basso PS e/o >70 anni), rappresenta il trattamento di scelta, in quanto consente la preservazione d'organo. La RT post-operatoria associata a CT è indicata nei casi di alto rischio di ricaduta dopo l'intervento, quali: 1) interessamento dei linfonodi regionali, 2) grading elevato, 3) invasione perineurale, 4) embolismo endovasale.

3) IPOFARINGE

A livello dell'ipofaringe si riconoscono tre sottosedi: seni piriformi, parete posteriore e area retrocricoidea. Esiste una correlazione chiara tra l'insorgenza dei tumori dell'ipofaringe e l'abuso di alcol e tabacco. Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni in stadio iniziali (stadio I, II), i risultati ottenuti con la chirurgia (*open* o endoscopica *laser*) associata a linfadenectomia regionale (trattamento del collo) o con la RT sono sovrapponibili; in alcuni casi la RT (in particolare IMRT) è preferibile per il minore impatto funzionale. Nei T2-3 o in caso di N+ in prima istanza è ipotizzabile avviare un trattamento sistemico seguito da chirurgia o radiochemioterapia. Gli stadi più avanzati (III e IV) operabili sono trattati con chirurgia radicale (in genere faringolaringectomia totale), associata a linfadenectomia regionale, seguita da RT, con o senza CT, in base alla presenza dei fattori di rischio "maggiori" (metastasi extracapsulari linfonodi regionali, margini chirurgici interessati). La RT/CT concomitanti possono avere un ruolo in termini di conservazione d'organo, con probabilità di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili alla chirurgia; pertanto dovrebbero essere prese in considerazione come prima opzione.

platino-derivati o cetuximab in caso di basso PS o di età avanzata (>70 anni).

4. LARINGE

Si distinguono in neoplasie della regione sovraglottica, glottica e sottoglottica, con implicazioni diverse sul piano terapeutico. I trattamenti dei tumori della regione laringo-ipofaringea si prefiggono di conservare, per quanto possibile, la funzione fonatoria attraverso l'impiego di trattamenti conservativi. Per quanto riguarda il trattamento, in linea generale le lesioni in stadio iniziale (stadio I e II) possono essere trattate con chirurgia o RT; negli stadi avanzati la chirurgia prevede la laringectomia totale e la CT/RT può rappresentare un'alternativa per la preservazione d'organo, con l'eccezione dei casi di invasione massiva della cartilagine tiroidea e della base della lingua >1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta il trattamento di scelta. In molti casi vi è indicazione, in presenza di fattori di rischio, alla RT postoperatoria.

Laringe sopraglottica: le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la RT esclusiva, con risultati sovrapponibili. Nei margini *closed* è indicata una RT postoperatoria. La chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei T3 N0-1 il trattamento di scelta è la radiochemioterapia. Nei T4 va valutata la possibilità della chirurgia seguita da un trattamento radiochemioterapico, o in alternativa radiochemioterapia da sola. In caso di malattie non operabili per patologie concomitanti o non resecabili, o in caso di rifiuto del paziente, la CT/RT o la RT restano l'unica possibilità di terapia. In quei pazienti in cui potrebbe essere indicata una chirurgia conservativa, ma in cui è preventivabile un successivo trattamento CT/RT adiuvante, si dovrebbe considerare una strategia di preservazione d'organo per il rischio di sequele funzionali tardive post-operatorie.

- **Laringe glottica:** la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La corpectomia endoscopica laser CO₂ è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II; la RT è preferibile quando vi è interessamento della commessura anteriore o della laringe sottoglottica. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o chirurgia.. Nei tumori avanzati (T3, T4) è indicata anche in questo caso ad una strategia di preservazione d'organo, ricorrendo alla CT/RT, limitando la chirurgia al salvataggio dei fallimenti. Anche in questi casi il cetuximab, a scopo radiosensibilizzante, può sostituire i platino-derivati in caso di PS scaduto, di età avanzata

anche con chirurgia (laringectomia ricostruttiva o totale con svuotamento linfonodale cervicale bilaterale) e RT adiuvante, combinata alla CT in presenza di fattori di rischio (metastasi linfonodali extracapsulari, margini interessati).

- **Laringe sottoglottica:** la RT è indicata negli stadi I e II, mentre negli stadi avanzati è indicato il trattamento chirurgico seguito da RT postoperatoria. Nei tumori T3 N0 può essere utilizzata una strategia di preservazione d'organo con CT/RT.

5. RINOFARINGE

Rappresentano un'entità peculiare nell'ambito delle neoplasie cervico-facciali, caratterizzati da precoce e spiccata tendenza alla progressione locale, diffusione ai linfonodi regionali e a distanza. Gli istotipi principali sono i carcinomi non cheratinizzanti, spinocellulari cheratinizzanti e spinocellulari di tipo basaloide; possono essere associati ad infezione da EBV, la cui riattivazione può essere favorita dal fumo di sigaretta.

Le dimensioni del tumore e l'interessamento linfonodale rappresentano i principali fattori prognostici. Nella stadiazione riveste un ruolo importante la PET/TC con 18 FDG, per lo studio dell'estensione locale e delle eventuali localizzazioni a distanza. La ricerca dell'EBV nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altre neoplasie; inoltre, la determinazione dell'EBV-DNA plasmatico rappresenta un importante indicatore prognostico in corso di terapia.

La RT, in particolare la IMRT, rappresenta il cardine del trattamento, con finalità curative in tutti gli stadi di patologia non metastatici. Nello stadio I è indicata la RT esclusiva. E' possibile valutare indicazione e fattibilità della brachiterapia per i tumori di piccole dimensioni o nelle recidive. Nello stadio II è stato dimostrato un beneficio aggiuntivo impiegando la CT/RT concomitante rispetto alla sola RT. Gli stadi III e IV A/B vengono trattati con RT/CT concomitante; la CT d'induzione può trovare indicazione in pazienti con alto rischio di ricaduta viscerale a distanza (es. polmone, fegato). In caso di recidive loco-regionali, è possibile prendere in considerazione in casi selezionati la re-irradiazione mediante stereotassi o brachiterapia oppure la resezione chirurgica di salvataggio. La chirurgia del collo è indispensabile in caso di residuo di malattia linfonodale dopo un trattamento primario o in caso di recidiva in tale distretto. Il trattamento della malattia avanzata prevede l'uso di schemi di polichemioterapia comprendenti i platino-derivati associati a diversi farmaci (gemcitabina, taxani, antracicline, ifosfamide).

6. CAVITÀ NASALI E SENI PARANASALI

Rientrano in questa categoria neoplasie molto eterogenee per istotipo e sede, a partenza da fosse nasali, seno mascellare, seno etmoidale, seno sfenoidale e frontale; è nota per tali neoplasie un'associazione con esposizioni professionali (cromo, nichel, legno, cuoio). Tra gli istotipi sono inclusi il carcinoma squamocellulare, linfoepiteliale, indifferenziato, adenocarcinomi, carcinomi ad origine dalle ghiandole salivari ed i carcinomi neuroendocrini. L'interessamento linfonodale è raro così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono, piuttosto, all'invasione loco-regionale.

La terapia *standard* è quella chirurgica, attuata, sempre più frequentemente, con tecniche innovative di tipo endoscopico, qualora si possa ottenere la radicalità oncologica con tale procedura. Nei pazienti inoperabili per comorbidità e nei casi non resecabili, la RT è un trattamento valido, mantenendo un potenziale curativo. Recente è l'introduzione dell'adroterapia (prevalentemente protoni e ioni-carbonio) che potrebbe trovare indicazione in particolare in alcuni istotipi, sia per la più vantaggiosa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti con fotoni (con maggiore preservazione degli organi critici in particolare delle strutture intracraniche), che per il vantaggio radiobiologico (maggiormente efficace nei tumori radio-resistenti quali quelli originati dalle ghiandole salivari), pertanto è consigliabile far valutare i pazienti presso un centro di proton terapia. Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della CT, specie se somministrata in concomitanza alla RT. Per quanto concerne i fattori di rischio per la RT post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo. Nel caso delle neoplasie etmoidali, la RT è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto. Nella maggioranza dei casi la presentazione di questi pazienti è N0; la probabilità di metastatizzazione è bassa, anche nei casi avanzati, ad eccezione delle istologie più aggressive (carcinomi sinonasali indifferenziati, istologie a differenziazione neuroendocrina); in questi casi è suggerita la RT profilattica dei livelli più alti del collo. Nei rari casi con linfonodi regionali interessati, il trattamento chirurgico del collo è mandatorio, eventualmente seguito da RT adiuvante. Per i tumori a partenza dal seno etmoidale (T1, T2) la terapia chirurgica è l'opzione di prima scelta, associata alla RT post-operatoria in base ai classici fattori di rischio, descritti precedentemente. Nei T3-T4a se fattibile è indicata la resezione chirurgica o se non candidabile a chirurgia, radioterapia associata a trattamento sistemico. Nei T4b la prima opzione è la radiochemioterapia.

7. GHIANDOLE SALIVARI

I tumori maligni delle ghiandole salivari rappresentano il 3% delle neoplasie del distretto cervico-facciale. Sono caratterizzati da spiccata eterogeneità istologica e prognostica, con diversi istotipi dotati di elevata aggressività biologica, tra questi, i più frequenti sono: adenoideo-cistico di alto grado, muco epidermoide di alto grado, duttale di alto grado, carcinoma ex adenoma pleomorfo invasivo, squamocellulare, adenocarcinoma NAS, carcinoma a piccole cellule, linfoepiteliale e sarcomatoide. I fattori prognostici principali sono: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza. L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia, con insorgenza negli anni successivi con frequenze variabili a seconda dell'istotipo e dello stadio iniziale del tumore. La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori.

Il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Nei T1-T2 è indicata una parotidectomia esofaciale o totale con preservazione del VII. Nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con risparmio del nervo facciale, tranne nei casi con infiltrazione macroscopica dello stesso. Possono essere necessarie resezioni ossee (osso temporale, mandibola). Una ND selettiva o un trattamento RT va eseguito in caso di tumori ad alto grado o con diametro ≥ 4 cm. La RT post-operatoria trova indicazione in caso di tumori del lobo profondo, lesioni avanzate, R1 o R2 dopo chirurgia, tumori G3-G4, infiltrazione ossea o connettivale, diffusione perineurale, metastasi linfonodali, rottura capsulare, exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia. I tumori T1-T2 a istotipo favorevole sono trattati con la sola chirurgia. Nei carcinomi adenoideo-cistico e duttale è raccomandata la RT post-operatoria indipendentemente dallo stadio, utile valutazione presso un centro di Adroterapia a causa della marcata radioresistenza di questi tumori. La RT esclusiva può essere indicata in caso di lesioni non resecabili o, a scopo palliativo, in caso di metastasi a distanza.

In caso di malattia recidivata o comparsa di metastasi vanno prese ancora in considerazione la chirurgia e la RT. Per le situazioni non suscettibili di trattamento chirurgico o RT, andrebbe utilizzata la CT solo in caso di franca progressione o nei pazienti sintomatici.

8. METASTASI LINFONODALI DA TUMORE PRIMITIVO IGNOTO (UPT)

In generale il primo approccio nelle metastasi linfonodali è la ricerca del tumore primitivo, tramite un approccio clinico, esami endoscopici del rino-oro-ipo faringe e della laringe con biopsia

collo e tiroide , CT con mdc , RM con mdc e PET/TC con fdg . Qualora il primitivo non venga individuato dopo tale esami si passa ad una biopsia (FNA biopsy) della linfadenopatia interessata, il cui risultato potrebbe indirizzare i successivi esami alla ricerca del primitivo: esame istologico (adeno-squamoso-indifferenziato); valutazione dell'HPV ed HBV ; Tireoglobulina-calcitonina ; PAX8 ; TTF . E' raccomandata ad alcuni autori tonsillectomia bilaterale diagnostica.

In linea generale, in caso di metastasi da carcinoma squamoso l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da RT con o senza CT in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da RT con o senza CT, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da RT postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la RT postoperatoria può essere omessa, se è possibile un follow-up intensivo, e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la RT post-operatoria è obbligatoria, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato.

In accordo alle esperienze passate in caso di metastasi laterocervicali , spesso qualora non si riscontri il primitivo questo può essere localizzato lungo l'asse faringeo (naso-oro-ipo faringe) e la laringe queste sedi pertanto vanno inserite nel volume di dose sub clinica . La cavità orale non va inclusa se non in presenza di sospetto clinico strumentale . In caso di positività HPV può essere sufficiente irradiare solo l'orofaringe . In caso di positività HBV può essere sufficiente irradiare solo il rinofaringe . Laringe ed ipofaringe sono considerate a basso rischio se il III ed il IV livello non sono coinvolti con PET/TC negativa . Tradizionalmente tutti i livelli omolaterali alla malattia macroscopicamente coinvolta vanno irradiati . Sull'irradiazione dei linfonodi , è consigliabile includere i retrofaringei bilaterali , sul collo bilaterale bisogna considerare pro e contro valutando in base a tossicità attesa il rapporto costo beneficio , considerando anche le informazioni ottenute mediante biopsia e quindi trattare il collo bilaterale con maggiore probabilità nei sospetti casi di rino-oro-ipo faringe e laringe , e considerarne l'omissione nei casi di parotide ; il Ib livello potrebbe essere omesso se il II e III sono clinicamente negativi.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Nei tumori del distretto testa-collo non è raro il riscontro di un mancato controllo locale della patologia, con persistenza o recidiva della stessa. Ove praticabile, è sempre preferibile l'impiego di re-interventi chirurgici e/o radioterapici di "salvataggio"; nel caso tali strategie risultino non perseguibili, si rende necessario l'utilizzo di terapie sistemiche "palliative".

Il trattamento sistemico ad oggi considerato *standard* di prima linea è la combinazione di cisplatino (o carboplatino), 5-fluorouracile e cetuximab (schema EXTREME). Nel trattamento di pazienti in progressione dopo terapia a base di derivati del platino è stata recentemente introdotta la possibilità di utilizzo dell'immunoterapia con nivolumab, anticorpo monoclonale diretto contro PD-1, in grado di elicitare la risposta immunitaria antitumorale del paziente. Uno dei principali problemi dell'immunoterapia è la mancanza di chiari marcatori predittivi di efficacia, specialmente quanto si considerano i costi di questi trattamenti. Il nivolumab è stato il primo trattamento immunoterapico che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale. La determinazione di PD-L1 non sembra essere un marcatore sufficientemente valido per predire l'efficacia del trattamento.

Successive linee di trattamento sono basate sull'uso di chemioterapici, a scelta del clinico, oppure sull'inserimento in studi clinici.

Il paziente avviato a terapia sistemica viene affidato all'Oncologo, che ne seguirà l'iter terapeutico, disponendo del supporto delle specialità presenti nel GOM, ove necessarie.

In caso di malattia avanzata, resistente ai trattamenti farmacologici, o di grave scadimento delle condizioni generali del paziente tale da non rendere possibili ulteriori trattamenti specifici, sarà cura del GOM provvedere ad allertare il Medico di Medicina Generale e/o le strutture di Cure Palliative territoriali per la presa in carico.

FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento per tumori testa-collo è necessario per: a) individuare precocemente una recidiva o una ripresa di malattia che consentano ancora un trattamento conservativo; b) identificare precocemente un tumore sincrono (entro 6 mesi dalla precedente diagnosi) o metacrono (dopo 6 mesi dalla precedente diagnosi); c) valutare la risposta al trattamento; d) monitorare e gestire le eventuali complicanze; e) ottimizzare la riabilitazione post-trattamento; f) identificare eventuali metastasi viscerali. Durante il follow-up è importante valutare

influire sulla qualità della vita del paziente.

Modalità del follow-up

Il follow-up si basa su:

- anamnesi e valutazione clinica: sono mirati all'acquisizione di informazioni in merito alla comparsa di nuovi segni e/o sintomi. Il carattere permanente o progressivamente ingravescente di tali segni e/o sintomi è sospetto per recidiva. Tipicamente, durante la valutazione clinica si deve ispezionare la sede del tumore primitivo, ricercare edema, fibrosi e micosi eventuali, ricercare un'eventuale seconda sede tumorale del distretto testa-collo, ricercare mediante palpazione eventuali linfadenopatie laterocervicali;
- curva del peso: insieme alla comparsa di dolore sono spesso marcatori di recidiva;
- valutazione strumentale ORL con videoendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (VADS): consente di esplorare tutti i siti delle vie aereo-digestive superiori. A tal fine, l'utilizzo di un fibroscopio flessibile deve essere disponibile per poter essere utilizzato qualora il contesto lo esiga.

Frequenza del follow-up

In generale, il follow-up va effettuato secondo il seguente calendario, sebbene esistano delle variazioni in base alla sottosede del tumore primitivo:

- ogni 2-3 mesi il primo anno
- ogni 3-4 mesi il secondo e terzo anno
- ogni 6 mesi il quarto e quinto anno
- una volta all'anno gli anni successivi.

Esami strumentali e valutazioni complementari

L'utilizzo della PET non è indicata sistematicamente nel follow-up; essa viene richiesta a giudizio degli specialisti quando viene sospettata una recidiva tumorale. Inoltre, nei primi 3 mesi post-trattamento non è ritenuta utile a valutare la sede primitiva a causa dei falsi positivi determinati dall'infiammazione locale, da eventuali infezioni o da osteo-radionecrosi.

Durante il follow-up, si consiglia di effettuare sistematicamente il dosaggio degli ormoni tiroidei ogni 6-12 mesi, in caso di radioterapia in sede cervicale.

Una valutazione periodica e, laddove possibile, una riabilitazione conservativa-protetica dello stato dentario sono raccomandate in particolare per i pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei

mascellari dovrebbero essere eseguite preferenzialmente da un chirurgo maxillo-facciale o da un chirurgo orale esperto in tematiche oncologiche, poiché sono ritenute procedure ad alto rischio di osteonecrosi soprattutto nei primi due anni.

Il supporto nutrizionale di un dietologo può essere indicato soprattutto in pazienti denutriti anche in preparazione al trattamento e nei portatori di gastrostomia percutanea.

Il supporto psicologico-sociale è utile in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti per tumore del distretto testa-collo.

RIABILITAZIONE

Le problematiche riabilitative correlate alle neoplasie del distretto testa-collo ed ai trattamenti associati sono causa di limitazione di numerose attività del paziente, intervenendo sulla sfera individuale e sociale e influenzando, dunque, negativamente sulla performance sociale e sulla qualità della vita. Nel progetto riabilitativo individuale, in particolare, bisogna individuare alcune problematiche specifiche:

- problematiche neurologiche centrali e/o periferiche:
 - a) post-chirurgiche, prevalentemente di tipo funzionale e più raramente da danno anatomico;
 - b) post-chemioterapiche, specie la neuropatia periferica sensitivo-motoria;
 - c) post-attiniche: neuropatie sensitivo-motorie nei distretti irradiati. Tale danno è prevalentemente di tipo funzionale (neuroaprassia) e, solo minimamente, di tipo anatomico laddove vi è stata una chirurgia demolitiva o negli esiti post-CT e post-RT.
- il linfedema del capo e del collo, a seguito di linfadenectomia e/o di radioterapia, è causa di limitazione di numerose attività (parlare, mangiare, bere, vedere, respirare) e di alterazione dell'immagine corporea
- problematiche motorie legate a sacrificio di muscoli (m. sternocleidomastoideo ed altri), legate a miopatie da farmaci (cortisonici, chemioterapici, immunoterapia)
- problematiche respiratorie sia legate alla tracheotomia che alla riduzione dell'endurance muscolare
- problematiche di comunicazione orale e di deglutizione che limitano severamente la vita di relazione e che possono portare a perdita di peso rilevante.

Un intervento riabilitativo precoce può restaurare funzioni ed attività più o meno compromesse dalla neoplasia e/o dai trattamenti.



La riabilitazione logopedica del paziente con tumore del distretto testa-collo si articola in ambiti diversi: quello relativo alla disfagia e agli effetti sull'alimentazione, quello relativo alla disfonia ed agli effetti più o meno gravi sulla produzione vocale, quello relativo alle dislalie ed ai problemi relativi all'articolazione del linguaggio ed, infine, quello relativo alla disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare.

Queste problematiche possono presentarsi sia in pazienti sottoposti a chirurgia che in pazienti sottoposti a RT avendo attuato protocolli di preservazione d'organo.

I pazienti sottoposti a chirurgia del cavo orale o della regione faringo-laringea possono presentare modificazioni anatomiche che compromettono anche gravemente la ripresa dell'alimentazione. La radioterapia, inoltre, può danneggiare la funzionalità dei nervi periferici e favorire la fibrosi nei tessuti irradiati.

L'iter riabilitativo logopedico nel paziente disfagico ha come obiettivo il raggiungimento di una deglutizione funzionale (atto deglutitorio che comporti un tempo di transito orofaringeo inferiore ai 10 secondi, con aspirazione nulla e minimo residuo in bocca e in faringe). Pur non essendo sempre possibile un ritorno ad una deglutizione fisiologica, è possibile garantire al paziente un'alimentazione orale autonoma e sufficiente.

Il piano di trattamento viene stilato, in collaborazione con lo specialista ORL e il servizio di nutrizione, sulla base dell'osservazione clinica e della valutazione strumentale della funzionalità anatomica. Il deficit viene compensato tramite il recupero della motilità, della forza e della coordinazione dei muscoli residui, in abbinamento all'utilizzo di posture facilitanti, di manovre compensatorie e di artifici dietetici. Il sondino naso-gastrico, ove presente, viene mantenuto fino all'acquisizione di una deglutizione funzionale, per consentire un'adeguata alimentazione per tutta la durata del trattamento. Il tempo di recupero è variabile e molto dipendente dall'ampiezza della resezione chirurgica, dal numero delle strutture interessate e da fattori emotivo-relazionali.

In corso di ricovero il paziente viene trattato quotidianamente e seguito durante l'alimentazione. Una volta dimesso è possibile che sia seguito ulteriormente in regime ambulatoriale.

Per quanto riguarda il problema vocale, il grado di gravità varia rispetto alla patologia di partenza e alla strategia chirurgica adottata. Il trattamento riabilitativo ha lo scopo di migliorare la *performance* vocale in modo da migliorare i parametri vocali e la tenuta vocale e attenuare la fatica fonatoria. Il trattamento inizia dopo la chirurgia o in concomitanza del trattamento radioterapico, in un tempo che va dai 7 ai 15 giorni in base all'ampiezza della resezione chirurgica, con cadenza



previsti dei controlli periodici e, se necessario, si possono programmare dei brevi cicli di mantenimento. Un discorso a parte è quello che riguarda i pazienti sottoposti a laringectomia totale, che devono apprendere una metodica di fonazione completamente diversa da quella fisiologica. Si illustrano al paziente le diverse possibilità terapeutiche (voce erigimofonica o voce tracheoesofagea) che comportano un differente percorso riabilitativo, con tempi di recupero diversi.

I pazienti sottoposti a chirurgia della mandibola o delle ghiandole salivari maggiori, che vengono poi sottoposti a radioterapia a ridosso dell'articolazione temporo-mandibolare possono presentare problemi nella normale apertura del cavo orale che possono sfociare in trisma serrati della mandibola con compromissione della funzione masticatoria e della perdita dei normali rapporti occlusali. In questo caso, poco dopo l'intervento chirurgico e prima dell'inizio del trattamento RT si istruisce il paziente sull'allenamento con l'utilizzo di uno specifico supporto utile a ripristinare la mobilità mandibolare dopo il trisma e l'ipomobilità. Il dispositivo utilizza il movimento passivo ripetuto per distendere il tessuto connettivo, rafforzare i muscoli indeboliti dalla patologia e rimobilizzare le articolazioni.

Lo stesso discorso vale anche per resezioni a carico della mucosa geniena o della guancia nel suo spessore che possono comportare perdita di sensibilità e motilità della zona, soprattutto a causa degli esiti cicatriziali. Questo comporta spesso un trisma causato da forti retrazioni cicatriziali, che vanno risolte con un allenamento precoce dell'apertura della bocca e dell'abbassamento della mandibola. Questo allenamento va effettuato per tutta la durata della radioterapia ed oltre fino alla stabilizzazione dei miglioramenti raggiunti.

AIRO) ed internazionali (ESMO, NCCN, France ORL Cancer Group 2006, North of England Cancer Network Head and Neck Cancer Clinical Guidelines 2011).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della Testa e del Collo avverrà tramite prenotazione del MMG o di altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita sarà erogata entro **7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore così come la valutazione nutrizionale e la visita odontoiatrica con programmazione della bonifica del cavo orale, se di necessità, qualora non già disponibili o effettuati al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, la procedura diagnostica più appropriata per una definizione istologica dovrà essere attuata **entro 21 giorni** successivi all'atto della Presa in Carico.
- Il referto cito/istologico dovrà essere reso disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi e per un corretto inquadramento pre-trattamento (visita nutrizionale, visita odontostomatologica, ecc.), ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**, contattando il servizio di call-center del CORP/CORPUS.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

completamento della fase diagnostico-stadiativa presso la Chirurgia dedicata. In caso di impossibilità a rispettare la suddetta tempistica, il paziente sarà indirizzato presso altro centro abilitato con opportuna documentazione che attesti la sua condizione clinica e l'indicazione terapeutica fornita dagli Specialisti del GOM.

- Qualora alla Presa in Carico Multidisciplinare partecipasse, previa realizzazione di appositi Protocolli di Intesa formalizzati non vincolanti, una figura Specialistica proveniente da altra Istituzione abilitata della Rete Oncologica Campana, sarà cura dello Specialista erogare la prestazione stabilita in sede di riunione multidisciplinare presso la propria Istituzione di provenienza entro i tempi previsti.
- La diagnosi citologica/istologica definitiva del tumore dovrà essere resa disponibile **entro 14 giorni dall'intervento**.
- Se l'intervento è stato eseguito internamente al CORP/CORPUS, sarà cura del Case Manager designato dal GOM specialistico di patologia prenotare al momento della disponibilità dell'esame citologico/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- Se l'intervento dovesse essere stato praticato in altro Centro, sarà cura del Chirurgo, o di altro personale afferente allo stesso Istituto e dal Chirurgo incaricato, prenotare una nuova visita presso il CORP/CORPUS di provenienza, al fine di consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o radioterapia a scopo adiuvante dovrà avvenire **entro 45 giorni dall'intervento chirurgico**, tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida nazionali e internazionali.
- Nei pazienti non candidabili in prima istanza a intervento chirurgico per malattia localmente avanzata, saranno avviati a trattamento radio e/o chemioterapico esclusivo **entro 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM. Al termine del trattamento radio e/o chemioterapico, seguirà rivalutazione da parte del GOM per pianificazione del prosieguo terapeutico ottimale (chirurgia versus terapia per malattia non resecabile).
- I pazienti affetti da malattia metastatica alla diagnosi saranno avviati a un programma integrato di trattamenti a scopo palliativo (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, terapie di supporto) **entro i 21 giorni** dall'ultima valutazione del GOM.
- Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà delle prenotazioni necessarie all'inizio dei diversi trattamenti indicati dal GOM, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà



accreditate afferenti alla Rete Oncologica Campana.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Nutrizione Artificiale in Oncologia





deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM della Nutrizione Oncologica**

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica
	Psiconcologo	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurgo Oncologo	UOC Oncologia Chirurgica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia Oncologica
	Specialista di branca	UOC di riferimento
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Nutrizionista Clinico	Centro NAD Aziendale
	Psiconcologi	SSD Psicologia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Oncologica UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative SSD Psicologia UO NAD/NAO (NA domic./osp.)

Il coordinamento di tutte le azioni che intervengono nella diagnosi, cura e assistenza al malato oncologico, sia in ospedale che nel territorio, è ormai universalmente considerato un nodo cruciale ed irrinunciabile ai fini del raggiungimento di livelli standard di qualità, sicurezza, corretta allocazione di risorse e requisito fondamentale per consentire equità nell'accesso alle cure a tutti i cittadini. Nell'ambito dell'assistenza al malato oncologico tra l'altro vanno considerati non solo gli aspetti clinici e psicologici, ma anche tutta la gestione pratica del percorso di cura dalle fasi iniziali a quelle più avanzate. Solo in questo modo si può assicurare al malato e alla sua famiglia una migliore qualità di vita durante tutte le fasi delle cure e dell'assistenza, valorizzando gli interventi territoriali alla pari di quelli ospedalieri.

E' ormai conoscenza consolidata che una condizione di malnutrizione si riscontra con elevata frequenza nei malati oncologici e che essa influenza negativamente la prognosi.¹ Negli ultimi 15 anni sono state prodotte molte evidenze sull'efficacia del ruolo dell'intervento nutrizionale in ambito oncologico e sono state proposte specifiche linee guida.

Il fatto che la terapia nutrizionale favorisca la tolleranza e migliori l'efficacia dei trattamenti oncologici appare di non secondaria importanza in un'epoca come l'attuale di crescente interesse per gli aspetti economici considerando che si tratta di una procedura terapeutica relativamente poco costosa. Nei Paesi europei è stato calcolato che circa 20 milioni di persone soffrono di una condizione di malnutrizione associata a diverse situazioni patologiche e che il costo relativo è maggiore a 120 miliardi di euro ogni anno. Secondo un recente studio condotto in Germania, i costi di tale condizione sono pari al 2.1% della spesa sanitaria globale.²

Inoltre, circa il 65% dei malati oncologici si presenta all'esordio in una fase avanzata di malattia che richiede un approccio di trattamento multimodale. Circa l'80% dei malati di neoplasia del tratto gastrointestinale superiore e il 60% di quelli con neoplasia polmonare presentano una perdita di peso già al momento della diagnosi della malattia. Perdite di peso anche in fasi successive si riscontrano nel 72% dei malati di tumori pancreatici, nel 69% di quelli con neoplasie esofagee, nel 67% di quelli con neoplasie gastriche, nel 57% di quelli con tumori di testa o collo, nel 34% di quelli con neoplasie del colon retto, nel 31% dei casi di linfoma non-Hodgkin.

La presa in carico globale del malato, fin dall'inizio del percorso terapeutico, prevede un approccio multidisciplinare sostenuto da un'organizzazione delle attività ospedaliere che garantisca da un lato, il miglior trattamento antitumorale (in termini di qualità, di tempi e di coordinamento degli interventi), e dall'altro, un precoce riconoscimento di eventuali altri bisogni (nutrizionali, funzionali, psicologici, sociali e riabilitativi) del malato: tutto ciò si può realizzare solo in un sistema configurato come una Rete clinica.

Nel recente documento del Ministero della Salute approvato dalla Conferenza Stato-Regioni il 14 dicembre 2017, sono state emanate le *Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici*, elaborate da un gruppo di lavoro multidisciplinare di cui hanno fatto parte rappresentanti del Ministero

come base la *Carta dei Diritti del Paziente Oncologico all'appropriato e tempestivo supporto nutrizionale*, preparata nel 2017 dall'Associazione italiana di oncologia medica (AIOM), dalla Federazione italiana delle associazioni di volontariato in oncologia (FAVO) e dalla Società italiana di nutrizione artificiale e metabolismo (SINPE), con il contributo di altre società scientifiche e di associazioni di cittadini, queste linee guida si pongono come obiettivo la definizione dello screening nutrizionale e dei bisogni specifici in ambito nutrizionale.

Nel documento inoltre viene presentato un modello organizzativo che, tramite un percorso integrato, può permettere lo svolgimento di un programma nutrizionale personalizzato e associato al trattamento oncologico sin dal primo accesso ai servizi, senza dimenticare una parte dedicata alla formazione degli operatori sanitari.

Il documento definisce anche i compiti delle varie figure coinvolte in modo da garantire una continuità assistenziale ospedale-territorio, e che comprendono il medico di medicina generale, il medico nutrizionista, il dietista, l'infermiere territoriale, il farmacista, ed eventualmente lo psicologo.

L'approccio integrato, che considera anche gli interventi diagnostici e terapeutici per garantire stabilmente un buono stato di nutrizione, vede come obiettivo la cura della malattia oncologica ma anche dello stato di salute generale del malato. Oltre a garantire la realizzazione del miglior trattamento antitumorale (attraverso ambulatori multidisciplinari per i vari tipi di tumori e PDTA condivisi), permette anche l'attivazione precoce delle eventuali cure palliative e riabilitative.

Le specifiche finalità della terapia nutrizionale nel malato oncologico sono:

- **prevenire e trattare la malnutrizione**
- **consentire la terapia antitumorale;**
- **ridurre gli effetti collaterali della terapia antitumorale;**
- **migliorare la qualità di vita.**

La terapia nutrizionale deve essere personalizzata in relazione oltre che allo stato nutrizionale del malato anche alla storia clinica, all'organo colpito dalla malattia, all'eventuale tipo di trattamento oncologico in atto ed alla prognosi.

INDICE

1. Scopo

2. Campo di applicazione

3. Descrizione delle attività

4. Conclusioni

5. Flow chart

6. Documenti di riferimento

7. Allegati

1. SCOPO

Il presente documento si propone di precisare le condizioni, le modalità e le responsabilità con cui si deve -porre in essere-- REALIZZARE il supporto nutrizionale nel malato oncologico, descrivendo le metodologie da seguire per lo svolgimento della prima visita nutrizionale e del monitoraggio.

Tale documento definisce sia i compiti e le responsabilità dei diversi operatori coinvolti che la procedura minima comune lasciando ad ogni singolo servizio accreditato la libertà di ampliare il proprio livello di *performance* operativa, anche tenendo conto delle risorse umane e tecnologiche disponibili.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica IN CORSO DI RICOVERO E SI ESTENDE ai soggetti adulti affetti da neoplasia che presentino le seguenti caratteristiche:

- assenza di controindicazioni per la qualità di vita del paziente;
- ALIMENTAZIONE per via orale assenti o inferiori al 50% dei fabbisogni nutrizionali;
- controllo o assenza del dolore;
- condizioni cliniche, familiari e ambientali del domicilio compatibili con la terapia nutrizionale domiciliare;

3. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

3.1 SCREENING DEL RISCHIO NUTRIZIONALE

Lo *screening* del rischio nutrizionale si propone di aumentare la consapevolezza e consentire il riconoscimento e il trattamento precoce. Lo *screening* è uno strumento di rapido utilizzo, in grado di individuare i malati a rischio di sviluppare malnutrizione, sia per le condizioni cliniche e/o la patologia di base (lungi periodi di digiuno), sia per l'iter terapeutico (interventi chirurgici, radio/chemioterapie).

Questo strumento permette quindi di escludere da valutazioni più approfondite i pazienti --malati-- normonutriti al momento della diagnosi, e di programmare controlli ravvicinati e/o una valutazione nutrizionale più approfondita per quelli a rischio di malnutrizione, anche al fine di un precoce trattamento.

Un validato strumento di *screening* per l'alta sensibilità e una buona specificità si è rivelato lo *Screening del rischio nutrizionale 2002* (NRS-2002) dell'ESPEN.³ (*Allegato 6*)

Lo screening nutrizionale deve essere effettuato dal medico oncologo alla prima visita.

L'esito dello *screening* nutrizionale viene riportato nella cartella clinica del paziente --malato.

3.2 ACCESSO

nutrizionista CLINICO di riferimento del GOM che garantisce il suo intervento in base a procedure aziendali interne alla singola azienda

3.3 PRIMA VISITA

La prima visita viene eseguita dal medico nutrizionista e dal dietista nell'ambulatorio di Nutrizione Clinica o presso il reparto di degenza inviante.

Inquadramento clinico

Vengono valutati:

- la situazione clinica del paziente;
- l'anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota e prossima;
- le terapie in atto
- la documentazione relativa alla patologia neoplastica: diagnosi iniziale, stadiazione TNM, terapie antitumorali e loro risultati; stadiazione e terapie attuali e l'eventuale previsione di terapie successive.

Ove non già presenti nella documentazione clinica, vengono richiesti e valutati gli esami ematochimici necessari alla valutazione iniziale e indicati nel glossario come: *routine clinica, indicatori di sintesi proteica e di stato infiammatorio, stato nutrizionale in minerali e vitamine.*

Valutazione e definizione dello stato di nutrizione

Saranno eseguiti:

- **l'anamnesi ponderale** che valuta l'andamento ponderale: il peso in buona salute, il peso pre-malattia neoplastica (peso di riferimento), le sue variazioni durante la malattia e le relative terapie oncologiche, le variazioni recenti del peso (1-6 mesi);
- **l'anamnesi quali- e quanti-tativa** dell'alimentazione orale residua attuale;
- **la valutazione delle eventuali possibilità residue di alimentazione orale** ;
- **l'esame obiettivo** generale, valutando in particolare: trofismo delle masse muscolari, lo stato di integrità, idratazione e irrorazione di cute e mucose;
- **i dati antropometrici**: misurazione del peso corporeo su bilancia a bascula o sedia a bilancia o letto a bilancia; misurazione della statura con asta graduata o calcolo dell'altezza partendo dalla misurazione dell'altezza al ginocchio quando il paziente non è in grado di mantenere la stazione eretta (*Allegato 1*); IN QUESTE CIRCOSTANZE E' COMUNQUE POSSIBILE EFFETUARE LA MISURAZIONE DELLE CIRCONFERENZE CORPOREE E LA PLICOMETRIA
- **il calcolo dell' IMC** ed il calcolo della percentuale di dimagrimento (*Allegato 1*);
- **la dinamometria**;

- **la valutazione del grado di malnutrizione.**

Valutazione delle ingesta INTROITI

Viene eseguita l'anamnesi quali e quantitativa dell'alimentazione orale (per ricordo, con calcolo delle – ingesta-- di un giorno, riferito alla media della settimana precedente) volta a definire, nel caso in cui il paziente sia ancora in grado di nutrirsi anche parzialmente per via orale, gli introiti residui, il tipo di consistenza dei pasti assunti, le abitudini alimentari, le preferenze e le eventuali intolleranze alimentari.

Il calcolo quali-quantitativo viene eseguito utilizzando le tabelle di composizione degli alimenti dell'Istituto Nazionale della Nutrizione.

Definizione di Performance Status

Si utilizza l'Indice di Karnofsky (*Allegato 2*).

Valutazione della Qualità di Vita

Si utilizzano questionari di qualità di vita validati (*Allegato 3*)

Formulazione di:

- **giudizio clinico globale**, includente la diagnosi dello stato di nutrizione, la definizione della patologia, con relativo grado di gravità;

- **obiettivo nutrizionale** che indica la finalità dell'intervento:

* mantenimento,

* riabilitazione nutrizionale : raggiungimento di un peso funzionale ad un adeguato stato nutrizionale con assetto ematochimico ottimale

- **indicazione all'accesso venoso centrale** permanente più opportuno in accordo anche alle esigenze di trattamento specifico della neoplasia

- **fabbisogni nutrizionali** (*Allegato 4*) .

Informativa PER IL PAZIENTE al malato

Nel caso si evidenzi la necessità di attivare la Nutrizione Parenterale Domiciliare NPD, al paziente viene presentata la normativa specifica che la disciplina. Se il PAZIENTE non acconsente alla NPD viene comunque stilato un referto della visita specialistica con l'indicazione alla NPD e il rifiuto del malato. Se acconsente con il tipo di nutrizione proposta viene presentata l'informativa sulla privacy secondo le indicazioni aziendali e si procede con i punti successivi.

E' stilato un apposito documento scritto in cui è formulato un programma nutrizionale da utilizzare (supplementi vitaminici e di oligoelementi, valutazione dei volumi e degli apporti nutrizionali, della tipologia dei macronutrienti (quantità di glucosio e di proteine, quantità e composizione della emulsione lipidica), dei tempi e delle modalità di erogazione (uso di pompa per infusione, tempi e velocità di somministrazione) .

Se è possibile una alimentazione per via orale viene fornito uno schema dietetico personalizzato.

Definizione del programma di monitoraggio

Vengono definiti la programmazione temporale delle visite di controllo sulla base della situazione clinica e la tempistica dell'esecuzione degli esami ematochimici.

Valutazione del tipo di accesso venoso e suo posizionamento

Viene valutato il tipo adeguato di accesso venoso centrale (*PICC, Hohn, Port a Cath*) nel rispetto delle Linee Guida delle Società Scientifiche e delle specifiche esigenze del singolo malato.

La selezione del tipo di accesso deve tener conto di:

- durata prevista della NAD;
- frequenza del supporto nutrizionale da effettuare;
- stato clinico- anatomico del paziente;
- pregresso incannulamento di vene centrali e/o interventi chirurgici;
- esperienza / preferenza dell'operatore;
- autonomia, grado di collaborazione e preferenze del malato.

Si contatta-- lo specialista-- il servizio di competenza per concordare il grado di urgenza della prestazione, e stabilire la tempistica del posizionamento, di cui il paziente viene informato.

L'operatore --specialista-- di competenza richiede il consenso informato.

Valutazione del luogo di espletamento della NAD

Viene valutata la situazione socio-organizzativa del singolo paziente:

- residenza al domicilio;
- presenza di *caregivers* adeguati;
- adeguatezza del domicilio allo svolgimento della NAD.

considerazione opportuni contatti con il personale sanitario di competenza (MMG, Servizi Territoriali dell'ASL di residenza) per reperire una struttura di residenza alternativa, adeguata alla gestione della NAD.

Attuazione della NAD

L'attuazione deve seguire le indicazioni del programma nutrizionale tenendo conto della normativa regionale in materia di fornitura domiciliare del materiale (prodotti e presidi) NAD.

Vengono redatti su appositi moduli regionali:

- referto con programma nutrizionale ed eventuale terapia farmacologica,
- prescrizione del materiale ((prodotti e presidi) NPD.

Viene contattato il Referente NAD dell'ASL di residenza del malato con modalità operative specifiche per ogni Centro NAD.

L'ASL di competenza provvederà alla fornitura del materiale previsto dalla normativa regionale.

Redazione cartella clinica

Tutti i dati clinici, nutrizionali, strumentali e laboratoristici, il tipo di accesso venoso, l'obiettivo nutrizionale, il programma nutrizionale e di monitoraggio vengono riportati sulla cartella clinica.

Alla cartella clinica viene allegato il documento informativo sulla NAD firmato dal malato/caregiver e dal medico

Redazione di referto di visita

Vengono stilati:

- un referto riportante: la valutazione clinica e dello stato nutrizionale, l'obiettivo nutrizionale, il tipo di accesso venoso, il programma nutrizionale, il programma di monitoraggio;
- un documento informativo sulle modalità di attuazione della NAD.

Documenti rilasciati

Vengono inoltre rilasciati:

- la data per la visita di monitoraggio,
- il Libretto NAD sulla gestione della nutrizione parenterale domiciliare.

3.4 MONITORAGGIO

Il monitoraggio della NAD si propone di valutare nel tempo l'efficacia della terapia nutrizionale, di adeguarla alle variazioni cliniche del malato, di prevenire, minimizzare e trattare le eventuali complicazioni legate alla NA o alla via d'accesso e di valutare l'eventuale indicazione alla sospensione del trattamento.

Le visite di controllo avvengono in modo programmato ogni 30 giorni salvo casi o situazioni da rivalutare più frequentemente in base alle necessità.

La frequenza e la tipologia degli esami richiesti sarà valutata a seconda delle condizioni cliniche.

Le visite di monitoraggio vengono eseguite dal Medico del centro NAD coadiuvato dal dietista e dall'infermiere e avvengono di regola (quando consentito dalle condizioni cliniche) presso la Struttura Responsabile della NAD.

In caso di impossibilità (difficoltà) di trasporto del paziente, e/o secondo specifiche procedure della Struttura, le visite possono avvenire al domicilio (abitazione, Struttura residenziale).

Rivalutazione clinica

Vengono valutati:

- l'anamnesi clinica e nutrizionale,
- le variazioni del quadro clinico,
- la documentazione relativa all'andamento della malattia neoplastica,
- le eventuali complicanze o problematiche,
- l'anamnesi relativa all'esecuzione del programma NPD prescritto,
- i sintomi correlati alla NAD o alla patologia di base,
- gli esami ematochimici prescritti,
- la terapia farmacologica in atto,
- lo stato dell'accesso venoso.

Valutazione dello stato nutrizionale

Vengono eseguiti :

- esame obiettivo,
- valutazioni antropometriche,
- anamnesi alimentare per valutazione di eventuali INTROITI ALIMENTARI per via orale,
- valutazione del Performance Status secondo Indice di Karnofsky,
- valutazione della Qualità di vita secondo EORTC.

Sulla base dell'anamnesi e delle valutazioni clinico-nutrizionali vengono valutati: il rispetto della prescrizione nutrizionale e l'eventuale insorgenza di segni e/o sintomi di non tolleranza al programma e/o di effetti collaterali.

Valutazione e gestione delle complicanze

a) Complicanze della via d'accesso.

Durante la visita di monitoraggio vengono controllate sede, funzionamento, ed eventuali alterazioni dell'accesso parenterale. In caso di complicanze, esse vengono trattate come da linee guida.

b) Complicanze della NPD

Durante la visita vengono raccolte informazioni anamnestiche e dati obiettivi su eventuali complicanze riferibili alla attuazione della NPD. Vengono quindi richiesti

eventuali esami diagnostici necessari e prescritte le possibili soluzioni in termini di tipologia di sacca

nutrizionale (volume, quantità e tipologia dei macronutrienti e dei micronutrienti), velocità d'infusione, terapie farmacologiche.

Rivalutazione dell'indicazione alla NAD, dell'obiettivo nutrizionale, del tipo di nutrizione e del programma nutrizionale

Sulla base dei dati rilevati, viene rivalutato l'obiettivo della terapia nutrizionale, l'indicazione alla continuazione del medesimo programma, alla sua eventuale variazione o all'eventuale sospensione per ripresa dell'alimentazione orale o per il peggioramento delle condizioni generali.

Nel caso di INTERRUZIONE (cessazione) del trattamento si esegue comunicazione al MMG e all'oncologo.

Calcolo dei fabbisogni e ridefinizione del programma dietetico-nutrizionale

- Sulla base del raggiungimento degli obiettivi, della *compliance* al programma terapeutico precedente, viene confermata o modificata la terapia nutrizionale; vengono eventualmente ridefiniti i fabbisogni nutrizionali teorici in considerazione dei cambiamenti dello stato clinico del paziente.

- Se indicato, viene quindi formulato un nuovo programma terapeutico nutrizionale tenendo conto dello stato di nutrizione, dell'evoluzione della patologia di base e della possibilità e dell'adeguatezza dell'alimentazione spontanea residua ove ancora presente

- Se indicato, viene revisionata la terapia farmacologica mirata alle necessità nutrizionali (supplementi vitaminici e minerali) e indicate le modalità di somministrazione.

In caso di variazione del programma nutrizionale, l'attuazione deve seguire le indicazioni del programma nutrizionale tenendo conto della normativa regionale in materia di fornitura domiciliare del—materiale--prodotti e presidi per la NAD. Viene

contattato il CENTRO Referente NAD dell'ASL di residenza del paziente ed effettuato il rinnovo della prescrizione dei prodotti necessari.

Redazione della cartella clinica

Vengono riportati nella cartella clinica i dati anamnestici, clinici, nutrizionali, strumentali, la *compliance* al programma nutrizionale e le eventuali complicanze.

Vengono registrate:

- le indicazioni terapeutiche, nutrizionali, farmacologiche derivanti dalla visita di monitoraggio;
- le eventuali variazioni dell'accesso parenterale e il successivo programma di monitoraggio.

La cartella viene chiusa in caso di decesso o di sospensione della nutrizione parenterale.

Referto

Viene stilato un referto riportante le valutazioni clinico-nutrizionali eseguite, le eventuali riformulazioni dell'obiettivo e del programma nutrizionale, le eventuali variazioni dell'accesso parenterale e il programma di monitoraggio.

Documenti rilasciati

Vengono inoltre forniti al malato o al *caregiver*:

- la prescrizione del programma nutrizionale,
- la data per la visita di monitoraggio.

La malnutrizione è una complicanza frequente ed importante nei malati di cancro, che dovrebbe essere gestita in modo appropriato da una collaborazione strutturata tra CENTRI DI ONCOLOGIA CLINICA e CENTRI NAD.

Lo *screening* del rischio nutrizionale va attuato in tutti i malati dall'oncologo all'atto della diagnosi e prima di un trattamento che potenzialmente influenzi lo stato nutrizionale, insieme al tempestivo riferimento ai centri di nutrizione clinica per una valutazione nutrizionale completa ed un puntuale e personalizzato intervento terapeutico.

MODALITÀ DI INTERVENTO NUTRIZIONALE

4.1 Nutrizione orale e *counseling*

Mediante il *nutritional counseling* si fornisce al malato oncologico un adeguato e sistematico supporto tecnico sulla qualità e quantità di alimenti naturali da consumare ed un adeguato *follow up* nutrizionale.

Se con gli alimenti naturali non si raggiungono apporti adeguati ai fabbisogni si procede alla prescrizione di supplementi nutrizionali orali.

4.2 Nutrizione enterale

Va utilizzata se la nutrizione orale non è possibile. L'indicazione ad un supporto di nutrizione enterale va comunque posta caso per caso dopo valutazione clinico-nutrizionale.

4.3 Nutrizione parenterale

L'impiego va valutato nei casi in cui la via enterale non sia praticabile o non sia tollerata o nei casi in cui vi sia una condizione di insufficienza intestinale.

Non esiste un razionale per somministrarla se l'assunzione di nutrienti per via orale od enterale è adeguata.

Le buone pratiche cliniche hanno chiaramente affermato che la nutrizione parenterale nei malati che ricevono un trattamento attivo contro il cancro è indicata in chi è malnutrito o sta affrontando un periodo più lungo di 7 giorni di apporto energetico inadeguato, quando i supplementi nutrizionali orali o la nutrizione enterale non sono fattibili o sono inefficaci.

Un breve periodo di nutrizione parenterale (10-15 giorni) è indicato in malati con mucosite acuta e grave, ileo o vomito intrattabile, mentre una nutrizione parenterale a lungo termine (più di 30 giorni) va attuata in malati con insufficienza intestinale dovuta a estese resezioni intestinali, grave malassorbimento, occlusione intestinale meccanica, nell'enterite da radiazione subacuta o cronica.

La nutrizione parenterale di supporto può essere considerata anche in caso di insufficiente assunzione orale nel malato ipofagico con un intestino funzionante (NP supplementare).

ndo un rallentamento del calo ponderale, un miglioramento della qualità di vita ed una riduzione degli effetti negativi sullo stato di nutrizione della chemioterapia in pazienti con tumore coloretale avanzato in terapia palliativa.⁴

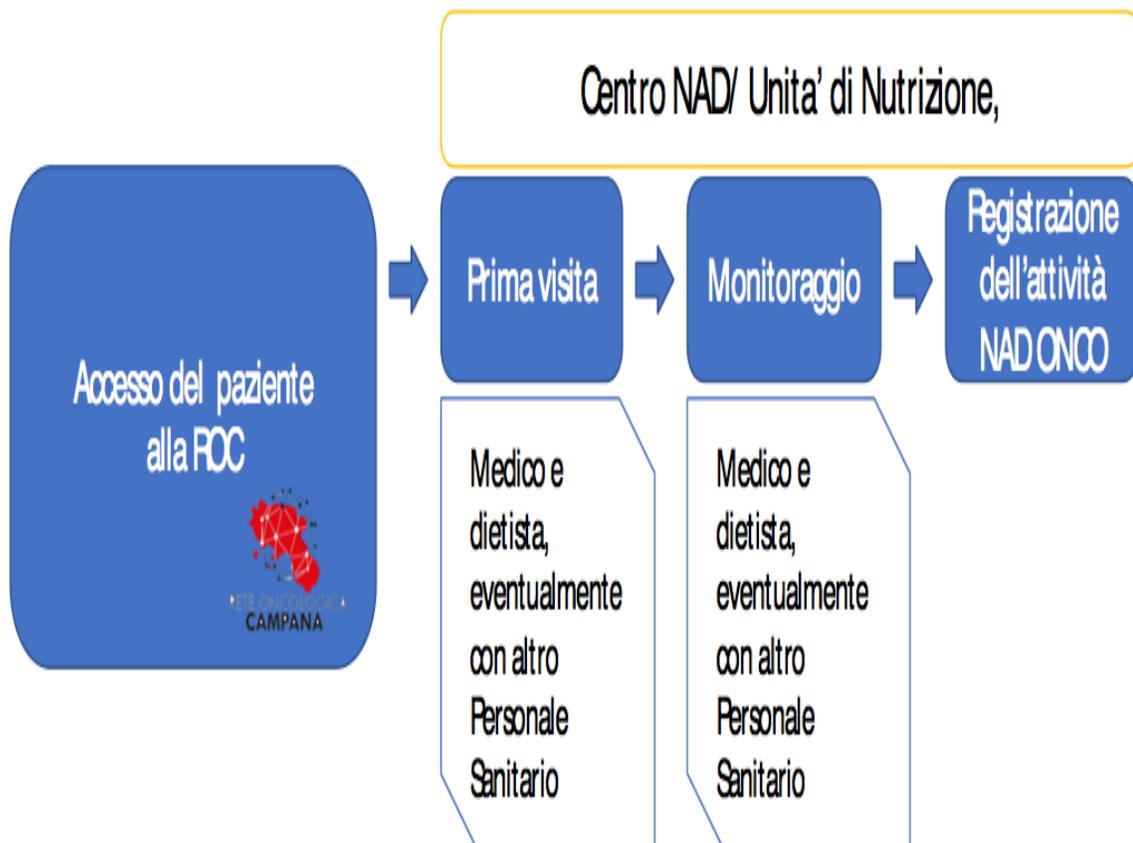
La nutrizione parenterale è inoltre da praticare nei malati con complicanze post-operatorie che limitino la funzione gastrointestinale per cui si preveda l'incapacità di assumere e/o assorbire quantità adeguate di nutrienti per almeno 7 giorni.

Non è comunque indicato l'impiego di routine della NP durante le cure oncologiche.

4.4 Fase avanzata di malattia

Nel caso di malattia incurabile, l'applicazione delle Linee Guida consente di individuare il malato a cui proporre la nutrizione parenterale a medio/lungo termine. Si tratta di coloro in cui la condizione di malnutrizione e di insufficienza intestinale limita maggiormente la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto al decorso della malattia.

Sono ormai disponibili diversi studi che ne provano l'impatto favorevole in termini di miglioramento della qualità di vita. In particolare si è evidenziato come la NPD sia efficace nei casi in cui la sopravvivenza dei malati trattati si valuti maggiore di 4 -6 settimane, diretta conseguenza dell'osservazione che l'attesa di vita di un soggetto sano a digiuno assoluto è stata registrata essere di 50 -60 giorni circa.





Prima visita



Personale dedicato a accoglienza e registrazione

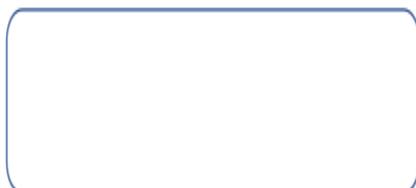
- obiettività clinica del paziente
- anamnesi familiare, patologica remota e prossima;
- terapie in atto
- documentazione relativa alla patologia neoplastica

- anamnesi ponderale
- esame obiettivo
- Antropometria/BIA
- Esami ematochimici
- valutazione del grado di malnutrizione

- anamnesi quali e quantitativa dell'alimentazione orale

- Indice di Karnofsky
- Valutazione della Qualità di Vita

- giudizio clinico globale
- obiettivo nutrizionale
- Individuazione accesso venoso più indicato
- fabbisogni nutrizionali



Definizione del programma di monitoraggio

Attuazione del programma nutrizionale

Valutazione del luogo di espletamento della NAD

Informativa al paziente

**SCREENING NUTRIZIONALE
(ONCOLOGO)**

Malnutrizione /rischio di malnutrizione

Stato nutrizionale normale

**Valutazione stato nutrizionale
e del supporto nutrizionale
(MEDICO NUTRIZIONISTA CLINICO)**

**Il tratto gastrointestinale
è integro?**

(escludere la presenza di diarrea, sub
occlusione, occlusione, nausea, vomito
e dolore addominale)

NO

**Nutrizione Parenterale Totale
o integrazione con
Nutrizione Parenterale**

**Quale sarà la durata
della terapia?**

**Le vene periferiche
sono accessibili?**

SI

SI

NO

**DISFAGIA/rischio disfagia
(mucosite, ostacolo meccanico,
compromissione neurologica)**

Breve

Medio/lunga

NO

SI

A. REGIONE CAMPANIA

- Decreto n. 98 del 20.09.2016. *Istituzione della Rete Oncologica Campana*. BURC n. 63/2016.
- Decreto n. 19 del 05.03.2018. *Rete Oncologica Regionale: Adozione Documenti Tecnici*. BURC n. 22/2018
- Ministero della Salute. *Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici*. Approvato in sede di Conferenza Stato Regioni. Rep. Atti n. 224/CSR del 14/12/2017.

B. LINEE GUIDA

1. August DA, et al. *ASPEN Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation* JPEN. 2009; 33(5):472-500.
2. Consensus Conference della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo. *PerDiQua - Percorsi di qualità in Nutrizione Artificiale Extraospedaliera* Nutritional Therapy & Metabolism. 2011; 29(S7) 1-64.
3. Caccialanza R, et al. *Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE)*. J Cancer. 2016;7(2):131-135 - Arends J, et al. *ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients*. Clin Nutr. 2017; 36:11-48.

C. BIBLIOGRAFIA essenziale

- 1 - Fearon KC. *The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: Cancer Cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes*. Clin Nutr. 2012; 31:577-82.
- 2 - Freijer K, et al. *The economic costs of disease related malnutrition*. Clin Nutr. 2013; 32:136-141
- 3 - Kondrup J, et al. *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. Clin Nutr. 2003; 22: 415-421.
- 4 - Hasenberg T, et al. *Early supplementation of parenteral nutrition is capable of improving quality of life, chemotherapy-related toxicity and body composition in patients with advanced colorectal carcinoma undergoing palliative treatment: results from a prospective, randomized clinical trial*. Colorectal Disease. 2010; 12:190-199.

7. ALLEGATI

Allegato 1

ANTROPOMETRIA

I. Rilievo dell'altezza al ginocchio (malato allettato)

Al soggetto in posizione supina si fa piegare il ginocchio ad angolo retto; utilizzando un calibro scorrevole a paletta larga e posizionando la paletta fissa del calibro sotto la pianta del piede e quella mobile subito prossimamente alla rotula, si misura la distanza tra le due palette avendo cura che la barra di misurazione dell'antropometro sia parallela all'asse longitudinale della tibia.

L'altezza al ginocchio viene estrapolata l'altezza del paziente mediante le seguenti formule:

- h cm uomo = $64,19 - (0,04 \times \text{età}) + (2,02 \times \text{altezza alle ginocchia})$

- h cm donna = $84,88 - (0,24 \times \text{età}) + (1,83 \times \text{altezza alle ginocchia})$.

II. Formula di Lorentz per peso ideale

- donna: $H (\text{altezza in cm}) - 100 - (H - 150) / 2$
- uomo: $H (\text{altezza in cm}) - 100 - (H - 150) / 4$.

III. Calcolo della percentuale di dimagrimento

Peso abituale Kg – Peso attuale Kg x 100

Allegato 2

INDICE DI KARNOFSKY

- 100:** Normale, non segni evidenti di malattia
- 90:** Attività normale, modesti segni di malattia
- 80:** Attività normale, con qualche sforzo e segni di malattia
- 70:** Inabile al lavoro, può accudire a se stesso
- 60:** Richiede solo occasionalmente assistenza
- 50:** Richiede considerevole assistenza e frequenti cure mediche
- 40:** Non può accudire a se stesso, richiede speciali cure
- 30:** Molto compromesso, indicata l'ospedalizzazione
- 20:** Molto grave, ospedalizzazione necessaria
- 10:** Moribondo, preagonico ed agonico

Allegato 3

QUESTIONARIO DI QUALITA' DI VITA

EORTC QLQ-C30

Journal National Cancer Institute 1993; 85:365-376.

Il questionario EORTC QLQ-C30 è specifico per la patologia neoplastica. Ci sono 5 scale funzionali (fisica, emozionale, cognitiva, sociale, ruolo), la salute globale, tre scale dei sintomi (fatica, nausea, dolore) e punteggi per singolo sintomo (dispnea, insonnia, perdita di appetito, costipazione, diarrea ed impatto economico della malattia). Tutti i punteggi sono stati convertiti in una scala da 0 a 100.

E' importante notare che i punteggi più alti per la salute globale e per le categorie funzionali indicano un maggior funzionamento, mentre i punteggi più alti per i sintomi denotano una peggior sintomatologia.



Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva solo le iniziali del Suo nome e cognome:

||_|_|_|

Data di nascita (g, m, a):

//_/_

La data di oggi (g, m, a):

//_/_

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
1.	Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4
2.	Ha difficoltà nel fare una lunga passeggiata?	1	2	3	4
3.	Ha difficoltà nel fare una breve passeggiata fuori casa?	1	2	3	4
4.	Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4
5.	Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4

Durante gli ultimi sette giorni:

		NO	Un po'	Molto	Moltissimo
6.	Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa	1	2	3	4
7.	Ha avuto limitazioni nel praticare i Suoi passatempi hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3	4
8.	Le è mancato il fiato?	1	2	3	4
9.	Ha avuto dolore?	1	2	3	4
10.	Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4
11.	Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4
12.	Si è sentita debole?	1	2	3	4

[Continuare alla pagina successiva](#)

Durante gli ultimi sette giorni:

	NO	Un po'	Molto	Moltissimo
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4
16. Ha avuto problemi di stitichezza?				
17. Ha avuto problemi di diarrea?	1	2	3	4
18. Si è sentita stanca?	1	2	3	4
19. Il dolore ha interferito con le Sue attività quotidiane?	1	2	3	4
20. Ha avuto difficoltà a concentrarsi su cose come leggere un giornale o guardare la televisione?	1	2	3	4
21. Si è sentita tesa?	1	2	3	4
22. Si è preoccupata?	1	2	3	4
23. Si è sentita irritabile?	1	2	3	4
24. Si è sentita depressa?	1	2	3	4
25. Ha avuto difficoltà a ricordare le cose?	1	2	3	4
26. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con la Sua vita familiare?	1	2	3	4
27. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con le Sue attività sociali?	1	2	3	4
28. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico Le hanno causato difficoltà finanziarie?	1	2	3	4

Per le seguenti domande ponga un cerchio intorno al numero da 1 a 7 che meglio corrisponde alla Sua risposta

	Pessima						Ottima
29. Come valterebbe in generale la Sua <u>salute</u> durante gli ultimi sette giorni?	1	2	3	4	5	6	7
30. Come valterebbe in generale la Sua <u>qualità di vita</u> durante gli ultimi sette giorni?	1	2	3	4	5	6	7

Allegato 4

FABBISOGNO IDRICO

- In assenza di perdite patologiche è pari a 30-35 mL/kg/die.
- Nell'anziano il fabbisogno idrico in condizioni fisiologiche è stimato intorno ai 25 –30 mL/kg/die
- Il fabbisogno idrico va rivalutato in presenza di perdite patologiche o di eventi ambientali che possano variarlo o in base a situazioni cliniche particolari.

FABBISOGNO CALORICO

Il dispendio energetico totale del malato di cancro, se non misurato, si presume che sia simile ad un soggetto sano e quindi compreso tra 25 e 30 kcal/kg/die.

In malati con perdita di peso ed insulino-resistenza va aumentato l'apporto di energia da lipidi rispetto a quella da carboidrati per ridurre il carico glicemico.

Le emulsioni lipidiche sono nutrienti metabolicamente attivi, in grado di agire sia sui mediatori dell'infiammazione che sulla risposta immunitaria, con meccanismi ed effetti che possono variare da malato a malato. Le linee guida suggeriscono cautela nell'uso esclusivo di emulsioni lipidiche a base di acidi grassi della classe omega-6 in malati con incontrollata risposta infiammatoria, come sono la maggior parte dei malati neoplastici.

FABBISOGNO PROTEICO

- Nel malato neoplastico il target da raggiungere è di 1-1.5 g/kg/die.
- In presenza di insufficienza d'organo (alterata funzione renale ed epatica) l'apporto proteico andrà modificato in modo adeguato.

FABBISOGNO DI MICRONUTRIENTI

- Corrispondono, in corso di NAD, a quelli indicati per una normale alimentazione (LARN).
- Si raccomanda particolare attenzione allo stato nutrizionale di minerali e vitamine in caso di:
 - iniziale grave malnutrizione
 - presumibile incremento delle richieste per perdite patologiche.

Allegato 5

Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)

Pre-screening

1	Il BMI è < 20,5?	SI	NO
2	Il paziente ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	SI	NO
3	Il paziente ha ridotto gli introiti alimentari nell'ultima settimana?	SI	NO
4	Il paziente presenta una patologia acuta grave?	SI	NO

***Se la risposta è SI ad almeno una domanda è necessario fare lo screening
Se la risposta è NO a tutte le domande il paziente deve essere rivalutato ogni settimana.***

DEFINIZIONI/ABBREVIAZIONI

Accesso parenterale: introduzione di cannule, cateteri e presidi per l'infusione in vena di miscele nutrizionali.

Anamnesi alimentare: indagine rivolta ad appurare le abitudini alimentari ed i consumi qualitativi e quantitativi del paziente.

Andamento ponderale: anamnesi dell'andamento del peso corporeo nel tempo. Un adulto è considerato a rischio nutrizionale in base alla perdita ponderale dei mesi precedenti.

Deflussore: raccordo fra miscela nutrizionale e catetere venoso centrale.

Principali valutazioni metabolico-nutrizionali: vengono qui indicati gli esami ematici ritenuti utili come valutazione iniziale e monitoraggio dei malati in NAD.

- *Routine clinica:* glicemia, azotemia, creatinina, sodio, potassio, cloro, emocromo, bilirubina, transaminasi, γ GT, fosfatasi alcalina, colesterolo totale, trigliceridi.

- *Indicatori di sintesi proteica viscerale e di stato infiammatorio:* albumina, transferrina, proteine totali, proteina C reattiva (PCR).

- *Stato nutrizionale di minerali e vitamine:* ferro, ferritina, calcio, fosforo, magnesio, acido folico, vitamina B12, oligoelementi (Se, Zn).

Fabbisogni nutrizionali: il fabbisogno energetico giornaliero è la somma della spesa energetica derivante dall'azione dinamico-specifica degli alimenti, dal metabolismo basale e dall'attività motoria; per le differenti situazioni patologiche sono previsti appositi fattori di correzione. Analogamente alle necessità energetiche anche i fabbisogni di proteine, elettroliti, sali minerali, vitamine ed elementi traccia sono soggetti a variazioni legate alla presenza di condizioni fisiologiche particolari o stati patologici.

Malnutrizione: Condizione derivante dalla mancanza di assunzione o assorbimento di nutrienti che determina alterazione della composizione corporea (riduzione della massa magra) e della massa cellulare, compromettendo le funzioni fisiche e mentali e aumentando la morbilità e la mortalità.

Materiale NAD: ogni presidio e attrezzatura necessaria ad attuare la nutrizione parenterale al domicilio (kit di inizio e fine infusione, kit per aggiunta micronutrienti, deflussore, kit di medicazione, kit di manutenzione catetere venoso, piantana, pompa per infusioni).

Misure antropometriche: misurazione diretta di grandezze fisiche misurabili sul corpo umano (peso corporeo, statura, pliche cutanee e circonferenze muscolari). Ogni variabile è espressa nella propria unità di misura (il peso in kg; la statura in metri e frazioni, le circonferenze in cm e le pliche in mm). Il rapporto fra le variabili peso e altezza è dato dall'indice staturponderale o indice di massa corporea (IMC) che deriva dal rapporto peso (kg) /altezza (m²); l'IMC è parametro predittivo

impiegato come indicatore prognostico nella pratica clinica.

Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) o extraospedaliera: si intende il tipo di nutrizione somministrata attraverso accessi venosi centrali a lunga durata ove l'introduzione di alimenti per os o per via enterale non sia possibile o sufficiente a garantire la copertura dei fabbisogni nutrizionali. Viene attuata in ambito extraospedaliero.

Patologia di base: condizione clinica che è causa di malnutrizione per disfagia, anoressia, alterazione della digestione, dell'assorbimento, del metabolismo, dell'escrezione.

Performance Status: livello funzionale dell'organismo, qui definito con l'indice di Karnofsky.

Pompa nutrizionale: pompa idonea a somministrare a velocità programmata le miscele nutrizionali.

Regolatori di flusso: presidio *ad orologio* del deflussore che assicura il flusso di soluzioni idroelettrolitiche costante nel tempo in un intervallo tra 25 e 250 mL/h.

Miscele nutrizionali per uso parenterale: preparazioni farmaceutiche prodotte dalle industrie o dalle farmacie ospedaliere, a composizione standardizzata o personalizzata, contenenti i macronutrienti e i principali minerali di cui è garantita la biodisponibilità e la stabilità fisico-chimica. Possono variare a seconda delle necessità del malato per composizione (volume di acqua, concentrazione e tipologia di macronutrienti (lipidi), rapporto kcal non proteiche/gN, presenza di elettroliti, osmolarità).

Schema nutrizionale: elaborato che indica il tipo di miscela nutrizionale, il supplemento in vitamine ed oligoelementi, le modalità di erogazione e, in caso di alimentazione residua, le eventuali indicazioni dietetiche.

Team nutrizionale: gruppo di assistenza composto da Medico, Farmacista, Dietista, Infermiere dedicato e personale infermieristico delle cure domiciliari.

Terapia nutrizionale: prescrizione di nutrienti e di ogni altra terapia aggiuntiva con lo scopo di migliorare o mantenere lo stato nutrizionale del malato



RETE ONCOLOGICA
CAMP

BOLLETTINO UFFICIALE
della REGIONE CAMPANIA

n. 89 del 29 Novembre 2018

PARTE I Atti della Regione

IL CICLO Diagnostico Terapeutico ASSISTENZIALE (I D T A) per i Tumori Eredo-familiari: colon, mammella, ovaio



Individuazione dei bisogni

Il presente documento vuole affrontare la problematica delle neoplasie eredo-familiari, con particolare riguardo ai tumori del colon-retto, dell'ovaio e della mammella, in modo da offrire uno strumento operativo per la individuazione e la gestione clinica dei pazienti con tumori di sospetta origine ereditaria e dei loro familiari a rischio. Sebbene, infatti, la frequenza attesa dei tumori eredo-familiari sia relativamente bassa, il riconoscimento dei soggetti a rischio consente la applicazione di strategie di medicina preventiva in grado di ridurre in maniera significativa la incidenza dei tumori o di identificarli in fase precoce di sviluppo, con ricadute importanti sulle possibilità di sopravvivenza e, nel complesso, sui costi del sistema sanitario regionale.

Le tre neoplasie di interesse sono tra quelle a maggiore incidenza nella popolazione italiana.

Secondo i dati AIRTUM 2017, sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di carcinoma del colon-retto (CCR)/anno in Italia. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) che tra le donne (13%), il CCR si trova al secondo posto come frequenza tra tutti i tumori, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella. La mortalità è ancora alta, con tassi di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 64% per il colon e del 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

Il carcinoma della mammella (CM) è il tumore maligno più frequente nel sesso femminile, con una incidenza stimata in Italia di 50.500 nuovi casi/anno (dati AIRTUM). Negli uomini è, invece, una patologia rara. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. È la prima causa di morte per tumore nelle donne ed è caratterizzata da un tasso di sopravvivenza a 10 anni dell'80%.

Il carcinoma dell'ovaio (CO) è tra le neoplasie con maggiore incidenza nella donna. Nella fascia di età tra i 30 e i 50 anni rappresenta la terza causa di morte per tumore nella donna. Nel 2017, secondo i dati AIRTUM, sono circa 5.200 le diagnosi di tumore dell'ovaio stimate in Italia, pari al 3% dei tumori femminili. La mortalità è tra le più elevate superando largamente il 50%, con un marginale miglioramento negli ultimi 30 anni. La sopravvivenza a 10 anni è del 31%.

La stima all'anno 2017 dei casi attesi in Regione Campania è di circa 2.191 casi/anno negli uomini e 1.651 casi/anno nelle donne per il tumori maligni del colon-retto ; 3.664 casi/anno per i tumori maligni della mammella ; 427 casi/anno per i tumori maligni dell'ovaio . Tali stime sono state derivate dai dati di incidenza osservati dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete di Registrazione Oncologica Regionale) nel quinquennio 2008/2012, proiettati alla popolazione regionale al primo gennaio 2017; le stesse stime sono risultate coerenti con l'analisi, condotta con



periodo 2014/2016, sempre riferite ai tumori del colon-retto, della mammella e dell'ovaio.

Circa il 5-10% di tutti i tumori coloretali sono di tipo ereditario.

Tra le forme che presentano ereditarietà di tipo mendeliana vi sono la sindrome di Lynch e le sindromi poliposiche gastrointestinali, che comprendono le poliposi adenomatose familiari e le poliposi amartomatose familiari.

1.1.1 Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch, nota anche come “cancro ereditario del colon non-poliposico” (HNPCC), è associata a mutazioni germinali nei geni del riparo del DNA (MMR)^{1,2}.

La maggior parte dei pazienti con la Sindrome di Lynch presenta una mutazione germinale patogenetica nei geni MLH1 e MSH2. Mutazioni nei geni PMS2 e MSH6 sono presenti nel 10-13% dei casi, mentre quelle in MLH3 e MSH3 sono relativamente rare^{3,4}. Anche ampie delezioni del gene EPCAM, localizzato sul cromosoma 2 a monte del gene MSH2, sono responsabili di alcuni casi di Sindrome di Lynch in quanto si associano all’inattivazione del gene MSH2. La maggior parte delle mutazioni descritte nei geni MMR sono puntiformi o piccole delezioni e duplicazioni, mentre circa un 20% è rappresentato da ampi riarrangiamenti.

La sindrome di Lynch è una malattia genetica con un’ereditarietà autosomica dominante e una penetranza dell’80-90%. È associata ad un elevato rischio di sviluppare tumori del colon retto (20-70%); tumori in sedi extra-coliche, quali il cancro dell’endometrio (15-70%), tumori renali, uretere, vie biliari e piccolo intestino (circa il 15%)⁵. Inoltre, in alcune pazienti la presenza di mutazioni nei geni MSH6 e PMS2 può essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare tumori mammari ed ovarici⁶.

L’identificazione accurata e precoce dei portatori di mutazioni in uno dei geni MMR è fondamentale per la pianificazione del percorso di prevenzione, diagnosi e terapia così come stabilito dalle recenti Linee Guida internazionali⁷.

1.1.2 Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Le Poliposi adenomatose familiari sono associate ad alterazioni germinali dei geni APC (“Familial adenomatous polyposis”-FAP), MUTYH (“MUTYH-associated polyposis”-MAP) e, più raramente, dei geni POLD1, POLE (“polymerase proofreading-associated polyposis”-PPAP) e NTHL1 (“NTHL1-associated polyposis”-NAP), in accordo con quanto definito dall’InSiGHT Group (The International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours; <https://www.insight-group.org/syndromes/adenomatous-polyposis/>).

uniformemente lungo tutto il gene. La maggior parte (72%) delle mutazioni germinali sono mutazioni “frame shift”, dovute a piccole delezioni o inserzioni che provocano lo slittamento della cornice di lettura, mentre una minima parte (26%) è rappresentata da mutazioni puntiformi nonsense. In entrambi i casi si ha la formazione di un codone di terminazione prematuro che, a sua volta, causa la formazione di una proteina tronca inattiva. Circa il 10% delle mutazioni germinali è rappresentato da grosse delezioni o ampi riarrangiamenti, mentre mutazioni missenso e/o mutazioni dei siti di "splicing" costituiscono circa il 2% dei casi di FAP⁸.

1.1.3 Sindromi Amartomatose Familiari

Le Sindromi amartomatose multiple comprendono la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), le sindromi da alterazione del gene PTEN (PHTS, come la sindrome di Cowden, la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba) e la Sindrome di poliposi giovanile (JPS).

I geni associati alle sindromi amartomatose multiple, in accordo con quanto definito dall’InSiGHT Group e da recenti dati della letteratura^{9,10}, sono: STK11/LKB1 (PJS), PTEN nelle sindromi da alterazione di questo gene, SMAD4 e BMPR1 (JPS), anche se queste ultime risultano essere molto rare.

Per quanto riguarda le mutazioni del gene STK11, circa il 70-80% è rappresentato da mutazioni puntiformi, mentre circa il 15% da grossi riarrangiamenti, come delezioni di parte o dell’intero gene, spesso mediate dalla presenza di sequenze ripetute sulla regione genomica di tipo Alu .

Nei pazienti PHTS sono state descritte circa 235 differenti mutazioni germinali del gene PTEN ed in circa l’11% dei casi la presenza di ampi riarrangiamenti¹⁰⁻¹³.

1.2 I tumori eredo-familiari della mammella e dell’ovaio

Le alterazioni di *BRCA1* e *BRCA2* (di seguito indicati come geni *BRCA*) sono fattori predisponenti al carcinoma della mammella (CM) e a quello dell’ovaio (CO). Si stima che il 5-10% dei CM siano ereditari e di questi un 25-50% sia legato a mutazioni dei geni *BRCA*. Mutazioni in *BRCA1* si associano ad un rischio di CM del 52-80%, mentre mutazioni di *BRCA2* si associano ad un rischio del 45-75%¹⁴.

Per quanto riguarda il CO, la prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali dei geni *BRCA1* o *BRCA2* è superiore al 10%. La presenza di una variante patogenetica nei geni *BRCA* in un soggetto sano aumenta il rischio di sviluppare la malattia del 20-40%. Nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso l’incidenza di tali varianti patogenetiche è del 17-20%, nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado raggiunge il 23-25% e in quelle platino-sensibili aumenta fino al 30-40%. Sono state



carcinomi ovarici sierosi^{15,17}.

Le mutazioni costituzionali o somatiche dei geni BRCA rappresentano anche un biomarcatore predittivo di sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli(ADP-ribosio) Polymerasi (PARP) nelle pazienti affette da CO in fase avanzata^{18,19}. Pertanto, le raccomandazioni nazionali delle società scientifiche AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC consigliano di considerare l'invio al test BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di CO non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio (CT) e di carcinoma peritoneale primitivo (CPP).

e dell'ovaio

La diagnosi molecolare rappresenta uno strumento estremamente utile per:

- definire la alterazione genetica legata alla ereditarietà in pazienti affetti da CCR, CO e CM
- valutare il rischio per i discendenti ed eventualmente offrire un test predittivo per i soggetti asintomatici appartenenti a famiglie a rischio;
- proporre programmi di prevenzione adeguati a pazienti affetti e a soggetti a rischio;
- nel caso dei tumori eredo-familiari del colon-retto, facilitare la diagnosi differenziale tra le varie sindromi di poliposi familiari.

Di seguito sono indicati i percorsi diagnostici per le più comuni sindromi ereditarie dei CCR, CO e CM.

1.3.1 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)

1.3.2 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (Famiglia Amsterdam, IHC non disponibile)

1.3.3 Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

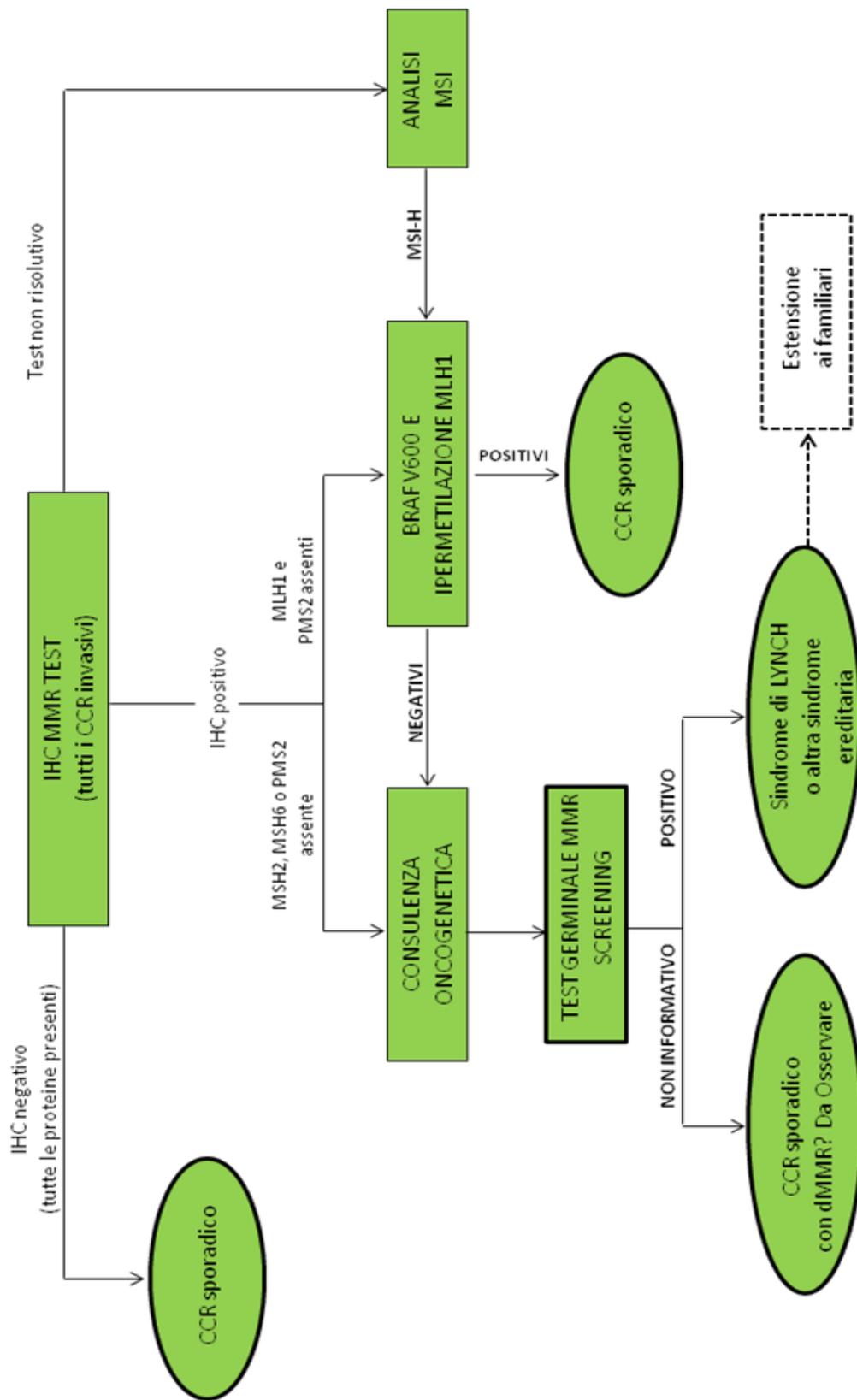
1.3.4 Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose

1.3.5 Percorso diagnosi carcinoma mammario eredo-familiare BRCA mutato

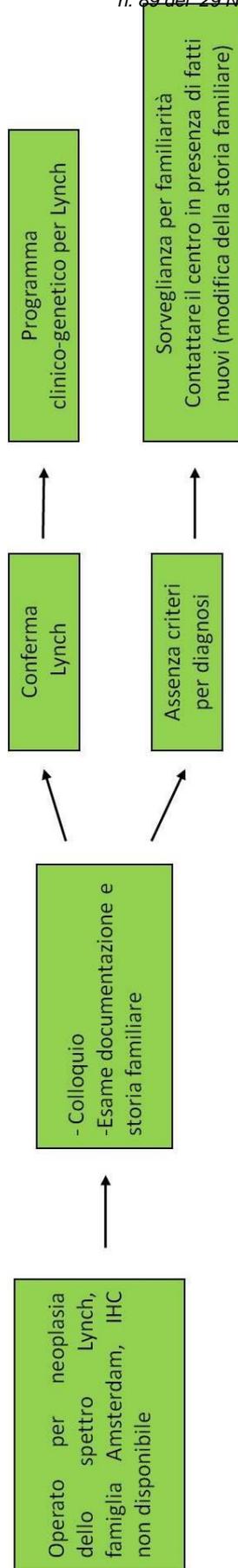
1.3.6 Percorso diagnosi carcinoma ovarico eredo-familiare BRCA mutato

La descrizione dettagliata dei test molecolari indicati nei percorsi di diagnosi è presente al Capitolo 4 del presente documento.

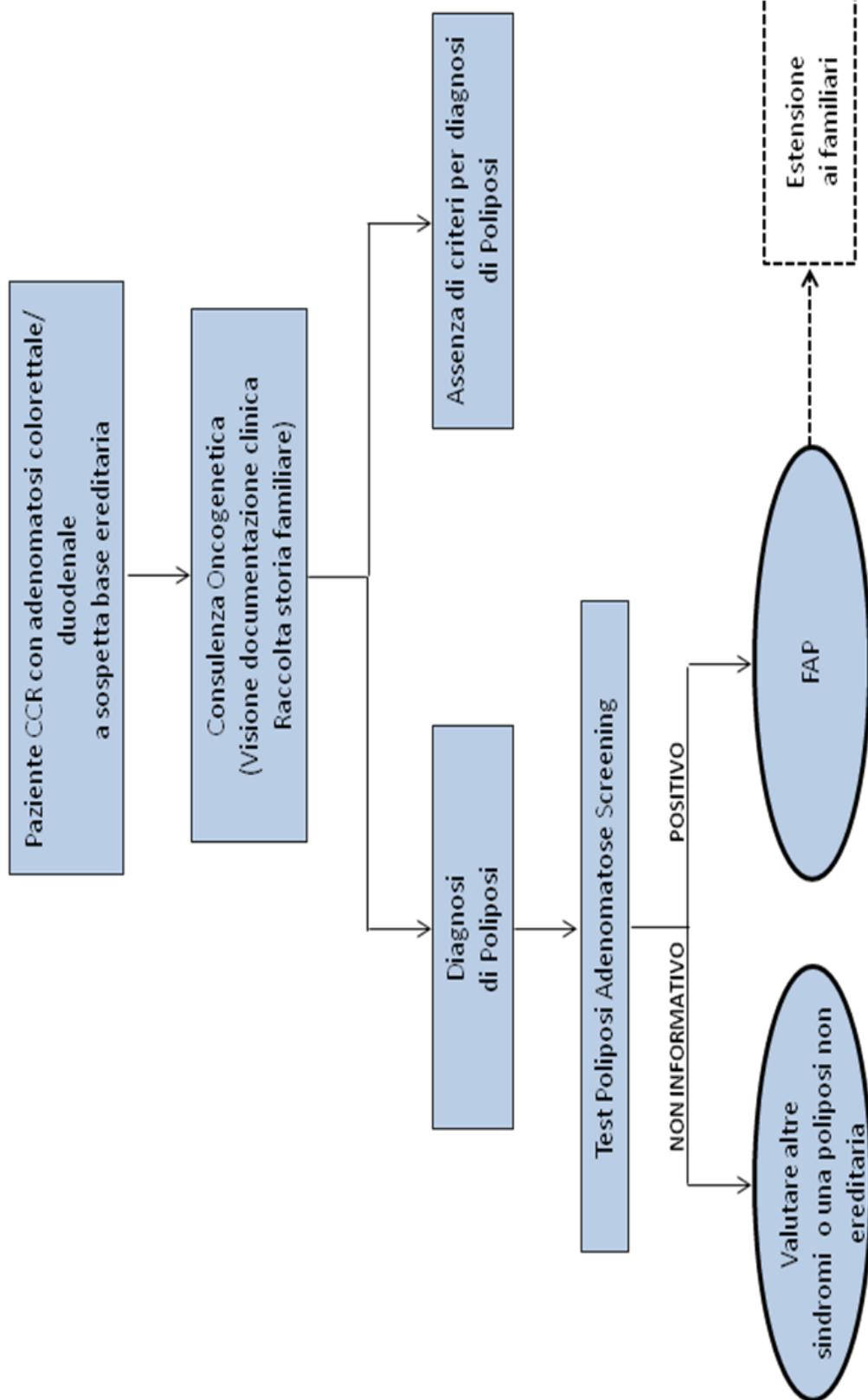
1.3.1 Percorso diagnostico di Sindrome di Lynch (IHC disponibile)



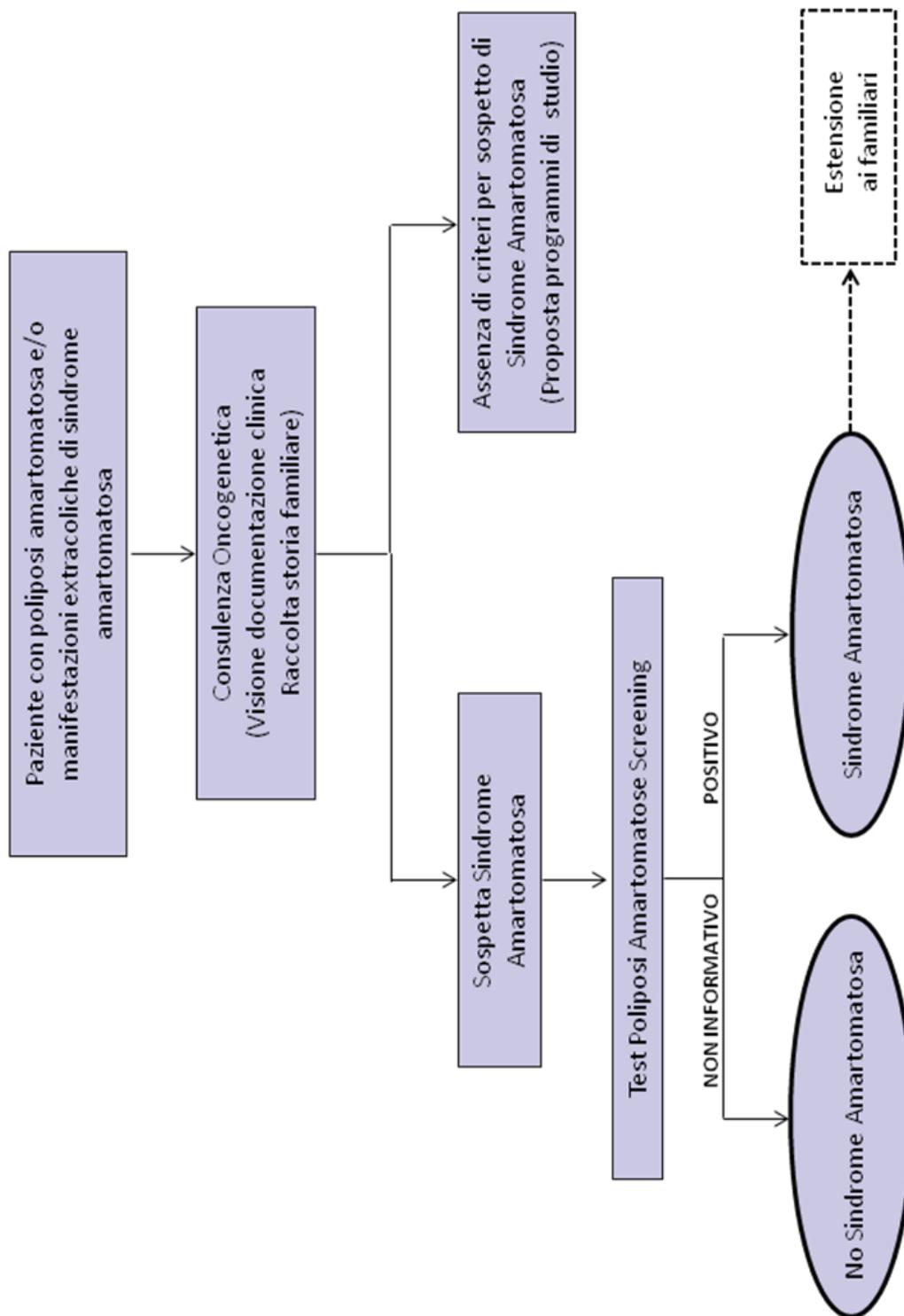
1.3.2 Percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (Famiglia Amsterdam, IHC non disponibile)



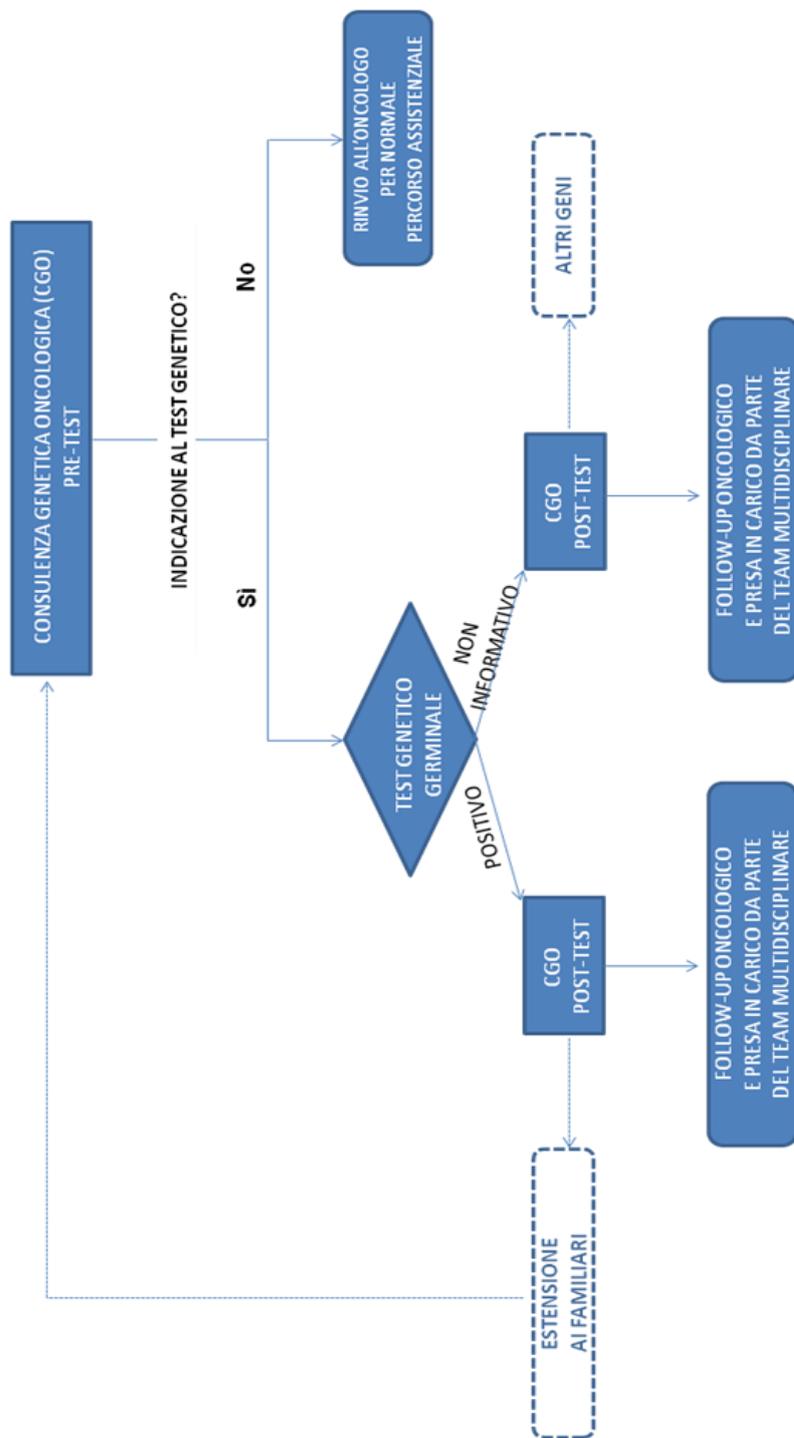
1.3.3 Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)



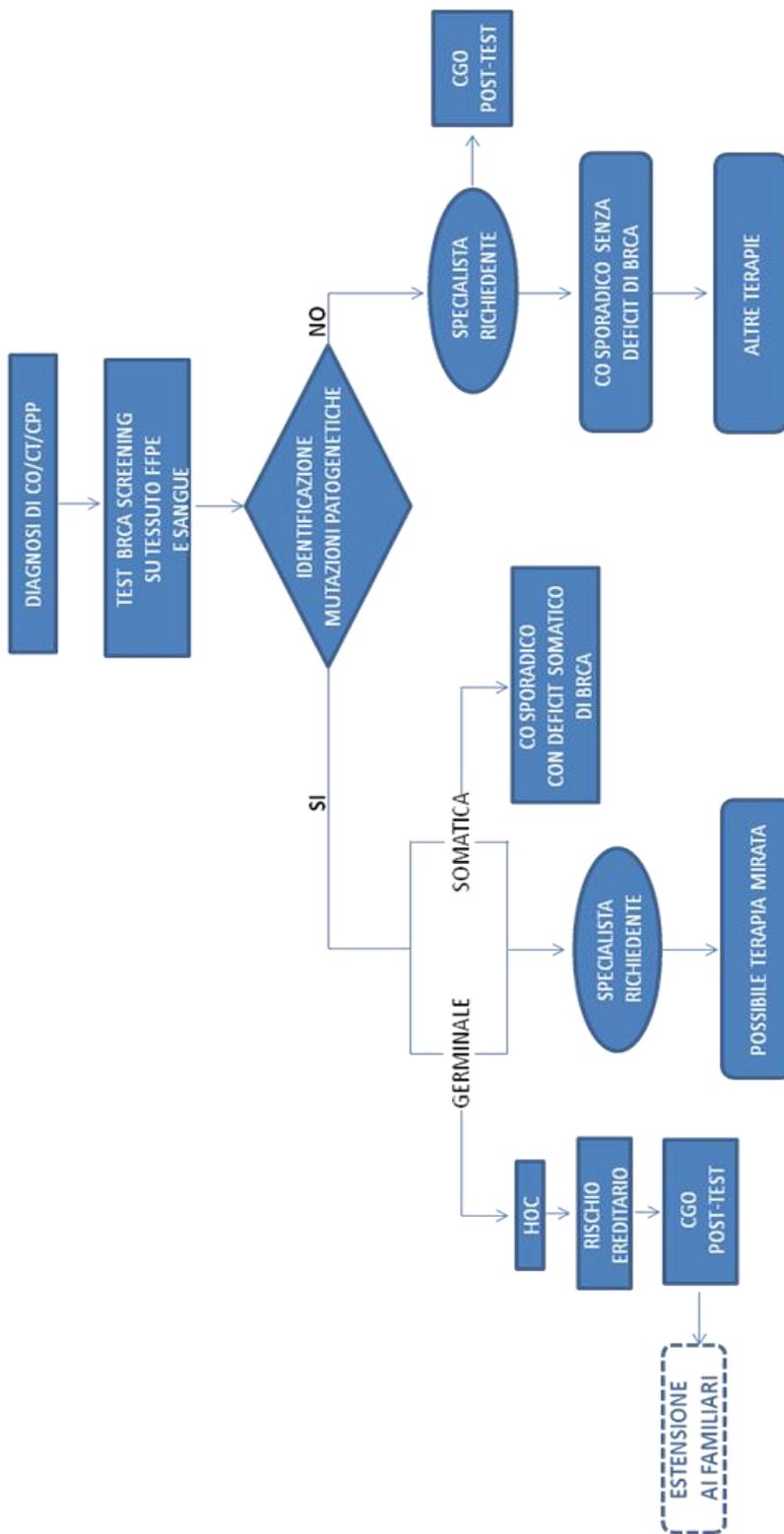
1.3.4 Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose



1.3.5 Percorso diagnosi carcinoma mammario eredo-familiare BRCA mutato



1.3.6 Percorso diagnosi carcinoma ovarico eredo-familiare BRCA mutato



FAMILIARE: ASPETTI PSICOLOGICI

In considerazione della complessità della problematica oncologica eredo-familiare per gli aspetti oncologici e psicosociali, il Counseling oncogenetico (CGO) multidisciplinare rappresenta l'intervento specialistico più idoneo per la presa in carico dei soggetti a rischio, per la gestione delle fasi pre- e post-test genetico e per il management del rischio oncologico. Il "carattere familiare" dei tumori ereditari implica necessariamente il coinvolgimento reale o fantasmatico della famiglia, con un significativo impatto psicologico della "trasmissione transgenerazionale" di una mutazione genetica. Il counseling, a differenza della consulenza che fornisce pareri tecnici, è una pratica professionale atta ad accompagnare un individuo verso una migliore comprensione dei suoi problemi e ad individuare le sue potenzialità.

Il CGO è un percorso multidisciplinare, che nasce dalla sinergia di diversi professionisti ad esso dedicati (oncologo, psiconcologo, genetista, biologo etc.). E' un processo articolato e personalizzato di comunicazione ed informazione, estremamente importante sul piano clinico ma altrettanto delicato e complesso su quello personale per le implicazioni psicologiche ed emotive.

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna – Onda (Settembre 2017)²⁰, il documento della Commissione SIGU-NGS (Gennaio 2016)²¹, le linee-guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2013)²² sottolineano che l'accesso al supporto psicologico è un aspetto rilevante nella presa in carico di coloro che si sottopongono ad un test genetico, per facilitare e garantire lo sviluppo di una decisione autonoma, consapevole ed autodeterminata. Le Raccomandazioni del Gruppo di Lavoro AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP (luglio 2015)²³ pongono l'attenzione sul rispetto dei tempi e dell'autonomia decisionale di ciascuna paziente nell'acquisizione del consenso informato circa l'esecuzione del test genetico.

Sono diversi gli studi che sottolineano la necessità di identificare i soggetti a rischio con alti livelli di distress psicologico in fase pre-test, attraverso l'attenzione al profilo di funzionamento psicologico e la presa in carico multidisciplinare²⁴⁻²⁶.

Esistono degli aspetti prettamente psicologici che devono essere valutati in quanto potrebbero influire sia sugli aspetti decisionali sia sull'impatto psicologico dell'aumentato rischio oncologico.

Tali aspetti di vulnerabilità psicologica sono: presenza di tratti psicopatologici; elevata percezione del rischio di malattia; perdita di parenti di primo grado a causa della malattia; presenza di lutti non elaborati; un disturbo dell'adattamento legato alla storia personale di malattia e uno scarso supporto familiare^{27,28}.

obiettivi²⁸:

1. valutare il desiderio e la motivazione di conoscere o non conoscere il proprio rischio oncologico, senza causare distress nel lungo periodo²⁹⁻³²;
2. comprendere le dinamiche familiari del consultante al fine di valutare come meglio condividere le informazioni del rischio ereditario con i diversi membri;
3. sostenere l'autonomia decisionale e supportare il paziente a gestire al meglio il management del rischio oncologico;
4. supportare i familiari a rischio.

Attraverso una presa in carico multidisciplinare e la disponibilità del supporto psicologico nella fase pre- e post-test genetico, il counseling oncogenetico rappresenta inderogabilmente un'efficace strategia per fronteggiare (strategia di coping) la storia familiare di cancro, riducendo incertezze e consentendo un'efficace gestione del rischio³³⁻³⁶.

Definizione di rischio e prescrizione del test genetico: colon, mammella e ovaio

Nella fase di *counseling* oncogenetico pre-test sono previsti:

- informazione al paziente circa la probabile origine genetica della neoplasia;
- raccolta dell'anamnesi personale e familiare oncologica (*scheda anamnesi personale e familiare oncologica - allegato 1*);
- inquadramento clinico di sindromi tumorali ereditarie, mediante criteri clinici validati;
- stima della probabilità *a priori* della presenza di mutazioni, attraverso l'impiego di modelli probabilistici (*scheda stima rischio – allegato 2a per il colon; allegato 2b per mammella ed allegato 2c per ovaio*);
- informazione circa i possibili risultati del test genetico, discussione delle implicazioni del risultato del test genetico sul piano clinico preventivo e/o terapeutico, discussione dei vantaggi e limiti del test genetico;
- implicazioni del test genetico per i familiari sani.

I soggetti da inviare al counseling pre-test vanno individuati in base ai seguenti criteri.

Nel CCR, per individuare tutte le possibili sindromi di Lynch, l'indagine immunoistochimica relativa all'espressione delle proteine codificate dai geni del MMR dovrà essere effettuata di routine per tutti i pazienti di nuova diagnosi. Qualora questa fosse positiva ed in assenza di mutazioni di BRAF, il paziente dovrà essere avviato alla consulenza pre-test che valuterà la opportunità del test genetico. Analogamente, in assenza del dato immunoistochimico, alla consulenza genetica dovranno essere inviati tutti i soggetti che presentano una anamnesi familiare suggestiva di neoplasia eredo-familiare. La consulenza oncogenetica pre-test prescriverà il test genetico per i soggetti che presentino un pedigree corrispondente ai criteri di Amsterdam. Per i casi di poliposi sarà il fenotipo nei familiari o nel paziente a orientare test e consulenza.

Per il CM, dovranno essere avviate/i alla consulenza oncogenetica le/i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- casi di tumori della mammella <35 anni;
- casi di tumori della mammella maschile;
- casi di tumore della mammella e ovaio;

della mammella triplo negativo <60 anni;

- casi di tumore mammario bilaterale <50 anni;
- casi di CM <50 anni, con almeno un parente di primo grado affetto da: tumore della mammella femminile < 50 anni, tumore della mammella bilaterale, tumore della mammella triplo negativa, tumore dell'ovaio, tumore della mammella maschile;
- almeno tre parenti affetti da tumore della mammella, a qualsiasi età.

Criteri per una ulteriore valutazione genetica sono rappresentati dall'aggregazione familiare di casi con tumori della mammella, tumori della prostata (soprattutto se con Gleason score ≥ 7), tumori del pancreas e/o melanoma.

La consulenza oncogenetica offrirà il test BRCA a tutte le pazienti che presentino una probabilità di mutazione superiore al 10% impiegando modelli probabilistici informatici (es. BRCApro, BOADICEA, Cuzick-Tyrer ecc.) e/o che rispettino i criteri clinici elencati.

Per il CO, in considerazione del fatto che le mutazioni BRCA si siano rivelate più frequenti di quanto precedentemente ritenuto a prescindere dalla storia familiare e della disponibilità di farmaci specifici per il trattamento del CO BRCA mutato, i criteri di eleggibilità al test in queste pazienti sono stati recentemente rivisti in termini estensivi, con indicazione ad un più snello percorso di counseling (c.d. minicounseling) sia come tempistica che come professionalità coinvolte. I nuovi orientamenti di semplificazione e velocizzazione del percorso prevedono, quindi, l'iniziale coinvolgimento (consulenza pre-test) del solo oncologo curante (medico e/o chirurgo) e l'affiancamento del genetista solo successivamente all'esito del test genetico (consulenza post-test). In sintesi, quindi, l'offerta del test è oggi estesa a tutte le pazienti con CO/CT/CTPP invasivo non mucinoso a prescindere dall'età di insorgenza e storia familiare oncologica, alla diagnosi.

Nei casi di test positivi, il counseling pre-test sarà offerto ai familiari consanguinei per la identificazione dei familiari a rischio.

Il test genetico sarà eseguito dopo aver effettuato la consulenza oncogenetica e sottoscritto il consenso informato.

I pazienti possono effettuare il test genetico mediante la prescrizione del medico curante su indicazione dello specialista (oncologo, ginecologo, genetista a secondo dei percorsi descritti). Il medico di Medicina Generale dovrà emettere impegnative con indicazione del codice di esenzione per malattia cronica 048 (DPCM 12 gennaio 2017).

I familiari sani dei pazienti con mutazione sono esenti dal pagamento del ticket:

- il medico di Medicina Generale dovrà emettere una impegnativa per il familiare sano che dovrà sottoporsi a test genetico mirato per la specifica mutazione identificata in famiglia;
- sulla richiesta deve essere inserito il codice di esenzione per la specifica malattia genetica, se esistente (vedi allegato 3), o il codice R99 corrispondente al sospetto di malattia rara.

Le denominazioni ed i costi dei test di laboratorio per le sindromi genetiche associate al cancro sono elencati nell'allegato 4.

4.1 CARCINOMA DEL COLON-RETTO

4.1.1 Sindrome di Lynch

Test di determinazione immunoistochimica per proteine del MisMatch Repair (MMR)

Si raccomanda la determinazione immunoistochimica dell'espressione delle proteine codificate dai geni del MisMatch Repair (MMR) su tutti i carcinomi del colon-retto invasivi, come test di screening per l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch.

L'analisi prevede l'utilizzo, su sezioni di campioni tumorali fissati in formalina ed inclusi in paraffina, di un pannello composto da quattro anticorpi (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 e anti-PMS2) diretti contro le proteine codificate dai geni MMR.

La determinazione immunoistochimica per MMR deve essere effettuata e refertata in non più di 48 ore, e comunque integrata nel referto istologico complessivo (turnaround time: 10 giorni lavorativi).

Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici:

- in caso di espressione delle proteine codificate dai geni del MMR, non sono richiesti test aggiuntivi;

Espressione di MSH2, MSH6 o PMS2 è correlata alla presenza di sindrome di Lynch e rende necessaria la consulenza genetica e il test per l'analisi di mutazioni germinali nei geni del MMR;

- la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-) può caratterizzare sia la sindrome di Lynch che i carcinomi del colon-retto sporadici e rende necessaria l'analisi della ipermetilazione di MLH1 e la ricerca della mutazione V600E di BRAF;
- in caso di espressione immunohistochimica dubbia (eterogeneità di espressione, perdita focale di espressione) si raccomanda il test di determinazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI). In caso di perdita focale di espressione delle proteine codificate dai geni MMR, può essere indicata la microdissezione di tali aree per l'analisi MSI.

Test MSI

L'analisi MSI si basa sul confronto tra tessuto sano e tessuto tumorale dello stesso paziente ed è effettuata mediante una reazione polimerasica a catena (PCR), e successiva elettroforesi capillare o microfluidica, di diversi loci contenenti ripetizioni nucleotidiche altamente instabili.

Tumori con instabilità in due o più microsatelliti sono definiti ad alta instabilità (MSI-H); quelli con un solo microsatellite instabile sono classificati a bassa instabilità (MSI-L); tumori senza alterazioni sono stabili (MSI-S).

L'analisi richiederà una settimana lavorativa.

Test della mutazione p.V600E del gene BRAF e della ipermetilazione del promotore di MLH1

La instabilità dei microsatelliti, seppure presente in circa il 90-95% dei tumori correlati alla Sindrome di Lynch, è anche riscontrata nel 15% dei CCR sporadici. In questi ultimi casi, l'MSI è associata ad ipermetilazione del promotore del gene MLH1 e alla mutazione p.V600E di BRAF, la cui analisi consente la diagnosi differenziale.

L'analisi della mutazione p.V600E del gene BRAF sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante l'utilizzo di metodiche quali PCR/sequenziamento di Sanger; pirosequenziamento; Real Time PCR mediante l'utilizzo di sonde fluorescenti per discriminazione allelica; pannelli per targeted sequencing (next generations sequencing); droplet digital PCR.

L'analisi della ipermetilazione del promotore del gene MLH1 sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante l'utilizzo di una delle seguenti metodiche: MLPA, methylation-specific PCR (MSP), Real-Time quantitativa dopo trattamento con bisolfito o altri kit commerciali validati per IVD.

L'analisi richiederà al massimo 1 settimana lavorativa.

Test MMR Screening

Per richiedere l'analisi di mutazioni dei geni del MMR sul probando si utilizzerà la voce “Test MMR Screening”, mentre per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti con mutazione si utilizzerà la voce 'Test MMR per il familiare'

Il “test MMR Screening” verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento della regione codificante (incluse le giunzioni introne/esone) di un pannello di geni che include i geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 (Pannello Lynch).

Tale test permetterà di individuare le mutazioni puntiformi e piccole inserzioni e delezioni che comprendono la maggior parte delle variazioni patogenetiche nei geni analizzati. Gli ampi riarrangiamenti genici saranno identificati mediante l'uso della tecnica MLPA per i geni MLH1, MSH2, EPCAM. Qualora i risultati del suddetto screening fossero non informativi, si potrà decidere di effettuare la ricerca degli ampi riarrangiamenti sui geni PMS2 e MSH6 (Fig.1)

Il test MMR Screening eseguito sul DNA del probando richiederà 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni MLH3 e MSH3.

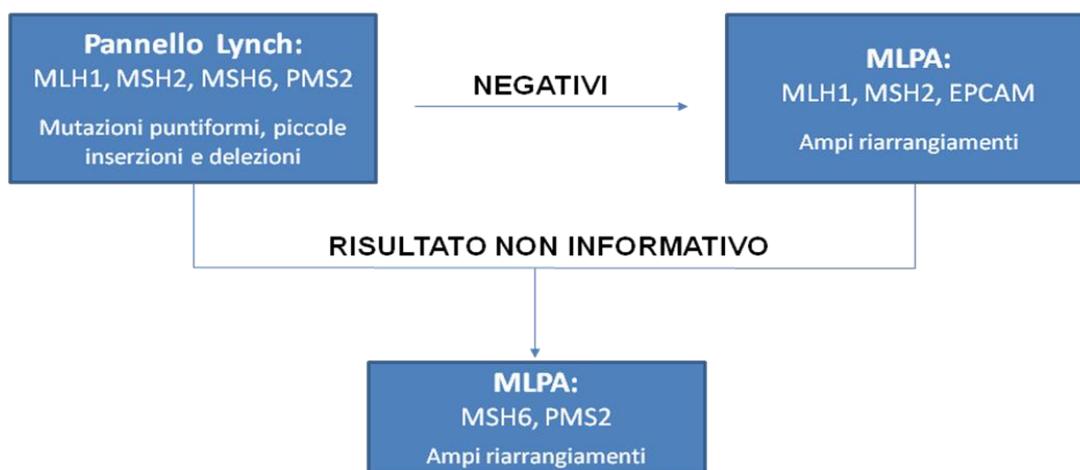


Figura 1 Test MMR Screening

4.1.2 Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Per richiedere l'analisi di mutazioni dei geni responsabili per le poliposi adenomatose familiari sul probando si utilizzerà la voce “Test Poliposi Adenomatose Screening”, mentre, per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti nei quali è stata identificata e caratterizzata la specifica mutazione patogenetica, si utilizzerà la voce “Test Poliposi Adenomatose per il familiare”.

sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni APC, MUTYH. Riarrangiamenti genici relativi ai geni APC e MUTYH saranno identificati mediante la tecnica MLPA (Fig.2).

Il Test POLIPOSIS ADENOMATOSE Screening richiederà circa 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento, potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni POLD1, POLE e NTHL1.



Figura 2 Test Poliposi Adenomatose Screening

4.1.3 Poliposi Amartomatose Familiari

Per richiedere l'analisi di mutazioni dei geni responsabili per le poliposi amartomatose familiari sul probando si utilizzerà la voce "Test Poliposi Amartomatose Screening", mentre, per richiedere l'analisi dei familiari dei pazienti nei quali è stata identificata e caratterizzata la specifica mutazione patogenetica, si utilizzerà la voce "Test Poliposi Amartomatose per il familiare"

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS e/o Sanger) delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni PTEN, STK11, mentre per i riarrangiamenti genici sarà utilizzata la tecnica MLPA (Fig.3).

L'analisi richiederà circa 4-6 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.



Figura 3. Test Poliposi Amartomatose Screening

4.1.4 Test per il familiare

Nei casi di Sindrome di Lynch che di FAP e poliposi amartomatose, l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata nei familiari, a partire da un prelievo di sangue, mediante sequenziamento di Sanger, per mutazioni puntiformi o INDEL, o mediante MLPA se si tratti, invece, di un grosso riarrangiamento del DNA.

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

Al fine di snellire i modelli prescrittivi per i probandi e per i familiari di donne con mutazione nota di BRCA, viene proposto l'utilizzo di una sola voce descrittiva che includa l'intera prestazione relativa al test genetico. Si utilizzerà la voce "Test BRCA Screening" per richiedere l'analisi genetica delle mutazioni BRCA nel probando, mentre la dicitura "Test BRCA per il familiare" sarà impiegata per l'analisi dei familiari di portatrici di mutazioni BRCA.

Nel CM trova ad oggi indicazione il solo test germinale su sangue. Nel CO Il test BRCA sarà eseguito sia sul prelievo di sangue che sul tessuto tumorale del probando per individuare anche la presenza di mutazioni somatiche.

4.2.1 Test BRCA screening su sangue per l'individuazione di mutazioni germinali (mammella e ovaio)

Il Test BRCA per l'individuazione di mutazioni germinali nel probando sarà eseguito a partire da un prelievo di sangue e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (Sanger o NGS) delle intere regioni codificanti dei geni BRCA1 e BRCA2, comprese le giunzioni esoni/introni. Il test permetterà di individuare variazioni della sequenza del DNA come mutazioni puntiformi e piccole inserzioni/delezioni che comprendono circa il 90% delle varianti patogenetiche. Il restante 10% è costituito da ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni di uno o più esoni o dell'intero gene) che saranno identificati mediante MLPA (Fig.4).

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

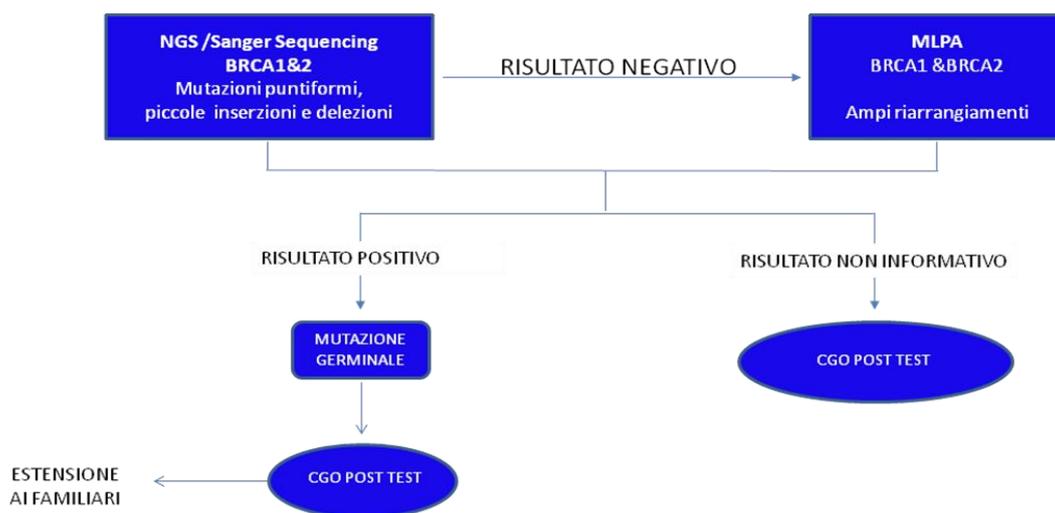


Figura 4. Test BRCA screening germinale

Nel CO, il Test BRCA per l'individuazione di mutazioni somatiche e/o germinali nel probando sarà eseguito anche su tessuto tumorale fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE) e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento (NGS) delle regioni codificanti dei geni BRCA1 e BRCA2, comprese le giunzioni esoni/entroni, come già descritto per l'analisi su sangue.

Le varianti identificate saranno confermate mediante Sanger Sequencing oppure, soprattutto nel caso di mutazioni somatiche rilevate con bassa frequenza allelica, sarà ripetuta l'analisi NGS (Fig. 5).

L'analisi richiederà al massimo 3 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

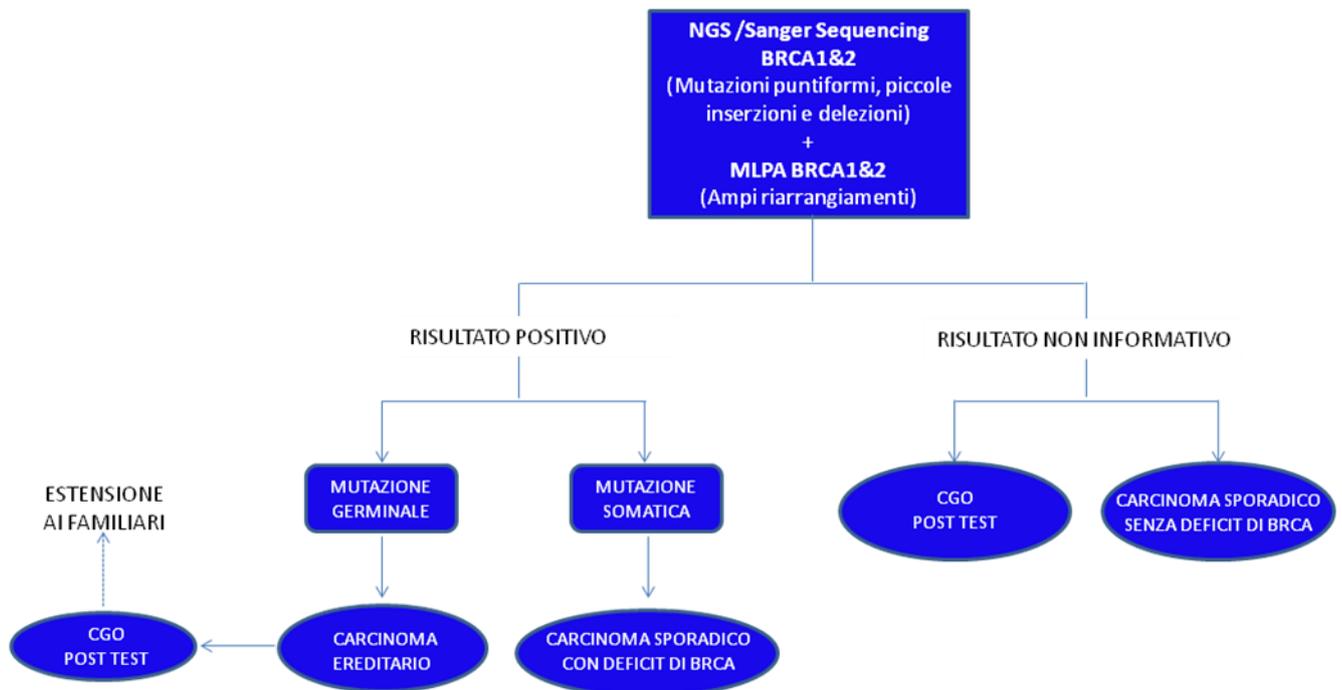


Figura 5. Test BRCA screening somatico e germinale

4.2.3 Test per il familiare

Sia nei casi di carcinoma della mammella sia in quelli di carcinoma dell'ovaio, al fine di identificare gli individui mutati a rischio di malattia, il test BRCA sarà esteso ai familiari del probando risultato positivo al test di screening per le mutazioni germinali. L'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata, a partire da un prelievo di sangue, mediante sequenziamento di Sanger, nel caso l'alterazione consista in una mutazione puntiforme o una

L'analisi richiederà al massimo 4 settimane lavorative dalla richiesta al rilascio del referto.

4.2.4 Interpretazione delle varianti

Lo spettro mutazionale dei geni BRCA è molto ampio, pertanto il problema della classificazione delle varianti geniche identificate è di grande rilevanza, in quanto possono essere rilevate differenti alterazioni alle quali attribuire un significato clinico.

L'interpretazione del significato clinico delle varianti identificate e la loro classificazione saranno effettuate seguendo le linee guida dell'Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) disponibili sul sito internet del consorzio (<http://enigmaconsortium.org>).

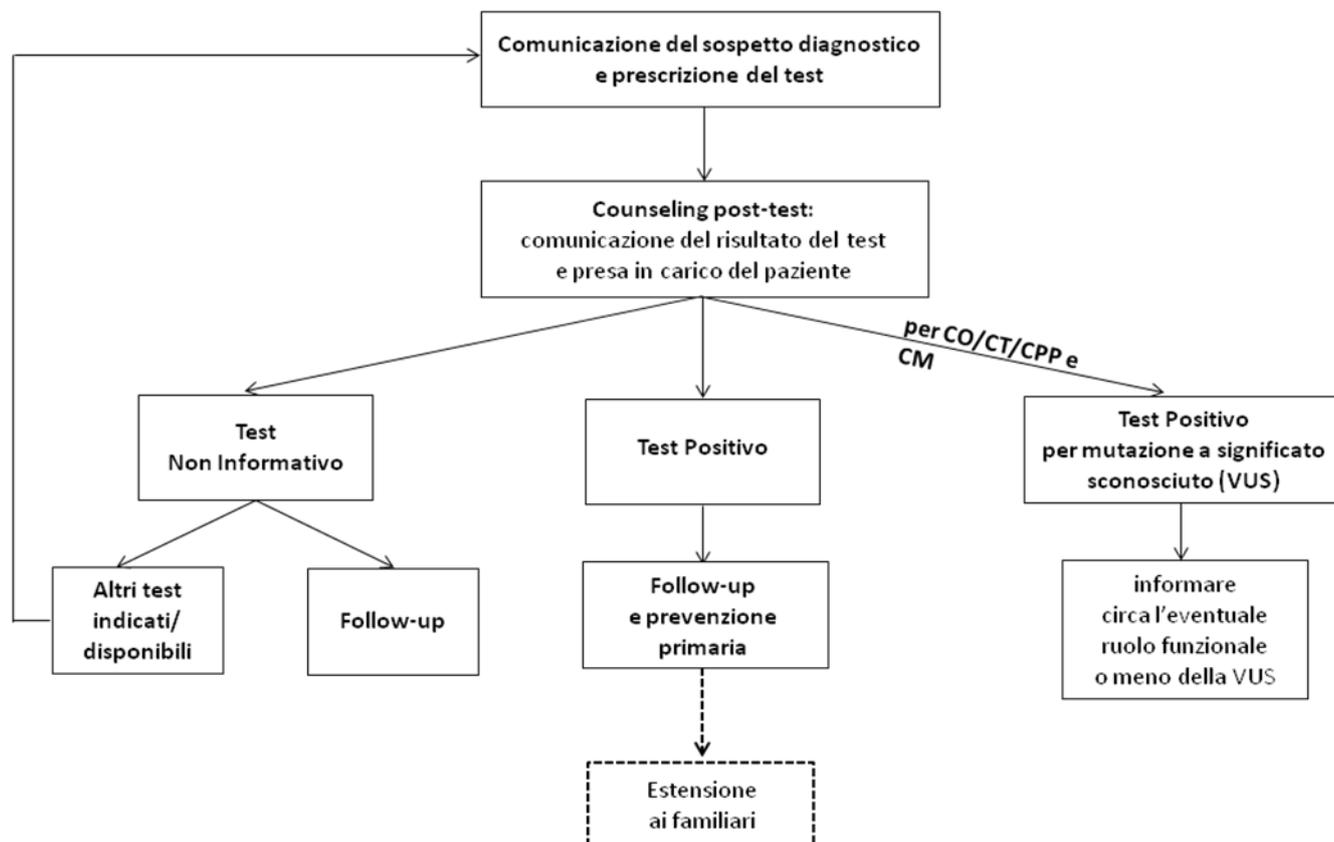
Il consorzio ENIGMA si propone di effettuare una raccolta sistematica e centralizzata delle varianti BRCA osservate, al fine di contribuire alla miglior classificazione delle stesse nei diversi laboratori che effettuano il test BRCA.

L'esito del test darà due possibili risultati:

- a) test informativo o positivo che identifica una mutazione a chiaro significato patogenetico
- b) test non informativo che porta a mancata identificazione di mutazioni oppure identifica varianti di sequenza alle quali non è al momento possibile attribuire un significato clinico certo (VUS).

Programmi di riduzione del rischio oncologico

Nella fase di *counseling* oncogenetico post-test sono previste la comunicazione del risultato del test genetico e la discussione dell'utilizzo clinico in base all'esito del test, come riassunto nella seguente flow-chart:



Nei soggetti individuati a rischio, dovranno essere attuati programmi ed interventi di prevenzione come di seguito dettagliato. **Per tali indagini e interventi dovranno essere previsti appositi codici di esenzione per rischio di cancro su base eredo-familiare.**

5.1 Programma preventivo per paziente con CO/CT/CTP o CM e soggetto sano portatore di mutazioni in BRCA 1/2

Per le pazienti, portatrici di mutazioni nei geni *BRCA1/2*, sono raccomandate specifiche misure di prevenzione oncologica, quali la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia profilattica, in base allo stadio di malattia al momento del *counseling* oncogenetico post-test³³⁻³⁶.

oncologica quali: modificazione dello stile di vita, farmacoprevenzione, sorveglianza clinico-strumentale e chirurgia profilattica.

In entrambi i casi, le misure preventive raccomandate sono descritte nella seguente tabella:

SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE INTENSIVA				
	STATO MUTAZIONALE	SEDE	ESAME	FREQUENZA
Donne	Carrier BRCA1/2 Test non informativo (con alta familiarità)	Mammella	Esame clinico senologico Ecografia mammaria Mammografia (dai 35 anni) RMN mammelle + mdc	Semestrale Semestrale Annuale Annuale
	Carrier BRCA1/2 Test non informativo (con alta familiarità)	Tube/ovaie	Eco pelvica transvaginale Ca125	Semestrale Semestrale
	Carrier BRCA1	Colon-retto	Sangue occulto nelle feci Colonscopia	Annuale Individualizzata sulla base del pedigree
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita oculistica con valutazione del fondo oculare (prevenzione melanoma della coroide)	Annuale
Uomini (dai 40 anni)	Carrier BRCA1/2	Mammella	Esame clinico senologico Ecografia mammaria Mammografia (se ginecomastia)	Annuali
	Carrier BRCA1/2	Prostata	PSA sierico e visita urologica	Annuale
	Carrier BRCA2	Cute	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale
	Carrier BRCA2	Occhio	Visita dermatologica (prevenzione melanoma)	Annuale



Chirurgia profilattica (solo per le donne)

Carrier BRCA1/2	Mastectomia profilattica bilaterale con ricostruzione contestuale (offerta in casi selezionati nell'ambito del SSN e/o SSR)
Carrier BRCA1/2	Salpingo-ooforectomia profilattica (offerta a partire dai 35-40 anni nell'ambito del SSN e/o SSR, raccomandata entro i 40 anni per le carrier BRCA1 ed entro i 45-50 anni per le carrier BRCA2)

ventivo per paziente Lynch

L'esito del test genetico per i pazienti portatori di malattia oncologica non cambia il programma clinico ma può essere utile per i familiari.

Le misure preventive raccomandate sono descritte nella seguente tabella:

SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE INTENSIVA				
	STATO MUTAZIONALE	SEDE	ESAME	FREQUENZA
Uomini/donne	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Colon-retto	Colonscopia (dai 40 anni) Colonscopia (dai 20 anni o da un'età inferiore di 5 anni al caso più precoce nella famiglia) Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale Biennale Annuale
		Altri organi (stomaco, tenue, vie urinarie, cute)	Discutere col paziente sulla possibilità di controlli (citologia urinaria, videocapsula), con scarsa evidenza di efficacia, (raccomandabile l'EGDscolopia con valutazione di fattori di rischio dai 40 anni) Visita dermatologica (ca sebacei)	Annuale
		Altri organi (encefalo, pancreas, vie biliari)	Sconsigliata (motivare)	
Donne	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Utero/(ovaie)	Eco pelvica transvaginale	Annuale
		Mammella	Screening come per popolazione generale	



Uomini	Carrier hMSH2/hMLH1 o Test non informativo (con alta familiarità)	Prostata	Screening come per popolazione generale	
Uomini/donne	Carrier hMSH6/PMS2	Colon-retto	Considerare colonscopia a intervalli più lunghi	
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier hMSH2/hMLH 1	L'ipotesi di colectomia profilattica va discussa (evidenza di scarsa qualità)			
	Modesto allungamento dell'aspettativa di vita, non significativo se corretto per QOL			
	Proporre isteroannessiectomia profilattica opportunistica in caso di chirurgia nelle donne che abbiano completato il piano familiare			



L'esito del test genetico, per il paziente portatore di malattia oncologica, anche in questo caso non cambia il programma clinico ma può essere utile per i familiari.

Le misure preventive raccomandate sono descritte nella seguente tabella:

SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE INTENSIVA				
	STATO MUTAZIONALE	SEDE	ESAME	FREQUENZA
Uomini/donne	Carrier APC o Test non informativo (con fenotipo presente)	Colon-retto	Colonscopia (dai 12 anni)	Annuale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (digerente superiore)	EGDscopia (dai 30 anni o prima dell'intervento di colectomia)	
		Altri organi (encefalo, tenue, fegato per epatoblastoma)	Mancano evidenze (videocapsula tenue in casi da valutare)	
		Altri organi (tiroide)	Ecografia dai 15 anni	Annuale
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier APC	Colectomia in base al fenotipo (numero dei polipi, displasia) o comunque attorno ai 20 anni. IRA o IPAA secondo compromissione del retto e/o, mutazione.			

La gestione dei pazienti con sindrome neoplastica eredo-familiare e delle loro famiglie è estremamente complessa, come rappresentato nei paragrafi precedenti. La presa in carico dei pazienti e delle loro famiglie, il counseling genetico pre- e post-test, la esecuzione ed interpretazione di indagini complesse di biologia molecolare, la adozione di programmi dedicati di sorveglianza sanitaria, richiedono un elevato livello di specializzazione ed organizzazione delle strutture coinvolte. L'approccio al paziente con sospetta sindrome neoplastica eredo-familiare necessita infatti di un approccio multidisciplinare con competenza non presenti in presidi di dimensione limitata. Data la complessità di questi casi e la rilevanza ai fini della prevenzione della individuazione e della stima del rischio, un percorso dedicato a questi pazienti e dei loro familiari dovrebbe essere attivato esclusivamente presso i CORP ed i CORPUS della Regione. Per quanto riguarda poi la organizzazione della rete laboratoristica della Regione Campania per la esecuzione dei test genetici, le strutture dedicate sono state già indicate nel Decreto del Commissario ad Acta n.58 del 05/07/2018.

INT Fondazione “G. Pascale”, Napoli

Nicola Normanno
Sandro Pignata
Stefano Greggi
Giovanni Battista Rossi
Sabrina Chiara Cecere
Cristin Roma
Anna Maria Rachiglio
Fabiana Tatangelo
Daniela Barberio
Valentina Abate
Gerardo Botti
Francesco De Falco
Michelino De Laurentis
Maurizio Montella

Università degli Studi di Napoli - Federico II/CEINGE, Napoli

Sabino De Placido
Caterina Condello
Francesco Schettini
Giuseppe Buono
Giancarlo Troncone
Caterina De Luca
Elena Vigliar
Paola Izzo
Marina De Rosa
Francesca Duraturo
Franco Salvatore
Lucio Pastore
Valeria D’Argenio
Giuseppe Castaldo

Università degli Studi della Campania - “L. Vanvitelli”, Napoli e Caserta

Mariateresa Vietri
Fortunato Ciardiello
Gabriele Riegler

A.O.R.N. “A. Cardarelli”, Napoli

Giacomo Carteni
Matteo Della Monica

AORN “San Giuseppe Moscati”, Avellino

Maria Luisa Ventruto
Cesare Gridelli
Emanuela Rossi
Sara Serrao
Annalisa Stanco



Stefano Pepe
Alessandro Weisz
Sabina D'Amato
Roberta Tarallo
Giovanni Nassa
Francesca Rizzo

A.O. "G. Rummo", Benevento

Bruno Daniele

A.O. R.N. Ospedale dei Colli, Napoli

Vincenzo Montesarchio

A.O. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Giovanni Pietro Ianniello

1. Liccardo R, De Rosa M, Rossi GB, et al. [Incomplete Segregation of MSH6 Frameshift Variants with Phenotype of Lynch Syndrome](#). Int J Mol Sci. 2017; 18(5).
2. Duraturo F, Liccardo R, Izzo P. Coexistence of MLH3 germline variants in colon cancer patients belonging to families with Lynch syndrome-associated brain tumors. J Neurooncol 2016;129: 577-8.
3. Duraturo F, Liccardo R, Cavallo A, et al. Association of low-risk MSH3 and MSH2 variant alleles with Lynch syndrome: probability of synergistic effects. Int J Cancer 2011; 129: 1643-50.
4. Liccardo R, De Rosa M, Izzo P, et al. Novel Implications in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:2595098.
5. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1159-79.
6. Pensabene M, Condello C, Carlomagno C, De Placido S, Liccardo R, Duraturo F. Two novel sequence variants in MSH2 gene in a patient who underwent cancer genetic counseling for a very early-onset epithelial ovarian cancer. Hered Cancer Clin Pract. 2016 Sep 6;14(1):18.
7. Rubenstein, J.H.; Enns, R.; Heidelbaugh, J.; Barkun, A.; Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of Lynch Syndrome. Gastroenterology 2015, 149, 777–782.
8. Fernhead NS. et al. The ABC of APC. Hum Mol Genet. 2001 Apr;10 (7):721-33.
9. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:809–819.
10. Lucci-Cordisco E. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. Am J Med Genet A. 2013;161A(11):2777-87.
11. Malattie rare: guida alle nuove esenzioni. L'aggiornamento dei LEA e l'entrata in vigore del DPCM 12 gennaio 2017

<http://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto>

12. Pilarski R. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1607-16.
13. Zhou XP et al., Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet* 2003 73: 404–411.
14. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jan 1;19:605-18.
15. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised Phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 15(8), 852–861 (2014).
16. Tcga: Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474(7353), 609–615 (2011).
17. George J, Alsop K, Etemadmoghadam D et al. Nonequivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin. Cancer Res.* 19(13), 3474–3484 (2013).
18. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 30(21), 2654–2663 (2012).
19. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 307(4), 382–390 (2012).
20. Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna – Onda - Test BRCA: Call to Action per la Prevenzione e Cura del Carcinoma Ovarico e della Mammella. Settembre 2017.
21. Commissione SIGU-NGS - Sequenziamento del DNA di nuova generazione: indicazioni per l'impiego clinico. Gennaio 2016.

- classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline: 25 June 2013.
23. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP – Luglio 2015.
 24. Meiser B (2005) Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: An update of the literature. *Psychooncology*, 14, 1060–1074.
 25. Reichelt JG, Heimdal K, Moller P, Dahl AA (2004) BRCA1 testing with definitive results: A prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. *Fam Cancer* 3: 21–28.
 26. Schwartz M, Peshkin B, Hughs C, Main D, Isaacs C, Lerman C. (2002) Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 20: 514–520.
 27. Van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN et al. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: A 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 21: 3867–3874.
 28. Willis AM, Smith SK, Meiser B et al. (2017) Sociodemographic, psychosocial and clinical factors associated with uptake of genetic counselling for hereditary cancer: a systematic review. *Clin Genet* 92: 121–133.
 29. Beran TM, Stanton MA, Kwan L, et al. (2008) The Trajectory of Psychological Impact in BRCA1/2 Genetic Testing: Does Time Heal? *Ann. behav. med.*, 36:107–116.
 30. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C et al. (2012) Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 21:151–161.
 31. Hartmann JE, McCarthy Veach P, MacFarlane IM, LeRoy BS (2015) Genetic Counselor Perceptions of Genetic Counseling Session Goals: A Validation Study of the Reciprocal-Engagement Model. *J Genet Counsel* (2015) 24:225–237.

- Engagement Model of Genetic Counseling Practice. *Journal of Genetic Counseling*, 16:713-728.
33. Colombo N, Huang G, Scambia G, Chalas E, Pignata S, Fiorica J, Van Le L, Ghamande S, González-Santiago S, Bover I, Graña Suárez B, Green A, Huot-Marchand P, Bourhis Y, Karve S, Blakeley C. Evaluation of a Streamlined Oncologist-Led BRCA Mutation Testing and Counseling Model for Patients With Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1300-1307. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2781. Epub 2018 Mar 20.
34. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida>: Linee guida AIOM - Neoplasie della mammella (aggiornamento del 16/11/2017)
35. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, et al and the BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
36. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):454-68. doi: 10.1056/NEJMra1503523.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Neoplasie Neuroendocrine (NEN)



In Tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, presa in carico ed assistenza e che costituiscono il GOM per neoplasie neuroendocrine toraciche ed addominali sporadiche, nonché per le neoplasie neuroendocrine a trasmissione ereditaria (SINDROMI MEN: neoplasie neuroendocrine familiari multi ghiandolari).

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Endocrinologi Chirurghi Toracici Chirurghi Generali Epatobiliopancreatici	UOC Oncologia Medica Oncol. Med./Endocr. UOC Chirurgia Toracica UOC Chirurgia Generale
ASSISTENZA	Oncologi Medici Endocrinologi Pneumologi Radiologi Medici Nucleari Chirurghi Toracici Chirurghi Generali ed Epatobiliopancreatici Psicologi <i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i> Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa) Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica UOC Endocrinologia (se presente) UOC Pneumologia (se presente) UOC Radiologia UOC Medicina nucleare UOC Chirurgia toracica UOC Chirurgia generale UOC Chirurgia Epatobiliopancreatica SSD Psicologia Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Chirurgie UOC Anatomia Patologica UOC/UOS Genetica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Cardiochirurgia UOC Med. di Laboratorio

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con neoplasie polmonari di natura neuroendocrina sporadiche e familiari.
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con neoplasie addominali neuroendocrine sporadiche e familiari.
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia polmonare / addominali neuroendocrine sporadiche e familiari.

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI POLMONARI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI

La presenza di una neoplasia toracica deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia polmonare. Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET , VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti spesso anche polmonari (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi)

Dosaggio oncomarkers

La Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurone Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina..Nel caso invece, si evincano

dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero, presso i laboratori di riferimento. In caso di iponatriemie persistenti, di fenotipo cushingoide e acromegalico, verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), della Sindrome di Cushing ectopico e di acromegalia ectopica.

Esame Obiettivo

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

Stadiazione

a. La presa in carico

Donne ed uomini adulti, con sospetto tumore polmonare sulla base di una radiografia del torace e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. tosse, dispnea, emoftoe), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale polmonare. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato, entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, pneumologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, anatomo-patologo, chirurgo toracico, radioterapista, medico di laboratorio e psicologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami ematochimici di routine e markers oncologici), radiologici e di medicina nucleare di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68/Octreoscan, TC encefalo in caso di sintomatologia

sospetta per lesioni cerebrali. Tali esami saranno effettuati in Rete interna alla struttura, oppure su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale (Fig.1)

b. Indagini strumentali e cito/istologiche

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami cito/istologici di II livello necessari per la diagnosi (fibro-broncoscopia con biopsia, biopsia polmonare TC-guidata in base alla localizzazione della lesione, biopsia linfonodo superficiale, biopsia d'organo ECO/TC guidata). In caso di esame citologico la procedura dovrà essere preferenzialmente effettuata in presenza di un anatomo-patologo dedicato alla patologia neuroendocrina per la valutazione della adeguatezza del prelievo, per ridurre al minimo la necessità del ricorso ad accessi successivi. Nel caso in cui l'esame cito/istologico risulti non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (broncoscopia mediante EBUS con agoaspirato trans-bronchiale, biopsia chirurgica mediante mediastino-scopia, videotoracotomia e minitoracotomia). In caso di sospetto o certezza di neoplasia polmonare neuroendocrina metastatica, verranno avviate contestualmente all'esame istologico le indagini molecolari, se necessarie. Il referto cito/istologico, comprensivo di valutazioni di biologia molecolare, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura (Fig.1).

Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di terapia o follow-up. La terapia del tumore polmonare neuroendocrino differisce a seconda delle caratteristiche anatomo-patologiche (CARCINOIDE TIPICO VERSUS CARCINOIDE ATIPICO, CARCINOMA NEUROENDOCRINO A GRANDI CELLULE versus Carcinoma polmonare a piccole cellule o microcitoma (per quest'ultimo si rimanda al PDTA del tumore del polmone) e dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio", e malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide. (Fig.3)

STADI INIZIALI (I-II)

a. Chirurgia

In caso di diagnosi istologica di carcinoide tipico ed atipico localizzato e di carcinoma neuroendocrino a grandi cellule localizzato (stadio I-II) (Fig.1), l'intervento chirurgico andrà eseguito entro 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa e degli esami necessari per la valutazione funzionale (prove di funzionalità respiratoria, scintigrafia polmonare perfusionale, ecocardiogramma etc.) nei centri di I fascia per la patologia tumorale polmonare della Rete al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico.

b. Terapia medica

La terapia adiuvante non è ancora uno standard nell'ambito delle NENs a primitività polmonare. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico adiuvante potrà trovare indicazione solo in casi selezionati, giovani con ampia aspettativa di vita ed ad elevato rischio di progressione, su esclusiva indicazione del GOM. In tali casi, eventuali terapie con SSAs, terapie target con everolimus, chemioterapia/radioterapia dovranno essere avviate entro 40-60 giorni dall'intervento chirurgico.

STADI AVANZATI O METASTATICI NON RESECABILI (III-IV)

a. Terapia medica

In pazienti ritenuti non operabili la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs e/o chemioterapia con temozolomide e capecitabina nel caso di carcinoide tipico ed atipico oppure carboplatino ed etoposide nel carcinoma a grandi cellule.

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine polmonari è schematizzato nella Fig. 3.

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI ADDOMINALI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI

La presenza di una neoplasia addominale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia gastro-entero-pancreatica. Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET, VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi) insieme a sintomatologia addominale da compressione o altro.

Esami di Laboratorio specifici: Dosaggio oncomarkers e di biologia molecolare

La Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurone Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina. Nel caso invece, si evincano dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero presso i laboratori di riferimento. In caso di fenotipo cushingoide e di crisi ipoglicemiche ricorrenti verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da Cushing ectopico e dell'insulinoma (Fig 2)

Sarà fondamentale, in particolar modo per le patologie neuroendocrine giovanili, a sede pancreatica, identificare le mutazioni geniche che sono espressione di familiarità, come mutazioni a carico dei geni RET, VHL, MEN1. La presenza di tali mutazioni nel giovane paziente porrà l'indicazione ad

estendere la stessa ricerca in ambito dei consanguinei più diretti.

Esame Obiettivo

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

Stadiazione

a. La presa in carico

Donne ed uomini adulti, con sospetta neoplasia neuroendocrina addominale sulla base di una ecografia dell'addome e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. ascite, aumento di volume dell'addome per meteorismo persistente, segni e sintomi di sub- o di occlusione intestinale, segni e sintomi di dispepsia, segni e sintomi di sindrome da carcinoide quali diarrea e rash cutanei al volto e a collo), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale addominale. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, chirurgo generale, anatomo-patologo, biologo molecolare, genetista, medico di laboratorio radioterapista e psicologo). L'infermiere Case-Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami di I livello: di laboratorio, radiologici e di medicina nucleare, TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68/Octreoscan. Tali esami saranno effettuati in Rete interna alla struttura, oppure, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. L'ecografia con mezzo di contrasto addominale (CEUS) e la TC encefalo con mdc saranno praticate laddove necessario (Fig.2).



b. Indagini strumentali e cito/istologiche

Il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di diagnosi di neoplasia neuroendocrina addominale la definizione di estensione del primitivo (T) deve essere ottenuta mediante TC addome con mezzo di contrasto. La valutazione dell'estensione della malattia, del coinvolgimento linfonodale (N) deve essere eseguita tramite TC con mdc, PET/TC -18FDG, PET con Ga-68 (si possono effettuare entrambe le PET in relazione ai livelli di Ki 67 e quindi al grading della neoplasia: G1-G2-G3) e con biopsia della neoformazione individuata (eco guidata, TC guidata, mediante esame endoscopico ed ecoendoscopico in caso di neoplasie pancreatiche, duodenali, gastriche, del retto, del colon). Nei pazienti in cui vi sia un fondato sospetto di neoplasia che origini dall'intestino tenue: duodeno, digiuno ed ileo, sarà necessaria l'esecuzione di una entero-TC e/o di un esame endoscopico con videocapsula e/o di una entero RMN per l'identificazione della neoplasia. La PET costituisce un'indagine di livello superiore. Dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma bioptica in caso di positività a livello linfonodale e talvolta ove necessario un approfondimento funzionale della patologia. La PET/TC con 18-FDG è inoltre utile per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, e per un migliore orientamento terapeutico (terapie sistemiche). La PET Ga-68, invece, è mandatoria nei pazienti candidati a PRRT (terapia radio-recettoriale) e per lo stesso follow-up terapeutico. A differenza della PET/TC 18-FDG, sia la PET con GA-68 che l'Octreoscan hanno indicazione in pazienti con neoplasie neuroendocrine ben differenziate forme G1 e G2 (Ki 67 <20%) e rappresentano indagini strumentali funzionali di scelta per quei pazienti con patologia neoplastica neuroendocrina addominale metastatica candidati alla PRRT nel corso del follow-up terapeutico.

Tuttavia, entrambe le PET così come l'Octreoscan trovano indicazione anche nelle forme tumorali neuroendocrine miste e, cioè quelle con foci di cellule neoplastiche sia ben differenziati che moderatamente o scarsamente differenziati. In presenza di sintomatologia neurologica sarà utile la RM encefalo con mdc. Qualora la diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico (Fig.2).



Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del tumore addominale neuroendocrino differisce a seconda della sede (pancreas, digiuno, duodeno, ileo, stomaco, retto, colon e delle caratteristiche anatomico-patologiche (grading della neoplasia e quindi grado di aggressività della stessa: G1-G2-G3), dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio" o malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide.

I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETS, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione (Fig. 4).

- Stadi iniziali (I-II)

In caso di diagnosi istologica di neoplasia neuroendocrina a sede gastro-entero-pancreatica (GEP-NEN) ben o moderatamente differenziata, relativamente all'esito del percorso stadiativo, il paziente sarà avviato ad intervento chirurgico con intento di radicalità. L'intervento chirurgico andrà eseguito entro i 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa nei centri di I fascia per la patologia tumorale addominale della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico (terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio (SSAs), terapie target, chemioterapia/radioterapia ecc.) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico. Il ricorso ad eventuali procedure radioterapiche post terapia medica



dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida del settore.

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. I pazienti con una storia di GEP-NEN, in quanto patologie evolutive, rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita. In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. In presenza di sindrome da carcinoide (NEN funzionanti), in relazione alle diverse ipersecrezioni di amine/ormoni di volta in volta riscontrate, verranno approntati specifici approcci terapeutici: SSAs (Octreotide LAR o Lanreotide), Interferone α 2b e telotristat in caso di malattia resistente. In presenza di sindrome da carcinoide e metastasi epatiche alla terapia medica potranno associarsi diverse procedure di radiologia interventistica, a seconda delle caratteristiche morfo-funzionali della malattia. La PRRT sarà presa in considerazione in presenza di malattia plurimetastatica con sindrome resistente ai trattamenti descritti.

Il percorso dei pazienti affetti da GEP-NEN è schematizzato nella Fig.4.

- **Stadi avanzati o metastatici non resecabili (III-IV)**

a. Chirurgia

L'approccio chirurgico trova indicazione nelle forme G1/G2 di NEN di origine gastro-entero-pancreatica, avanzate e/o metastatiche, nei seguenti casi:

- Resezione del primitivo in NEN ileale quantunque metastatico ma a rischio di sindrome oclusiva.
- Resezione del primitivo con metastasectomia epatica con finalità di radicalizzazione (metastasi sincrone, in 1 o più tempi operatori)
- Metastasectomia di metastasi metacrone con finalità di radicalizzazione.
- In casi selezionati, in presenza di esclusiva malattia metastatica a sede epatica, in pazienti fit e in giovane età è previsto un eventuale percorso trapiantologico presso centri di alta

b. Terapia medica

In pazienti ritenuti non operabili, G1/G2 localmente avanzati o metastatici, la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs sia nel caso di NEN non funzionanti che funzionanti. L'approccio successivo, poi, si differenzierà in base alla sede primitiva del tumore.

Terapie target come l'everolimus trovano indicazione come da linee guida nelle NEN di origine gastro-entero-pancreatica in progressione al trattamento con SSAs. In alternativa, solo nelle forme pancreatiche metastatiche in progressione, sarà possibile usare il sunitinib. La chemioterapia con temozolomide e capecitabina trova indicazione nelle NEN gastro-entero-pancreatiche in rapida progressione, con estesa malattia tumorale, e soprattutto con un grading G2 ossia quando il ki67 è $> 10\%$.

In pazienti con impegno epatico esclusivo o con malattia metastatica sindromica resistente alla terapia medica trova indicazione l'approccio radiologico interventistico con procedure quali embolizzazione, termoablazione, radioembolizzazione.

Nelle forme plurimetastatiche , con ampia malattia extraepatica (soprattutto in presenza di metastasi ossee) trova indicazione la terapia radiometabolica con Y90.

I pazienti ritenuti non operabili, G3 localmente avanzati o metastatici devono essere avviati a chemioterapia secondo lo schema con derivati del Platino (Cisplatino /Carboplatino) ed Etoposide. In assenza di standard terapeutici di II linea , a progressione il paziente potrà essere trattato con regimi quali FOLFIRI (fluorouracile + irinotecan) o Temozolomide + Capecitabina.

In tutti i pazienti sono previste in ogni caso terapie di palliazione e di supporto specifiche quali terapia antalgica, terapia di nutrizione clinica, radioterapia e impiego di bifosfonati in presenza di metastasi ossee. In particolar modo per tali patologie, spesso a lunga sopravvivenza, si rende indispensabile un supporto psicologico prolungato

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine addominali è schematizzato nella figura 4.

RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

LA TERAPIA DELLA SINDROME DA CARCINOIDE NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE DI ORIGINE POLMONARE E GASTROENTEROPANCREATICA

L'approccio terapeutico della sindrome da carcinoide è sovrapponibile in entrambe le forme di NENs, polmonari e gastroenteropancreatiche. Nel caso in cui il paziente riferisca segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti si provvederà al dosaggio degli oncomarkers e di ormoni specifici presso i laboratori di riferimento. Nel caso in cui questi esami risultino alterati, e quindi si ponga diagnosi di sindrome da carcinoide, il paziente va subito avviato a terapia specifica con analoghi della somatostatina, poiché tale sindrome se misconosciuta si associa a sindrome cardiaca da carcinoide, caratterizzata da insufficienza valvolare tricuspide, che se non trattata anche chirurgicamente (sostituzione valvolare) può determinare scompenso cardiaco dx, il paziente pertanto va avviato a screening e follow-up con ecocardiogramma e consulenze cardiocirurgiche, poiché ad oggi, i dati scientifici indicano una peggiore sopravvivenza nei pazienti con sindrome cardiaca da carcinoide rispetto a quelli che pur con la stessa malattia anche metastatica non presentano tale sindrome. Gli analoghi a lento rilascio della somatostatina (SSAs) verranno presi in considerazione quale terapia anche in caso di Sindrome di Cushing ectopico, di acromegalia ectopica, mentre vaptani in presenza di SIADH.

FOLLOW UP

I pazienti con una storia di neoplasia neuroendocrina sia con primitività gastro-enteropancreatica che polmonare rimangono a rischio di eventi correlati o non correlati alla neoplasia di base e sono pertanto meritevoli per tutta la durata della vita di controlli clinico-strumentali di follow up.

Le linee guida nazionali ed internazionali prevedono un follow up diverso a seconda della sede primitiva della neoplasia neuroendocrina, dello stadio e anche del grading, Per esempio, il follow up del paziente con NEN ben differenziato e precoce dell'appendice potrà prevedere una semplice ecografia addominale annuale a differenza di un paziente affetto da NEN indifferenziato G3 del polmone che potrebbe richiedere anche una Tc total body con mdc e una PET-FdG ogni tre mesi.

RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

Quindi, in definitiva, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali progressioni di malattia e recidive locali o a distanza, dopo trattamento chirurgico radicale, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico–strumentale (controllo oncologico + dosaggio oncomarkers, TC, PET Ga68/FdG, Esami endoscopici), su esclusiva indicazione del GOM. In caso di recidiva o progressione di malattia, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento (Fig. 3,4).

RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETs, NCCN).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per neoplasia neuroendocrina avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, ove necessario l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

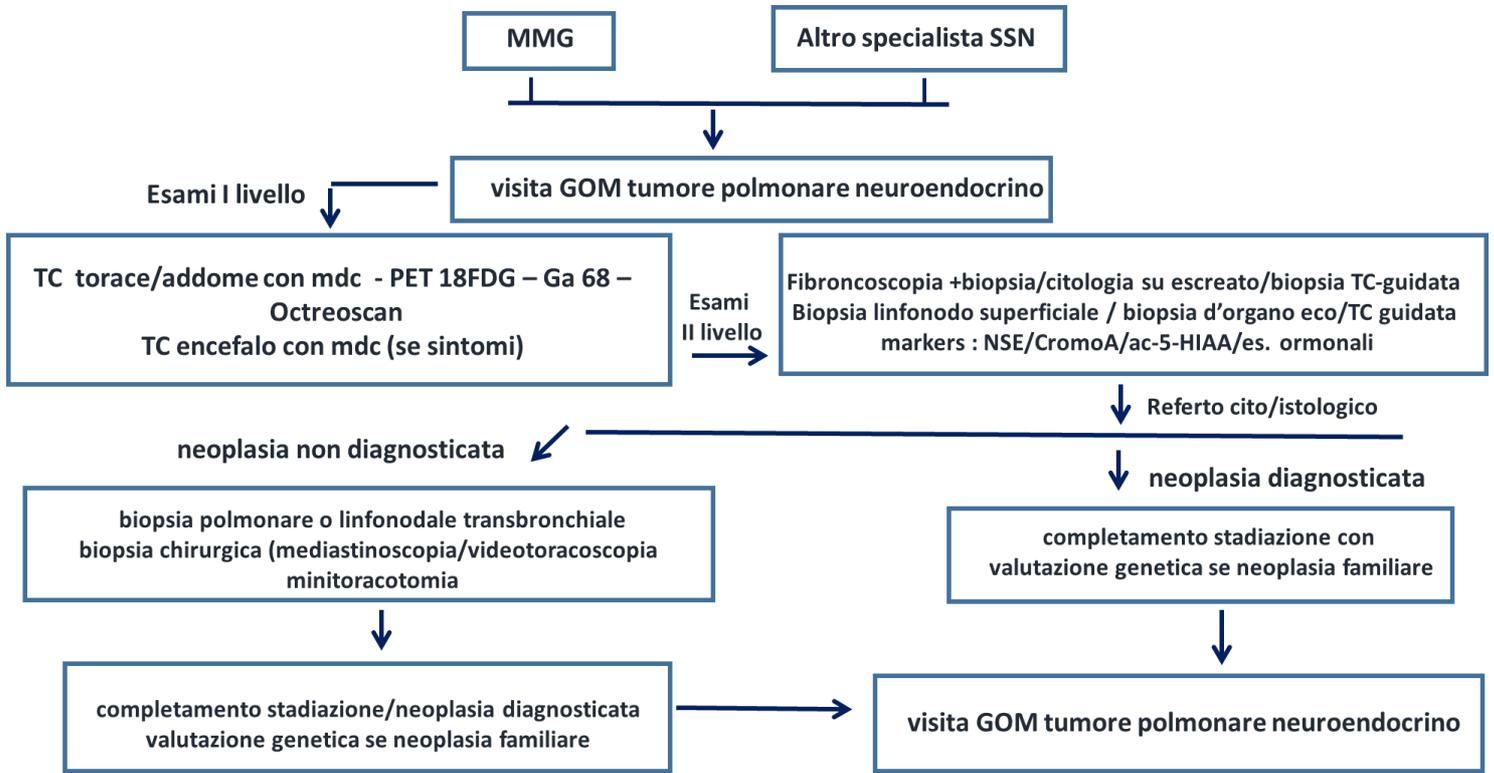


Fig. 1 percorso diagnostico/stadiativo per tumori polmonari neuroendocrini

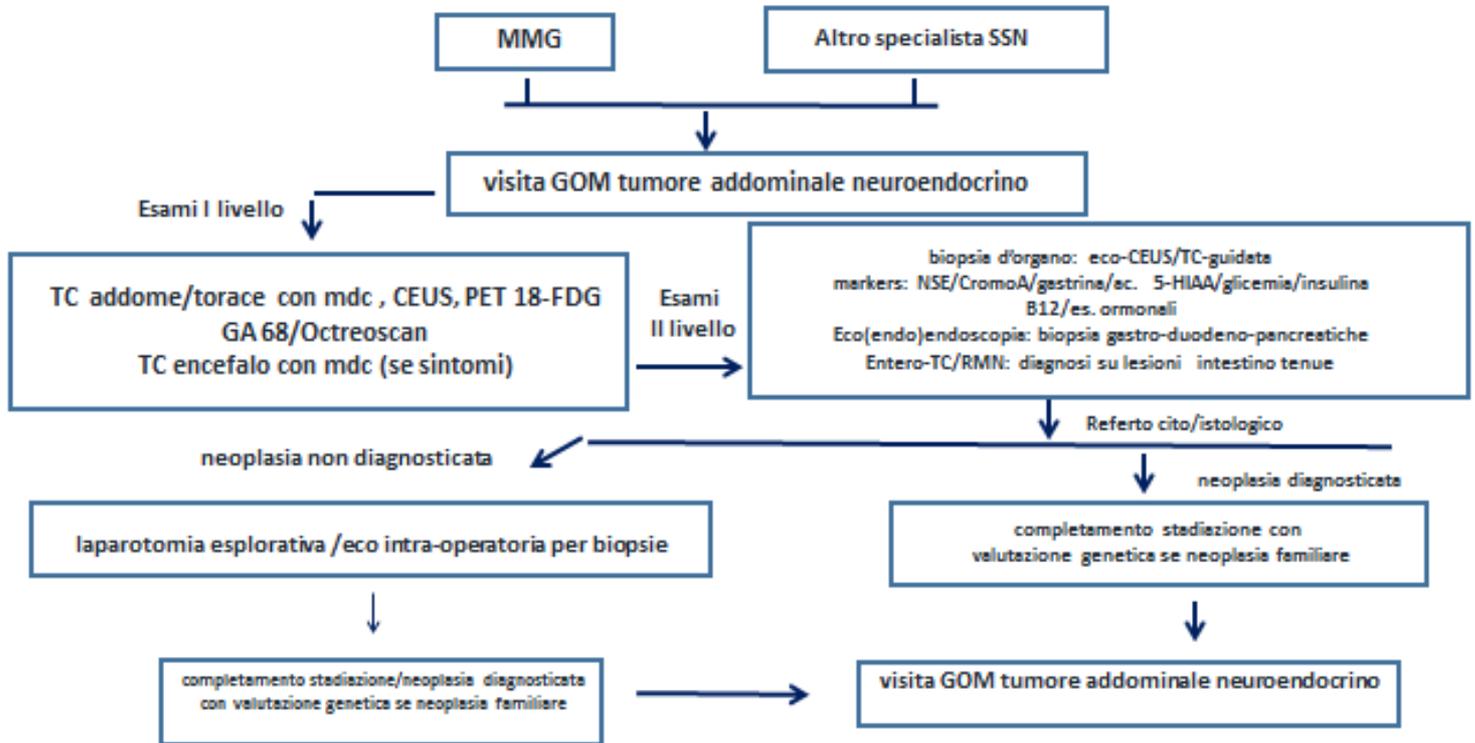


Fig. 2 percorso diagnostico/stadiativo per tumori addominali neuroendocrini

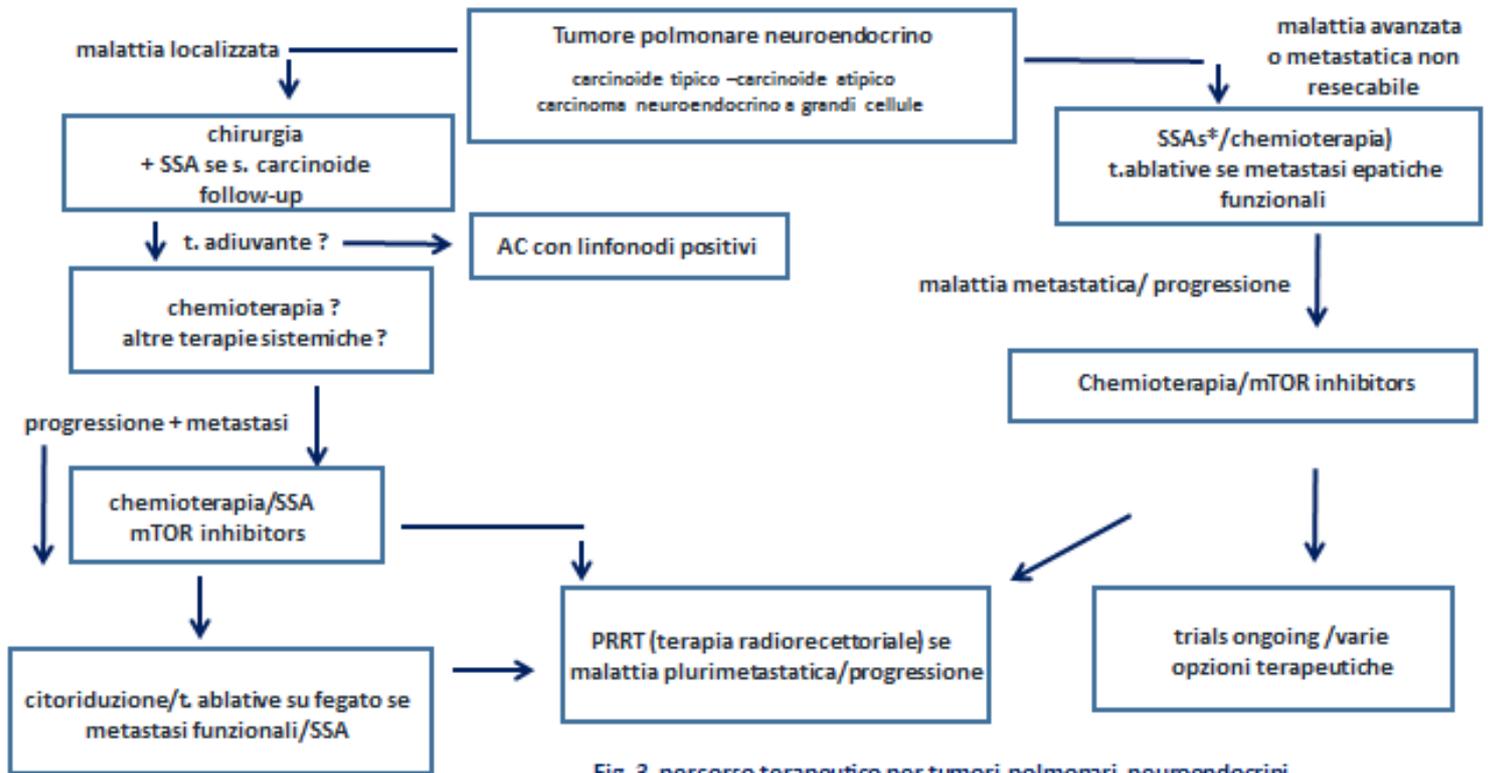


Fig. 3 percorso terapeutico per tumori polmonari neuroendocrini
*secondo opinione critica di esperti

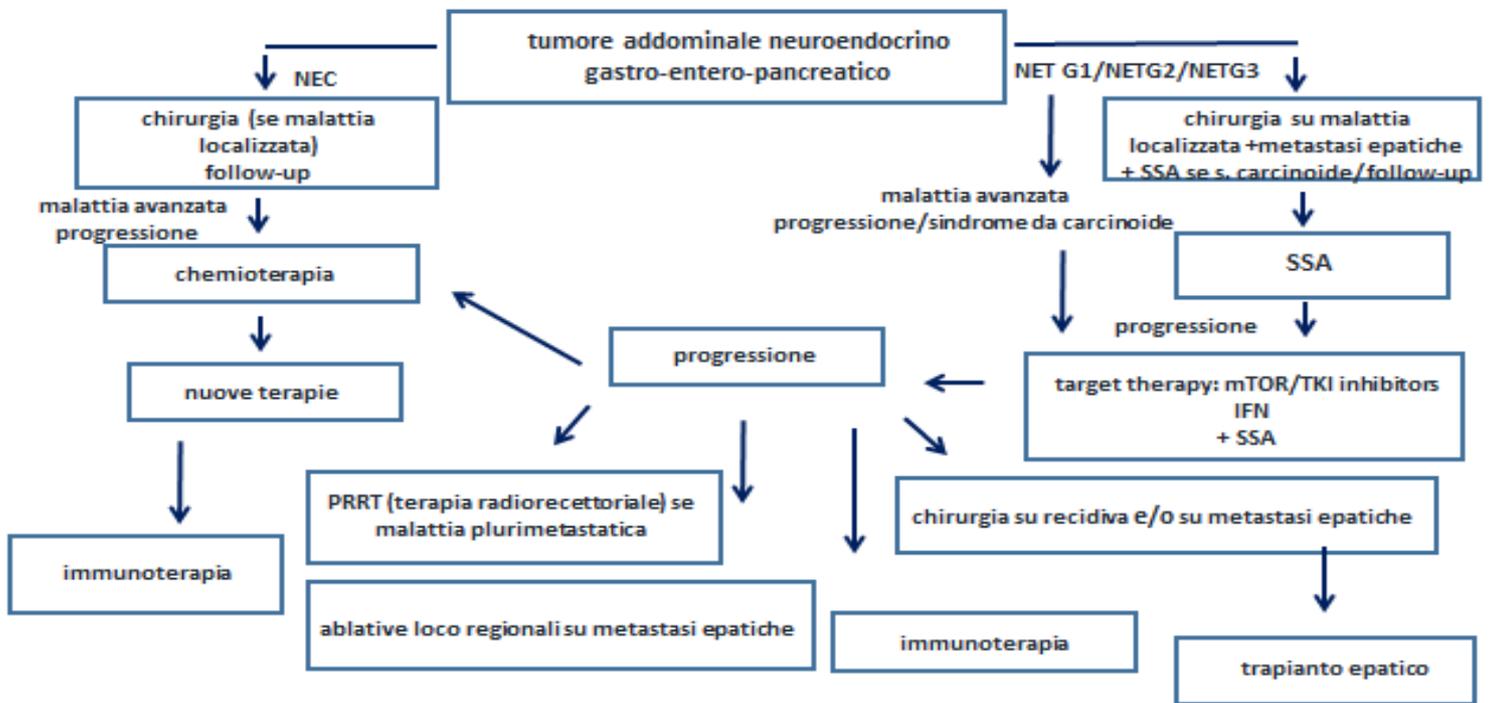


Fig. 4 percorso terapeutico per tumori addominali neuroendocrini



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

ai sensi del DCA 98 /2016

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale PDTA Neoplasie Sistema Nervoso



Compito del GOM - NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO sarà quello di Presa in Carico Multidisciplinare al fine di definire la diagnosi, attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia.

Le figure professionali, qui indicate, rappresentano la composizione ed il funzionamento del GOM - NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO. IL CORE TEAM DEL GOM comprende le figure professionali che permetteranno la PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE:

ACCOGLIENZA	Personale Infermieristico	UOC Oncologia Medica
	Volontari	Servizio Civile Progetto Informa Cancro Altre Associazioni
PRESA IN CARICO - Dirigenti I livello	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
CORE TEAM	Oncologi Medici - Neurochirurghi Neurologi - Neuroradiologi - Radioterapisti Psichiatri - Psicologi	UOC specifiche
ASSISTENZA	Oncologi Medici – Dirigenti I livello Psiconcologo (ove presente) Assistenti in Formazione (strutture universitarie e/o Rete Formativa) Personale Infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Farmacisti Personale Infermieristico	UOC Farmacia Unità Manipolazione Chemioterapici Antineoplastici U.MA.C.A./U.F.A.
Rete Interna ai Centri della ROC e/o Esterna tra Centri della Rete - UOC Afferenti	Personale Dedicato	UOC Oncologia UOC Neurochirurgia UOC Cito/Istopatologia UOC Neuro-Radiodiagnostica UOC Neurologia UOC Radioterapia UOC Genetica – Biologia Molecolare UOC Chirurgia Vascolare UOC Nutrizione Artificiale UOC Riabilitazione

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede d'insorgenza, aspetti biologici, clinici, prognostici e presumibilmente anche eziologici. I tumori più frequenti sono rappresentati dai Gliomi (Astrocitomi, Glioblastomi, Oligodendrogliomi, Ependimomi i più frequenti), dai Medulloblastomi, dai Meningiomi; gli Emangioblastomi ed i Germinomi sono meno frequenti.

Le radiazioni gamma ed X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti con evidenza di effetto cancerogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>). Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC: neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni.

Nel 2017 la stima in Italia è circa 6.000 nuovi casi di tumori maligni del SNC: l'1,6% di tutti i nuovi casi di tumore (non sono incluse le metastasi cerebrali). Il trend temporale dei tassi d'incidenza standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi e non mostrano variazioni geografiche¹. Sono maggiormente rilevanti nella popolazione giovanile; infatti tra i soggetti di età inferiore ai 15 anni i tumori del SNC sono collocati al 3° posto in termini di frequenza, rappresentando il 13% di tutti i tumori; tra i 15 ed i 19 anni rappresentano circa il 7% del totale dei tumori maligni.

Nella casistica dei Registri Tumori italiani, il 61% dei tumori del sistema nervoso centrale sono confermati cito-istologicamente e tra questi il 90% sono rappresentati da gliomi ed il 3% da tumori embrionali; tra i gliomi, i tumori astrocitici rappresentano il 79%, gli oligodendrogliomi ed i gliomi misti il 10% e gli ependimomi il 5%¹.

Nel 2014 in Italia si sono verificati 4.237 decessi per tumori maligni del cervello e SNC, rappresentando la dodicesima causa di morte per frequenza, pari al 2,5% del totale dei decessi per tumori maligni. Anche per la mortalità il trend temporale dei tassi standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi e non si osserva in Italia, una significativa variazione geografica.

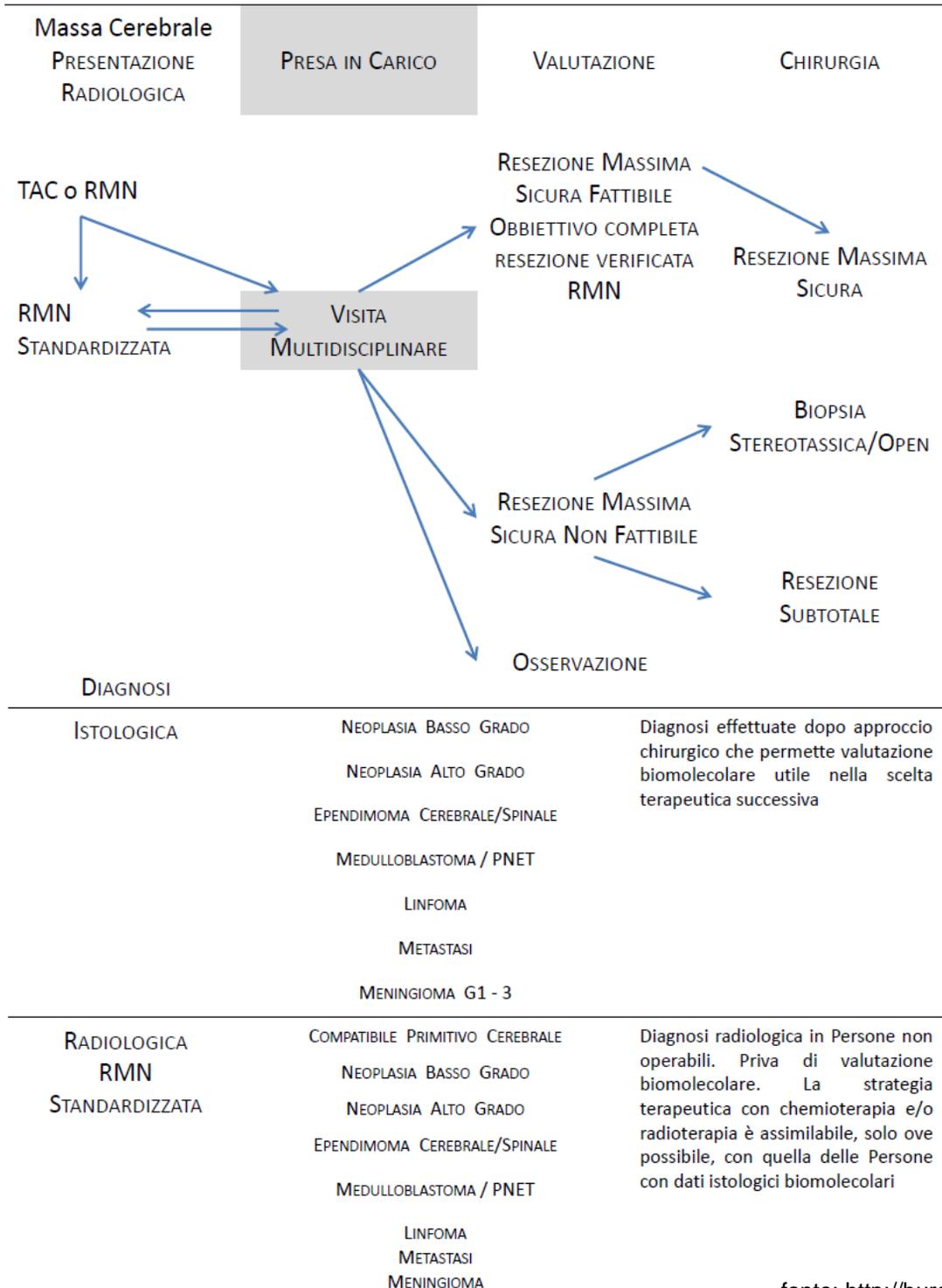
Recenti dati italiani di sopravvivenza mostrano valori modesti e simili fra uomini e donne: 28% e 21% rispettivamente a 5 e 10 anni dalla diagnosi. Va ricordato che il dato sopra indicato rappresenta un valore medio di popolazione in quanto il termine 'tumori del SNC' include tumori molto diversi tra loro anche dal punto di vista della prognosi. Quasi 39.000 italiani, nel 2015, erano viventi con una precedente diagnosi di tumore del SNC, pari a circa l'1% degli oltre 3 milioni di casi prevalenti stimati. A dimostrazione di come il termine 'tumori del SNC' includa forme con diversa prognosi, circa la metà dei casi prevalenti (47%) erano stati diagnosticati da oltre 20 anni¹.

I dati del REGISTRO TUMORI DELLA REGIONE CAMPANIA (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rendono il confronto dei dati regionali con i dati riferiti all'Italia ed altre macroaree geografiche. Questo evidenzia tassi di incidenza e mortalità in Campania con lievi differenze, non statisticamente significative, rispetto ai tassi rilevati a livello nazionale e nella macroarea geografica sud: (tassi standardizzati x 100.000 sulla nuova popolazione europea – periodo 2008/2012): Incidenza Maschi: Italia 11.0, macroarea Sud 10.5, Campania 8.9; Incidenza Femmine: Italia 7.6, macroarea Sud 7.4, Campania 7.2; Mortalità maschi: Italia 8.5, macroarea sud 8.6. Campania 8.1; Mortalità femmine: Italia 5.7, macroarea Sud 5.9, Campania 6.6 .

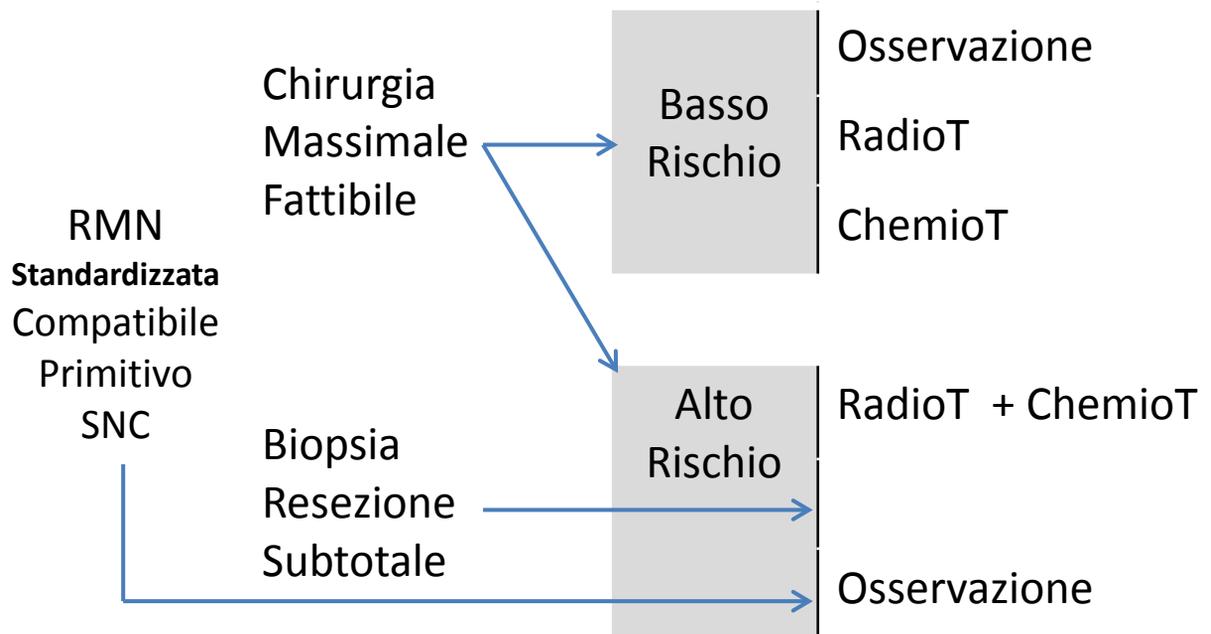
Sono stati stimati in Regione Campania per l'anno 2017 circa 503 casi di tumori maligni del SNC, di cui 278 riferiti a maschi e 226 a femmine.

¹ I numeri del cancro in Italia 2017. <http://www.registri-tumori.it/> PUBBLICAZIONI/I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

Le Persone Assistite che ricevono diagnosi radiologica di massa cerebrale saranno sottoposte a **RMN STANDARDIZZATA**. Ciò è indispensabile per consentire alla **Visita Multidisciplinare della Presa in Carico** di stabilire l'adeguata e corretta valutazione della fattibile procedura chirurgica.



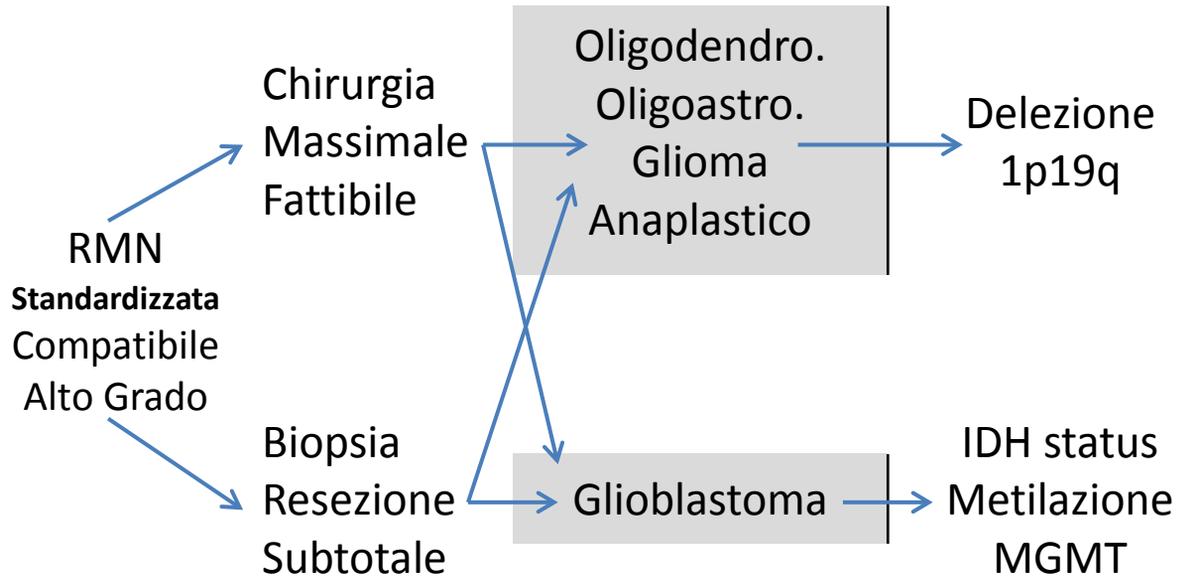
GLIOMA BASSO GRADO – ASTROCITOMA / OLIGODENDROGLIOMA



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Primitivo SNC in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale. Nella valutazione del Rischio e della Prognosi si terrà conto dell'età superiore o meno a 40 anni, della tipologia di resezione con valutazione RMN postoperatoria a 24-72 ore e del test di delezione cromosomica 1p19q.

FOLLOW UP Le persone che saranno destinate all'osservazione effettueranno RMN Standardizzata ogni 3 – 6 mesi. In corso di chemioterapia la **RMN STANDARDIZZATA** sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia è valutata. Alla progressione sarà valutata la eventuale precedente Radioterapia, la reseccabilità chirurgica, la chemioterapia ed eventualmente la *Best Supportive Care*. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

GLIOMA ALTO GRADO – GLIOBLASTOMA

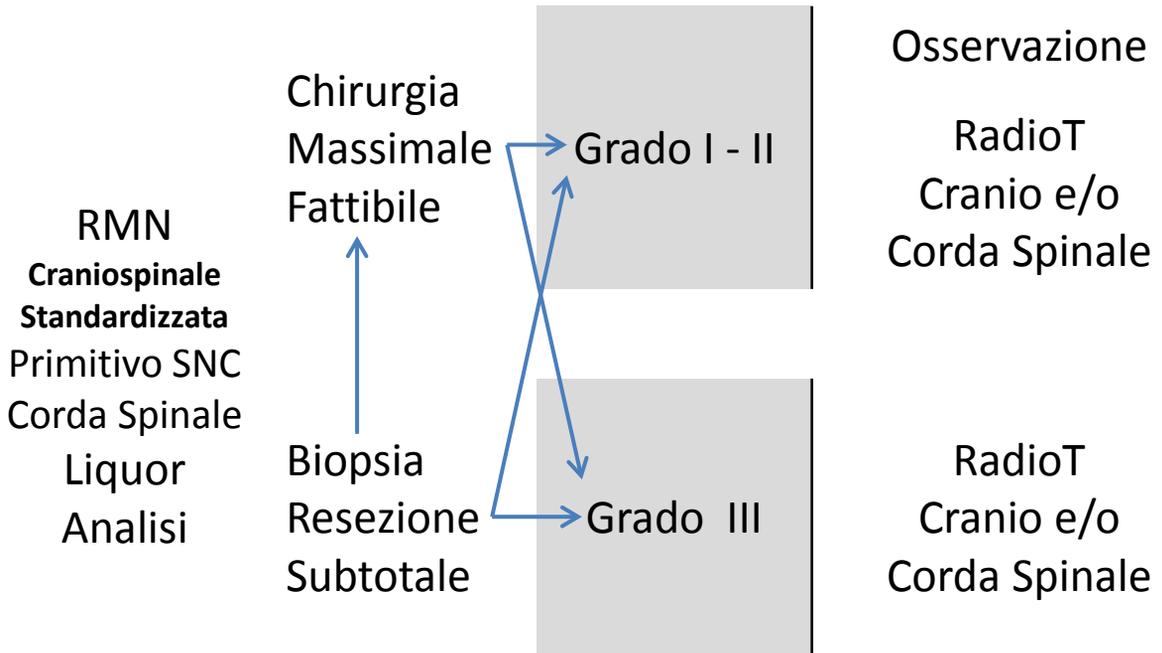


Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Glioma di Alto Grado in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare ricevono un indirizzo verso la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale. L'esame Istologico è fondamentale come anche le informazioni genetiche al fine di scegliere i farmaci per la Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia. La valutazione RMN postoperatoria è a 24-72 ore.

FOLLOW UP La valutazione **RMN STANDARDIZZATA** avverrà dopo 4 – 6 settimane dalla fine della Radioterapia ed avrà una cadenza ogni 8 – 12 settimane per i primi 2-3 anni o secondo sopravvenute esigenze cliniche. Le Persone con diagnosi di Glioma ad Alto Grado saranno stratificate in base all'età se superiore o inferiore a 70 anni. Inoltre, la strategia terapeutica postoperatoria terrà conto del Performance Status secondo Karnofsky ed avrà 60 come cut-off decisionale al fine di individuare anche chi è candidato a *Best Supportive Care*. Tale valore potrà essere variato al variare dello stesso nelle Linee Guida Internazionali.

La progressione sarà valutata con **RMN STANDARDIZZATA** in corso di Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO dirimerà per progressione locale, diffusa o multipla. Per le Persone affette da ripresa locale sarà valutata la reseccabilità e l'impianto in loco di farmaco antineoplastico. Le Persone rioperate saranno valutate con RMN dopo 24-72 ore. Sia dopo la prima diagnosi che a ripresa sarà valutata terapia con Campi Elettrici Alternanti se disponibili. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

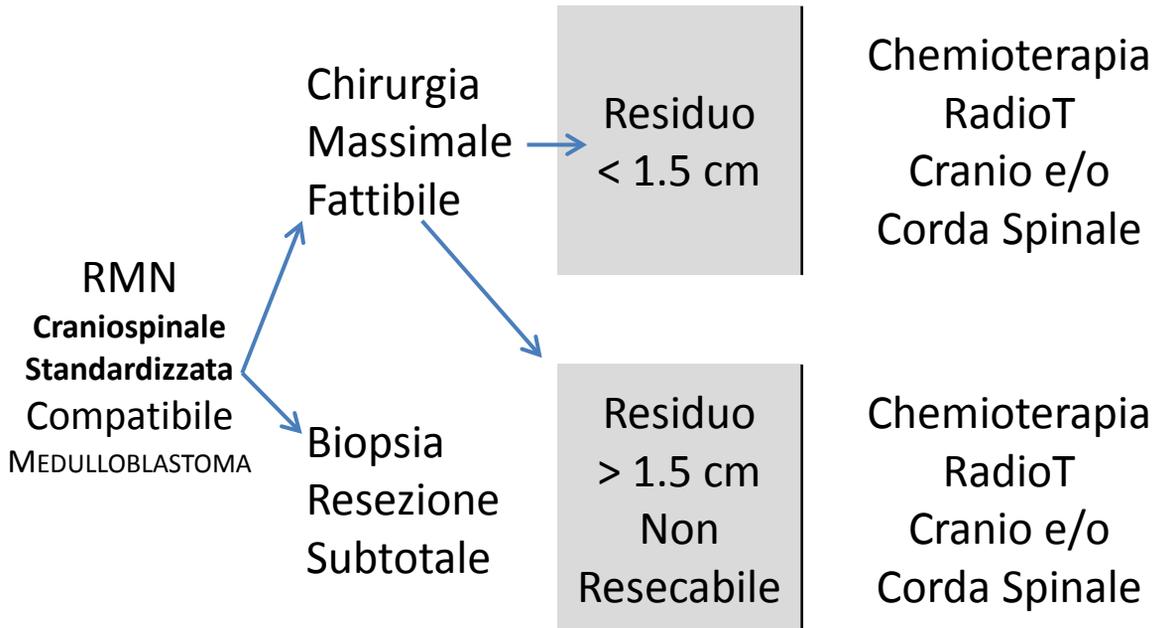
EPENDIMOMA



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Ependimoma in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale.

FOLLOW UP Le persone che saranno destinate all'osservazione effettueranno RMN Standardizzata ogni 3 – 6 mesi. In corso di chemioterapia la **RMN Standardizzata** sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia è valutata in base all'andamento di Studi di Fase II, di Trials Clinici in corso e per eventuale trattamento in regime off-label. Alla progressione sarà valutata la precedente Radioterapia (anche craniospinale), la reseccabilità chirurgica, la Chemioterapia ed eventualmente la *Best Supportive Care*. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

MEDULLOBLASTOMA – PNET SOPRATENTORIALE

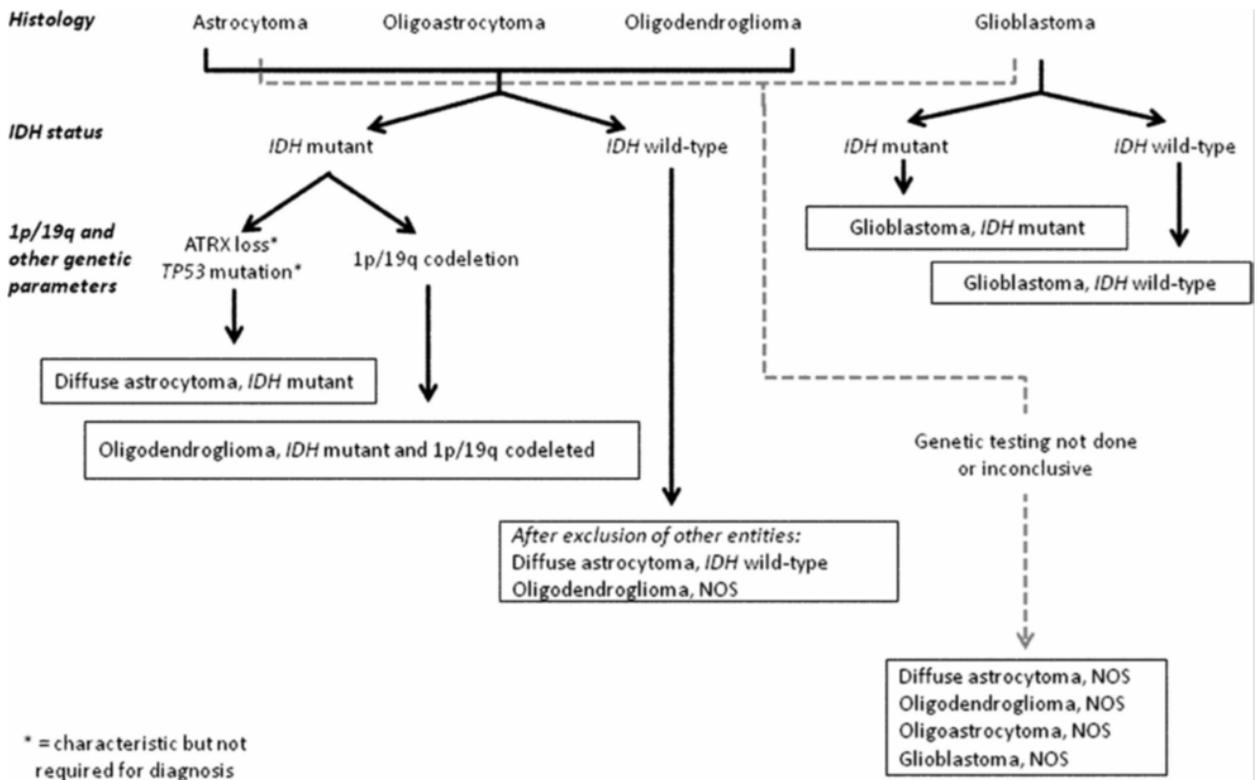


Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Medulloblastoma in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale.

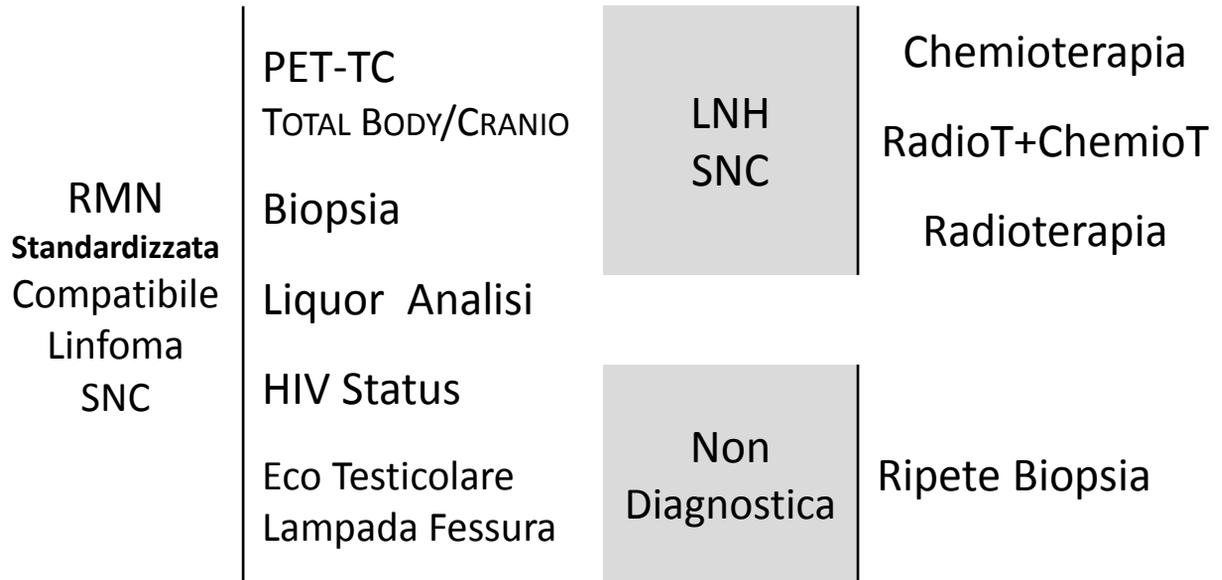
FOLLOW UP In corso di chemioterapia la **RMN Standardizzata** sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Radioterapia potrà essere concomitante alla Chemioterapia e questa potrà ove previsto essere successiva alla Radioterapia. Alla progressione sarà valutata l'eventuale disseminazione, la precedente Radioterapia (anche craniospinale), la resecabilità chirurgica, la Chemioterapia ed il Trapianto di Midollo Autologo, ed eventualmente la *Best Supportive Care*. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

GLIOMA ALTO GRADO – GLIOBLASTOMA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico per le Persone Assistite che ricevono diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Glioma di Alto Grado sono assimilate ed una procedura unica. Ciò è fattibile grazie al più recente inquadramento e sistematicizzazione, aggiornata nel 2016, dalla WORLD HEALTH ORGANIZATION attraverso la pubblicazione de: *Classification of Tumors of the Central Nervous System*. Da questa, a scopo riassuntivo, si propone la tabella di sintesi qui di seguito riportata. La stessa è anche esplicitiva delle informazioni di Genetica e di Biologia Molecolare attualmente indispensabili.



LINFOMA PRIMITIVO SNC



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Linfoma del SNC in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO effettueranno completamento della diagnosi con HIV Status, Ecografia Testicolare e PET-TC total body.

FOLLOW UP In corso di chemioterapia la **RMN STANDARDIZZATA** sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia è valutata. Alla progressione sarà valutata la eventuale precedente Radioterapia, la chemioterapia ed eventualmente la *Best Supportive Care*. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN, AIFA per l'uso di chemioterapici, e linee di indirizzo di Ematologia con erogazione nel regime di ricovero indicato per la specifica terapia.

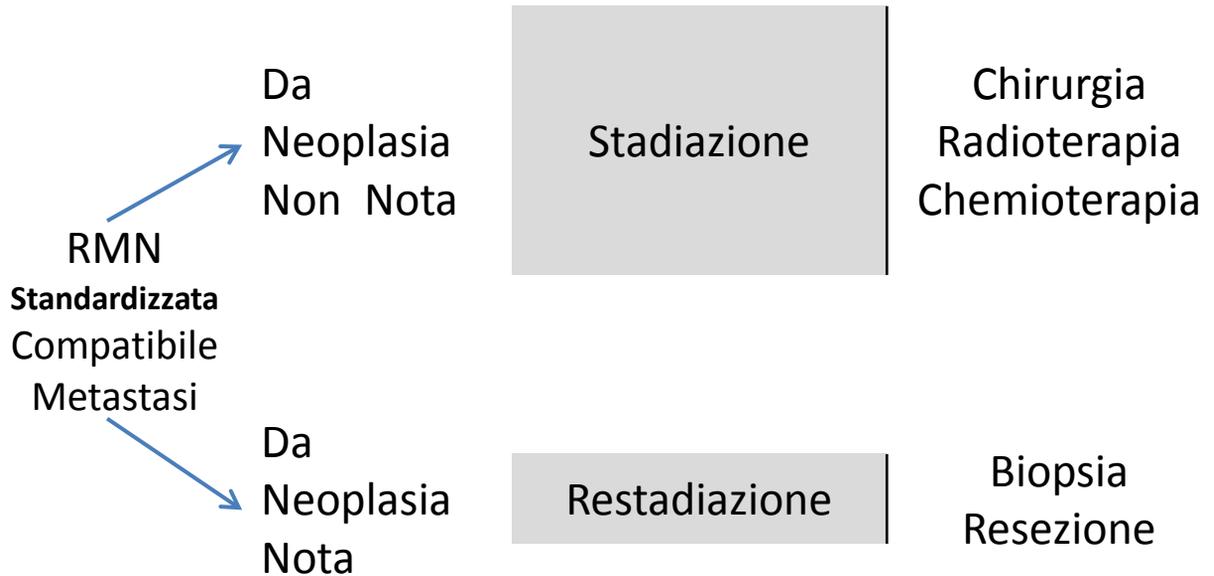
MENINGIOMA

<p>RMN Standardizzata Meningioma o Possibile</p>	<p>Biopsia o Resezione</p>	<p>Asintomatico</p>	<p><30 mm >30 mm</p>	<p>Osservazione Chirurgia Radioterapia</p>
		<p>Considerare Octreoscan</p>	<p>Sintomatico</p>	<p><30 mm >30 mm</p>

Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con Meningioma in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO effettueranno completamento della diagnosi con eventuale Octreoscan. Per formazioni inferiori ai 30 mm ed asintomatiche è preferibile l’osservazione. La Chirurgia dovrà prendere in considerazione il danno neurologico. La Radioterapia prenderà in considerazione l’eventuale residuo chirurgico ed il Grado.

FOLLOW UP prevederà RMN ogni 3 – 6 mesi a secondo del Grado o della non resecabilità. In caso di progressione si valuterà la Chirurgia se possibile, la radioterapia se possibile eventualmente la Chemioterapia. In corso di chemioterapia la **RMN STANDARDIZZATA** sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia avverrà secondo indicazioni NCCN, AIFA, ed eventuali Clinical Trials.

METASTASI CEREBRALI ≤ 4



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con **RMN STANDARDIZZATA** di neoplasia compatibile con metastasi tumorale in sede di **Presa in Carico** con Visita Multidisciplinare ricevono l'indirizzo verso la Stadiazione se in assenza di storia di neoplasia, o di Restadiazione se con storia di neoplasia pregressa. Gli esami di stadiazione/restadiazione avranno il valore di ricontestualizzare la Persona Assistita individuando anche coloro che necessiteranno di Biopsia (stereotassica o open), o resezione cerebrale. L'esame Istologico è fondamentale come anche le informazioni genetiche al fine di scegliere i farmaci per la Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia. La valutazione RMN postoperatoria è a 24-72 ore. La progressione cerebrale sarà valutata con **RMN STANDARDIZZATA** che si aggiunge agli altri esami di Restadiazione. Sarà valutata la progressione locale o diffusa in corso di Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO.

La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso dei chemioterapici e potrà essere affidata ai GOM relativi al tumore primitivo specifico ove costituiti.

Analogamente per le Persone che avranno metastazzazione a solo sede meningea si terrà conto della storia di malattia neoplastica, della capacità di essere sintomatica. Pertanto la strategia terapeutica terrà conto di tali informazioni ed avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso dei chemioterapici. **FOLLOW UP** La valutazione **RMN STANDARDIZZATA** avverrà dopo 4 – 6 settimane dalla fine della Radioterapia ed avrà una cadenza ogni 8 – 12 settimane in caso di Chemioterapia o secondo sopravvenute esigenze cliniche. Il follow-up sarà determinato nella Visita Multidisciplinare, pertanto l'Oncologo lo indicherà tenendo conto della storia naturale di malattia e degli altri trattamenti del percorso terapeutico.

Il PDTA Neoplasie Sistema Nervoso è strumento attuativo degli obiettivi specifici della Rete Nazionale Tumori Rari, come da Conferenza Stato Regioni - Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati, ed in cui tali neoplasie sono individuate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità WHO come Malattie Rare e inserite in Europa nella lista come dal sito <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp> Il PDTA, è scritto secondo la Normativa che prevede l'afferenza di queste Persone in Strutture Sanitarie conformate a rapporti di Rete. Il Personale Coinvolto in base alla propria specificità afferisce alle Aree di Diagnostica, Terapia e Assistenza. Per quanto riguarda la Diagnostica il GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO, attraverso il CORP/CORPUS di afferenza opererà nel rispetto ed ai sensi degli Atti della Conferenza Stato Regioni - Rep. n° 61/CSR del 23.03.11 e Collegati e Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati, nonché delle normative citate nei paragrafi Premesse e Programmazione. I GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO afferenti a CORP/CORPUS di Aziende Sanitarie inserite nell'Elenco dei Centri Aderenti alla Rete Tumori Rari sono considerati Parte Costituente e Caratterizzante le UOS e le UOC dei medesimi Centri. Il Dirigente Responsabile del GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO può essere Responsabile del Centro Riferimento Tumori Rari presso le Aziende Sanitarie ove esistano ed abbia una Certificazione come ERN-EURACAN.

PRESA IN CARICO. Gli specialisti Oncologo Medico, Neurochirurgo, Radioterapista, Neuroradiologo e Neurologo effettueranno la Visita Multidisciplinare Sincrona. I prodotti terapeutici saranno allineati e rispondenti alle principali linee guida nazionali AIOM/internazionali ESMO, NCCN, ASCO, con adeguamento all'aggiornamento delle susseguenti versioni. Le procedure operative delle attività del GOM dovranno essere comprensive di tracciabilità e di criteri valutativi che possano giungere fino all'attivazione delle procedure di Controllo di Qualità e di Certificazione del Lavoro, nonché produrre report capaci di essere strumento per Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza. Per le Persone Assistite sottoposte a biopsia e/o intervento chirurgico di riduzione della massa neoplastica saranno effettuati oltre la prevista Istologia la caratterizzazione biomolecolare e genetica in accordo con il loro costante aumento inserito nelle LINEE GUIDA e GOOD CLINICAL PRACTICE. Ciò avverrà tramite la figura di: Genetista/Biologo Molecolare/Biotecnologo Genetista esperto nel settore Neuroncologico. In considerazione dell'alta specialità delle competenze di tali figure e della loro presenza in Strutture specializzate in neuroscienze, ed ai sensi del punto 3.4.1 del DCA 98 «*tali professionisti possono provenire anche da altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia*» possono essere definiti atti di convenzione specifici. Ciò con lo scopo di estendere alle Persone della Regione Campania servizi e procedure specialistiche di rilievo non diffuse sul territorio regionale e/o poco presenti su quello nazionale. Perseguendo al tempo stesso quanto richiesto al punto 2 del DCA 98 «*essere capace di acquisire nuove tecnologie insostenibili per le singole strutture ospedaliere*». A tal Fine in ottemperanza del punto 3.1 *Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete* del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati presso i GOM dei Centri e che possono essere considerati User o Provider della Rete Nazionale Tumori Rari, attiveranno Teleconsulto Istopatologico e Teleconsulto Radiologico secondo le caratteristiche e modalità allo scopo previste.

Pertanto il Direttore del CORP/CORPUS in cui incede il GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO potrà attuare anche in collaborazione con Enti, e Società specifiche, il censimento degli erogatori di Servizi al fine di garantire appropriatezza di esami, evitare ripetizioni, e non generare ritardi nelle scelte decisionali. Ciò permetterà di censire quanti Erogatori di Servizi di Diagnostica RMN siano in grado di offrire esami effettuati secondo la STANDARDIZZAZIONE TECNICA individuata in questo atto.

ONCOLOGIA MEDICA. Come previsto dal DCA 98/2016, l'Oncologo Medico del CORP/CORPUS ha la responsabilità della GOVERNANCE. Le attività di Governance sono relative al processo, all'attuazione ed al compimento del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale delle Persone Assistite per Neoplasie del Sistema Nervoso. L'Oncologia Medica del CORP/CORPUS ha la responsabilità della somministrazione delle terapie, dei Piani Terapeutici e delle Schede di Monitoraggio AIFA ove previste. Gli Oncologi del GOM Neoplasie Sistema Nervoso dedicheranno almeno il 50% della propria attività clinica alla patologia neoplastica cerebrale. L'Oncologia Medica del CORP/CORPUS individuerà, come previsto da DCA 98, altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia al fine di: favorire l'accesso al GOM specifico delle Persone da assistere. Lo stesso per gli Specialisti elettivi per le attività del GOM per cui richiedere attività di "servizio esterno". Nonché di individuare servizi e risorse impiegabili per aumentare l'offerta assistenziale in termini qualitativi e quantitativi tendente al completamento dell'adeguato Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Per tali scopi potrà attuare appositi Atti di Convenzione. Inoltre, al fine di intercettare la popolazione che si affida a IRCCS o Aziende Sanitarie con alta specificità nella Neuroncologia, i CORP/CORPUS che hanno attivato GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO possono effettuare con questi Istituti/Aziende Atti di Convenzione per offrire il completamento del Percorso Terapeutico Assistenziale evitando dispersione delle Persone ed abbandono delle cure. Promuoverà la costituzione del NEURONCOLOGY OPERATIVE NETWORK secondo quanto in Conferenza Stato Regioni - Rep. n° 144/CSR del 30.10.14 (e Collegati) e Conferenza Stato Regioni - Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 (e Collegati).

NEURORADIOLOGIA. E' fondamentale in fase di definizione diagnostica, caratterizzazione, stadiazione, verifica post-operatoria e follow-up attraverso procedure specifiche. Contribuisce ad indirizzare e migliorare la diagnosi pre-operatoria; prevedere il grading tumorale e la prognosi; pianifica l'intervento chirurgico e la radioterapia; valuta la risposta al trattamento. I Neuroradiologi partecipano alla PRESA IN CARICO nell'attività multidisciplinare sincrona. I Neuroradiologi che partecipano ai GOM in ottemperanza del punto 3.1 Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati attiveranno Teleconsulto Radiologico.

La STANDARDIZZAZIONE del protocollo di diagnostica e la valutazione comparativa tra gli esami è indispensabile al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Pertanto questo PDTA traccia la modalità alla stesura del Referto rispondente alle esigenze diagnostico-terapeutiche secondo le correnti possibilità tecnico-scientifiche. Tali modalità subiranno tempestivo adattamento all'avanzamento tecnologico. Le Persone con diagnosi di Massa Cerebrale effettuata con qualsiasi strumento devono effettuare un successivo Esame RMN secondo la seguente:

STANDARDIZZAZIONE TECNICA

- MAGNETE ≥ 1.5 Tesla

Esame pre-contrasto

- Spessore massimo delle slice (2D) ≤ 4 mm (3D) ≤ 1.5 mm
- Acquisizione assiale 2D TSE T2 sui tre piani.
- Acquisizione assiale FLAIR, se disponibile acquisizione FLAIR 3D sul piano sagittale.
- Acquisizione assiale 2D SE/TSE T1,
- Acquisizione 3D, isotropica, IR T1w Gradient Echo (tipo MPRAGE, FSPGR, Thrive, VIBE)
- Acquisizione assiale 2D DWI con tecnica EPI o radiale ed elaborazione mappe di ADC
- Acquisizione GRE T2 o basata sulla suscettibilità (SWI, SWAN, VENBOLD)

Esame post-contrasto da eseguire come nella sequenza indicata

- Studio di PERFUSIONE con tecnica contrastografica (DSC) con o senza valutazione dell'”input arterioso” (AIF) nei follow-up post-trattamento (chirurgico, chemio-radioterapico), valutazione della permeabilità vascolare con l'impiego della tecnica (DCE) da eseguire prima della DSC
- Acquisizione 3D, isotropica, IR T1w Gradient Echo (tipo mprage o Thrive) con geometria analoga alla acquisizione pre-iniezione ev di mdc

- Acquisizione TSE T1 assiale tardiva post-contrasto

- SPETTROSCOPIA con tecnica single voxel con TE lungo/breve e con tecnica CSI (multi-voxel) in correlazione alle dimensioni, sede e segnale della lesione e indicazione del Neuroradiologo.

E su indicazione richiesta e/o condizione evidenziata dal Neuroradiologo:

- In caso di localizzazione in aree critiche dette “eloquenti” è utile integrare l'esame RM “diagnostico” con studio “funzionale”, con task di attivazione motoria e/o del linguaggio associata a TRATTOGRAFIA mediante tensore di diffusione (DTI) per la pianificazione chirurgica.

NEUROCHIRURGIA. Comprende tutti gli atti chirurgici eseguiti a scopo, diagnostico, terapeutico e palliativo. Si avvarrà di aggiornamento intraoperatorio tramite NEURONAVIGATORE e di TECNICHE DI FLUORESCENZA INTRAOPERATORIA integrate nei microscopi operatori, nonché saranno effettuate le tecniche di MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO. Al GOM Patologia Neoplastica Cerebrale afferiranno neurochirurghi con formazione/attività specifica.

Alla luce delle normative vigenti quali il:

- PIANO REGIONALE CONTENIMENTO TEMPI DI ATTESA (PRCTA) REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - 10 febbraio 2007 - Deliberazione N. 170 BURC N. 16 del 26 marzo 2007

- PIANO NAZIONALE DI GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA - PNGLA 2010-2012 e delle eventuali modifiche migliorative all'efficienza dei PDTA nelle Reti Oncologiche presenti Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa (PNGLA 2016-2018) di prossima pubblicazione ed al fine della riduzione della migrazione stessa l'intervento chirurgico di BIOPSIA diagnostica ove necessaria dovrà essere effettuata entro **7 giorni** dalla presa in carico. L'INTERVENTO chirurgico di resezione con finalità terapeutiche e/o palliative dovrà essere effettuato entro **14 giorni** dalla presa in carico. In tal modo il PDTA NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO contribuirà agli obiettivi aziendali di riduzione e contenimento delle Liste d'Attesa. I Neurochirurghi partecipano alla Presa in Carico nell'attività multidisciplinare sincrona. Come dal punto 3.4.3 del DCA 98 «*Il modello di Presa in Carico in precedenza definito renderà evidente quali prestazioni (di Chirurgia, Radioterapia ecc.) sono state erogate in aderenza ai PDTA garantendo l'appropriatezza prescrittiva*». Al fine di favorire la convergenza della casistica oncologica presso le Neurochirurgie che si caratterizzano per alto volume, le stesse, previo Atto Aziendale concordato, potranno ospitare Neurochirurghi di altra provenienza.

NEUROLOGIA. I Neurologi partecipano alla visita multidisciplinare della Presa in Carico, hanno il compito fondamentale di valutazione delle limitazioni neurologiche e delle loro variazioni. Inoltre, sono indispensabili per il completamento della strategia terapeutica mediante la prescrizione di farmaci specifici e loro monitoraggio.

ANATOMIA PATOLOGICA. L'Anatomopatologo partecipa all'ottenimento della diagnosi di tumore ed alla sua caratterizzazione biomolecolare, immunoistochimica, di proliferazione e di parametri di valore prognostico e/o predittivo. Il referto di procedura istologica dovrà essere fornito entro **14 giorni** dall'esecuzione della procedura diagnostica BIOPSIA/INTERVENTO chirurgico. Gli Anatomopatologi che partecipano al GOM dei Centri che rientrano nel quarto quartile, che possono essere considerati User o Provider della Rete Nazionale Tumori Rari, come da Tabella 1, in ottemperanza del punto 3.1 Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati attiveranno Teleconsulto Istopatologico.

GENETICA/BIOMOLECOLARE. Indagini Genetiche, di Biologia Molecolare, specifiche del settore Neuroncologico, la cui necessità è in espansione, saranno effettuate presso i Centri di Genetica delle AAOO presso cui risiedono i CORP/CORPUS. In considerazione dell'alta specialità delle competenze di tali prodotti diagnostici e descrittivi di patologia come anche della presenza di Professionisti di questi settori in poche Strutture Italiane specializzate in Neuroscienze, possono essere definiti Atti di Convenzione specifici ed ai sensi del punto 3.4.1 del DCA 98 con altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia. Ciò con lo scopo di estendere alle Persone della Regione Campania servizi e procedure di rilievo non diffuse sul territorio nazionale. Perseguendo al tempo stesso quanto richiesto al punto 2 del DCA 98 / 2016 «*essere capace di acquisire nuove tecnologie insostenibili per le singole strutture ospedaliere*» adottando Protocolli d'Intesa. Per le indagini effettuate su campione in paraffina il materiale biologico sarà fornito dall'Anatomia Patologica.

INFORMAZIONE. CONSENSO. SOSTEGNO. Il GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO attuerà con la Presa in Carico le procedure indispensabili per fornire completo PROCESSO INFORMATIVO. L'assistenza di queste Persone è complessa e richiede informazione familiare per le necessità di aiuto e partecipazione ai differenti momenti della storia naturale di patologia. Raccoglierà il CONSENSO previsto ai trattamenti nonché la Nomina della Persona che sarà informata oltre l'Assistito stesso dell'andamento dello stato di salute. Inoltre, attuerà procedure per consentire Accesso alle Cure e Sostegno alla Persona Assistita nelle forme giuridiche possibili e/o previste per questo. Sarà sviluppata modulistica specifica per il Processo Informativo di patologia, Disposizioni Anticipate, Consenso alle Cure ed alle Indagini Genetiche

PSICHIATRIA. I pazienti affetti da neoplasia cerebrale devono essere sottoposti a un costante e dettagliato assessment neuropsicologico, emotivo e comportamentale, per una più accurata identificazione dei problemi e una migliore scelta terapeutica. Il ruolo dello psichiatra è essenziale nel trattamento farmacologico della depressione, il cui decorso ha sovente caratteri di severità, instabilità e mutevolezza, in ragione dei cambiamenti nel metabolismo cerebrale dei pazienti provocati, e talora accentuati, da presidi terapeutici come la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia.

PSICONCOLOGIA. Il sostegno psicologico indirizzato al paziente e ai suoi familiari/caregiver è decisivo per rinforzare le risorse psicologiche presenti nel contesto e a gestire ed elaborare il disagio psicologico individuale e familiare. Fornisce supporto in tutte le fasi dell'iter diagnostico, terapeutico, assistenziale. Inoltre, permette l'obiettivo, ovvero la presa in carico globale della persona affetta da neoplasia nel difficile itinerario della malattia.

Le attività di PSICHIATRIA e PSICONCOLOGIA rientreranno negli Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza.

CASE MANAGEMENT. Nel GOM è individuata la figura del CASE MANAGER con specifiche competenze formative che accompagna il percorso individuale di cura divenendo riferimento e facilitatore della continuità del percorso stesso, occupandosi del coordinamento organizzativo del percorso assistenziale. Il Case Manager è anche la figura di collegamento per la integrazione con le cure territoriali (Distretto Sanitario). Si occuperà della prenotazione degli esami necessari per la diagnosi nella Rete interna alla struttura o di indirizzare il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. Partecipa alla costituzione e rispetto degli Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza.

RADIOTERAPIA. Il servizio di Radioterapia garantisce il trattamento radiante rispetto ai trattamenti integrati con le terapie sistemiche proposte. Le risorse aziendali disponibili sono conformi alla normativa nazionale ed alle raccomandazioni delle principali società scientifiche nazionali ed internazionali. Gli specialisti in Radioterapia partecipano alla visita multidisciplinare sincrona della PRESA IN CARICO. Come dal punto 3.4.3 del DCA 98 *«Il modello di Presa in Carico in precedenza definito renderà evidente quali prestazioni (di Chirurgia, Radioterapia ecc.) sono state erogate in aderenza ai PDTA garantendo l'appropriatezza prescrittiva».* Inoltre, come nel punto 3.4.1 del DCA 98 *«potranno svolgere la loro attività elettiva presso la loro Azienda di provenienza, così da integrare l'offerta di servizi ed evitare: l'eccessiva concentrazione delle prestazioni nei CORP/CORPUS, potenzialmente responsabile di un eccessivo allungamento dei tempi di attesa; l'erogazione di percorsi difformi dalle linee guida».* Il Servizio terrà conto di quanto nel **DECRETO COMMISSARIO AD ACTA N° 19** del 05.03.2018: STANDARD DI TRATTAMENTO IN RADIOTERAPIA e qui di seguito riportato:

GLIOMI A BASSO GRADO Gliomi I-II

La radioterapia post-operatoria è indicata in caso di fattori prognostici negativi (1. correlati al paziente: età >40 anni; KPS, dimensioni > 4 cm; lesione che oltrepassa la linea mediana; 2. correlati all'intervento: chirurgia parziale; 3. correlati all'anatomia patologica della malattia: istotipo astrocitario o misto; assenza di codelezione 1p19q); al contrario, pazienti con profilo prognostico favorevole possono essere seguiti con stretto follow-up, riservando la RT alla ripresa, in quanto ci si può aspettare che la malattia abbia un comportamento meno aggressivo.

- Volumi bersaglio: letto operatorio + malattia macroscopicamente visibile come iperintensità nelle sequenze T2- pesate o flair della RM + eventuali aree con presa di contrasto nelle sequenze T. CTV= GTV+1-1.5 cm eccetto per presenza di barriere anatomiche (ventricoli, tentorio, meningi e linea mediana tranne quando c'è evidenza di coinvolgimento di una struttura mediana quale il corpo calloso) dove 0,5 cm sono considerati sufficienti.
- Dosi: dose di prescrizione compresa tra 50.4 e 54 Gy con frazionamento convenzionale.
- Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica.
- Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.
- Contouring, planning e tecnica di radioterapia: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT

GLIOMI AD ALTO GRADO

Gliomi anaplastici (GIII) (astrocitomi anaplastici, gli oligoastrocitomi e gli oligodendrogliomi).

La radioterapia (RT) frazionata a fasci esterni dopo chirurgia è il trattamento adiuvante standard per gli astrocitomi anaplastici

- Volumi bersaglio: Il volume è costituito dal cavo chirurgico e dall'eventuale residuo di malattia con aggiungendo un margine di 1-2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate
- Dose: tipica del trattamento radiante è di 59.4-60 Gy in 33-30 frazioni da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico.
- Sistema di immobilizzazione: maschera termoplastica
- Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.
- Contouring, planning e tecnica di radioterapia: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc.

La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. Reirradiazione per i gliomi anaplastici ricorrenti. L'uso di radiocirurgia con dosi di 12-16 Gy in singola frazione o radioterapia stereotassica frazionata alla dose di 25-36 Gy in 5-18 frazioni possono essere utilizzate in pazienti selezionati con recidive inferiori a 4 cm e buon performance status.

GLIOBLASTOMA

La radioterapia post-operatoria associata a TMZ costituisce il trattamento standard (*nda: ove indicato*)

- Dose: Paziente con età ≤ 70 anni La dose di radioterapia considerata standard è 60 Gy con frazionamento giornaliero di 2 Gy sulla sede iniziale di malattia con margine. Nel paziente anziano > 70 anni e/o con KPS basso possono essere prese in considerazione dosi pari a 40 Gy in 15 frazioni o 25Gy in 5 frazioni.

- Volumi: Il volume è costituito dal cavo chirurgico e/o dall'eventuale residuo (persistenza) di malattia con aggiungendo un margine di almeno 2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate
- Sistema immobilizzazione: Per la radioterapia a fasci esterni è consigliabile usare dei sistemi di immobilizzazione per la testa (maschera termoplastica) che consenta l'adeguato posizionamento del paziente nel corso del trattamento.

- Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.

- Contouring, planning, tecniche: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT .

- Le opzioni terapeutiche alla recidiva sono molto condizionate dalla dimensione della recidiva, dal tempo intercorso dal primo trattamento e dal performance status del paziente. Tali parametri sono anche da considerare come i principali fattori predittivi di risposta al trattamento. Per quel che riguarda la radioterapia sono stati molteplici i frazionamenti (ipofrazionamento o stereotassi) per il ritrattamento, ma vi è un generale accordo sull'opportunità di utilizzare dosi maggiori di 30-35 Gy, ma non superiori a 40-45 Gy per aumento del rischio di necrosi. Per ridurre il rischio di radionecrosi associato alla re-irradiazione non dovrebbe essere superata la dose biologica cumulativa ($1^{\circ} + 2^{\circ}$ trattamento) di 100 Gy, normalizzata a 2Gy/frazione (NTD).

MENINGIOMI:

La radioterapia è indicata in caso di resezione parziale, controindicazioni chirurgiche, Meningiomi atipici o maligni.

- Volumi bersaglio: Nei pazienti non sottoposti a chirurgia l'intero volume tumorale che si impregna di mdc alla TC e RM, la sua inserzione sulla dura fino ai primi 3 mm e tutte le anomalie ossee visibili alla TC con finestra ossea. Nei pazienti operati o recidivati il residuo tumorale evidenziato alle immagini RM T1 pesate con mdc, includendo aree microscopiche di malattia in base alla descrizione dell'intervento chirurgico, con un margine fino a circa 2 cm nei meningiomi G 3

- Dosi: la dose di prescrizione varia in base al grado WHO: grado 1: 45-54 Gy/25-30 frazioni; grado 2: 54-60 Gy/1.8-2 Gy fz; grado 3: 60-66 Gy/2.0 Gy. La dose di radiocirurgia è 12-14 Gy.

- Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica

- Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc.

- Contouring, planning e tecnica radioterapica: per contornare la neoplasia e gli organi critici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM con mdc etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo.

La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife. La FSRT è preferibile alla radiochirurgia per i meningiomi di grandi dimensioni (>3,5 cm) o che sono in stretta prossimità di strutture critiche (come l'apparato ottico o del tronco cerebrale), e in tutti i casi di meningioma del nervo ottico.

METASTASI CEREBRALI

La scelta terapeutica fra radioterapia panencefalica e radioterapia stereotassica (e/o radiochirurgia) dipende dalle caratteristiche del paziente (età, performance status) e della neoplasia (istologia, situazione patologica extracranica, numero e sede delle metastasi cerebrali). In particolare, sono eleggibili a Radiochirurgia pazienti con buon KPS, numero di lesioni metastatiche ≤ 4 , nessuna metastasi superiore a 4 cm di diametro.

- Volumi bersaglio: Le aree di enhancement all'esame RM o TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto
- Dosi: Per quanto riguarda l'irradiazione panencefalica la dose indicata è un frazionamento di 30 Gy in 10 sedute. Regimi ipofrazionati più concentrati (es. 20 Gy in 4-5 sedute) possono essere riservati a pazienti con prognosi peggiore. Per il trattamento radiochirurgico la dose varia in base al diametro del bersaglio: fonte: <http://burc.regione.campania.it> n. 22 del 12 Marzo 2018: diametro della lesione ≤ 20 mm, dose fino a 24 Gy; diametro di 21-30 mm, dose fino a 18 Gy; diametro di 31-40 mm, dose fino a 15 Gy.
- Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica. Per il trattamento radiochirurgico: in caso di tecnica "frame-based" un frame stereotassico potrebbe essere applicato ; in caso di tecnica "frameless" il paziente dovrebbe essere immobilizzato tramite un sistema stereotassico
- Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.
- Contouring, planning e tecnica radioterapica: Il contouring dovrebbe avvenire dopo coregistrazione della TC con RM volumetrica (spessore 1 mm) acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto o in alternativa dopo co-registrazione della TC con mdc. Il trattamento panencefalico può essere pianificato in 2D, in 3D, in IMRT o tecniche volumetriche che consentono SIB e risparmio dell'ippocampo. In entrambi i casi, la tipica tecnica di trattamento consiste in due campi opposti latero-laterali. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife.

Nei pazienti sottoposto a radiochirurgia e/o radioterapia stereotassica, non vi è indicazione al trattamento panencefalico se non dopo progressione di malattia.

In caso di resezione chirurgica è indicata la radiochirurgia/radioterapia stereotassica sul letto chirurgico o la RT panencefalica.

Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici *almeno* una volta a settimana

La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata entro **7 giorni** lavorativi.

Entro ulteriori **15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non disponibile al momento della prima visita

Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico entro **7 giorni**.

La biopsia sarà effettuata entro **7 giorni**.

L'intervento chirurgico sarà effettuato entro i **14 giorni** successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.

Il referto istologico sarà disponibile entro **15 giorni** dall'intervento.

Le caratterizzazioni bio-molecolari entro **4 settimane**.

Le Persone Assistite per Metastasi Cerebrali afferiranno, affrontato il caso, ai GOM specifici.

Le valutazioni RMN in accordo con le linee guida avverranno dopo **24 – 72 ore** dopo l'accesso in cavità cranica per determinare l'estensione della resezione, e dopo **2-3 settimane** per gli interventi sulla spina dorsale.

Per la valutazione della risposta ai trattamenti le RMN vengono effettuate in un intervallo **4-12 settimane** secondo il PERCORSO PER SEGMENTAZIONE.

L'erogazione delle RMN, indicizzate al nomenclatore 88.91.1 – 88.91.2 – 88.93 – 88.93.1 essendo indicatori nazionali e regionali impiegati nel monitoraggio delle *Liste d'Attesa* saranno garantite nel rispetto de:

- PIANO REGIONALE CONTENIMENTO TEMPI DI ATTESA - PRCTA Regione Campania - Giunta Regionale - 10 febbraio 2007 - Deliberazione N. 170 BURC N. 16 del 26 marzo 2007
 - PIANO NAZIONALE DI GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA - PNGLA 2010-2012
 - Eventuali modifiche migliorative all'efficienza dei PDTA nelle Reti Oncologiche desunte dal Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa - PNGLA 2016-2018 atteso di prossima pubblicazione.
- In tal modo il PDTA NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO contribuirà agli obiettivi dell'Azienda Sanitaria, presso cui il GOM è attivo, di riduzione e contenimento delle Liste d'Attesa.

FOLLOW UP

Il Follow up delle Persone affette da Neoplasia Cerebrale è molto differente ed è specifico per caratteristiche di patologia. Pertanto è rappresentato all'interno dei singoli PERCORSI PER SEGMENTAZIONE.



RETE ONCOLOGICA
CAMP BOLLETTINO UFFICIALE
della REGIONE CAMPANIA

n. 89 del 29 Novembre 2018

PARTE I Atti della Regione

IL CICLO Diagnostico Terapeutico Assistenziale (DTA) per l' Epatocarcinoma



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

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

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica/Epatologia ¹ Identificato nell'ambito del GOM
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Epatologi Chirurgo con esperienza in chirurgia epatica	UOC Oncologia Medica Vedi nota ¹ UOC Chirurgia
ASSISTENZA	Oncologi Medici Epatologo Chirurgo con esperienza in chirurgia epatica	UOC Oncologia Medica Vedi nota ¹ UOC Chirurgia
<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Chirurgo dei trapianti	Vedi nota ²
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologo con esperienza in interventistica epatica	UOC Radiologia interventistica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	SSD Psicologia
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
Farmacisti	Farmacia	
Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	
Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC di riferimento per l'Epatologia UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Chirurgia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radiologia interventistica UOC Terapie Palliative SSD Psicologia	

¹ Poiché non esiste una specializzazione in epatologia, il clinico specialista delle malattie del fegato può, in Istituzioni diverse, essere uno specialista in Gastroenterologia, Medicina Interna o Malattie Infettive. Pertanto, all'atto della costituzione del GOM Epatocarcinoma si provvederà ad individuare l'Unità Operativa (o le Unità Operative) di riferimento per le patologie del fegato nella specifica Istituzione sede del GOM.

² Poiché in Campania esiste un'unica Unità Operativa che effettua trapianti di fegato (presso l'A.O. Cardarelli di Napoli) occorrerà prevedere anche modalità di partecipazione al GOM del chirurgo dei trapianti alternative alla presenza fisica (es. TLC) e/o una procedura per invio di richiesta circostanziata con tempo di risposta prestabilito.

Per il 2017 sono stati stimati in Italia circa 13.000 nuovi casi di tumori primitivi del fegato, che rappresentano il 3% dei casi di tumore maligno, con un andamento nel tempo in riduzione significativa tra gli uomini. ⁽¹⁾ L'epatocarcinoma mostra un rapporto di incidenza di 2:1 nel sesso maschile rispetto a quello femminile con età mediana alla diagnosi superiore ai 65 anni⁽²⁻³⁾; nel periodo 2008 -2013 ha rappresentato, in Italia, la quarta causa di morte secondaria a tumore nella popolazione generale maschile (7%) e la terza nella popolazione di età compresa tra 50 e 69 anni (8%) ⁽¹⁾. Anche la mortalità, come l'incidenza, è in calo (-1,2% nei maschi e -2,1% nelle femmine) La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne e tra aree geografiche nazionali; a dieci anni dalla diagnosi la sopravvivenza si riduce al 10%. ⁽¹⁾.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma è la cirrosi epatica, presente nel 90,4% di 2.366 pazienti con nuova diagnosi di epatocarcinoma in Italia nel periodo 2010-2014⁽⁴⁾, con una lieve riduzione rispetto al periodo 2000-2004 quando l'associazione con la cirrosi riguardava il 94,3% dei casi. La distribuzione sul territorio italiano dell'incidenza di epatocarcinoma segue la prevalenza dei fattori associati allo sviluppo di epatopatia cronica, con l'infezione cronica da virus dell'epatite C che nel periodo 2010-2014 rappresentava ancora il principale fattore di rischio, identificato nel 49% dei pazienti con epatocarcinoma. Tuttavia, negli ultimi anni è aumentata la percentuale di pazienti con epatocarcinoma senza infezione da virus epatotropi, che è passata dal 22% nel periodo 2000-2004 al 31% nel periodo 2010-2014⁽¹⁾ L'identificazione dell'infezione cronica da epatite C e B quale uno dei principali fattori di rischio per epatocarcinoma, fa della regione Campania, dove è nota una elevata prevalenza da infezione cronica da epatite C e B, un'area ad elevata incidenza di carcinoma epatocellulare.

I dati prodotti dal Registro Tumori della Regione Campania (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rendono possibile il confronto dei dati di incidenza regionali con i dati riferiti all'Italia ed alle altre macroaree geografiche; tale confronto evidenzia un più alto tasso di incidenza di epatocarcinoma in Campania rispetto all'Italia, sia per i maschi che per le femmine (tassi standardizzati x 100.000 sulla nuova popolazione europea – periodo 2008/2012): Maschi - Italia: 31.6 , Campania 41.1; Femmine – Italia 11.1, Campania 17.0; la distribuzione dei tassi di incidenza all'interno della regione Campania, in evidente correlazione con i fattori di rischio da virus sopra indicati, evidenzia tassi più alti nelle aree geografiche afferenti alle AA.SS.LL. Napoli 2 e Napoli 3 (aree a maggiore prevalenza di infezioni da virus C e B) rispetto alle altre aree

circa 1037 nuovi casi nei maschi e 526 nelle femmine.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'epatocarcinoma si basa sulle principali e più aggiornate linee guida nazionali e internazionali ⁽⁵⁻⁸⁾ e nasce dalla necessità di garantire ad ogni paziente della nostra Regione affetto da tale patologia un percorso diagnostico terapeutico ottimale tenendo conto delle peculiarità di questa patologia e di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale. Il presente PDTA è stato condiviso con i rappresentanti dei CORP/CORPUS e con i delegati regionali delle Società Scientifiche AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri), AISF (Associazione Italiana Studio Fegato), IHPBA-Italian Chapter (International Hepato-Pancreato-Biliary Association), SIGE (Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica).

In particolare attraverso il PDTA ci si prefigge di raggiungere i seguenti obiettivi:

- a) Fornire un percorso di riferimento unico per il paziente con epatocarcinoma.
- b) Ottimizzare i tempi di diagnosi e di trattamento.
- c) Semplificare le procedure e ridurre i disagi per il paziente.
- d) Fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate.
- e) Implementare sistemi informatici comuni di raccolta dei dati, fruibili dai professionisti ospedalieri che operano lungo il percorso.
- f) Integrare le diverse competenze specialistiche che concorrono alla gestione del paziente con epatocarcinoma (che spesso per storia naturale è in carico allo specialista epatologo) assicurando la multidisciplinarietà e la disponibilità al dialogo tra operatori ospedalieri ed il medico di medicina generale.
- g) Garantire la migliore assistenza al paziente ed alla famiglia in tutte le fasi della malattia.
- h) Ridurre la mobilità passiva ed incentivare la mobilità attiva.

Per una corretta applicazione del PDTA è necessaria la partecipazione in piena collaborazione di tutte le professionalità coinvolte in tale percorso e, con la redazione dello stesso PDTA, s'intende fornire un riferimento operativo a tutte le figure professionali che si occupano del paziente affetto da epatocarcinoma. In particolare s'intende organizzare la presa in carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Sorveglianza del soggetto a rischio di Epatocarcinoma
- Percorso diagnostico per pazienti con sospetto di Epatocarcinoma
- Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con Epatocarcinoma accertato
- Follow-up per pazienti con pregresso Epatocarcinoma

SORVEGLIANZA DEL SOGGETTO A RISCHIO DI EPATOCARCINOMA

I pazienti a rischio di epatocarcinoma che devono essere sottoposti a sorveglianza sono indicati nella Tabella 2.

Tabella 2. Pazienti a rischio di epatocarcinoma da sottoporre a sorveglianza

Categorie di Pazienti a Rischio di Epatocarcinoma da Sottoporre a Sorveglianza
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh A e B o con fibrosi avanzata (a ponte)
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
Pazienti con epatite cronica HBV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
Pazienti con epatite cronica HCV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale

Nei paesi occidentali si assiste ad un incremento dell'incidenza di Epatocarcinoma in pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa. Tuttavia, in questa specifica categoria, l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

La sorveglianza va effettuata con una ecografia epatica semestrale.

Ogni nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la "politica di richiamo" (vedi in seguito). I referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

Politica di Richiamo in caso di Nodulo Sospetto

In caso di riscontro di un nodulo di diametro ≥ 10 mm, il paziente va sottoposto a TC o a RM con mezzo di contrasto. Il comportamento contrastografico tipico (wash-in globale arterioso e wash-out venoso/tardivo) consente di porre la diagnosi di Epatocarcinoma ed il paziente sarà inviato al Case

carico, presso un Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione del caso (Figura 1).

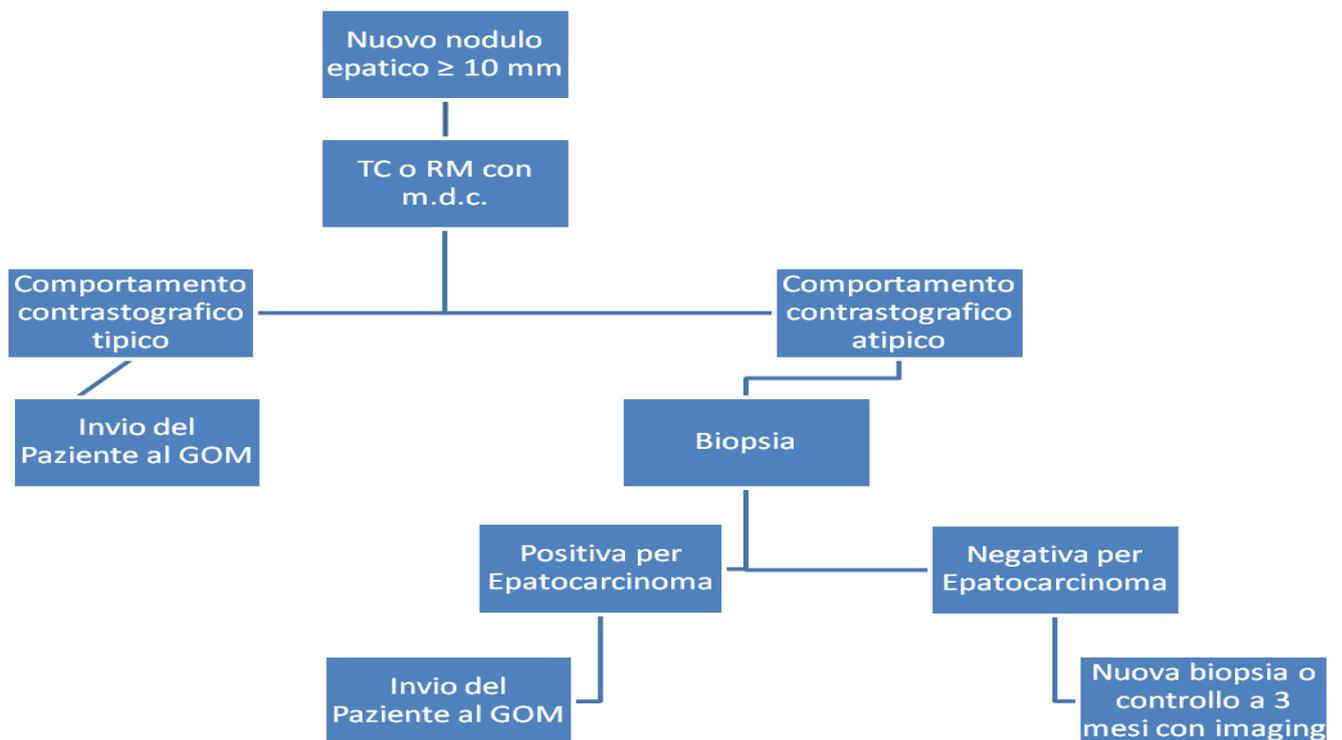
Qualora le tecniche di imaging – utilizzando la strategia sequenziale - non siano conclusive, il paziente deve essere sottoposto a biopsia epatica. Se l'esame istologico conferma la diagnosi di Epatocarcinoma il paziente verrà inviato al GOM di riferimento. In caso di negatività dell'esame istologico, la biopsia può essere ripetuta oppure va programmato un controllo a tre mesi con la metodica di imaging che ha evidenziato il nodulo (Figura 1).

L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può essere utilizzata per la diagnosi di Epatocarcinoma per noduli > 10 mm, ma deve comunque essere associata ad una metodica di imaging maggiore (TC o RM con mezzo di contrasto) per la stadiazione della neoplasia.

Nel caso di riscontro ecografico di un nodulo < 10 mm si consiglia l'intensificazione della sorveglianza, ad intervalli trimestrali, e l'esecuzione di imaging diagnostico con mezzo di contrasto solo in caso di aumento dimensionale con raggiungimento o superamento di 10 mm.

Le lesioni di < 10 mm che rimangono stabili ai controlli ecografici trimestrali dopo 12 mesi dovrebbero ritornare alla normale sorveglianza semestrale.

alle categorie a rischio indicate nella Tabella 2. I pazienti che non rientrano in queste categorie devono essere sottoposti a biopsia.



PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTO EPATOCARCINOMA

Donne ed uomini di almeno 18 anni, con noduli epatici sospetti per Epatocarcinoma evidenziati al di fuori di un programma di sorveglianza potranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento al GOM Epatocarcinoma. Il percorso diagnostico è quello riportato in Figura 1 nel caso di soggetti che rientrano nelle categorie a rischio elencate nella Tabella 2. In coloro che non rientrano nelle suddette categorie, la diagnosi di epatocarcinoma non può essere radiologica ma solo istologica attraverso la biopsia epatica.

La biopsia epatica dovrebbe essere eseguita con un ago di calibro 18 o 19G. L'impiego di aghi di calibro inferiore (20-21G), pur associato a un minor rischio di complicanze, ha una resa diagnostica inferiore. Nei casi più dubbi alle tecniche di immagine, oltre al campionamento del nodulo si raccomanda anche una biopsia del parenchima epatico esterno al nodulo.

PERCORSO STADIATIVO/PROGNOSTICO DEI PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA ACCERTATO

I pazienti con diagnosi di epatocarcinoma dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un CORP o CORPUS per la stadiazione e la terapia da parte del GOM specifico per l'epatocarcinoma. Compito del GOM sarà quello di definire il percorso stadiativo e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente affetto da epatocarcinoma per i propri ambiti di competenza specialistica. In particolare il GOM consentirà la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Un'accurata stadiazione del tumore.
- L'accesso al trattamento più appropriato per lo stadio dell'epatocarcinoma.

La presa in carico del paziente da parte del *core-team* del GOM (oncologo medico, epatologo, chirurgo) avverrà entro 7 giorni dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager. Quest'ultimo si occuperà anche della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (Figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio della neoplasia. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della presa in carico del paziente. Il GOM si riunirà per la discussione dei

paziente sarà sottoposto ad anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio dell'AFP e alla TAC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. Nel caso non sia stata eseguita nell'anno precedente occorrerà effettuare anche una esofagogastroduodenoscopia per la valutazione del rischio emorragico associato all'ipertensione portale (varici esofagee, gastropatia ipertensiva, ecc.). Si raccomanda che il paziente candidato a un trattamento potenzialmente curativo (chirurgia resettiva, trapianto o terapia ablativa percutanea) sia sottoposto a una RMN epatica con m.d.c. epatospecifico per una precisa stadiazione epatica della neoplasia.

La PET **NON** deve essere utilizzata nei pazienti con epatocarcinoma.

Le procedure stadiative dovranno essere completate entro 2 settimane dalla diagnosi di certezza radiologica o istologica e, qualora una diagnosi di certezza non fosse disponibile al momento della prima visita, entro 4 settimane dalla presa in carico del paziente.

Prima di qualsiasi trattamento si deve procedere alla valutazione prognostica del paziente. Il sistema di stadiazione TNM utilizzato per la maggior parte dei tumori solidi nel caso dell'epatocarcinoma non consente una efficace valutazione prognostica in quanto non tiene conto della ridotta funzione epatica presente nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, nel caso di epatocarcinoma insorto su cirrosi epatica bisogna utilizzare un sistema prognostico che tiene conto sia dell'estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica, che può essere valutata con la classificazione di Child-Pugh (Tabella 3) e MELD (<http://www.livercancer.eu/calculators.html>) e che deve essere strettamente monitorata dall'epatologo.

I sistemi prognostici CLIP (Tabella 4) e BCLC (Figura 4) sono i più utilizzati. Il sistema BCLC fornisce anche una indicazione terapeutica per ciascuno stadio. Tuttavia, si tratta di indicazioni spesso controverse e non vincolanti.

Il GOM dovrà valutare l'opportunità di un counseling psicologico e la necessità di un supporto nutrizionale.

Tabella 3. Classificazione di Child-Pugh

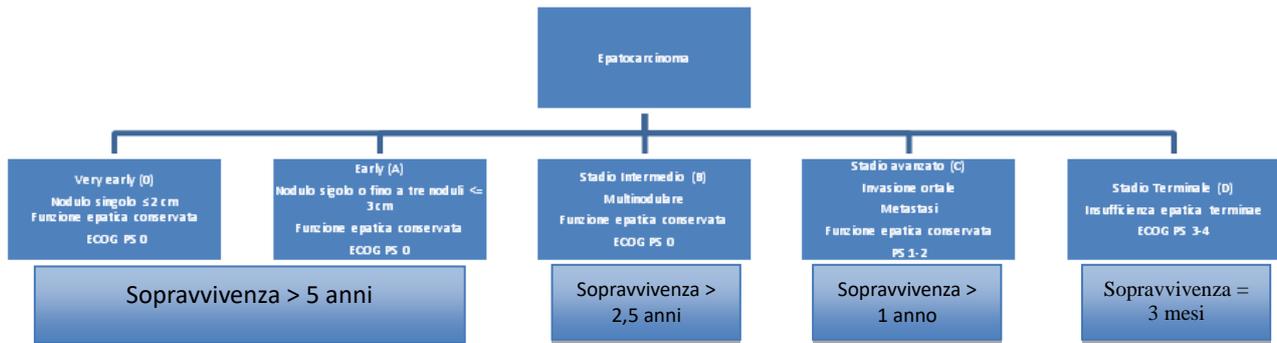
Parametro	1 Punto	2 Punti	3 Punti
Bilirubina Totale (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina sierica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Grado I-II (trattabile)	Grado III-IV (refrattaria)

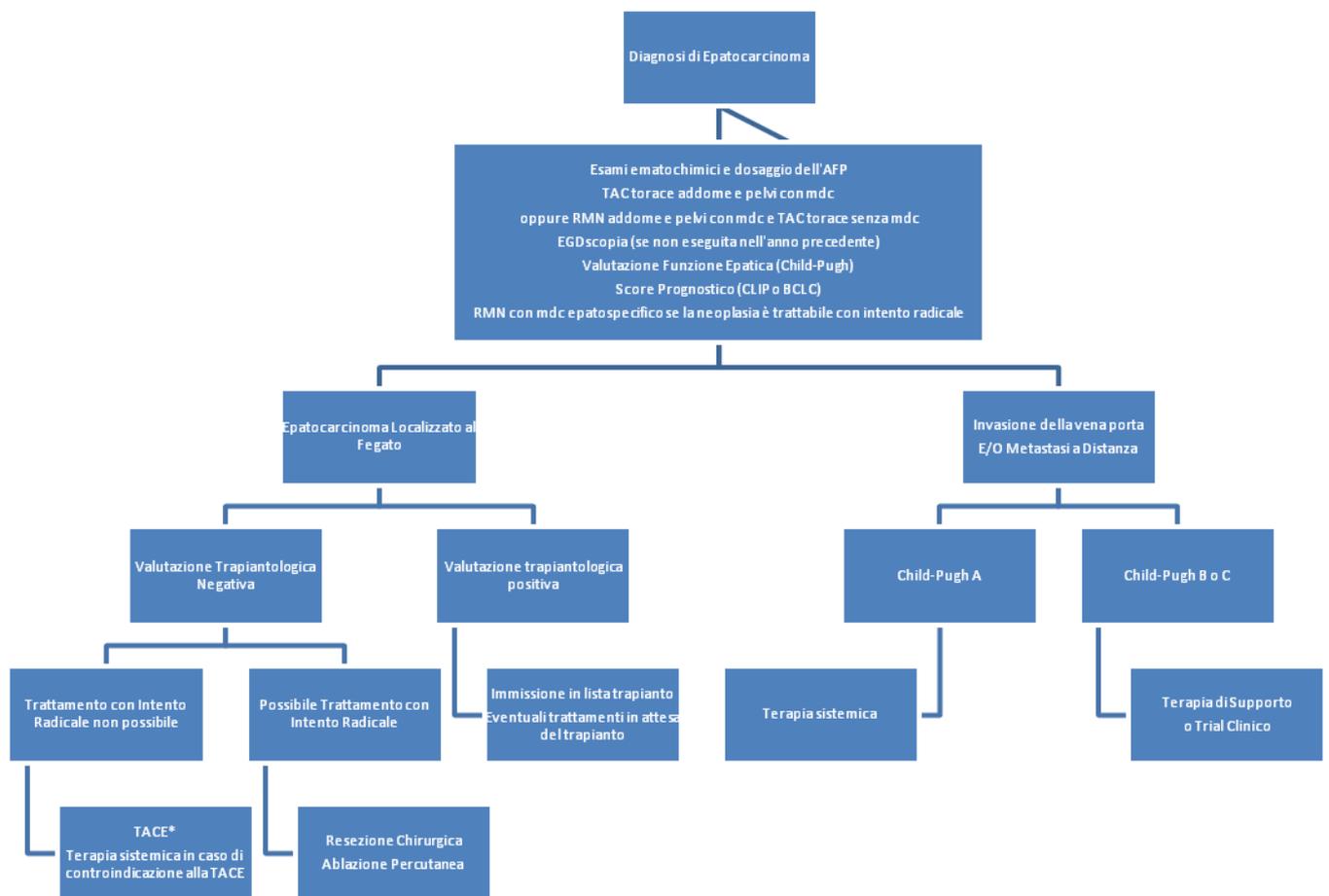
Punteggio complessivo	Classe
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tabella 4. CLIP score

Parametro	0 Punti	1 Punto	2 Punti
Classe di Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare ed estensione <= 50%	Multinodulare ed estensione <= 50%	Massiva O estensione > 50%
AFP (ng/dl)	< 400	>= 400	
Trombosi della vena porta	Assente	Presente	

Punteggio complessivo	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	42,5
1	32,0
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5-6	1





* TACE: Chemoembolizzazione

In base alla stadiazione e alla prognosi, verrà definito dal GOM il piano di trattamento per il singolo paziente.

La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con epatocarcinoma su fegato non cirrotico. Qualora la resezione epatica non sia possibile si seguiranno le indicazioni per il trattamento dell'epatocarcinoma su fegato cirrotico.

TRAPIANTO DI FEGATO

Il trapianto di fegato è il trattamento ideale per i pazienti con epatocarcinoma su cirrosi in quanto esso cura sia il tumore sia la cirrosi. Tuttavia, la scarsità dei donatori e controindicazioni specifiche (età avanzata, comorbilità) limitano la sua applicazione. Pertanto, l'immissione in lista è raccomandata prioritariamente per i pazienti che traggono il maggior beneficio globale dal trapianto ("transplant benefit"), ovvero:

- 1) Pazienti con cirrosi scompensata ($MELD \geq 15$) che rispettano criteri validati di predizione di buon risultato post-trapianto (criteri di Milano, TTV-AFP, AFP score, criteri UCSF, istologia favorevole).
- 2) Alcuni pazienti in stadio BCLC B con epatocarcinoma multinodulare che rispettino "criteri allargati" validati (TTV-AFP, AFP score, UCSF, istologia favorevole) e non trattabili con resezione o ablazione.
- 3) Pazienti con recidiva/persistenza limitata di epatocarcinoma dopo una prima linea non trapiantologica
- 4) Pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione percutanea.

L'invasione vascolare neoplastica o le metastasi sono controindicazioni assolute al trapianto.

Si raccomanda che per i pazienti in età trapiantologica che rientrano nelle categorie sopra indicate la strategia terapeutica sia precocemente condivisa con il Centro Trapianti.

PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA SINGOLO (FIGURA 5)

Tutti i pazienti con epatocarcinoma singolo e funzionalità epatica conservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione).

Per l'epatocarcinoma ≤ 2 cm la termoablazione va considerata il trattamento di prima linea. Se il nodulo non è identificabile ecograficamente o se vi sono controindicazioni legate alla sede, la resezione è il trattamento di scelta.

nell'ambito del GOM, tenendo presente che la resezione offre maggiori prospettive di radicalità.

Per gli epatocarcinomi > 3 cm la resezione epatica è il trattamento di prima scelta. In caso di controindicazioni alla chirurgia, nell'ambito del GOM si potranno prendere in considerazione trattamenti alternativi, da selezionare in base alla sede e alle dimensioni della neoplasia.

I pazienti con epatocarcinoma singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale (< 1 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa sono candidati ideali alla resezione epatica. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, la cui valutazione dovrà tenere conto del rapporto rischio (scompenso epatico e morte)/beneficio (massima radicalità) e delle alternative terapeutiche. In generale, l'indicazione alla resezione epatica dei pazienti cirrotici con epatocarcinoma deve basarsi su una valutazione globale del paziente che includa Performance Status, comorbilità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione prevista per una radicalità chirurgica. Per la sua notevole complessità, questa valutazione multidisciplinare deve essere effettuata all'interno del GOM.

La resezione epatica anatomica (segmentectomia) è da preferire quando possibile.

L'approccio laparoscopico si associa a un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio. L'approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico) alla resezione di epatocarcinomi < 5 cm di diametro a carico dei segmenti 2-6 è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico. In centri dedicati alla chirurgia epatica vengono riportati risultati sicuri ed efficaci anche per epatocarcinomi di diametro superiore e localizzati in segmenti epatici posteriori (4a-7-8).

Il paziente potenzialmente resecabile dovrebbe essere sottoposto a uno dei test che ne affinano la valutazione (es.: punteggio MELD, test di ritenzione del verde indocianina) che verrà scelto dal centro di chirurgia epatica in base alle disponibilità e all'esperienza acquisita.

L'invasione vascolare del tronco portale e della biforcazione portale è una controindicazione alla chirurgia epatica. L'invasione vascolare, se confinata ai rami portali segmentali, settoriali o subsegmentari o alle radici delle vene sovraepatiche non è una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, se è prevedibile un risultato radicale. Tuttavia, in quest'ultimo caso manca la dimostrazione di un vantaggio della chirurgia rispetto ad approcci terapeutici alternativi e, in particolare, alla terapia sistemica.

In caso di non radicalità dei trattamenti chirurgico o locoregionale, la strategia terapeutica andrà riconsiderata nell'ambito del GOM e il paziente andrà riallocato alla migliore terapia possibile, compresa la terapia sistemica.

trattamento di pazienti compensati (Child-Pugh A o B7) con stadio di epatocarcinoma precoce non suscettibili di terapie chirurgiche o locoregionali per motivi tecnici, a condizione che il volume totale epatico irradiato con una dose ≥ 30 Gy sia $\leq 60\%$.

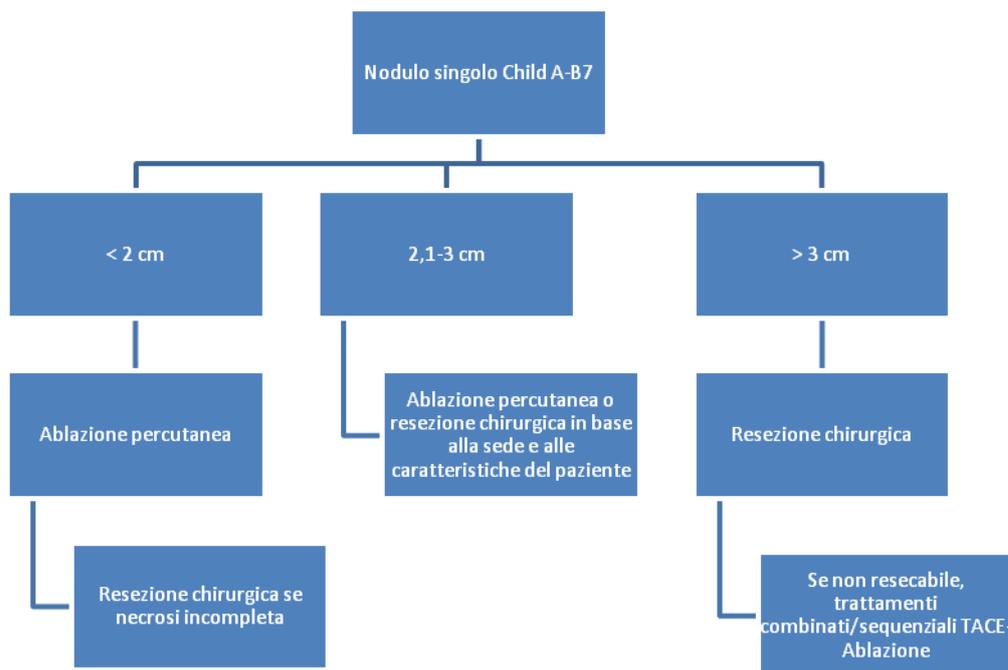
EPATOCARCINOMA OLIGONODULARE

Per convenzione si intende la presenza fino a 3 noduli. La fattibilità dell'intervento è condizionata dalla estensione della resezione e del volume epatico residuo.

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante, locoregionale transarteriosa o sistemica, **NON** è raccomandata dopo trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma.

Figura 5. Trattamento dell'epatocarcinoma singolo.



TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA LOCALIZZATO AL FEGATO SENZA POSSIBILITÀ DI RADICALITÀ (FIGURA 6)

La chemioembolizzazione (TACE) è il trattamento da considerare in caso di epatocarcinoma localizzato al fegato e non candidabile alla chirurgia (resezione o trapianto) o ai trattamenti ablativi. Il candidato ideale alla TACE è il paziente in classe A di Child-Pugh e con PS = 0, ma è possibile eseguire la TACE anche in pazienti in classe B7 di Child-Pugh e PS = 1. Le controindicazioni alla TACE sono riportate nella Tabella 5.

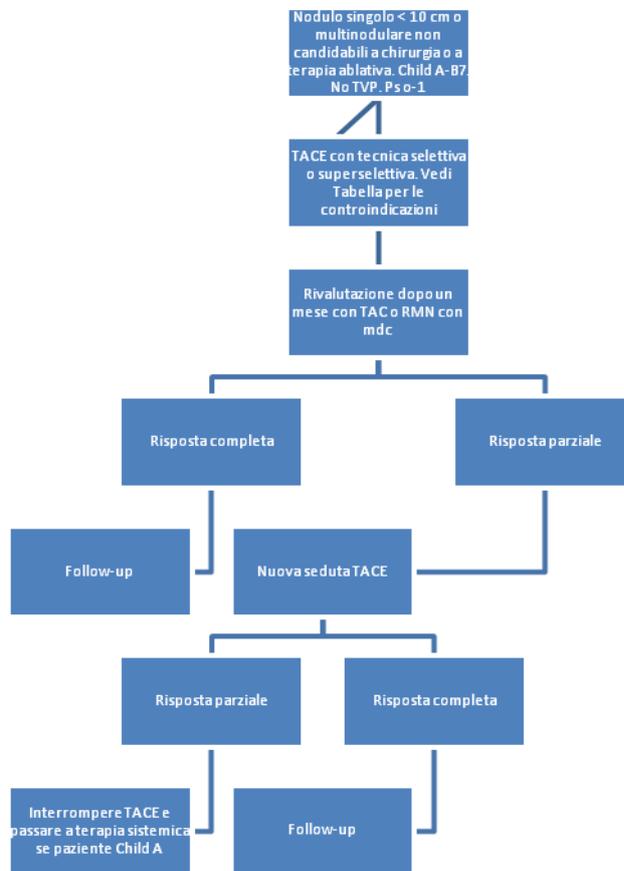
Tabella 5. Controindicazioni alla TACE

ASSOLUTE	RELATIVE
Cirrosi epatica in classe Child-Pugh B \geq 8 con <ul style="list-style-type: none"> - Ascite tesa o refrattaria - Bilirubina > 3 mg/dl - PS > 1 - Encefalopatia clinicamente manifesta - Sindrome epatorenale o creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 30 ml/min - Coinvolgimento neoplastico del fegato > 50% - Trombosi portale 	Dimensioni > 10 cm Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento non in trattamento profilattico Gravi comorbilità

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva o superselettiva e la risposta al trattamento valutata con TC o RM con mdc a circa un mese dal trattamento con i criteri mRECIST per ogni lesione trattata. Il trattamento con TACE si considera fallito se la lesione trattata non mostra una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Anche la comparsa di invasione vascolare neoplastica o di metastasi indicano il fallimento della TACE.

La radioembolizzazione (TARE) **NON** è indicata per il trattamento dell'epatocarcinoma.

radicale



Il paziente con epatocarcinoma in stadio avanzato (presenza di trombosi vascolare neoplastica e/o metastasi) in pazienti con buona funzione epatica è candidato alla terapia sistemica, che sarà gestita in ambito multidisciplinare del GOM e prescritta dai Centri Prescrittori individuati a livello regionale. Attualmente, l'unico farmaco rimborsato in Italia per il trattamento sistemico di prima linea è il sorafenib, che va somministrato per os alla dose di 400 mg ogni 12 ore. La terapia con sorafenib può causare effetti collaterali, alcuni dei quali (soprattutto quelli dermatologici) si associano a una migliore risposta terapeutica e pertanto non dovrebbero portare ad una precoce interruzione del trattamento ma, piuttosto, ad una modulazione del dosaggio al fine di somministrare la dose tollerata nel singolo paziente.

Il levantinib ha dimostrato di essere non inferiore al sorafenib ed è stato recentemente registrato dall'EMA per il trattamento di prima linea, ma non è ancora rimborsato in Italia. Il regorafenib è stato registrato dall'EMA per la terapia dei pazienti con epatocarcinoma che progrediscono dopo sorafenib, ma al momento non è rimborsato in Italia per questa indicazione.

La radioterapia è utile per il trattamento palliativo di metastasi ossee, cerebrali o in altre sedi.

In sintesi, al termine del percorso stadiativo dei pazienti con epatocarcinoma accertato si procederà alla:

- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Proposta delle opzioni e degli obiettivi del trattamento, che potrà basarsi su una o più delle seguenti opzioni terapeutiche: chirurgia, ablazione percutanea, chemioembolizzazione, terapia sistemica, radioterapia, terapia di supporto;
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia.
- Illustrazione delle modalità di esecuzione e degli effetti collaterali possibili dei trattamenti e modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi;
- Acquisizione del consenso informato al trattamento;
- Programmazione degli appuntamenti successivi;
- Invio di una relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale.

FOLLOW-UP

Più del 50% dei pazienti sottoposti a resezione di epatocarcinoma e circa l'80% dei pazienti sottoposti ad ablazione percutanea recidiva entro 5 anni dal trattamento. La diagnosi precoce della recidiva consente ulteriori trattamenti che possono portare a sopravvivenze prolungate.

Sebbene non vi siano studi che hanno valutato il miglior programma di follow-up dopo un trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma, si consigliano per i primi due anni controlli con una frequenza trimestrale, alternando l'ecografia alla TC o alla RM con mdc. Dopo due anni liberi da recidiva, l'intervallo di sorveglianza può diventare semestrale.

internazionali (ESMO, NCCN, EASL, AASLD).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per epatocarcinoma avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza non fosse stata raggiunta prima della Presa in Carico da parte del GOM:
 - Il referto radiologico e/o istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dalla presa in carico** e la stadiazione sarà completata **entro 30 giorni dalla presa in carico**.
 - Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi e la stadiazione, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Il trattamento (resezione chirurgica, terapia locoregionale o terapia sistemica) sarà effettuato **entro i 30 giorni** successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Nel caso di intervento chirurgico, il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni** dall'intervento.

- 1) I numeri del cancro in Italia 2014. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numero_del_cancro_2014.pdf.
- 2) I numeri del cancro in Italia 2014. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numero_del_cancro_2015.pdf.
- 3) Santi V et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. J Hepatol 2012; 56:397-405.
- 4) Bucci L et al. The evolutionary scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. Liver Int 2017; 37:259-270
- 5) Linee guida AIOM Epatocarcinoma. In www.aiom.it
- 6) Raccomandazioni multisocietarie italiane per la gestione clinica del paziente con epatocarcinoma. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/raccomandazioni-multisocietarie-italiane-per-la-gestione-clinica-del-paziente-con-epatocarcinoma/1,3168,1>,
- 7) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. J Hepatol 2018; 69:182-236. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)30125-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)30125-0/pdf)
- 8) Heimbach JK et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018; 67:358-380. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/EPATOCARCINOMA%20Guidelines%202018.pdf



Standard Tecnici di Prescrizione Informatizzata per le terapie antitumorali



Azienda Ospedaliera Universitaria
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI



Il tema dell'informatizzazione in ambito oncologico è da ritenere di fondamentale importanza per l'applicazione delle innovazioni tecnologiche e di modelli assistenziali a rete.

In particolare, l'innovazione tecnologica, che caratterizza oggi tutta la medicina moderna, offre un valore aggiunto significativo alla qualità dei servizi diagnostico-assistenziali, a tutto vantaggio dell'efficacia dei trattamenti e del miglior *outcome* clinico. Di fronte all'incremento esponenziale delle patologie neoplastiche risulta necessario comprendere che i progressi nella terapia dei tumori saranno dovuti sempre più non solo all'identificazione di nuovi farmaci, ma anche al miglioramento dell'organizzazione sanitaria e degli strumenti messi in campo in tale settore.

A seguito della mappatura di tutte i laboratori Umaca della Regione Campania è emerso come dato maggiormente rilevante la mancanza nell'80% dei laboratori di un sistema di prescrizione informatica delle terapie antitumorali (di seguito indicata PITA) mentre nel restante nei laboratori U.F.A. sono in uso differenti sistemi di prescrizione informatica.

Tale dato indica la necessità impellente di dotare tutte le Oncologie Mediche e i laboratori U.F.A. della Regione Campania di un applicativo informatico che garantisca il conseguimento degli obiettivi di sicurezza e qualità delle cure come prescritto dalle Raccomandazioni Ministeriali 7 e 14 e dai Decreti Regionali 15/2006, 114/2013, 57/2015 nonché da Standard tecnici nazionali e ed internazionali.

L'impiego di un sistema di prescrizioni informatizzato consentirà di produrre linee assistenziali comuni, garantendo al paziente omogeneità di trattamento sull'intero territorio. Si potrà così implementare un catalogo oncologico di rete contenente gli schemi terapeutici, con regole di codifica, proposte e validazioni chiare e condivise.

RAZIONALE E CARATTERISTICHE DEL SOFTWARE DI PRESCRIZIONE

La prescrizione informatizzata permette di ridurre gli errori di scrittura, trascrizione interpretazione e calcolo manuale. In generale, la standardizzazione delle principali fasi del processo di gestione degli antitumorali (prescrizione, validazione, preparazione e somministrazione) risulta fondamentale per una interazione tra le UUOO (in cui avvengono la prescrizione e la somministrazione) e la Farmacia Ospedaliera/U.F.A. (in cui avvengono la validazione delle prescrizioni e la preparazione degli antitumorali). Per fare ciò devono essere utilizzati programmi con caratteristiche idonee a garantire la sicurezza (es. calcolo automatico della dose e delle eventuali riduzioni di dose in base a parametri fisici del paziente, calcolo automatico dei volumi di farmaco da allestire in base alla concentrazione del farmaco, programmazione automatica del percorso di terapia del paziente in base allo schema standard di riferimento, impossibilità di inserire in modo estemporaneo farmaci antitumorali che possano modificare i protocolli concordati, possibilità di inserire dosi limite per farmaco, drug day, farmaco-specifico, ecc.) e la completa tracciabilità durante tutto il percorso terapeutico.

L'adesione a un sistema informatizzato consente:

- Definizione e condivisione Linee guida/protocolli secondo quanto indicato dai PDTA (Decreto Regione Campania 19 del 5.03.2018)
- Attivazione di percorsi-paziente condivisi attraverso l'utilizzo di un sistema informatico omogeneo che metta a disposizione delle Aziende USL della Campania archivi terapeutici condivisi e protocolli sperimentali assicurati dai CORPUS Condivisione linee guida per la Terapia Ancillare con l'applicazione su tutto il territorio regionale delle Linee Guida sul trattamento dell'emesi (Decreto Regione Campania 19 del 5.03.2018)
- Linee assistenziali comuni, garantendo al paziente omogeneità di trattamento sull'intero territorio
- Appropriata prescrizione
- Tracciabilità del processo
- Riduzione dei rischi
- Sicurezza e qualità delle cure

altri software aziendali con cui è interfacciato; la convalida del software deve essere ripetuta completamente o parzialmente ogni qual volta intervengano fattori che possano impattare sul funzionamento del software stesso. Particolare attenzione nelle operazioni di convalida deve essere posta nel controllo dei processi di interfacciamento tra i diversi software anche a seguito di aggiornamenti o "release" di uno dei software interessati.

Il programma di monitoraggio del funzionamento del software e del programma di convalida deve essere scritto e tracciato.

Ogni evento di malfunzionamento deve essere segnalato alla Direzione Sanitaria Aziendale oltre che alle figure professionali che hanno in carico la gestione della manutenzione dello stesso. L'accesso al software di prescrizione deve avvenire solo da parte dei medici autorizzati dalla Direzione Sanitaria, ai quali siano stati attribuite apposite credenziali di accesso che li identifichino durante tutto l'iter prescrittivo. La Direzione Sanitaria in accordo alle norme applicabili definisce diversi livelli in termini di autorizzazioni, funzionalità ed accesso alle diverse figure professionali coinvolte nel processo.

Le prescrizioni devono essere firmate dal medico attraverso protocolli di firma FORTE (convalida informatica certificata).

Per le altre attività dove sia richiesta una firma da parte dell'operatore è compito della Direzione Sanitaria definire il livello di sicurezza del processo di firma; rimane, tuttavia preferibile, prevedere la firma forte sui fogli di lavoro qualora si decida di non stamparli e mantenerli solo in formato elettronico.

Le decisioni terapeutiche devono essere riconducibili ad un certo numero di schemi terapeutici standard (sia per la terapia endovenosa che orale) convalidati inseriti e condivisi con la Farmacia Ospedaliera/U.F.A. per la valutazione degli aspetti tecnico-farmaceutici, regolatori e logistici.

Il software deve quindi prevedere una piattaforma informatica in cui siano caricati gli schemi terapeutici prescrivibili e, per tali schemi, deve essere definita la versione, l'autore (ovvero chi ha inserito lo schema nel sistema), o il validatore.

STANDARDIZZAZIONE DELLE INFORMAZIONI

Tutte le informazioni necessarie per la costruzione e la gestione di uno schema standard di terapia derivano da altri archivi dinamici presenti nel gestionale informatizzato o in software interfacciati ad esso e sottoposti a costante aggiornamento.

In particolare:

- Archivio dei principi attivi contenente l'elenco dei principi attivi in uso anche sperimentali. I principi attivi non sperimentali sono codificati secondo ATC 5°livello. In questo archivio, per i farmaci che lo richiedono (es. bleomicina e vincristina), vengono inoltre inserite le dosi massime per singola somministrazione e le informazioni necessarie per il monitoraggio onco-AIFA;
- Archivio dei farmaci contenenti tutte le informazioni necessarie per l'allestimento del farmaco ed in particolare: ricostituzione, diluizione, concentrazione, tempi di preparazione, informazione per lo stravasato, stabilità, fotosensibilità. Tali informazioni devono sempre essere presenti in etichetta dopo l'allestimento. A questo livello i farmaci sono classificati in farmaci oncologici, farmaci ancillari, diluenti;
- Nome commerciale contenente le informazioni relative alla specialità medicinale ed in particolare forma farmaceutica, dose, n° di unità posologiche per confezione, n° AIC, prezzo medio ponderato per unità posologica;
- Archivio dei diluenti;

- Tutte le informazioni presenti in questi archivi derivano dalla scheda tecnica, dalla scheda di sicurezza, o dalla Investigator Brochure nel caso di farmaci sperimentali. Tutte le informazioni presenti negli archivi dei farmaci e dei principi attivi ed in particolare le informazioni necessarie per la sicurezza e la gestione del rischio (per es. dosi massime per singola somministrazione, concentrazioni, informazioni per la corretta conservazione e somministrazione, informazioni per la gestione dello stravasamento) sono collegabili e tracciabili a livello dello schema standard di terapia e parte di queste informazioni compaiono anche sulle etichette che devono essere applicate sui singoli allestimenti.

CARATTERISTICHE DELLO SCHEMA STANDARD DI TERAPIA

Gli schemi standard di terapia presenti negli archivi informatizzati devono contenere i seguenti elementi:

- Nome dello schema;
- Sede di malattia per la quale può essere utilizzato secondo nomenclatura ICD10;
- Classificazione secondo la normativa vigente (standard, off-label, L.648/96, sperimentale);
- Fonte bibliografica-criteri: studi di fase 2 pubblicati o studi di fase 3 per ogni sede abbinata;
- Giorni del ciclo, durata del ciclo, numero di cicli;
- Reparto che può prescrivere lo schema (degenza, DH, ambulatorio);
- Farmaci (principio attivo) oncologici e di supporto;
- Posologia (mg/kg o mg/mq, auc, ecc);
- Via di somministrazione;
- Forma farmaceutica;
- Diluenti e dispositivi di somministrazione;
- Durata di somministrazione;
- Sequenza di somministrazione;
- Informazioni necessarie per la gestione del planning come la durata della somministrazione per singola giornata ed il setting di somministrazione (poltrona, letto).

Dall'archivio, gli schemi standard di terapia possono essere ricercati attraverso:

- Sede di patologia;
- Nome;
- Principio attivo.

Ognuna di queste modalità di ricerca può essere ulteriormente filtrata per:

- Sperimentali;
- Validati;
- Parzialmente validati;
- Dismessi;
- Off label, estensioni di indicazione L648/96, fuori prontuario.

MODALITA' DI PRESCRIZIONE

Le UUOO inoltrano al Farmacista presente in U.F.A, tramite prescrizione elettronica, la richiesta di allestimento dell'antiblastico derivante da schemi standard di terapia precedentemente condivisi ed inseriti all'interno del software. L'impostazione del programma terapeutico rappresenta la scelta dello schema, l'obiettivo per il quale viene effettuato (neoadiuvante, adiuvante, terapeutico). La scelta dovrà essere guidata dalla sede di malattia affinché il sistema filtri solo gli schemi ad esso correlati per ridurre il rischio

oncologo sulla base dei parametri fisico-clinici del paziente.

La prescrizione medica deve essere coerente alla tabella 1 della raccomandazione ministeriale 14 e contiene almeno i seguenti elementi:

- Data di terapia;
- Dati anagrafici paziente quali nome, cognome e data di nascita;
- Diagnosi, sede della patologia;
- Linea di terapia;
- Parametri fisici del paziente quali peso, altezza, superficie corporea;
- Prescrizione farmaceutica e dose;
- Nome dello schema standard di terapia;
- Nome del protocollo, del trattamento sperimentale in caso di studio clinico;
- Giorno e numero del ciclo di trattamento del paziente;
- Principi attivi;
- Eventuali riduzioni di dose;
- Eventuali farmaci aggiunti;
- Sequenza temporale di somministrazione, durata e via di somministrazione;
- Particolari caratteristiche del paziente che possano modificare la prescrizione rispetto al protocollo di riferimento (allergie, diabete, ogni altro elemento utile);
- Eventuali note;
- Timbro e firma leggibile del Medico Prescrittore. In caso di prescrizione elettronica ci si avvale di un sistema di firma elettronica con valore legale (CIC);
- Data di prescrizione (attribuita automaticamente dal software).

Il software deve tenere traccia dell'associazione della singola prescrizione al UO che ha in carico il paziente.

Il sistema deve tracciare tutte le operazioni eseguite ed i tempi di convalida di ciascuna fase. Ciascuna prescrizione elettronica è paziente-specifica e dovrà contenere un codice numerico univoco associato a barcode, generato dal sistema. La prescrizione dovrà contenere una serie di informazioni obbligatorie, tra cui il dosaggio calcolato secondo protocollo, velocità di infusione, tipo di diluente, volume di diluizione, ecc. Il software dovrà essere in grado di tracciare il medico che ha compiuto ciascuna delle fasi sopra descritte e qualsiasi modifica apportata alla prescrizione rispetto ai parametri standard (es. riduzione di dose per tossicità, aggiunta/sostituzione di un farmaco ancillare).

La prescrizione elettronica deve avvenire tramite CIC, in conformità alla raccomandazione 14, da parte di un medico abilitato.

PRIMO GIORNO, PRIMO CICLO.

Per primo giorno, primo ciclo si intende la prescrizione da parte del medico, di un nuovo schema terapeutico effettuato in occasione di prima visita del paziente di cambiamento del suo programma terapeutico a causa di tossicità o di rivalutazione del suo stato di malattia.

Per poter effettuare la prescrizione di un nuovo schema di terapia il medico prescrittore seleziona dall'archivio degli schermi standard lo schema prescelto e lo associa informaticamente al paziente. La decisione terapeutica di associare uno schema ad un determinato paziente è un atto medico, mentre l'operazione informatica di associazione può avvenire anche ad opera di altre categorie professionali, dopo comunicazione scritta e tracciabile da parte del medico stesso. Tale comunicazione può essere gestita informaticamente dal software o con sistemi diversi ma regolati da procedure scritte.

il paziente ad uno schema terapeutico determina

dipendente dalla ciclicità prevista dallo schema stesso. L'insieme delle pianificazioni derivanti dalle associazioni e dagli spazi disponibili in termini di slot visite e punti di somministrazione secondo le esigenze cliniche (DH, ricovero, ecc.), determinano la programmazione generale. Il software deve essere interfacciato o, comunque, prevedere sistemi atti ad impedire la pianificazione di terapie che non siano coerenti con la programmazione generale al fine di evitare di dover modificare le ciclicità degli schemi stessi in maniera contrastante rispetto alle evidenze scientifiche alla base degli schemi stessi.

A seguito di questo abbinamento e dalla visita, durante la fase di prescrizione vengono eseguiti in maniera automatica dal software i calcoli relativi ai dosaggi in base ai parametri fisici dei pazienti e, sempre in automatico, vengono effettuati i seguenti controlli:

- Calcolo delle eventuali riduzioni di dose in base ai parametri fisici del paziente e su indicazione della percentuale di riduzione da parte del medico;
- Limite massimo di superficie corporea (impostabile);
- Impossibilità di superare il 100% della dose calcolata sui parametri fisici del paziente (consentire arrotondamenti compresi tra il +/- 5% della dose);
- Limite massimo di riduzione della dose (impostabile per singolo principio attivo);
- Limite di dose per singola somministrazione per farmaci specifici (bleomicina, vincristina) in specifici schemi;
- Impossibilità di inserire in modo estemporaneo farmaci antineoplastici.

A questo punto il medico prescrittore inserisce:

- La data di inizio terapia se diversa dalla data di prescrizione;
- L'unità operativa in cui verrà effettuata la somministrazione;
- Eventuali note di terapia.

CICLI SUCCESSIVI

Il medico prescrittore deve procedere alla convalida informatica nel gestionale informatizzato per ogni singolo giorno di terapia previsto per il paziente all'interno di ogni ciclo in base allo schema standard.

Questa convalida può avvenire il/i giorno/i precedente/i a quello della somministrazione a seconda della modalità organizzativa in atto presso la singola azienda sanitaria (valutazione da parte degli esami ematochimici del paziente e di eventuale visita, se necessario).

Al momento della conferma informatica del singolo giorno di terapia in relazione agli esami e alle condizioni cliniche del paziente, il medico prescrittore può effettuare le seguenti modifiche rispetto allo schema standard:

- Riduzione di dose del farmaco oncologico (impostabile un massimo livello di riduzione),
- Eventuale aggiunta di farmaci ancillari per la prevenzione e controllo della tossicità;
- Sospensione e/o rinvio del ciclo di terapia.

Una volta confermata la singola giornata di terapia il software o il medico prescrittore provvedono a trasferire l'informazione al gestionale o al personale che si occupa della programmazione generale delle terapie.

MODIFICA O ANNULLAMENTO DELLA PRESCRIZIONE

Una volta confermata la prescrizione il medico può cambiarla fino a quando questa non sia validata dal farmacista. Se la prescrizione è già stata validata, questa non è più modificabile se non con una procedura informatica condivisa di cui sia mantenuta traccia nel sistema informatico e che preveda la tracciabilità



ni che inducono alla modifica. Se la terapia da r e consegnata, il medico e il farmacista devono poter contattare l'infermiere che ha in carico il paziente al fine di evitare la somministrazione di una terapia non conforme rispetto alla modifica richiesta; tale evenienza, se non gestita tramite il software, deve essere prevista nelle sue modalità tramite procedure scritte e convalidate dalla Direzione Sanitaria.

In caso di annullamento di una terapia già allestita ed ancora non consegnata al reparto, questa deve essere riconsegnata all'UFA unitamente alla scheda di somministrazione in cui il medico o l'infermiere devono registrare il motivo della mancata somministrazione.

VALIDAZIONE DELLA PRESCRIZIONE

La convalida consiste nella verifica da parte del farmacista della correttezza e congruità della prescrizione. All'atto della convalida il sistema informatico genera una serie di codici univoci relativi ad ogni singolo allestimento; tali codici saranno legati al singolo paziente mediante un link indissolubile con codice di prescrizione di cui sopra, in modo da ottenere una tracciabilità di tutto il processo. Durante questa fase vengono selezionate le specialità medicinali, i diluenti e, ove previsto, i dispositivi da utilizzare. A tale proposito è essenziale che il software sia il modulo di un sistema comprendente la funzione di gestione del magazzino o, in alternativa, sia in grado di interfacciarsi. Il software deve permettere la completa tracciabilità, non solo del materiale utilizzato (lotti dei medicinali, delle soluzioni infusionali e dei dispositivi) ma anche degli operatori che realizzano ogni singolo allestimento.

In questa fase il sistema deve generare i seguenti documenti essenziali per la corretta gestione e tracciatura della terapia:

- Foglio di somministrazione paziente specifico che riepiloga le terapie allestite per ogni singolo paziente e che viene individuato dalle UUOO in cui le terapie verranno somministrate, riportando anche il codice numerico della prescrizione del paziente e relativo barcode;
- Il foglio di lavorazione contenente le istruzioni per il personale addetto alla preparazione;
- Le etichette riportanti le seguenti informazioni: nome, cognome e data di nascita del paziente, reparto cui è destinato, composizione quali-quantitativa (principio attivo e dosaggio), volume finale, tempo previsto d'infusione, ordine di somministrazione dei vari farmaci, scadenza e condizioni di conservazione fino all'uso (es. protezione dalla luce, conservazione in frigorifero) e possibilmente il codice numerico specifico per il singolo allestimento e relativo barcode

Attraverso il codice deve essere generato un legame diretto tra la prescrizione medica, la preparazione della terapia ed il foglio di somministrazione per singolo paziente al fine di evitare errori nella fase di somministrazione.

I fogli di lavoro (documento che riassume le procedure di allestimento per i preparatori (TLBe/o /infermieri che operano presso l'UFA) devono contenere almeno i seguenti dati:

- Identificazione del paziente
- UO di somministrazione
- Nome del protocollo prescritto a ciascun paziente
- Data di preparazione
- Nome e firma del preparatore
- Per ogni preparazione: volume di diluente/solvente, farmaco e volume (ev. solvente necessario per la ricostituzione), dose, numero di fiale necessarie e residuo
- Lotto e scadenza del CTA, diluente e dispositivi per la somministrazione eventualmente allestiti
- Lotto di preparazione dei farmaci e presidi utilizzati
- Istruzioni necessarie per la ricostituzione e diluizione
- Informazioni relative alla stabilità del ricostituito

- Per ogni sessione di lavoro viene indicato il quantitativo di farmaco da prelevare ed i residui di lavorazione dei precedenti processi produttivi

Altre opzioni alla validazione sono

- 1) accesso web al Prontuario Farmaceutico Ospedaliero e alla Banca dati farmaci AIFA
- 2) accesso ad eventuali altri database esterni utili alla valutazione delle terapie prescritte

SOMMINISTRAZIONE

La fase di somministrazione deve costituire il completamento delle fasi prescrizione/preparazione.

La perfetta integrazione di queste attività è assicurata da:

- Scheda di somministrazione che riepiloga la sequenza, i tempi e le specifiche modalità di somministrazione di tutti i farmaci del protocollo chemioterapico;
- Presenza di (o integrazione con) sistemi di supporto alla somministrazione, che attraverso codici a barre, possono interfacciarsi con altri strumenti (es. pompe infusionali "intelligenti") e sistemi di "alert" per la rilevazione di deviazioni dal programma terapeutico;
- Registrazione di tutte le fasi nel software che gestisce la cartella informatica di reparto, sia per la consultazione clinica e i relativi attributi medico-legali (es. stampe di riepilogo, lettere di dimissione), sia per successive valutazioni epidemiologiche (es. rilevazione di pazienti trattati per protocollo/patologia nell'unità di tempo, durata media/rilevazione di adr/esito, per schema di trattamento).

Per ogni fase del processo devono essere previsti controlli che devono essere possibilmente verificati con i sistemi sopra indicati (barcode).

FUNZIONALITA' RELATIVE ALLA SICUREZZA E ALLA PRIVACY

Il software deve essere adeguato al trattamento di dati personali e sensibili rende secondo quanto previsto dalla normativa vigente sulla privacy, documento programmatico per la sicurezza dei dati informatici, ed essere conforme alle indicazioni fornite dall'AIPA/DigitPA, nonché a tutte le norme previste dalla legge vigente in tema d'architetture informatiche, di sicurezza sul lavoro e di sicurezza del paziente.

Profilazione utente, dovrà essere presente:

- una funzione centralizzata per la definizione di diversi profili utente, integrata con l'assegnazione di password personalizzate per singolo utente, firma elettronica certificata, feedback delle informazioni tra utenti, la possibilità di gestione delle autorizzazioni su più livelli, l'impossibilità d'utilizzo dello stesso codice identificativo personale per accedere contemporaneamente alla procedura da più postazioni.

ULTERIORI REQUISITI TECNICI

Il Sistema Informativo dovrà essere basato su un'architettura orientata al funzionamento in rete, integrazione con i moduli del Sistema Informativo Aziendale per la gestione dei movimenti tra magazzino e centro di prelievo, interfaccia con software di fatturazione e rendicontazione disponibilità di funzioni d'import ed export dei dati in formati standard e con contenuti e formati personalizzabili, dovrà essere fornito, su supporto informatico, un manuale utente, un manuale di installazione/gestione sistemistica e uno schema architeturale del Sistema e della base dati. Nel caso di nuove release del software dovrà essere contestualmente fornita la versione aggiornata dei suddetti manuali.

L'operatività sul sistema informativo in oggetto, in funzione del tipo di attività, dovrà poter essere espletata su PC fisso e dispositivi hardware portatili quali tablet e pda.

Requisiti funzionali del software

non disponibili sul mercato non sempre sono complete analitiche con specifiche di requisito. Il grado di necessità è espresso come E = Essenziale; O = Opzionale; S = può richiedere la connessione ad altri sistemi informativi o banche dati interne o esterne all'Azienda.

Configurazione delle utenze	E	O	S
Disponibilità di diversi tipi e livelli di accesso al sistema (definizione di almeno i seguenti profili utente: "Farmacista", "Medico", "Infermiere/TLP per la preparazione", "Infermiere per la somministrazione")	X		
Nome e servizio dell'utente	X		X
Carica, specializzazione		X	X
Codice di identificazione del medico		X	X
Accesso al sistema con password	X		X
Firma elettronica certificata (ove non sia presente, vanno mantenuti sistemi di convalida finale su stampa cartacea con firma)	X		X
Identificazione dell'utente in ogni prescrizione, convalida, somministrazione	X		
Identificazione del giorno/ora in ogni passaggio	X		
Feedback delle informazioni tra utenti	X		
Interfaccia del software per la prescrizione informatizzata	E	O	S
Anagrafica aziendale dei pazienti (digitando anche solo parte del nome il software restituisce il dato anagrafico completo)	X		X
Dati di laboratorio mediante integrazione con software intra-aziendale	X		X
Possibilità di integrazione con il sistema informatico aziendale per la gestione dei movimenti tra magazzino e unità di prelievo	X		X
Altro software o modulo per la gestione, ove presente, della cartella clinica elettronica (se tali funzionalità non sono già comprese nel modulo gestionale della prescrizione informatizzata)	X		X
Possibilità di integrazione con altro software per la pianificazione guidata delle operazioni di ricostituzione e diluizione manuale		X	X
Possibilità di integrazione con sistemi automatici di ricostituzione e diluizione (robot, pompe volumetriche, sistemi gravimetrici)		X	X
Possibilità di integrazione con altri sistemi informativi aziendali che si occupano di accettazione, dimissione e trasferimento pazienti		X	X

Tabella farmaci	E	O	S
Registrazione della data di immissione di un nuovo farmaco e dell'utente che lo ha inserito/modificato	X		
Principio attivo	X		
Specialità Medicinale	X		
Codice MinSan (per ogni prodotto commerciale)	X		
Codice interno	X		
ATC	X		
Gruppo terapeutico	X		
Numero di unità posologiche	X		
Registro AIFA	X		
Prezzo di acquisto	X		
Prezzo medio per unità posologica	X		
Eventuali limitazioni prescrittive (nazionali e/o regionali)	X		
Collegamento alla banca dati contenente le schede tecniche di ogni farmaco		X	X
Linee guida di trattamento per ogni principio attivo		X	X
Forma farmaceutica	X		
Dosaggio per forma farmaceutica	X		
Unità di dosaggio	X		
Eventuale dosaggio massimo consentito	X		
Eventuale dosaggio cumulativo massimo consentito	X		
Possibilità di modulare l'arrotondamento nei calcoli della dose in base alla potenza farmacologica del principio attivo	X		
Vie di somministrazione permesse	X		
Eventuali avvertenze per la somministrazione	X		

Raccomandazioni in caso di situazioni cliniche speciali (es. allergie, intolleranze)	X		
Note etichetta (deve contenere lo spazio per indicazioni, avvertenze, etc. che dovranno comparire in etichetta)	X		
Eventuali incompatibilità del farmaco con il solvente, con il contenitore e i dispositivi utilizzati sia in fase di allestimento che di somministrazione	X		
Eventuali interazioni con altri farmaci	X		
Aggressività tissutale (irritante, vescicante etc.)	X		
Indicazioni autorizzate	X		
Fascia di rimborsabilità	X		
Condizioni speciali di conservazione	X		
Localizzazione fisica del farmaco nel magazzino UFA	X		
Immagine della formulazione e della confezione per eventuale riconoscimento informatico		X	
Informazioni specifiche per il paziente (documento stampabile)		X	
Indicazione dei tempi di allestimento per la creazione del registro degli esposti e per la programmazione delle attività di laboratorio	X		
Note per la ricostituzione e per la diluizione (queste note non devono comparire nel foglio di preparazione per l'infermiere/tecnico di laboratorio)	X		
Tipo e volume di solvente da utilizzare per l'eventuale ricostituzione	X		
Tipo e volume di solvente da utilizzare per la diluizione	X		
Concentrazione del medicamento per ml (della soluzione concentrata o del ricostituito)	X		
Condizione di conservazione del ricostituito o del diluito	X		
Stabilità (tempo) del ricostituito e del diluito	X		
Osservazioni e note per la preparazione	X		
Dispositivi per la somministrazione del farmaco	X		X
Link all'archivio dei diluenti	X		X
Link all'archivio dei dispositivi medici per allestimento e confezionamento	X		X

Tabella diluenti/solventi	E	O	S
Descrizione del solvente (composizione e volume)	X		
Registrazione della data di immissione di un nuovo solvente e dell'utente che lo ha inserito		X	
Codice interno	X		

Tabella dispositivi medici	E	O	S
Descrizione	X		
Registrazione della data di immissione di un nuovo dispositivo e dell'utente che lo ha inserito/modificato		X	
Codice interno	X		

Tabella sedi di malattia	E	O	S
Registrazione della data di immissione di una nuova sede di malattia e dell'utente che l'ha inserita	X		
Descrizione	X		
Codice sede	X		

Tabella protocolli terapeutici: requisiti tecnici e del sistema	E	O	S
Nome protocollo	X		
Codifica dei protocolli in base alla tipologia (sperimentale, convenzionale), nel caso dei protocolli sperimentali deve essere presente anche il legame ad una tabella di descrizione della sperimentazione	X		
Ciclicità del protocollo (espresso in giorni o settimane)	X		
Stabilire il livello di accesso ai protocolli (limitazioni ad una o più UU.OO.)	X		
I protocolli devono essere "legati" a determinate indicazioni terapeutiche che a loro volta sono legate a determinate sedi di malattia	X		
Identificazione e codifica di ogni protocollo in base allo stato autorizzativo e rimborsabilità di ciascuna indicazione clinica (<i>on-label</i> , <i>off-label</i> , secondo specifiche normative nazionali o regionali etc.) di ogni protocollo (facilmente aggiornabile dall'utente "farmacista")	X		

utici: requisiti tecnici e del sistema

S

Registrazione della data di immissione e/o modifica di un protocollo e dell'utente farmacista che lo ha inserito	X		
Registrazione dei medici che hanno richiesto l'inserimento e/o la modifica dei protocolli e data delle richieste	X		
Principi attivi oncologici presenti nel protocollo	X		
Principi attivi non oncologici (ancillari) presenti nel protocollo	X		
Gruppo terapeutico dei principi attivi	X		
Per ogni farmaco inserito nel protocollo dovrà essere indicato: <ul style="list-style-type: none"> ▪ tipologia (oncologico/ancillare) ▪ dosaggio ▪ giorni di somministrazione ▪ via di somministrazione ▪ tempi di somministrazione ▪ tipo e volume di soluzione infusionale in cui diluire il farmaco 	X		
Forma farmaceutica	X		
Dosaggio espresso come: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mg/mq di superficie corporea ▪ mg/kg di peso corporeo ▪ UI/mq di superficie corporea ▪ UI/kg di peso corporeo ▪ UI (dose fissa) ▪ mg (dose fissa) ▪ ml (dose fissa) ▪ AUC ▪ mcg (dose fissa) ▪ mEq (dose fissa) ▪ mEq/mq ▪ mcg/mq ▪ mcg/kg 	X		
Dosaggio massimo e minimo (dosaggio per giorno)	X		
Dosaggio cumulativo	X		
Possibilità di definire un tempo di occupazione delle postazioni di somministrazione per ogni giorno di somministrazione del protocollo	X		
Abilitazione/disabilitazione del protocollo per la prescrizione (attivo/obsoleto)	X		
Funzione "visualizza" protocolli presenti nel sistema	X		
La visualizzazione dei protocolli presenti potrà essere ordinata per ordine alfabetico del nome o per ordine numerico del codice o filtrata per una o più delle variabili elencate nel punto sottostante		X	
Visualizzazione dei seguenti dati riguardanti i protocolli: <ul style="list-style-type: none"> ▪ sede di malattia a cui il protocollo è legato ▪ nome del protocollo ▪ principio attivo presente nel protocollo ▪ U.O. abilitata alla prescrizione del protocollo ▪ stato di utilizzazione (obsoleto/in uso) ▪ tipologia (sperimentale, convenzionale etc.) ▪ identificativo della sperimentazione 	X		
Funzione stampa dei protocolli presenti nel sistema	X		

Tabella protocolli terapeutici: requisiti tecnici del sistema	E	O	S
Funzione 'Modifica' dei protocolli presenti nel sistema	X		
Funzione 'Duplica' dei protocolli presenti nel sistema		X	
Funzione 'Inserisci' nuovo protocollo nel sistema	X		

Prescrizione: requisiti tecnici del sistema	E	O	S
Programma terapeutico (impostazione della terapia)			

database aziendale			
Impostazione del protocollo selezionabile in merito alle condizioni patologia/sede/linea ad esso associate	X		
Scelta del numero di cicli	X		
Tipo di "intento terapeutico": adiuvante, neoadiuvante, terapeutico, condizionamento, malattia metastatica	X		
Scelta della data di somministrazione	X		
Riduzioni del dosaggio per tutti i farmaci previsti nel protocollo (in termini percentuali ed assoluti)	X		
Motivazioni della riduzione	X		
Nel caso si prescriva un ciclo successivo al primo: evidenziazione delle riduzioni impostate nei cicli precedenti e la loro motivazione	X		

Funzionalità dell'interfaccia di "impostazione/prescrizione/conferma delle terapie"	E	O	S
Presenza delle funzioni impostazione/prescrizione/conferma delle terapie	X		
Stampa delle terapie	X		
Interruzione, spostamento della somministrazione	X		
Aggiunta delle terapie ancillari allo schema standard	X		
Riduzione dei dosaggi fino a completa eliminazione del farmaco	X		
Blocco della possibilità di aumentare la dose per i farmaci oncologici fuori dall'ambito di comuni arrotondamenti che non superino il +/- 5% del dosaggio calcolato	X		
Informazioni del paziente	X		
Informazioni della patologia	X		
Numero del ciclo del protocollo prescritto	X		
Identificazione del medico che ha impostato la terapia	X		
Identificazione del medico che ha prescritto la terapia (da confermare)	X		
Identificazione del medico che ha confermato la terapia	X		
Giorni di somministrazione (sedute)	X		
Principio attivo	X		
Elementi visualizzati al momento della 'impostazione/prescrizione/conferma' delle terapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosaggio giornaliero ▪ Dosaggio massimo ▪ Dosaggio massimo per ciclo ▪ Via di somministrazione ▪ Diluente ▪ Modalità di somministrazione ▪ Ordine di somministrazione ▪ Velocità di infusione (volume/tempo, dose/tempo) ▪ Durata di infusione ▪ Dispositivi da utilizzare/evitare ▪ Calcolo della percentuale della riduzione della dose per farmaco (per tossicità) ▪ Registro di motivazioni della riduzione delle dosi ▪ Notifica degli errori della terapia e delle reazioni avverse 	X		
Aggancio dei protocolli inseriti nel software alle UU.OO. con possibilità di abilitare/disabilitare specifici schemi	X		
Prescrizioni accompagnate da regimi ancillari	X		
Registro degli utenti che hanno impostato le terapie (nome del medico e orario)	X		
Registro degli utenti che hanno confermato le terapie (nome del medico e orario)	X		
Informazioni relative allo stato autorizzativo e di rimborsabilità del protocollo in base all'indicazione clinica (<i>on-label</i> , <i>off-label</i> , secondo specifiche normative regionali etc.) per cui lo schema terapeutico viene prescritto	X		
Informazioni relative alla tipologia di protocollo (sperimentale, convenzionale, compassionevole etc.)	X		
Collegamento a banca dati contenente le schede tecniche di ogni farmaco		X	X
Linee guida di trattamento per ogni principio attivo		X	X
Visualizzazione delle osservazioni (note) associate al protocollo	X		
Accesso al sito web RFMO (Registro dei Farmaci Oncologici sottoposti a Monitoraggio AIFA)		X	X

Attività di "impostazione/prescrizione/conferma delle t			S
Accesso a eventuali altri database esterni utili alla prescrizione		X	X
Integrazione e visualizzazione delle terapie concomitanti (farmaci ed eventuali studi clinici, nutrizione artificiale, formule magistrali, terapie antalgiche etc.)	X		X
Possibilità di conferma del gruppo di trattamento per singolo paziente (es. più cicli)	X		
Intervento del personale infermieristico	X		
Linee guida per il personale infermieristico		X	
Feedback delle informazioni	X		
Possibilità di inserire note libere di comunicazione tra medico e farmacista	X		
Possibilità di esprimere il dosaggio in: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mg/mq di superficie corporea ▪ mg/kg di peso corporeo ▪ UI/mq di superficie corporea ▪ UI/kg di peso corporeo ▪ UI (dose fissa) ▪ mg (dose fissa) ▪ ml (dose fissa) ▪ AUC ▪ mcg (dose fissa) ▪ mEq (dose fissa) ▪ mEq/mq ▪ mcg/mq ▪ mcg/kg 	X		
Possibilità di inserire eventuali note indirizzate al farmacista o all'infermiere	X		

Funzionalità relative alla validazione delle prescrizioni e preparazioni	E	O	S
Validazione delle terapie prescritte: requisiti tecnici di sistema			
Ai fini della validazione il sistema deve riepilogare le seguenti informazioni: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Codice del paziente ▪ Sesso del paziente ▪ Nome del protocollo ▪ Sede anatomica ▪ Indicazione clinica ▪ Nominativo del medico che ha confermato la terapia e U.O. di appartenenza ▪ Data e ora di conferma ▪ Giorno del ciclo ▪ Numero del ciclo ▪ Tipologia del protocollo (sperimentale, convenzionale) ▪ Stato autorizzativo e di rimborsabilità dell'indicazione clinica (<i>on-label, off-label,</i> secondo specifiche normative regionali etc.) ▪ Eventuali note per la farmacia da parte del medico 	X		

Altre opzioni utili ai fini della validazione	E	O	S
Accesso al sito web RFMO		X	X
Accesso ad eventuali altri database esterni utili alla valutazione delle terapie prescritte (es. esami ematochimici)		X	X

Preparazione della terapia oncologica (MpsTO*)	E	O	S
Dovranno essere previste due modalità di lavoro (per paziente e per molecola)		X	
Creazione e stampa dei fogli di lavoro (documento che riassume le procedure di allestimento per il tecnico di laboratorio/infermiere che opera presso l'UFA). I fogli di lavoro devono contenere almeno i seguenti dati: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Identificazione del paziente ▪ U.O. di somministrazione ▪ Nome del protocollo prescritto a ciascun paziente 	X		

ia oncologica (MpsTO*)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Data di preparazione ▪ Nome e firma del preparatore ▪ Per ogni preparazione: volume di diluente/solvente, farmaco e volume (ev. solvente necessario per la ricostruzione), dose, numero di fiale necessarie e residuo ▪ Lotto e scadenza del medicinale chemioterapico, diluente e dispositivi per la somministrazione eventualmente allestiti con il MpsTO ▪ Lotto di preparazione interno del MpsTO ▪ Istruzioni necessarie per la ricostituzione e diluizione ▪ Informazioni relative alla stabilità del ricostituito ▪ Condizioni di conservazione necessarie fino alla dispensazione ▪ Per ogni sessione di lavoro viene indicato il quantitativo di farmaco da prelevare ed i residui di lavorazione dei precedenti processi produttivi 			
<p>Generazione di codici a barre per garantire:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sicurezza nella identificazione dei prodotti ▪ Tracciabilità dei lotti e scadenza ▪ Correlazione delle reazioni avverse possibili, causalità ▪ Nome e firma del personale tecnico che prepara il dosaggio ▪ Calcolo delle ore accumulate di lavoro ▪ Controllo di qualità (microbiologico, quantitativo) 	X		X
<p>Registro orario della spedizione del foglio di preparazione</p>	X		
<p>Preparazione delle etichette per ogni paziente, includendo almeno ognuno dei seguenti campi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Codice a barre o numero identificativo unico del MpsTO ▪ Identificazione del paziente e della U.O. di somministrazione ▪ Identificazione dell'UFA che ha preparato il MpsTO ▪ Composizione quali-quantitativa del contenuto (principi attivi e diluenti) ▪ Data e ora di preparazione ▪ Giorno ed eventualmente orario di somministrazione ▪ Ordine di somministrazione ▪ Via di somministrazione ▪ Velocità e durata dell'infusione ▪ Condizioni di conservazione e scadenza ▪ Altre specifiche avvertenze ▪ In caso di pompa elastomerica, indicare il flusso e il numero di ore di somministrazione 	X		
<p>Creazione e stampa dei documenti di trasporto che accompagnano la terapia (costituita da uno o più MpsTO) di ciascun paziente.</p> <p>Ogni documento di trasporto deve includere almeno i seguenti dati:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Identificazione del paziente (nome e data di nascita) e della U.O. di somministrazione ▪ Data di somministrazione della terapia ▪ Nome del protocollo ▪ Riepilogo del protocollo ▪ Numero del ciclo di terapia e giorno del ciclo ▪ Identificazione del medico che ha confermato la terapia ▪ Identificazione del farmacista che ha validato la terapia ▪ Riepilogo dei MpsTO preparati e consegnati ▪ Ordine di somministrazione e ora di somministrazione di ciascuna terapia ▪ Riepilogo delle note inviate dal medico alla farmacia ▪ Numero (codice) della preparazione ▪ Classe di rischio tissutale del farmaco (irritante/vescicante) ▪ Campo per le note al personale infermieristico responsabile della somministrazione ▪ Modalità di conservazione del farmaco 	X		
<p>Gestione delle attività di contabilità di magazzino effettuate direttamente dal software per la prescrizione elettronica o mediante interfaccia con altro sistema informativo dedicato. Queste dovranno permettere:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scelta delle singole specialità medicinali da utilizzare nelle singole sessioni di lavoro per ogni U.O. ▪ Carico contabile sulle singole U.O. di somministrazione dei farmaci, diluenti e dispositivi per la 	X		X

ia oncologica (MpsTO*)

S

somministrazione utilizzati			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aggiornamento delle giacenze di magazzino in tempo reale ▪ Possibilità di interfaccia con software di fatturazione e rendicontazione 			
Per ogni sessione di lavoro deve essere calcolato il residuo atteso e quello originato dalle precedenti sessioni di lavoro	X		
Accesso ad eventuali altri database esterni utili alla preparazione delle terapie		X	X
Registrazione dei tempi di ritardo (tempi programmati/tempi reali di preparazione, spedizione)	X		

*Medicinale personalizzato sterile per Terapie Oncologiche

Funzionalità relative alla somministrazione	E	O	S
Somministrazione: requisiti tecnici di sistema			
Identificazione dell'infermiere che somministra	X		
Feedback delle informazioni farmacia-infermiere-medico	X		
Registro elettronico di somministrazione (es. codice a barre e RFID)	X		
Modalità di somministrazione (nel foglio di somministrazione: uso della pompa di infusione, velocità, incompatibilità, foto protezione)	X		
Notifiche delle ADR	X		X
Notifiche degli stravasi	X		X
Registro orario di somministrazione	X		
Registro dei MpsTO non somministrati		X	
Note infermieristiche	X		X

Funzionalità per la riduzione del rischio clinico	E	O	S
Funzioni "alert" e blocchi per il medico	E	O	S
Avvertimenti relativi alla superficie corporea del paziente	X		
Avvertimenti relativi a riduzioni di dosaggio adottati nei cicli precedenti	X		
Blocco della possibilità di prescrivere dosi superiori alle massime consentite per alcuni farmaci	X		
Avvertimenti riguardo le dosi cumulative di specifici farmaci o categorie	X		
Avvertimenti in merito alla definizione delle diagnosi prima della data prevista (non rispetto della ciclicità)	X		
Avvertimento in caso di prescrizione di farmaco soggetto a somministrazioni calendarizzate ("Drug-Day") al di fuori dei giorni concordati		X	
Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, infermiere preparatore)	X		
Funzioni "alert" e blocchi per il farmacista	E	O	S
Avvertimenti riguardo il tipo di protocollo (sperimentale, off-label, off-label ma garantito da specifiche delibere regionali, off-label ma inserito in elenco a sensi della L. 648/96, etc.)	X		
Avvertimenti riguardo la percentuale di riduzione della dose prescritte dal medico per i farmaci oncologici	X		
Evidenza di prescrizione calcolata su superficie corporea superiore ai 2 mq (nel caso in cui questo blocco non sia stato inserito sul versante della prescrizione)	X		
Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, infermiere preparatore)	X		
Funzioni "alert" e blocchi per l'infermiere all'atto della somministrazione	E	O	S
Sistema di identificazione certa del paziente	X		
Sistema di identificazione certa del MpsTO da somministrare	X		
Sistema atto a verificare la corretta sequenza di somministrazione	X		
Indicatore visivo di precedenti alert e registro degli alert visibili a tutti gli operatori sanitari (medico, farmacista, infermiere preparatore)	X		
Tracciabilità di tutto il processo riguardante il MpsTO, attraverso l'identificazione (tramite utenze definite e/o sistemi di lettura ottica delle terapie e del paziente):	E	O	S
Del medico prescrittore con firma	X		X
Del farmacista validatore con firma	X		X

one del rischio clinico

Dell'infermiere/tecnico di laboratorio preparatore con firma		X	X
Dell'infermiere somministratore con firma	X		X
Del paziente a cui viene somministrata la terapia con sistema di riconoscimento	X		X

Funzionalità "Estrazioni statistiche"	E	O	S
Requisiti tecnici di sistema			
Le analisi statistiche predefinite dovranno basarsi sui seguenti parametri (nell'unità di tempo scelta): <ul style="list-style-type: none"> ▪ attività di preparazione (numero preparazioni per farmaco e per numero di accessi) ▪ registro degli esposti (preparazioni/operatore/farmaco) ▪ attività clinica (numero di pazienti trattati/patologia/protocollo e statistica di durata dei trattamenti) ▪ dati economici (costi complessivi; costo/singolo paziente; costo medio/protocollo; costo medio/patologia) 	X		X
Possibilità di inserire nuove opzioni di estrazione dati sulla base di specifiche esigenze del centro	X		
Possibilità di estrazione dei dati analitici dal database (in formato ASCII/Excel)		X	

Funzionalità "Gestione trial clinici"	E	O	S
Gestione dei trial			
Possibilità di generare o di importare una tabella anagrafica dei farmaci sperimentali riportante almeno le informazioni previste per il commerciale e adatta alla gestione degli studi con farmaci <i>blinded</i>	X		X
Possibilità di inserire in prescrizione il <i>subject ID</i> , l'identificativo del <i>trial</i> , il <i>box identification number</i> , o altri sistemi di riconoscimento dei flaconi tramite codici alfanumerici	X		X
Possibilità di inserire in preparazione lotti impiegati e i <i>box identification number</i>	X		X
Possibilità di prescrivere farmaci in studi in doppio cieco per farmaco o per <i>dose level</i> e per entrambe le variabili	X		X
Possibilità di eseguire preparazioni tracciando nel software le informazioni <i>unblinded</i> , senza che queste siano visibili ad altre persone del <i>team blinded</i> (livelli di accessibilità ai dati impostabili)	X		X
Le etichette devono riportare in aggiunta a quanto previsto nei requisiti precedenti: <i>subject ID</i> , <i>trial ID</i> , farmaco prescritto e dose in forma <i>blinded</i> , se previsto dal protocollo	X		X
Il software deve essere in grado di generare reportistica in maniera flessibile al meno per: <i>trial ID</i> , <i>subject ID</i> , data e farmaco	X		X
Il software deve prevedere la presenza di un <i>link</i> ad un'area dati dove sia presente il protocollo di sperimentazione o un documento che contenga tutte le informazioni necessarie per effettuare correttamente prescrizione, preparazione e somministrazione		X	X

Documenti di riferimento

- Standard tecnici di galenica oncologica. Area Oncologica Nazionale della SIFO 2012-2016;
- Standard tecnici di prescrizione elettronica assistita (PEA). Gruppo di lavoro dell'area oncologica della SIFO 2011



Regione Campania

**Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)**

DECRETO N. 91 DEL 05.11.2018

OGGETTO : Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV, con allegati.

(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017, Acta vii *“attuazione degli interventi rivolti all'incremento della produttività e della qualità dell'assistenza erogata dagli enti del Servizio Sanitario Regionale”*)

VISTA la legge 30 dicembre 2004 , n. 311 recante “ Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005) e, in particolare, l'art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l'obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio sanitario regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle regioni l'obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l'anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell'equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 *“ Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004”*;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 con il quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente pro tempore della Regione Campania quale Commissario ad Acta per l'attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell'art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri dell'11 dicembre 2015, con la quale sono stati nominati quale Commissario ad Acta il dott. Joseph Polimeni e quale Sub Commissario ad acta il Dott. Claudio D'Amario;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10/07/2017 con la quale, all'esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall'incarico commissariale, il Presidente della Giunta è stato nominato Commissario ad Acta per l'attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR Campano, secondo i programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.;



Regione Campania

Il Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

VISTA la richiamata deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 che:

- assegna “al Commissario ad acta l’incarico prioritario di attuare i Programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l’erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell’ambito della cornice normativa vigente”;
- individua, nell’ambito del più generale mandato sopra specificato, alcune azioni ed interventi come acta ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto (vii) *“attuazione degli interventi rivolti all’incremento della produttività e della qualità dell’assistenza erogata dagli enti del Servizio Sanitario Regionale”*

VISTA la comunicazione assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 Febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D’Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute;

RICHIAMATA la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, “nell’esercizio dei propri poteri, il Commissario ad acta agisce quale organo decentrato dello Stato ai sensi dell’art. 120 della Costituzione, che di lui si avvale nell’espletamento di funzioni d’emergenza stabilite dalla legge ,in sostituzione delle normali competenze regionali, emanando provvedimenti qualificabili come ordinanze emergenziali statali in deroga, ossia “misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d’organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro”;

PREMESSO che

- a. il Decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229 art. 1 comma 10, lett h) prevede la definizione, nell’ambito del PSN, di percorsi diagnostici terapeutici (PDTA) *“allo scopo di favorire, all’interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l’applicazione dei livelli essenziali di assistenza”*;
- b. l’art. 4, comma 1, lettera g) dell’Intesa Stato-Regioni 23 marzo 2005 promuove lo sviluppo e l’implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliero, che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l’uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l’equilibrio della gestione;
- c. il Piano Sanitario Regionale 2011-2012 della Regione Campania, adottato con Decreto del 22 marzo 2011 n. 22, promuove la scelta del PDTA quale strumento valido per la gestione efficace ed efficiente dei pazienti;
- d. il Piano Sanitario Nazionale 2011-2013 prevede la promozione dell’uso appropriato di farmaci, attraverso l’individuazione di programmi terapeutici ragionati, ben definiti, per facilitare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti, nonché l’ottimizzazione delle risorse disponibili e la valutazione dei risultati con un sistema di monitoraggio dei comportamenti prescrittivi;
- e. con Decreto Legge 13 settembre 2012 n.158 (“Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”), all’art. 10 capo III –



Regione Campania

Il Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

Disposizioni in materia di farmaci – si prevedono specifici interventi da parte delle Regioni per razionalizzare l'impiego dei farmaci da parte di strutture pubbliche, di consolidare prassi assistenziali e di guidare i clinici in percorsi diagnostici e terapeutici specifici (G.U. n. 214 del 13/09/2012).

CONSIDERATO che

a. con deliberazione n. 5456 del 31.7.1990 la Giunta Regionale ha disposto l'istituzione del Centro di riferimento AIDS della Regione Campania (Ce.Rif.A.R.C.) quale unità tecnico – operativa del S.S.R. per assolvere ai compiti di cui alla legge 135/90 e per l'attuazione delle iniziative da realizzare sulla base delle indicazioni dei Progetti Obiettivi Nazionali e della Assistenza Sanitaria Regionale;

b. con D.D. n. 215 del 9.11.2017 è stato istituito presso la Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del sistema Sanitario Regionale un Gruppo tecnico scientifico multidisciplinare per elaborare un PDTA materno-infantile ospedaliero e territoriale per pazienti con HIV+/AIDS presieduto dal Responsabile Scientifico del Ce.Rif.A.R.C. ;

c. con DCA n. 59 del 05.07.2018 è stata recepito il Piano Nazionale di intervento contro l'HIV e AIDS (PNAIDS) (Rep. Atti n. 180/CSR) – approvato con Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sancita il 26.10.2017 ai sensi dell'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131- che detta indicazioni sugli interventi a favore dell'assistenza alla gravidanza nelle donne con HIV/AIDS e sugli *interventi a favore dell'assistenza dei minori con HIV/AIDS*;

d. il menzionato PNAIDS incentiva la promozione di protocolli gestionali specifici che prevedano un approccio multidisciplinare integrato infettivologo-ostetrico-pediatra, a garanzia di un corretto e completo supporto e controllo della donna gravida e del nascituro relativamente alle problematiche cliniche e psicologiche, anche favorenti un successivo inserimento nel continuum of care.

RILEVATO

che il Gruppo tecnico scientifico multidisciplinare istituito con il citato D.D. n.215/2017 ha elaborato e proposto il documento tecnico "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV", con relativi allegati;

RAVVISATA

la necessità di definire un PDTA materno-infantile HIV+/AIDS ospedaliero e territoriale, indispensabile per standardizzare ed ottimizzare la gestione della gravidanza nelle donne con HIV/AIDS e implementare interventi a favore dell'assistenza dei minori con HIV/AIDS, onde assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione attraverso l'introduzione di indicatori di efficacia ed appropriatezza prescrittiva e di governo clinico.



Regione Campania
Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

RITENUTO

- a. di dover, a tal fine, approvare il documento tecnico "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV", con relativi allegati;
- b. di dover demandare alla Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del SSR gli adempimenti necessari ad assicurare l'attuazione del PDTA per la gestione materno-Infantile dell'infezione da HIV;

Alla stregua dell'istruttoria effettuata dalla Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del SSR

DECRETA

per tutto quanto sopra esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato:

- 1) di **APPROVARE** il documento tecnico "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV" che, allegato al presente provvedimento, ne costituisce parte integrante e sostanziale;
- 2) di **DEMANDARE** alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario della Regione Campania gli adempimenti necessari ad assicurare l'attuazione del PDTA per la gestione materno-Infantile dell'infezione da HIV;
- 3) di **TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Ministeri affiancanti, riservandosi di adeguarlo alle eventuali osservazioni formulate dagli stessi;
- 4) di **INVIARE** il presente decreto al Capo Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale della Campania, all'Assessore regionale al Bilancio e al Finanziamento del sistema Sanitario Regionale in raccordo con il Commissario ad Acta per il Piano di Rientro dal disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute e Coordinamento del S.S.R., a tutte le Aziende Sanitarie del S.S.R. ed al BURC per la tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA

Allegato 1

CENTRO HUB - Centro di Riferimento Regionale (CER) per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia AOU FEDERICO II DI NAPOLI

Le prestazioni assistenziali ostetriche e ginecologiche sono erogate secondo la seguente organizzazione:

1. **centro di consulenza ed accoglienza delle pazienti** – Edificio 9 A piano terra tel.0817464595
2. **ambulatorio specificamente dedicato** - Edificio 9 A piano terra
3. **Day hospital** – Edificio 9A secondo piano 0817462952
4. **reparto di ricovero e cura**, in cui almeno 2 posti letto dedicati –Edificio 9 A secondo piano; 0817462956
5. **servizi specifici dipartimentali: ecografia, colposcopia, isteroscopia** - Edificio 9 A piano terra;
6. **ambulatorio protetto per piccoli interventi ginecologici** quali DTC, laservaporizzazioni, LEEP, impianto di dispositivi contraccettivi sottocutanei (Nexplanon)- Edificio 9 A piano terra;
7. **assistenza domiciliare specialistica**: 1 posto utilizzato per il sostegno al puerperio delle gravide sieropositive a maggior rischio sociale e delle donne HIV positive sottoposte ad interventi chirurgici demolitivi.

CENTRO HUB – Centro di Riferimento Regionale (CER Pediatrico) per le Malattie Infettive ed AIDS Pediatrico AOU Federico II di Napoli

Centro di Riferimento per Malattie Infettive Perinatali

Le prestazioni assistenziali sono erogate secondo la seguente organizzazione:

1. **Terapia Intensiva Neonatale** (Responsabile Prof. Francesco Raimondi)

ED 9, Primo Piano - tel 081 746 2885

2.Day Hospital Malattie Infettive Perinatali

ED 9 Piano Terra - tel/fax 081 746 2970

Mail: p.dicosta@unina.it / seresalome@gmail.com

Centro di Riferimento per Malattie Infettive Pediatriche, HIV/AIDS Pediatrico ed Assistenza domiciliare

Responsabile del Centro Prof. Alfredo Guarino

ED 11A Piano terra - tel/Fax 081 746 42 32

Le prestazioni assistenziali sono erogate secondo la seguente
organizzazione:

1. Ambulatorio / Day Hospital / Assistenza Domiciliare

AOU Policlinico Federico II di Napoli

Ed 11A, Il piano - Tel/Fax 081.746 45 97

2. Ricovero ordinario

AOU Policlinico Federico II di Napoli

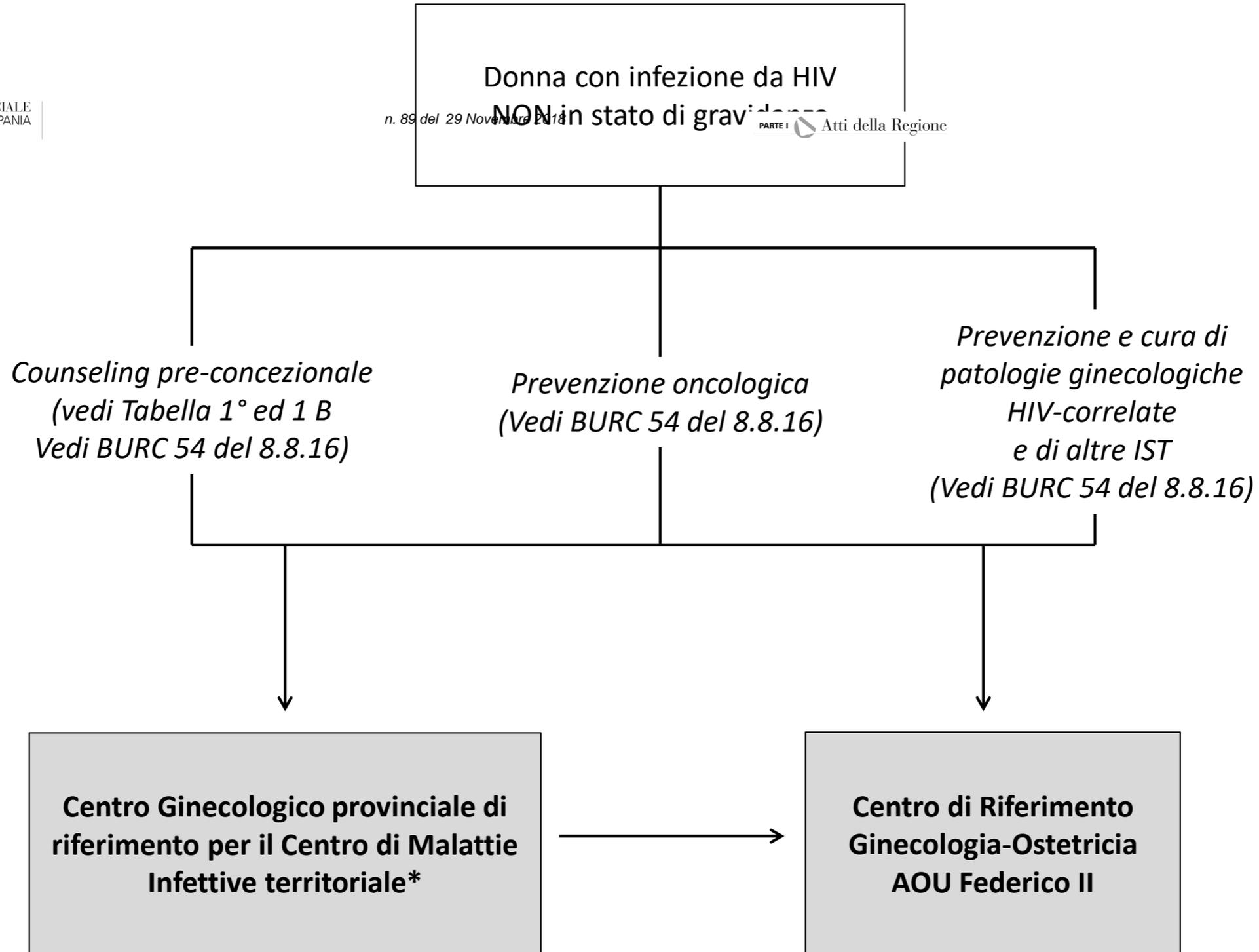
Ed 11A, Il Piano - Tel 081.746 32 91

FLOWCHART 1. Percorso assistenziale per donna con infezione da HIV non in stato di gravidanza

BOLLETTINO UFFICIALE
della REGIONE CAMPANIA

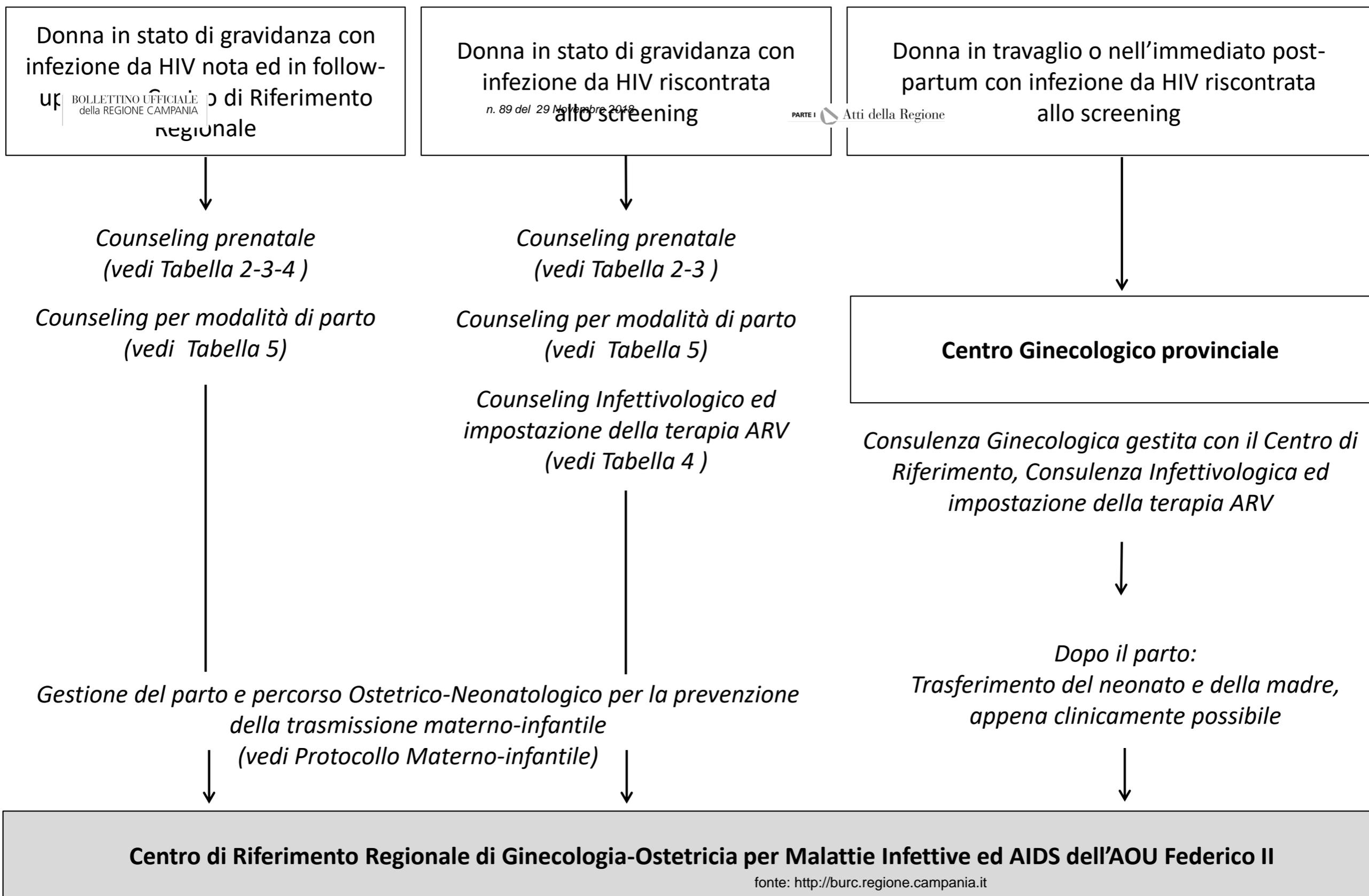
n. 89 del 29 Novembre 2018

PARTE I Atti della Regione

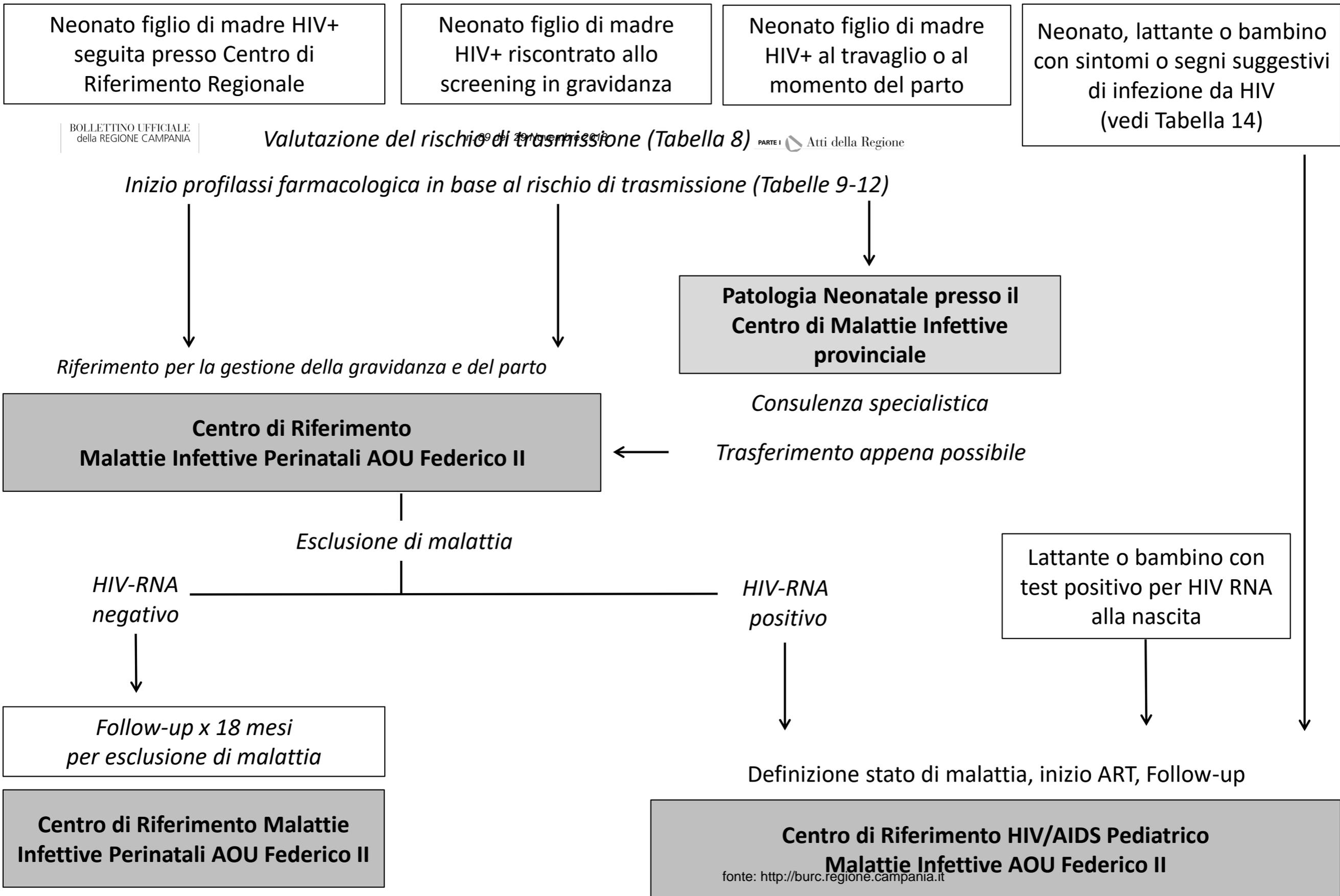


* I Centri provinciali devono rispondere ai criteri stabiliti nel PDTA Materno-infantile [fonte: http://burc.regione.campania.it](http://burc.regione.campania.it)

FLOWCHART 2. Percorso assistenziale per donna con infezione da HIV in stato di gravidanza



FLOWCHART 3. Percorso assistenziale per neonati nati da madre con infezione da HIV e bambini con sospetta infezione da HIV



ALLEGATO 3

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE MATERNO-INFANTILE DELL'INFEZIONE DA HIV

TABELLE

Se è già in terapia con viremia > 50 copie/mL, o in cambio terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Mensilmente fino a viremia non rilevabile. • Due-quattro settimane dopo il cambio. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane. 	[AII]
Se con inizio della terapia in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> • Due-quattro settimane dopo l'inizio della terapia. • Mensilmente fino a viremia < 50 copie/mL. • Raggiunta la viremia non rilevabile: ogni due-tre mesi, almeno una volta a trimestre. • A 34-36 settimane: consigliate almeno due determinazioni di HIV-RNA, l'ultima della quali entro 4 settimane dalla data prevista per il parto 	[AII]

Tabella 3 - Monitoraggio ostetrico durante il secondo/terzo trimestre

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Eeguire esame ecografico di II livello a 20 settimane oltre alla comune routine ecografica.	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • Identificare secondo gli score in uso e laddove possibile correggere eventuali fattori di rischio per parto prematuro, incluse infezioni del tratto genitale (eseguire tamponi vaginali ad ogni trimestre). Valutazione della cervice uterina tra 20 e 22 settimane di gestazione, con eventuale ripetizione secondo indicazione clinica. 	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • Considerare (nonostante le evidenze non siano univoche) il potenziale ruolo di inibitori della proteasi nell'indurre parto pretermine. 	[AII]
<ul style="list-style-type: none"> • Discutere con la donna/coppia la modalità del parto, indicando la via vaginale come preferibile se condizioni ostetriche e virologiche permettenti (vedi oltre sezione parto). • Discutere con la donna/coppia la possibilità di parto vaginale anche dopo un pregresso taglio cesareo. 	[AII]

Tabella 4 - Management della terapia antiretrovirale in gravida con infezione da HIV

<p>Donne che non hanno mai ricevuto antiretrovirali prima della gravidanza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniziare immediatamente, anche nel primo trimestre, utilizzando un potente regime di combinazione. • La scelta del regime dovrà tenere conto di presupposti di sicurezza, aderenza/convenienza, patologie concomitanti, interazioni e farmacocinetica, passaggio transplacentare, potenziali resistenze, livello di carica virale e tempo disponibile per la realizzazione di una soppressione virale completa. • In caso di presentazione in fase avanzata di gravidanza valutare regimi di combinazione ad elevata potenza con tre/quattro farmaci 	<p>[AI]</p> <p>[AII]</p> <p>[AIII]</p>
---	--

<p>Donne già in trattamento al concepimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rivalutazione tempestiva del trattamento. Un regime in corso completamente soppressivo (carica virale non rilevabile) e basato su farmaci con sufficienti informazioni sul rischio complessivo di malformazioni (non superiore a due volte quello della popolazione generale secondo i dati dell'Antiretroviral Pregnancy Registry) deve essere continuato. • In ogni caso, l'epoca dell'eventuale modifica cautelativa del trattamento dovrà essere congrua con l'epoca di sensibilità ad alterazioni congenite generali e specifiche. • Per i farmaci con insufficienti informazioni sul rischio malformativo, il rapporto rischio-beneficio di una modifica del trattamento entro il primo trimestre non è valutabile. • Le donne in trattamento con nevirapina, buona tolleranza terapeutica e carica virale non rilevabile possono (indipendentemente dal livello di T CD4+) proseguire il regime in corso monitorandone l'eventuale tossicità. • Per le donne in mono- o duplice terapia con inibitori della proteasi o con altri regimi è raccomandato riportare ad un regime a 3 farmaci. 	<p>[AII]</p> <p>[AIII]</p> <p>[BIII]</p> <p>[AII]</p> <p>[AIII]</p>
---	---

Tabella 5 - Modalità di parto.

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
<p>Donne in terapia antiretrovirale: Modalità del parto: - Parto vaginale se HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) e cellule T CD4+ >200 cell/μL da almeno 4 settimane e se le condizioni ostetriche lo consentono. Evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale (posizionamento di elettrodo sulla testa fetale). La rottura artificiale delle membrane (e la durata di rottura) non aumenta il rischio di trasmissione Non controindicazione al parto vaginale in caso di coinfezione HIV/HCV. Aspetti terapeutici: - HIV-RNA stabilmente non rilevabile l'aggiunta di zidovudina ev intrapartum non è raccomandata. - HIV-RNA rilevabile, raccomandata zidovudina in infusione ev proseguendo i restanti farmaci antepartum secondo gli orari previsti. L'aggiunta di nevirapina in singola dose al parto per potenziare un regime di combinazione non appare raccomandabile per assenza di significativo beneficio aggiuntivo</p>	<p>[A]</p> <p>[AIII]</p> <p>[AIII]</p> <p>[AII]</p> <p>[A]</p> <p>[B]</p>
<p>Donne non in cART, con diagnosi di HIV al parto o con HIV-RNA > 50 copie/mL: Modalità del parto: - Taglio cesareo Aspetti terapeutici: - Donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto ma non in travaglio: effettuare terapia altamente efficace (selezionare per rapidità di abbattimento virale,</p>	<p>[AII]</p>

<p>potenza/barriera genetica ed utilizzare adeguate “residui terapeutici” a causa del profilo farmacocinetico delle molecole per regimi/farmaci a dimostrato rischio di resistenza), considerando uso di raltegravir. Consulenza del neonatologo per definizione profilassi neonatale.</p> <p>- Donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne HIV+ che non abbiano eseguito terapia in gravidanza: eseguire taglio cesareo urgente ed effettuare cART.</p> <p>In entrambi i casi raccomandata zidovudina in infusione ev.</p> <p>Concordare la consulenza neonatologica per la definizione della profilassi neonatale.</p>	<p>[AIII]</p> <p>[AII]</p> <p>[AII]</p>
---	---

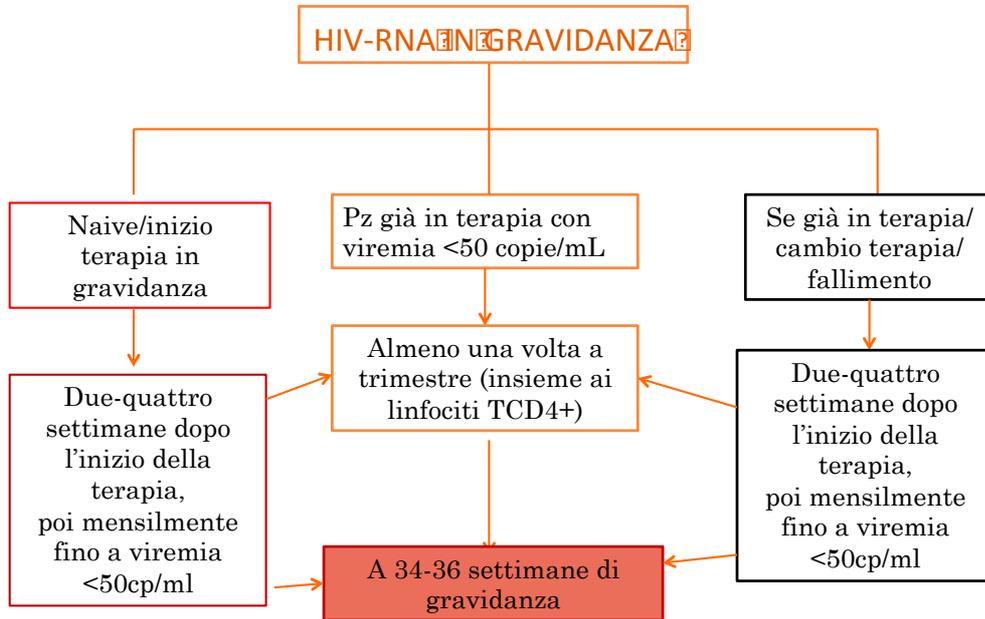
Tabella 6- Rottura prematura membrane (PROM): Gestione Infettivologica e Ostetrica

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
<p>PROM ≥ 37sett.</p> <p>- Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l’induzione del travaglio.</p> <p>- Carica virale > 50 copie/mL: esecuzione di taglio cesareo urgente.</p> <p>PROM 34-37 sett.</p> <p>- Carica virale < 50 copie/mL: è raccomandata l’induzione del travaglio.</p> <p>- Carica virale >50 copie/m: esecuzione di taglio cesareo urgente.</p> <p>PROM <34 sett.</p> <p>- Induzione della maturità polmonare tramite la somministrazione di steroidi; valutazione del timing del taglio cesareo.</p> <p>NB: Consigliata profilassi antibiotica, in caso di rottura prematura delle membrane < 37 settimane</p>	[AIII]

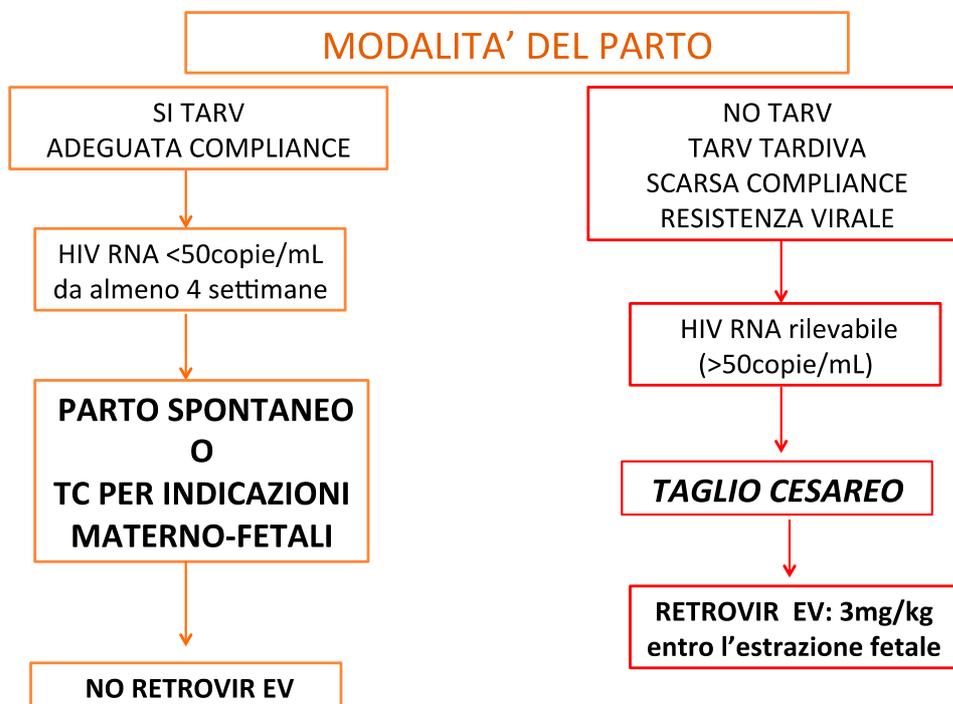
Tabella 7 - Valutazione postpartum

		RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Trattamento	va sempre raccomandata la prosecuzione del trattamento nel post-partum)	[AI]
Allattamento	Evitare l’allattamento materno, in accordo con le linee guida dei Paesi dove l’allattamento artificiale risulta una soluzione possibile e praticabile.	[AI]
Contraccezione	Proporre alla paziente un idoneo metodo contraccettivo.	[AII]
Vaccinazioni	Vaccinazione anti-rosolia e anti varicella, anti epatite B/epatite A nelle donne suscettibili	AIII]

PROTOCOLLO MATERNO – FIGURE



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017

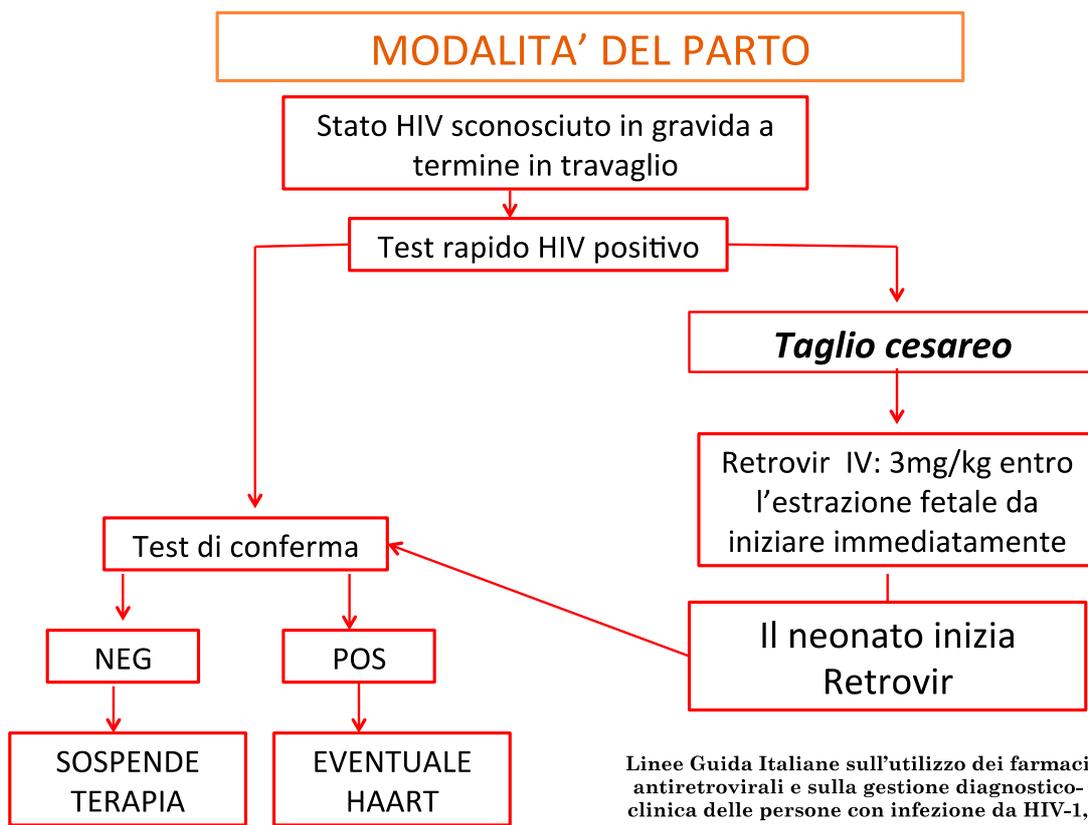


Tabella 8. Timing delle valutazioni nel paziente esposto ad HIV in utero

Data	Tipo di valutazione
Alla nascita*	Valutazione clinica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA
Al primo accesso presso il Centro di Infezioni Perinatali (circa 2 settimane di vita)	Emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, esame urine Sottopopolazioni linfocitarie (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) Ig (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) Ab anti HIV (solo <u>se non</u> effettuato alla nascita) HIV RNA
Ogni settimana in corso di profilassi antiretrovirale (4-6 settimane)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, esame urine
A 2 mesi	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR HIV RNA
A 6 mesi (se HIV RNA negativo alla precedenti determinazioni)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR HIV RNA
A 18 mesi	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA
A 24 mesi (solo se Ab HIV ancora positivi a 18 mesi)	Valutazione clinica ed auxologica, emocromo con formula, indici di funzionalità d'organo, PCR Sottopopolazioni linfocitarie Ig Ab anti HIV HIV RNA

*Prima di iniziare la profilassi antiretrovirale deve essere effettuato prelievo almeno per emocromo e indici di funzionalità d'organo

Tabella 9. Protocollo terapeutico standard con zidovudina per os nel neonato HIV-esposto

Età gestazionale (settimane)	Zidovudina x os	Durata profilassi (dalla nascita)
≥ 35	4 mg/kg/dose ogni 12 ore	4-6 settimane*
≥ 30 - < 35	2 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime due sett. 3 mg/kg/dose ogni 12 ore dalla terza sett. al termine della profilassi	6 settimane
< 30 sett	2 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime quattro sett. 3 mg/kg/dose ogni 12 ore nella quinta e sesta sett.	6 settimane

*Lo schema con zidovudina per 4 settimane anziché 6 può essere utilizzato in caso di madre che ha ricevuto una terapia standard antiretrovirale in gravidanza, con buona aderenza e carica virale soppressa in modo persistente. In tutti gli altri casi è raccomandata una durata della profilassi di 6 settimane.

Tabella 10. Protocollo terapeutico standard con zidovudina ev nel neonato HIV-esposto*

Età gestazionale (settimane)	Zidovudina ev	Durata profilassi (dalla nascita)
≥ 35	3 mg/kg/dose ogni 12 ore	4-6 settimane*
≥ 30 - < 35	1.5 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime due sett. 2.3 mg/kg/dose ogni 12 ore dalla terza sett. al termine della profilassi	6 settimane
< 30 sett	1.5 mg/kg/dose ogni 12 ore nelle prime quattro sett. 2.3 mg/kg/dose Ogni 12 ore nella quinta e sesta sett.	6 settimane

*In caso di neonato in cui non sia possibile la somministrazione del farmaco per os.

**Lo schema con zidovudina per 4 settimane anziché 6 può essere utilizzato in caso di madre che ha ricevuto una terapia standard antiretrovirale in gravidanza, con buona aderenza e carica virale soppressa in modo persistente. In tutti gli altri casi è raccomandata una durata della profilassi di 6 settimane.

Tabella 11. Protocollo terapeutico di combinazione a due farmaci nel neonato HIV-esposto ad alto rischio di contagio*

	Dosaggio	Durata profilassi (dalla nascita)
SCHEMA A DUE FARMACI:** 1. Zidovudina 2. Nevirapina	1. Dose standard (vedi Tabella 9) 2. Peso alla nascita 1.5-2 kg: 8 mg/dose per os <i>(attenzione: nessun calcolo per il peso del neonato è necessario; si tratta di una dose fissa e non di un dosaggio in mg/kg)</i> Peso alla nascita >2 kg: 12 mg/dose per os <i>(attenzione: nessun calcolo per il peso del neonato è necessario; si tratta di una dose fissa e non di un dosaggio in mg/kg)</i>	1. 6 settimane 2. Tre dosi nella prima settimana di vita: entro 48 ore di vita 48 ore dopo la 1° dose 96 ore dopo la seconda dose

*Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017) (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>).

**Lo schema a 2 farmaci con le tre dosi di nevirapina è utilizzato nello studio NICHD-HPTN 040/PACTG 1043.

EG=età gestazionale

Tabella 12. Protocollo terapeutico di combinazione a tre farmaci nel neonato HIV-esposto ad alto rischio di contagio*

	Dosaggio	Durata profilassi (dalla nascita)
SCHEMA A TRE FARMACI:**		
1. Zidovudina	1. Dose standard (vedi Tabella 9)	1. 6 settimane
2. Nevirapina	2. ≥ 37 sett di EG: 6 mg/kg/dose per os per due volte al giorno Da 34 a < 37 sett di EG: 4 mg/kg/dose per os per due volte al giorno dalla nascita per tutta la prima sett di vita , seguita da 6 mg/kg/dose per os per due volte al giorno dalla seconda alla sesta sett di vita	2. 2-6 sett***
3. Lamivudina	3. ≥ 32 sett di EG: 2 mg/kg per os per due volte al giorno dalla nascita a 4 settimane di vita, seguite da 4 mg/kg per os due volte al giorno dalla 4° alla 6° sett.	3. 2-6 sett***

*Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017) (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0>).

**Lo schema a 3 farmaci con il dosaggio di nevirapina qui indicato è in corso di valutazione nello studio IMPAACT P1115.

***La durata ottimale della profilassi con Nevirapina non è nota. Alcuni autori suggeriscono di continuarla per 6 sett, altri di interrompere la somministrazione dopo 2 sett in caso di HIV RNA del neonato negativo (studio IMPAACT in corso).

EG=età gestazionale

Tabella 13. Segni e sintomi suggestivi di infezione da HIV in età pediatrica.

PARAMETRO	NEONATO	BAMBINO
EPIDEMIOLOGICO	<ul style="list-style-type: none"> - Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche anche se rischio materno ignoto 	<ul style="list-style-type: none"> - Figlio di genitore con infezione da HIV - Paziente proveniente da aree endemiche - Paziente con Tuberculosis attiva
CLINICO	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsi neonatali non responsive al trattamento in atto - Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni gravi da patogeni anomali / opportunisti: Pneumocistis, Aspergillus, Serratia, Pseudomonas - Infezione disseminata da CMV (anche non congenito) - Encefalite da herpesvirus - Linfadenopatie diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni batteriche gravi (es. meningite, osteomielite) - Infezioni ad andamento anomalo o ricorrente: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 2 o più infezioni sistemiche/anno ◦ 3 o più infezioni respiratorie o infezioni batteriche gravi documentate / anno ◦ localizzazioni anomale di infezioni gravi (ascesso cerebrale, epatico) ◦ patogeni anomali / opportunisti: <i>Aspergillus</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas</i> ◦ quadro clinico più grave in relazione al patogeno responsabile ◦ interessamento multiorgano - Infezioni da Mycobatteri atipici o Mycobatteriosi disseminate - Diarrea cronica ed gravi infezioni intestinali da <i>Cryptosporidium</i>, <i>Campylobacter</i>, Salmonelle - Infezioni del tratto esofageo da candida (spesso disfagia) - Otitis suppurative ricorrenti e gravi > 2 mesi - Linfadenomegalia generalizzata e/o epato-splenomegalia senza altra causa - Parotidite recidivante o cronica - Precedenti ricoveri ospedalieri e sintomi aspecifici persistenti - Scarso accrescimento e/o malnutrizione senza altra causa nota
LABORATORISTICO	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata <p>Dopo aver escluso le principali cause</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopenia, Linfopenia persistente - Anemia persistente (spesso Coombs positiva) - Ipergammaglobulinemia - Ipertransaminasemia - VES aumentata <p>Dopo aver escluso le principali cause</p>

Tabella 14. Indicazioni alla terapia ARV in età pediatrica

ETÀ	CRITERIO	INDICAZIONE	RACCOMANDAZIONE
< 12 Mesi		Sempre indipendentemente da stadio clinico, percentuale di CD4+ e carica virale.	Fortemente raccomandato
1-5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente da viremia e % di CD4+	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 25% indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA > 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e CD4+ > 25%	Raccomandato
>5 anni	Clinico	CDC classe B** o C indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Immunologico	CD4+ < 350 cellule/μL indipendentemente dallo stadio clinico o dalla viremia	Fortemente raccomandato
	Virologico	HIV-RNA ≥ 100.000 copie/mL in classi CDC N o A e con CD4+ ≥ 350 cellule/μL	Raccomandato

Tabella 15. Farmaci di prima linea per l'inizio della terapia antiretrovirale nel bambino

	<1ANNO	1-3 ANNI	3-6 ANNI	6-12 ANNI	>12 ANNI
Backbone	ABC/AZT +3TC/FTC	ABC/AZT +3TC/FTC	ABC +3TC/FTC	ABC +3TC/FTC	TDF+FTC ABC+3TC
3° farmaco	LPV /r NVP	LPV /r NVP	LPVr EFV RAL	ATVr LPVr EFV RAL	ATVr DRVr LPVr EFV DTG

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection disponibile a: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/8/2017

Tabella 16. Gestione a lungo termine del paziente con infezione da HIV /AIDS

PARAMETRI	ALLA DIAGNOSI	AD INIZIO O CAMBIO ARV	FOLLOW UP	NOTE
Esame obiettivo, peso, altezza, percentili, pressione arteriosa	+	+	2 mesi	
Emocromo con formula, biochimica completa con AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, colinesterasi, calcio, fosfato, glucosio, azotemia, creatinina, esame urine, coagulazione, PCR	+	+	2 mesi	Da ripetere in caso di complicanze, fallimento terapia, introduzione di nuovi farmaci
Valutazione viro-immunologica ed infettivologica				
Conferma positività per anti HIV (Western o immunoblotting)	+			
HIV RNA plasmatico	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
CD4 e CD8 (% e valore assoluto)	+	+	2 - 3 mesi	2 mesi nel primo anno ARV 3 mesi nel paziente stabile
Test di resistenza genotipico con determinazione del sottotipo di HIV	+	+		In caso di fallimento ARV
HLA B5701	+			
Sierologia per Toxoplasma, CMV	+			
TPHA e RPR/VDRL	+			Nel adolescente sessualmente attivo
Anti HAV	+			
Marcatori per HBV (HBV DNA se HBcAb+)	+			
Anti HCV e test di conferma (HCV RNA e genotipo se anti HCV+)	+			
Screening TB (Mantoux/QTF)	+			
Valutazione metabolica				
Valutazione lipodistrofia	+		1 anno	
Misurazione circonferenza addome, plicometria		+	1 anno	
OGTT ed HOMA index				Alla pubertà, durante l'età adolescenziale o in base ai risultati
Calcemia, 25 OH Vitamina D, PTH	+		1 anno	
Bone Ultrasound Assay (BUA)	+		1 anno	
DEXA della colonna lombare e del collo del femore	+			Da ripetere in base al follow up con BUA

Valutazione cardio-vascolare				
ECG ed ecocardio	+		1 anno	
Valutazione delle condizioni sociali e psicologiche: supporto psicologico se necessario	+		1 anno	Controlli più ravvicinati in adolescenti ed in corso di disclosure

Tabella 17: Vaccinazioni raccomandate in bambini con infezione da HIV

Vaccinazione	Indicazione	Note
Poli, Diftto, Tetano, Pertosse, Haemphilus, HBV	Tutti i pazienti	Tempi e dosi secondo calendario nazionale. E' utile una valutazione del titolo anticorpale per valutare la necessità di dosi supplementari
Morbillo, Parotite, Rosolia	Se CD4+ > 15% e > 200	Vaccino a virus vivi attenuati
Varicella	Se CD4+ > 15% e > 200	Vaccino a virus vivo attenuato
Influenza	Tutti i pazienti > 6 mesi	Possibile risposta anticorpale ridotta
Pneumococco	Tutti i bambini	I bambini HIV + hanno maggiore rischio di sviluppare malattie complicate ed invasive da Pneumococco. Utilizzare PVC 13-valente
Meningococco C	I bambini HIV con altri fattori di rischio come asplenia, deficit del complemento, vaggi in aree endemiche vaccinare con due dosi di MCV4 a distanza di 8-12 settimane anche se già vaccinati con MenC	Si consigliano richiami ogni 5 anni in caso di persistenza di fattori di rischio (es. asplenia)
Meningococco B		Autorizzato
Papilloma virus (HPV)	Soggetti 9-12 anni	Da considerare anche nei maschi

Tabella 18. Costo dei farmaci antiretrovirali in formulazioni pediatriche

Nome Commerciale	Nome farmacologico	Costo €/anno per paziente
ATRIPLA cpr 600/200/245 mg	Efavirenz / Emtricitabina / Tenofovir	6597
EPIVIR sciroppo 10 mg/ml	Lamivudina	1112
EMTRIVA sciroppo 10 mg/ml	Emtricitabina	545,5
EMTRIVA cpr 200 mg	Emtricitabina	1786
EVIPLERA cpr 25/200/245 mg	Rilpivirina / Emtricitabina / Tenofovir	6622,92
INTELENCE cpr 100 mg	Etravirina	4379,99
ISENTRESS cpr 400 mg	Raltegravir	4854,50
KALETRA sciroppo 80/20 mg/ml	Lopinavir/r	2860,9
KIVEXA cpr 600/300 mg	Abacavir / Lamivudina	4256
LAMIVUDINA cpr 300 mg	Lamivudina	122,88
NORVIR sciroppo 80 mg/ml	Ritonavir	1797
NORVIR cpr 100 mg	Ritonavir	277,40
PREZISTA susp orale 100 mg/ml	Darunavir	6955,2
PREZISTA cpr 600 mg	Darunavir	5839,99
RETROVIR sciroppo 100mg/10ml	Zidovudina	436
REYATAZ cpr 200 mg	Atazanavir	3682,85
SUSTIVA cpr 600 mg	Efavirenz	1221,78
TIVICAY cpr 50 mg	Dolutegravir	5477,19
TRIUMEQ cpr 50/300/300 mg	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina	7425,32
TRUVADA cpr 200/245 mg	Emtricitabina / Tenofovir	4854,13
VIRAMUNE sciroppo 10 mg/ml	Nevirapina	530
VIREAD cpr 245 mg	Tenofovir	3.063,57
ZIAGEN sciroppo 20 mg/ml	Abacavir	2155,7
ZIAGEN cpr 300 mg	Abacavir	2.483,95

Tabella 19. Costi delle associazioni di farmaci ARV più comunemente usati in età pediatrica

Associazione di farmaci antiretrovirali	Costo €/anno/paziente
Lattanti e bambini < 6 anni	
Lopinavir/r + Lamivudina + Zidovudina	4408,9
Lopinavir/r + Lamivudina + Abacavir	6127,9
Bambini > 6 anni ed adolescenti	
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Lamivudina	12.019
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabina + Tenofovir	10.970
Dolutegravir + Emtricitabina + Tenofovir	10.331



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA GESTIONE MATERNO-INFANTILE DELL'INFEZIONE DA HIV

INDICE

INTRODUZIONE

pag. 4

PDTA DELLA GRAVIDA CON INFEZIONE DA HIV

pag. 5

**A. INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE DONNE INFETTE DA HIV
(Early Detection)**

B. DONNA CON INFEZIONE DA HIV

**C. RETE REGIONALE DI ASSISTENZA ALLE GRAVIDE HIV POSITIVE
O AFFETTE DA ALTRE IST**

a) IL MODELLO SPOKE – HUB

D. PERCORSO ASSISTENZIALE DELLA GESTANTE CON INFEZIONE DA HIV

a) PROTOCOLLO PER L'ASSISTENZA IN GRAVIDANZA DI DONNE
CON INFEZIONE HIV

b) PROTOCOLLO DI COUNSELING PER LE MODALITA' DEL PARTO
E MODALITA' OPERATIVE

c) PROTOCOLLO FASE POST PARTUM E PUERPERIO

PDTA DEL NEONATO NATO DA MADRE CON INFEZIONE DA HIV

pag. 15

a) CENTRO DI CURA E FOLLOW UP DEL NEONATO ESPOSTO
AD HIV IN UTERO

b) MANAGEMENT DEL PAZIENTE ESPOSTO IN UTERO AD HIV

c) TIPO DI PROFILASSI ANTIRETROVIRALE

d) MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

e) ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO INFEZIONI PERINATALI
A.O.U. FEDERICO II PER IL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

- a) DIAGNOSI CLINICO E VIRO-IMMUNOLOGICA
DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV
- b) VALUTAZIONE DELLE RESISTENZE A FARMACI ANTI-RETROVIRALI
- c) QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?
- d) CON QUALI FARMACI INIZIARE LA TERAPIA?
- e) FALLIMENTO DELLA TERAPIA ARV
- f) MANAGEMENT DEL PAZIENTE HIV POSITIVO
- g) COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI IN ETA' PEDIATRICA
- h) ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE
- i) TRANSIZIONE DEL PAZIENTE ALLA MEDICINA DELL'ADULTO
- l) VACCINAZIONI IN BAMBINO CON HIV
- m) PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DI FARMACI
- n) COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

ASSISTENZA DOMICILIARE SPECIALISTICA pag. 27

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA pag. 27

MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA pag. 28

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA pag. 29

ALLEGATI:

- Allegato 1 – Scheda Centri HUB**
- Allegato 2 – Flowcharts**
- Allegato 3 - Tabelle**

Il Protocollo Diagnostico, Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di governo dei processi produttivi ospedalieri dal punto di vista clinico, assistenziale ed organizzativo pensato per migliorare la gestione del paziente con specifiche malattie.

L'infezione da HIV ancora oggi riveste un ruolo rilevante in termini epidemiologici, economici e di impatto sulla qualità della vita dei pazienti trattati. L'elaborazione di uno specifico PDTA materno-infantile scaturisce dalla peculiare gestione delle donne infette durante la gravidanza ed al momento del parto, del neonato nato da madre infetta e del bambino con infezione da HIV.

Il *"Piano Nazionale di intervento contro l'HIV e AIDS (PNAIDS)"* approvato con Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 26.10.2017 e recepito dalla Regione Campania con DCA n° 59 del 05.07.2018, incentiva la promozione di protocolli gestionali specifici che contemplino un approccio multidisciplinare integrato infettivologo-ostetrico-pediatra sia nell'ambito dell'assistenza alla gravidanza nelle donne con HIV/AIDS che dell'assistenza dei minori con HIV/AIDS e che garantiscano un corretto e completo supporto e controllo della donna gravida e del nascituro relativamente alle problematiche cliniche e psicologiche, anche favorenti un successivo inserimento nel continuum of care.

Il presente documento, che fa seguito alla pubblicazione del PDTA per la gestione del paziente adulto con infezione da HIV (Regione Campania Decreto N. 69 DEL 15.07.2016 pubblicato sul BURC n° 54 del 8.8.16), affronta specificamente alcune peculiarità del contesto materno-infantile dando indicazioni su come diagnosticare l'infezione in base alle differenti fasce d'età del paziente, come iniziare il trattamento specifico anti-retrovirale (ARV), come trattare le eventuali complicanze dell'infezione da HIV e come prevenirne la trasmissione dell'infezione da madre a figlio. Tutte queste caratteristiche richiedono che il medico ginecologo e/o pediatra abbia specifiche competenze e conoscenze approfondite sul virus, sull'ospite, sulla farmacologia e sulle interazioni farmacologiche anche rispetto alla possibile comorbidità dei pazienti ed ai fattori legati all'età del soggetto.

Il PDTA materno-infantile dell'infezione da HIV/AIDS si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- individuare precocemente le donne infette per ottimizzarne la gestione per ridurre la progressione della malattia e il rischio di trasmissione ad altri soggetti adulti ed al prodotto del concepimento;
- standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente, per migliorare l'efficacia dei trattamenti disponibili;
- migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari;
- razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate;
- garantire la sostenibilità economica della patologia;
- ottimizzare la gestione a lungo termine di bambini ed adolescenti con infezione e terapia ARV di lungo termine.

Esso è rivolto prioritariamente a tutti gli Specialisti in Ginecologia, Pediatria e Infettivologia della Regione Campania, agli operatori sanitari delle strutture pubbliche, del privato accreditato e degli ospedali classificati.

A. INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE DONNE INFETTE DA HIV (Early Detection)

La Giunta della Regione Campania, con delibera n° 147 del 12/04/2016 ha emanato le *“linee di indirizzo per l’offerta attiva e le modalità di esecuzione del test per HIV”* per l’identificazione precoce (early detection) delle persone con infezione da HIV attraverso una politica di offerta attiva del test sierologico, gratuito ed in anonimato, al fine di ridurre le conseguenze e le complicanze da infezione da HIV negli individui affetti.

Ai sensi della succitata DGR 147/2016 al paragrafo B.4 e dell’allegato 10A del DPCM del 12 gennaio 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502”*(Gazzetta Ufficiale n° 65 del 18.3.2017 – suppl. ord. n° 15) il test per HIV va inserito tra gli accertamenti diagnostici eseguiti in epoca pre-concezionale, nell’ambito degli accertamenti diagnostici eseguiti nei primi tre mesi di gravidanza e ripetuto nel terzo trimestre. Il test va sistematicamente offerto ai partner delle donne in gravidanza o che intendano iniziarne una.

La conoscenza dello stato sierologico relativo ad HIV nelle donne in fase preconcezionale o quanto più precocemente in gravidanza consente il ricorso in tempi utili a schemi di profilassi materno-fetale che riducono drasticamente la trasmissione del virus al nascituro.

La paziente va immediatamente inviata ad un Centro di Diagnosi e Cura dell’infezione da HIV presso una delle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. previo appuntamento telefonico con la struttura individuata al fine dell’adozione degli specifici protocolli diagnostici e terapeutici.

Allo stato i Centri di Diagnosi e Cura dell’infezione da HIV afferiscono alle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. di seguito riportate:

A.O. “Moscati” di Avellino

A.O. “Gaetano Rummo” di Benevento

A.O. “San Sebastiano e Sant’Anna” di Caserta

Azienda Ospedali dei Colli di Napoli (Presidio Ospedaliero “Cotugno”)

A.O.U. della Campania “Luigi Vanvitelli”

A.O.U. “Federico II” di Napoli

A.O.U. “S. Giovanni di Dio e Ruggi D’Aragona” di Salerno

La donna sieropositiva gravida o con patologie ginecologiche HIV correlate va indirizzata al Centro di Riferimento Regionale (CER) per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia l’Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II” di Napoli, istituito con DGR n° 1273 del 5/4/2002.

B. DONNA CON INFEZIONE DA HIV

Il percorso assistenziale per le pazienti affette da infezione HIV, ma anche da eventuali altre Infezioni Sessualmente Trasmissibili (IST) che hanno un impatto sull’apparato genitale femminile in relazione a specifiche patologie ed alle problematiche della gravidanza, della prevenzione della trasmissione verticale e della riproduzione, deve prevedere percorsi assistenziali volti sia alla prevenzione oncologica, alla cura delle patologie ginecologiche correlate all’infezione HIV ed alle altre IST, sia , per le donne in età fertile, ad assicurare prestazioni assistenziali di diagnosi e cura della donna HIV+ in fase preconcezionale, durante la gravidanza, il parto ed il postpartum.

Alla donna HIV positiva devono essere fornite le seguenti prestazioni cliniche di diagnosi e cura:

- visita ginecologica
- consulenza contraccettiva e sessuale
- consulenza per la fertilità
- colpocitologia cervico-vaginale (PAP TEST)
- prelievi per microbiologia cervico-vaginale
- colposcopia ed eventuali biopsie mirate
- ecografie pelviche-ginecologiche transvaginali e transaddominali
- interventi di chirurgia cervico vulvo-vaginali in day-surgery
- terapia chirurgica ginecologica demolitiva

2) ASSISTENZA ALLA DONNA HIV+ IN FASE PRECONCEZIONALE

Le donne non gravide HIV-positivo, in età fertile, ricevono tutte le prestazioni sanitarie di prevenzione e counselling preconcezionale, presso gli ambulatori ostetrico-ginecologici ed i consultori e le prestazioni di diagnosi e cura infettivologiche dai centri infettivologici della rete territoriale per una valutazione infettivologica preconcezionale. **(Allegato 3 - Tab. 1a e 1b).**

In particolare è necessario che ricevano chiare informazioni e specifiche prescrizioni diagnostico-terapeutiche in merito a:

- a. Trasmissione di HIV con particolare riferimento all'accertamento e/o alla prevenzione della trasmissione all'eventuale partner non infetto ed alla trasmissione verticale; possibilità e rischi legati a una sovra-infezione con differente ceppo di HIV da partner infetto;
- b. Infezioni sessualmente trasmissibili;
- c. Eventuali coinfezioni, in particolare con virus epatitici.
- d. È necessario effettuare la ricerca degli anticorpi anti HIV anche nei figli nati in precedenza mai testati per l'HIV.

3) VALUTAZIONE PRE-CONCEZIONALE IN DONNA HIV NEGATIVA CON PARTNER HIV POSITIVO

- a. E' necessaria una valutazione del partner HIV positivo al fine di ottenere il raggiungimento della soppressione virale tramite inizio o modifiche della terapia antiretrovirale. In caso di HIV-RNA rilevabile/ >50 cp/ml (in seguito le due espressioni verranno utilizzate indifferentemente).
- b. È raccomandata l'adozione delle misure di prevenzione della trasmissione di HIV.
- c. È sempre raccomandato lo screening, il trattamento e la prevenzione della trasmissione di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST).
- d. In caso di gravidanza si raccomanda la ripetizione del test HIV una volta a trimestre (e comunque prima della 36 settimana) [AIII].

4) ASSISTENZA DURANTE LA GRAVIDANZA, IL PARTO ED IL POSTPARTUM.

L'assistenza alla gravidanza delle donne HIV positive deve tenere conto delle necessità

dell'intero percorso nascita dalla fase pre al parto secondo i diversi scenari assistenziali in relazione al momento della diagnosi di infezione da HIV rispetto all'insorgenza della gravidanza.

L'obiettivo fondamentale è la tutela della salute della madre e del bambino.

Un punto nascita che assiste un numero eccessivamente piccolo di gravidanze HIV positive (meno di 3-4/anno) non potrà mai garantire né l'expertise, la formazione e l'aggiornamento del personale sanitario, né la disponibilità dei necessari presidi terapeutici.

È, pertanto, assolutamente necessario che una gestante HIV positiva venga assistita in un punto nascita che possieda il know-how per tutte le necessarie cure perinatali, in particolare sia in grado di:

- a) assistere adeguatamente il travaglio ed il parto in relazione alle sue condizioni immunitarie ed offrire durante il travaglio ed il parto una specifica terapia antiretrovirale in collegamento funzionale con i reparti infettivologici;
- b) garantire un'adeguata assistenza al neonato in un nido provvisto dei presidi diagnostici e dei necessari farmaci antiretrovirali per la diagnosi neonatale, la profilassi della trasmissione verticale ed il trattamento dell'infezione HIV neonatale.

Per realizzare questi obiettivi è necessario costruire un percorso assistenziale in rete secondo il *modello Spoke – HUB* tra ambulatori e consultori pubblici e privati i punti nascita pubblici, del privato accreditato e degli ospedali classificati ed il Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia (CER), definendo compiti e funzioni.

Tale modello di assistenza si rende necessario al fine di garantire la gestione della specifica situazione clinica delle gestanti HIV positive e soprattutto per la prevenzione della trasmissione verticale (materno-fetale) dell'infezione HIV durante la gravidanza ed il parto nel rispetto delle specifiche esigenze etnico-sociali e delle modalità più naturali possibili degli eventi del parto.

C. RETE REGIONALE DI ASSISTENZA ALLE GRAVIDE HIV POSITIVE O AFFETTE DA ALTRE IST

Il percorso nascita delle donne gravide HIV-positivo deve essere organizzato in maniera da offrire tutte le prestazioni di diagnosi e cura in tutte le fasi del processo riproduttivo dalla fase preconcezionale alla gravidanza ed al parto, secondo i seguenti scenari suggeriti dalle linee guida e dalla letteratura scientifica più aggiornate in relazione al momento della diagnosi di infezione da HIV e dell'inizio della gravidanza:

- a) gestante HIV positiva nota, già in cura presso uno specifico reparto infettivologico del territorio;
- b) gestante naive che scopre di essere HIV positiva dopo i test di screening e di conferma diagnostica eseguiti in gravidanza;
- c) gestante a sierologia sconosciuta per infezione HIV, che giunge in travaglio di parto in un punto nascita con sospetta sierologia positiva HIV, per comportamenti o altri fattori di rischio.

A tutte queste situazioni la rete dei consultori e degli ambulatori territoriali pubblici o privati, o di associazioni di volontariato (es. Emergency), in collegamento funzionale con la rete dei punti nascita, secondo il modello del percorso nascita (Hub e Spoke), deve poter essere in grado di fornire adeguata assistenza e risposte cliniche.

In particolare ciascuna struttura secondo il proprio livello di cura e dei suoi collegamenti funzionali deve offrire:

- to e l'implementazione dell'offerta degli s
- a tutte le donne desiderose di prole o gravide;
 - 2) la consulenza infettivologica per definire lo stato della infezione HIV, la carica virale e l'erogazione di terapie antiretrovirali, in relazione all'età gestazionale, alle donne risultate positive ai test di conferma;
 - 3) lo screening delle altre MST e di altre eventuali malattie infettive contagiose attualmente emergenti, in relazione all'etnia delle donne (TBC);
 - 4) Il supporto specifico per la coesistenza di altre condizioni di disagio socioeconomico, come immigrazione illegale, tossicodipendenze, che spesso si associano all'infezione HIV;
 - 5) la mediazione culturale nella propria lingua di origine per le migranti;
 - 6) tutte le prestazioni di diagnosi e cura in gravidanza previste dai vigenti LEA al fine di identificare precocemente eventuali condizioni aggiuntive di rischio ostetrico;
 - 7) informazioni adeguate alla gestante HIV positiva sulle problematiche del parto (vaginale o taglio cesareo) in relazione alla sua specifica condizione immunologica, alla compliance ai farmaci antiretrovirali ed alle misure per prevenire la trasmissione intrauterina ed intrapartum del virus HIV al feto. A tal fine è necessario applicare quanto è emerso con forte evidenza scientifica in letteratura circa la possibilità di offrire il parto per le vie naturali alle donne che presentano i requisiti specifici;
 - 8) informazioni sull'assistenza neonatologica specifica volta a prevenire la trasmissione verticale del virus in periodo neonatale. In tale ottica i medici che seguono la gestante HIV positiva devono indirizzare la gestante verso punti nascita che siano in grado di offrire la migliore assistenza possibile e siano dotati dei farmaci necessari per la prevenzione e di personale sanitario esperto.

a) IL MODELLO SPOKE – HUB

a.1) CENTRI SPOKE

- AMBULATORI E CONSULTORI PUBBLICI E PRIVATI ed organizzazioni di volontariato (Emergency, ecc.).

Compiti delle strutture territoriali ambulatoriali sono quelli di offrire assistenza di base alle donne sieropositive o a rischio di sieropositività, attraverso l'implementazione dello screening e l'offerta attiva di collegamenti funzionali con la rete infettivologica e con la rete dei punti nascita. In particolare:

- 1) offrire a tutte le donne il counseling preconcezionale ed i test di screening previsti da vigenti LEA per la fase preconcezionale, in particolare implementando l'offerta del test HIV;
- 2) offrire ed implementare il test di screening nel corso della gravidanza di tutte le donne a sierologia non nota, individuando le positive ed indirizzandole ad un Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV presso una delle U.O. di Malattie Infettive delle AA.OO. e AA.OO.UU. per l'inquadramento clinico-immunologico;
- 3) indirizzare le donne HIV positive prima della gravidanza ad un Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV anche in previsione di una eventuale gravidanza;
- 4) offrire le prestazioni di diagnosi e cura alle donne a sierologia nota nel corso della gravidanza assicurando un collegamento funzionale con il Centro di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV che ha in carico la paziente, per garantire adeguata valutazione clinico-immunologica con i test della viremia e delle popolazioni linfocitarie, e opportuni protocolli di terapia ART nel corso della gravidanza;

- le donne sospette di infezioni emergenti (TBC) ed indirizzare le positive al centro di riferimento infettivologico più vicino per il counseling diagnostico e terapeutico;
- 6) indirizzare in corso di gravidanza le donne sieropositive al CER;
 - 7) prendersi carico delle puerpere sieropositive dopo la dimissione.

• PUNTI NASCITA PUBBLICI E PRIVATI

Compiti di tutti i punti nascita sono:

- 1) implementazione del test di screening per l'HIV con l'offerta attiva del test rapido a tutte le gestanti in travaglio che si presentano al Pronto Soccorso Ostetrico senza aver eseguito lo screening in gravidanza nel I e III trimestre;
- 2) trasferimento in utero al CER per l'assistenza al parto ed al neonato di tutte le donne sieropositive;
- 3) assistenza alle donne gravide sieropositive in travaglio di parto avanzato o in condizioni di urgenza indifferibile, quindi solo qualora non fosse possibile il trasferimento al CER, provvedendo alla erogazione di terapia antiretrovirale ed attuando i protocolli di assistenza al parto per le vie naturali o mediante taglio cesareo secondo le modalità volte a ridurre la trasmissione verticale dell'HIV;
- 4) trasferimento prioritario del neonato dopo la nascita al centro neonatologico di riferimento HIV per le opportune prestazioni di diagnosi e cura, previo contatto con il Centro per le Infezioni Perinatali dell'AOU Policlinico Federico II.

Le aziende sanitarie regionali che non dispongono di propri servizi o reparti di Ginecologia ed Ostetricia possono servirsi di prestazioni specialistiche per le donne HIV positive fornite da altre aziende regionali secondo le procedure amministrative previste dalle vigenti normative di legge. Tuttavia per la gestione della donna HIV-positiva in stato di gravidanza il punto di riferimento per le altre aziende sanitarie resta il Centro HUB della regione Campania.

a.2) CENTRO HUB

Attualmente in Regione Campania esiste un solo Centro HUB per caratteristiche di competenze specifiche, multidisciplinarietà, collegamenti funzionali con i centri SPOKE del territorio e volumi di attività significativi, ed è quello del CER per le Malattie Infettive e l'HIV in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II (**Allegato 1 - Scheda Centro HUB**).

Il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia, in collaborazione con i Centri di Diagnosi e Cura dell'infezione da HIV del territorio regionale, garantisce, quale Punto nascita di II livello specializzato, in interazione funzionale con il reparto di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'AOU Federico II, la gestione di tutte le problematiche ostetriche correlate alle infezioni in gravidanza che possano avere ripercussioni perinatali.

In particolare:

- 1) infezione HIV - assistenza in gravidanza ed assistenza medico chirurgica per il parto e le complicanze della gravidanza, come parto prematuro, preeclampsia e IUGR, Interruzione volontaria di gravidanza (IVG);
- 2) altre Malattie Sessualmente Trasmissibili (MST) quali Sifilide, HPV, Chlamydia, HSV;
- 3) infezioni emergenti con possibile impatto sulla gravidanza (Parvovirus, Listeria, epatiti HCV/HBV, Malaria, Tubercolosi);
- 4) malattie infettive contagiose ad impatto materno e perinatale, come varicella e sindromi influenzali. In particolare nei periodi epidemici vengono sempre più richieste di erogazione

obuline specifiche antivaricella in donne gravide, o, richiesta di ricoveri per donne gravide con forme morbose respiratorie critiche ed assistenza al parto. Analoghe richieste di assistenza si verificano durante la fase epidemica stagionale influenzale.

Le prestazioni assistenziali ostetriche e ginecologiche sono erogate dal CER con le modalità e l'organizzazione riportata nell'allegato 1 - Scheda Centri HUB

Compito del CER è assicurare alle gestanti a rischio infettivologico per HIV (sieropositive e donne partner di sieropositivi) tutti i livelli di cure opportune in gravidanza (visita ostetrica, ecografia e counseling per eventuale diagnosi invasiva prenatale, monitoraggio cardiocografico, ecc). Al momento del parto va garantita l'attuazione di protocolli per la prevenzione della trasmissione del virus al bambino secondo le attuali linee-guida: terapia antiretrovirale endovenosa e scelta della modalità di parto più opportuna, taglio cesareo elettivo o, in casi accuratamente selezionati, parto vaginale. Questo ha consentito di ridurre il tasso di trasmissione verticale a < 1%.

I neonati vanno, poi, trasferiti presso l'U.O. di Neonatologia, dove, sono sottoposti ad uno specifico protocollo diagnostico-terapeutico per la prevenzione della trasmissione perinatale dell'infezione HIV.

Poiché, dai dati epidemiologici emerge che un rilevante numero di donne HIV positive appartiene a gruppi ad alto rischio sociale (immigrate, clandestine, tossicodipendenti, single, ecc) è necessario offrire loro oltre che le opportune terapie ostetrico-ginecologiche anche un concreto supporto anche attraverso eventuali mediatori culturali e servizi sociali. In tale ottica l'assistenza domiciliare alle pazienti ostetrico-ginecologiche HIV+ deve assicurare la continuità delle cure in gravidanza, dopo il parto e nel puerperio e dopo interventi ginecologici a pazienti HIV+ di basso livello socioeconomico.

Allo stato si è già sviluppata una rete interattiva tra case-famiglia e strutture territoriali volta a garantire l'afferenza all'ambulatorio del CER di Malattie Infettive ed AIDS in gravidanza per un'adeguata assistenza durante la gravidanza ed il parto.

L'organizzazione e l'esecuzione dell'assistenza domiciliare in Regione Campania a favore dei soggetti affetti da HIV/ AIDS è regolata con DCA n° 15 del 20/03/2014, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014.

Il servizio di assistenza domiciliare si pone l'obiettivo di supportare sia durante il ricovero che in relazione alla dimissione (dimissione protetta) le donne socialmente a rischio (extracomunitarie, tossicodipendenti) attraverso visite domiciliari volte a garantire la piena ripresa dopo il parto e il puerperio e fornire supporto tenendo conto anche degli aspetti relazionali. È, infatti, possibile così individuare più facilmente gli indicatori di depressione post-partum e/o programmare un'adeguata contraccezione.

Analogamente il servizio si pone l'obiettivo di supportare le donne HIV+ sottoposte ad interventi chirurgici ginecologici che necessitino di ulteriori cure postchirurgiche (medicazioni ferite, ecc). Queste prestazioni sono erogate con il supporto dei mezzi di trasporto dell'AOU Federico II.

Così come previsto dal succitato PNAIDS, per la gestione delle donne con HIV/AIDS e/o altre IST, il CER ostetrico-ginecologico deve garantire personale medico-sanitario specificamente formato quali:

- Medici ginecologi con formazione specifica nella gestione delle problematiche ostetrico-ginecologiche delle donne e/o adolescenti con HIV/AIDS
- Infermieri con specifica formazione nell'organizzazione di un ambulatorio cui afferiscono e si trattano donne con infezione da HIV

durante la gravidanza e nel percorso sala parto/sala operatoria

- Psicologi con esperienza nella gestione di donne e/o adolescenti con HIV, nella comunicazione di diagnosi, nel supporto alla donna e alla sua famiglia con particolare attenzione alla tutela della privacy, al periodo postpartum e/o post intervento ginecologico soprattutto oncologico e nell'eventualità di un vissuto di violenza sessuale o familiare;
- Mediatrice culturale con specifica formazione nell' ambulatorio dedicato all'accoglienza di migranti con HIV/AIDS.

Va, inoltre, garantita la privacy ed un'adeguata accoglienza anche per le pazienti non autosufficienti che vengono accompagnate spesso dai Centri Infettivologici in barella o con la sedia a rotelle.

D. PERCORSO ASSISTENZIALE DELLA GESTANTE CON INFEZIONE DA HIV

Ai fini di una corretta assistenza in gravidanza ed al parto presso il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II di Napoli è garantita l'adozione degli specifici protocolli del percorso assistenziale ostetrico e le modalità del parto come di seguito riportati:

a) PROTOCOLLO PER L'ASSISTENZA IN GRAVIDANZA DI DONNE CON INFEZIONE HIV (Allegato 3 - Tab. 2-4)

- Screening sierologico per Toxoplasma e Lue, dovranno essere fornite informazioni comportamentali in modo da ridurre il rischio di contrarre queste infezioni nel corso della gravidanza. In caso di sierologia negativa per HBV e HAV, dovrà essere consigliata vaccinazione specifica da eseguire dal secondo trimestre di gravidanza.
- In caso di HCV positività, non ci sono informazioni disponibili sull'uso in gravidanza dei DAA anti-HCV. La ribavirina è controindicata in gravidanza; interferone alfa e peg-interferone alfa non sono raccomandati in gravidanza.
- Nel I trimestre o quando possibile, discutere di diagnosi prenatale e programmare test di screening non invasivi o test diagnostici invasivi per alterazioni cromosomiche. È raccomandato eseguire controllo ecografico precoce per datazione gravidanza e programmare controlli ecografici come previsti nelle gravidanze a rischio.
- In caso di indicazione ostetrica all'amniocentesi o di volontà della donna ad effettuarla, è raccomandabile la sua esecuzione in condizioni di soppressione virale.

Le donne HIV positive devono eseguire terapia antiretrovirale.

L'obiettivo della cART è, laddove applicabile, mantenere la viremia di HIV non rilevabile, o raggiungerlo il più rapidamente possibile nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza.

La terapia antiretrovirale sarà concordata insieme all'infettivologo curante della paziente sulla scorta della storia infettivologica e terapeutica e dispensata in regime di compensazione dal centro infettivologico che ha in carico la donna; ad esso spetterà la scelta dei farmaci in accordo alle vigenti raccomandazioni nazionali ed internazionali; "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1" [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal->

**b) PROTOCOLLO DI COUNSELING PER LE MODALITA' DEL PARTO E MODALITA' OPERATIVE
(Allegato 3 - Tab. 5-7)**

La storia naturale della prevenzione della trasmissione verticale del virus HIV sulla base delle evidenze scientifiche disponibili aveva portato a ritenere che il taglio cesareo elettivo rappresentasse la migliore modalità di parto per questo obiettivo. Oggi, tuttavia, sia in relazione alla maggiore efficacia delle terapie ART nel ridurre significativamente la carica virale sia in relazione alla necessità di rispettare il vissuto delle donne, specie quelle migranti, per le quali il parto per le vie naturali è preferibile, si sta procedendo anche nel nostro paese all'attuazione di un protocollo per definire quali devono essere le caratteristiche cliniche delle donne HIV positive cui offrire il parto vaginale in condizioni di sicurezza per la trasmissione dell'infezione al nascituro (Allegato 3 - Tab. 5). A tal fine è stato prodotto uno specifico protocollo del Gruppo SIGO ed è in corso uno studio prospettico osservazionale che è attualmente in fase avanzata ed i cui risultati preliminari sono molto promettenti. È evidente che esistono specifiche situazioni di rischio come la prematura rottura delle membrane amniocoriali per le quali ci si deve attenere alla Tab. n. 6 dell'allegato 3.

Inoltre alla donna durante il ricovero e alla dimissione dovranno essere garantite: l'assunzione della HAART in corso, l'inibizione dell'allattamento al seno, un counselling contraccettivo idoneo e la vaccinazione anti-Rosolia, anti-HBV, anti-Varicella in caso di documentata suscettibilità. (Allegato 3 - Tab. 7)

c) PROTOCOLLO FASE POST PARTUM E PUERPERIO

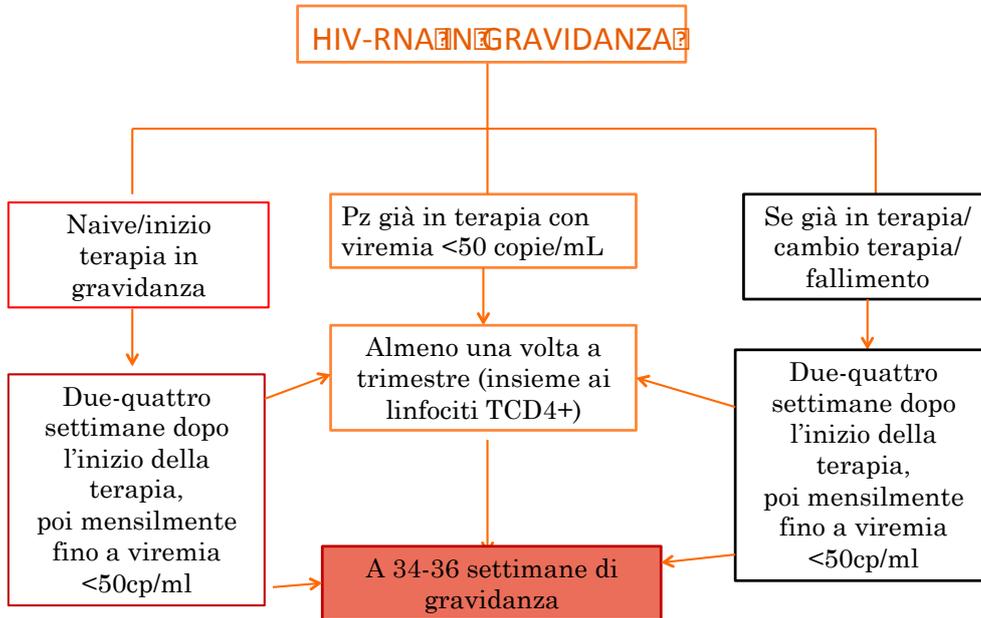
L'assistenza postpartum ed in puerperio alle donne HIV positive deve prevedere:

- 1) supporto psicologico a puerperio in particolare rivolta alle condizioni ad alto rischio sociale: donne singole, mariti o compagni sieropositivi o con particolari e specifici problemi psicosociali;
- 2) necessità di mediazione culturale;
- 3) inibizione precoce della lattazione;
- 4) profilassi antibiotica per le complicanze settiche nelle donne sottoposte a parto mediante taglio cesareo;
- 5) dimissione protetta con l'ausilio di personale dedicato all'assistenza domiciliare per il sostegno precoce al puerperio ed alle problematiche cliniche postchirurgiche.

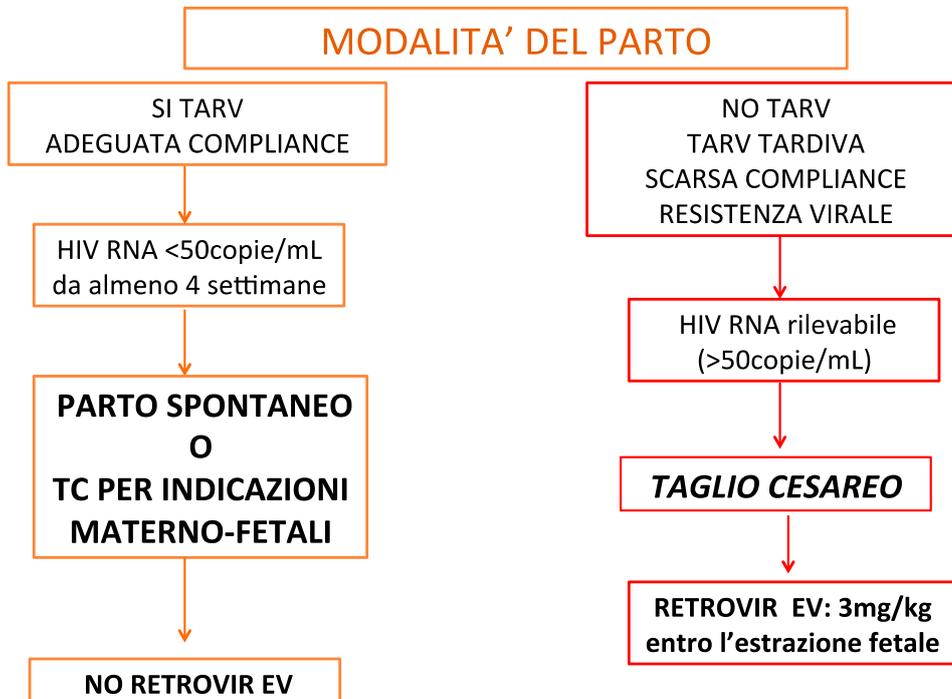
Gli scenari sopra menzionati sono in accordo con le vigenti "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 e le [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>)

Di seguito sono schematizzate il percorso assistenziale ostetrico e le modalità del parto utilizzati presso il CER per le Malattie Infettive e l'AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II di Napoli.

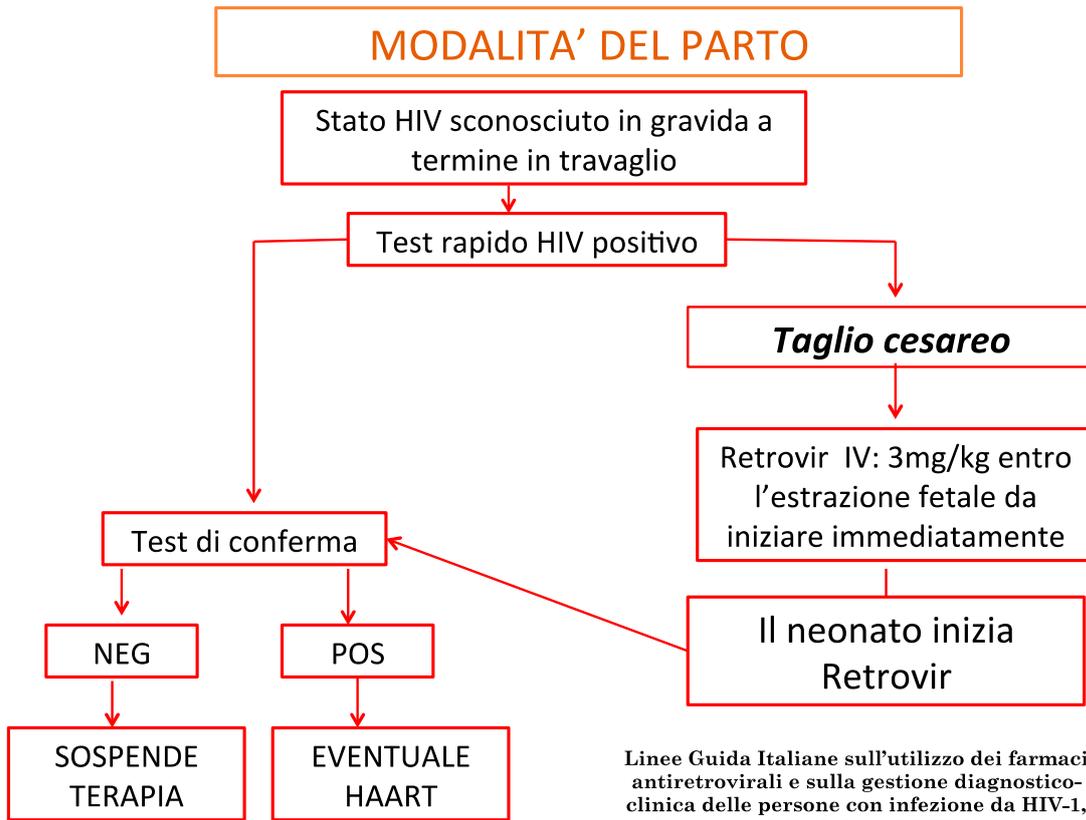
PROTOCOLLO MATERNO – FIGURE



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017



Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, Ministero della Salute, EDIZIONE 2017



Il PDTA dei neonati esposti ad infezione da HIV in utero si propone di perseguire i seguenti obiettivi:

- Individuare tempestivamente i neonati figli di madre HIV-positiva, per mettere in atto le procedure necessarie per ridurre il rischio di contagio
- Definire il tipo di profilassi farmacologica del neonato (scelta del farmaco/i e durata della terapia) sulla base delle caratteristiche di malattia materne
- Standardizzare ed ottimizzare la gestione del paziente esposto, per migliorare il sistema di monitoraggio del rischio di trasmissione e degli effetti collaterali della profilassi con farmaco/i antiretrovirale/i
- Avviare il follow up del paziente alla dimissione dal punto nascita
- Migliorare l'accessibilità dei pazienti ai servizi sanitari
- Razionalizzare l'utilizzo delle risorse impiegate
- Garantire la sostenibilità economica del follow up dei neonati esposti ad HIV in utero

Risulta, pertanto di fondamentale importanza che il neonato da madre HIV+ venga immediatamente preso in carico e assistito da un Centro, di provata esperienza, che garantisca che il neonato venga assistito in un nido provvisto dei presidi diagnostici per identificare l'eventuale trasmissione del virus e dei necessari farmaci antiretrovirali per la profilassi della trasmissione verticale dell'infezione HIV.

a) CENTRO DI CURA E FOLLOW UP DEL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

E' individuato quale Centro di cura e follow up del neonato esposto ad HIV in utero il Centro per le Infezioni Perinatali, U.O. Neonatologia, AOU Federico II, Napoli (per riferimenti vedere **Allegato 1**). I neonati esposti ad HIV in utero seguiti presso il Centro per le Infezioni Perinatali sono stati 17 nel 2015 (di cui due nati a Salerno), 14 nel 2016 (di cui uno nato a Salerno), 18 al 30.09.17 (di cui uno nato a Milano e uno nato a Salerno).

La presa in carico di un neonato esposto ad HIV in utero prevede il follow-up del paziente fino ai 18 mesi di vita per escludere la trasmissione dell'infezione, con controlli periodici frequenti soprattutto in corso di profilassi antiretrovirale per il monitoraggio dell'aderenza alla terapia e degli effetti collaterali della stessa.

L'attività del centro è garantita dalle seguenti professionalità:

- Medici pediatri/neonatologi con formazione in malattie infettive
- Infermieri con formazione nella gestione del neonato/lattante con sospetta infezione perinatale e con funzioni di coordinatore del centro e delle attività amministrative/burocratiche relative a pazienti con sospetta infezione da HIV

b) MANAGEMENT DEL PAZIENTE ESPOSTO IN UTERO AD HIV

L'obiettivo deve essere escludere l'infezione da HIV con test appropriati. Nel caso di lattante non infetti, gli Ab anti HIV si riducono fino a scomparire dal 6° al 18° mese di vita. Nel caso di bambino infetto: dopo il 18° mese di vita si assiste a positività degli Ab anti HIV (gli Ab prodotti dal paziente infetto vanno a sostituire quelli materni trasmessi per via transplacentare). Prima dei 18 mesi di vita, il gold standard per la diagnosi di infezione da HIV è rappresentato dai test virologici (determinazione dell'HIV RNA). In caso di positività del primo test virologico, il risultato positivo va confermato da un secondo test virologico (eseguito dopo le prime 4 settimane di vita). I test sierologici, quindi, assumono valenza per la diagnosi di bambino infetto solo dopo i 18-24 mesi di

18 mesi per confermare la sieronegativizzazione.

In caso di madre con stato sierologico per HIV non noto (secondo la legislazione italiana vigente lo screening sierologico per HIV in gravidanza può essere eseguito solo previo consenso firmato della gravida), secondo le indicazioni nazionali e internazionali, il neonato deve essere sottoposto ad accertamenti tramite test rapido entro le prime 6-12 ore di vita (per eseguire esami sul neonato non è richiesta l'autorizzazione della madre/genitori); è richiesta comunque la successiva conferma con test tradizionali [Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016); Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017)]. I risultati del test rapido dovrebbero essere disponibili entro poche ore. In caso di positività del test rapido, la profilassi del neonato deve essere iniziata rapidamente, prima di attendere il risultato del test di conferma (poi eventualmente sospesa in caso di negatività dei test di conferma eseguiti sulla madre). Si sottolinea che l'esecuzione del test rapido non è effettuabile in tutti i punti nascita e che comunque il test è gravato da molti falsi positivi e falsi negativi. Pertanto, qualora si abbia a disposizione un servizio di virologia in grado di fornire in breve tempo i risultati dei test virologici tradizionali (Ab anti HIV e HIV RNA), come nel caso dell'AOU Federico II (almeno nelle ore diurne e nei giorni feriali i risultati dei test tradizionali vengono forniti in poche ore, previa segnalazione del caso al responsabile del servizio di virologia), questi sono da preferire per programmare il successivo follow up e prendere decisioni in merito all'inizio e al tipo di profilassi antiretrovirale da attuare.

In **Tabella 8** dell'allegato 3 è riportato il timing delle valutazioni clinico-laboratoristiche che il Centro Infezioni Perinatali effettua nel paziente esposto ad HIV in utero (in accordo alle raccomandazioni nazionali ed internazionali). Indipendentemente dalle caratteristiche di malattia materna e dal tipo di profilassi antiretrovirale somministrata al neonato, in tutti i figli di madre HIV positiva (nei Paesi Industrializzati) è assolutamente controindicato l'allattamento al seno materno.

c) TIPO DI PROFILASSI ANTIRETROVIRALE

Tutti i neonati esposti in utero ad HIV devono ricevere una profilassi antiretrovirale postpartum. In **Tabelle 9-12** dell'allegato 3 sono riportati i farmaci antiretrovirali utilizzati per la profilassi neonatale con i relativi dosaggi [Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (Last updated: October 5, 2017); Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016)]. La scelta del farmaco/i antiretrovirale/i per la profilassi post-esposizione è legata alle caratteristiche di malattia materne (viremia, aderenza alla terapia, completezza delle indagini virologiche in corso di gravidanza). La profilassi del neonato deve essere iniziata quanto prima, possibilmente entro 6-12 ore dalla nascita. Il rischio di trasmissione verticale dell'infezione è aumentato in caso di trattamento materno antepartum/intrapartum incompleto o non effettuato, e se l'HIV RNA sierico materno è positivo, soprattutto se la carica è elevata.

La zidovudina rappresenta il farmaco antiretrovirale raccomandato per tutti i neonati figli di madre HIV-positiva. In accordo alle recenti raccomandazioni internazionali (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>), il trattamento con zidovudina per una durata di 4 settimane (anziché 6 settimane) può essere indicato in caso di neonati a termine con madre che ha ricevuto la terapia antiretrovirale standard durante la gravidanza ed in presenza di una soppressione virale materna sostenuta (definita da HIV RNA al di sotto del limite di sensibilità del test) con nessun rischio di non buona aderenza alla terapia (tale regime è adottato nel Regno Unito e in altri Paesi Europei). In tutti gli altri casi, il regime di profilassi è previsto per una durata di 6 settimane.

assi a più farmaci antiretrovirali è raccomandata per la trasmissione verticale dell'infezione, quali donna HIV-positiva che non ha ricevuto profilassi retrovirale ante- o intrapartum, o in caso di somministrazione della sola profilassi intrapartum, o in caso di mancata soppressione virale materna al momento del parto. La nevirapina è l'unico inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa per il quale esiste una formulazione pediatrica e indicato nella profilassi neonatale. Le raccomandazioni USA sull'HIV perinatale riportano la possibilità nel neonato ad alto rischio di effettuare uno schema di profilassi a 2 farmaci (zidovudina+nevirapina) (**Allegato 3 - Tabella 11**). Trials sull'utilizzo di una terapia a tre farmaci (zidovudina+nevirapina+lamivudina) sono tutt'ora in corso (trial IMPAACT P1115) (**Allegato 3 - Tabella 12**). Al momento, non ci sono chiare indicazioni sul dosaggio e la durata della terapia con nevirapina e lamivudina nello schema di profilassi a tre farmaci.

d) MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

Il neonato esposto ad HIV in utero deve essere strettamente monitorato per gli effetti collaterali della profilassi antiretrovirale. In particolare, vanno monitorati gli effetti collaterali ematologici (soprattutto anemia) della zidovudina tramite valutazione periodica dell'emocromo con formula (**Allegato 3 - Tabella 8**). Non ci sono molti dati sulla tossicità nel neonato in caso di profilassi a più farmaci.

Casi di iperlatticoacidemia sono stati segnalati in neonati in profilassi antiretrovirale esposti in utero a farmaci antiretrovirali materni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione transitoria e asintomatica. La determinazione routinaria dell'acido lattico non è pertanto raccomandata e va considerata solo in caso di comparsa di sintomi neurologici.

e) ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO INFEZIONI PERINATALI A.O.U. FEDERICO II PER IL NEONATO ESPOSTO AD HIV IN UTERO

Per i nati presso il CER dell'AOU Federico II:

- Valutazione infettivologica neonatale pre-parto dei fattori di rischio materni, ove possibile, per una corretta pianificazione degli interventi e delle scelte terapeutiche da attuare nel neonato
- Dopo la nascita: inizio della profilassi antiretrovirale secondo i tempi e le modalità sopra riportati
- Consulenza infettivologica neonatale nel corso della degenza del neonato esposto a HIV in utero per valutazione delle condizioni cliniche del paziente, monitoraggio dell'andamento della profilassi e degli eventi avversi alla terapia
- Successiva presa in carico del neonato presso il Centro Infezioni Perinatali attraverso invio di richiesta di presa in carico tramite compilazione di apposito modulo (**Allegato A**), corredato da epicrisi e da fotocopia della cartella clinica neonatologica

Per i nati presso altri presidi regione Campania o extra-Regione:

- Contatto telefonico con il Centro di infezioni Perinatali (**Allegato 1**) per la valutazione del rischio di trasmissione e del tipo di profilassi antiretrovirale da somministrare al neonato e successivo trasferimento del neonato presso il centro neonatologico di riferimento HIV appena le condizioni cliniche del bambino lo permettono. In caso di mancata disponibilità dei farmaci antiretrovirali presso il punto nascita o in caso di fattori materni o neonatali di aumentato rischio di trasmissione verticale dell'infezione, il trasferimento deve avvenire entro meno di massimo 6-12 ore, secondo le indicazioni e modalità concordate con il Centro.

- Organizzare il primo accesso in DH presso il Centro Infezioni Perinatali con telefonata alla famiglia per comunicare data e modalità dell'accesso
- Prescrivere la profilassi antiretrovirale per la durata necessaria della terapia, monitorandone l'aderenza al trattamento e gli effetti collaterali, e adeguando il dosaggio del/i farmaco/i al peso corporeo del neonato/lattante
- Escludere altre coinfezioni (se non già effettuato)
- Valutare il rischio sociale della famiglia
- Monitorare la crescita del paziente
- Favorire il rispetto del programma vaccinale di routine
- Follow up del lattante esposto ad HIV in utero fino all'età di 18 mesi per confermare la negativizzazione degli Ab anti HIV (se paziente HIV RNA negativo)
- Invio del paziente presso il Centro di Riferimento HIV Pediatrico AOU Federico II in caso di diagnosi di infezione (positività dell'HIV RNA o persistenza degli Ab anti-HIV dopo il tempo previsto per la negativizzazione) per la presa in carico e successivo follow up
- Invio dopo il 18° mese del paziente HIV-esposto in utero al pediatra curante in caso di esclusione dell'infezione (negativizzazione degli Ab anti HIV) con consegna alla famiglia di lettera di dimissione
- Rispetto della privacy del paziente e della famiglia

Considerata la necessità di iniziare nel neonato esposto ad HIV la profilassi antiretrovirale quanto prima (un ritardo comporta un rischio aumentato di contagio del neonato), è fondamentale il supporto del laboratorio nell'affidabilità degli esami di laboratorio e nel fornire tempestivamente i risultati soprattutto in caso di situazione sierologica per HIV materna non nota (test rapido alla madre e/o al neonato). E' necessario, inoltre, garantire al punto nascita la pronta disponibilità del/i farmaco/i per la profilassi del neonato. Il farmaco/i per la profilassi antiretrovirale deve/devono essere forniti dal punto nascita (in genere per la profilassi con zidovudina un'unica confezione è sufficiente a coprire le 4-6 settimane di profilassi); in alternativa il Centro Infezioni Perinatali si occupa della fornitura del/i farmaco/i una volta avvenuta la presa in carico del paziente.

Un'altra criticità è rappresentata dalla necessità di impegnativa per "DH Infezioni Perinatali" a cura del pediatra curante per poter effettuare il primo accesso presso il Centro Infezioni Perinatali (la possibilità di poter esibire l'impegnativa al primo accesso in DH è condizione imprescindibile per l'avvio del programma di follow up per cui tale disponibilità deve essere presa in considerazione al momento della dimissione dal punto nascita del neonato esposto ad HIV in utero).

Dall'inizio dell'epidemia, nel Registro Italiano dell'Infezione da HIV in Pediatria, sono stati registrati oltre 9000 bambini nati da madre con infezione da HIV. Attualmente circa 800 bambini convivono con l'infezione nel nostro paese.

Come per l'adulto, anche nel bambino, l'introduzione della terapia antiretrovirale nel 1996 ha radicalmente modificato la storia naturale della malattia e la sopravvivenza dei soggetti infetti, trasformando una malattia acuta/subacuta e rapidamente letale in una malattia cronica. Data la lunga sopravvivenza dei soggetti infetti ed adeguatamente trattati fin dalla nascita, accanto alle esigenze cliniche e terapeutiche, sono emerse nuove esigenze peculiari dell'età pediatrica che riguardano la gestione degli effetti collaterali e la prevenzione delle complicanze a lungo termine, la comunicazione della diagnosi al minore, la gestione della sessualità e della socialità.

Inoltre, in età pediatrica e adolescenziale, vengono applicate specifiche linee guida che differiscono da quelle dell'adulto per disponibilità di farmaci, dosaggi, effetti collaterali ed accesso a nuove molecole sperimentali.

Come già indicato dal BURC del 31/07/1990, l'assistenza dei casi pediatrici di HIV /AIDS è stata messa a carico dell'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive Pediatriche dell'A.O.U. "Federico II" (per i riferimenti vedi **Allegato 1**). Il Centro di Riferimento (CER) Pediatrico gestisce i bambini con infezione da HIV in regime di ricovero, Day-Hospital (DH) ed Assistenza domiciliare in base alle condizioni cliniche ed esigenze del singolo paziente. Il CER Pediatrico ha a disposizione un posto specificamente dedicato all'assistenza dell'infezione da HIV (gestito dal COIES) e riservato a livello regionale per la gestione ospedaliera di questi pazienti in regime di urgenza.

La maggior parte dei pazienti è seguita in regime di DH dove vengono svolte tutte le procedure utili alla definizione diagnostica della infezione e delle patologie opportunistiche correlate all'HIV, alle patologie infettive e non infettive associate all'HIV/AIDS, ed il monitoraggio della terapia antiretrovirale.

La gestione dei pazienti con HIV/AIDS, così come indicato dal **Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)** richiede personale medico-sanitario con specifica formazione nella gestione dei bambini:

- Medici pediatri con formazione in malattie infettive e nella gestione dell'HIV/AIDS e delle relative complicanze, terapie ed assistenza domiciliare;
- Infermieri con specifica formazione nella gestione del paziente con infezione da HIV;
- Psicologi con esperienza nella gestione di bambini ed adolescenti con HIV, nella comunicazione di diagnosi e nel supporto familiare con particolare attenzione alla tutela della privacy;
- Assistente sociale e mediatori culturali con specifica formazione.

Il personale medico ed infermieristico deve ricevere una specifica e periodica formazione dedicata all'assistenza a neonati e bambini con infezione da HIV.

Al momento della stesura, il CER Pediatrico effettua circa 2-3 nuove diagnosi di infezione da HIV all'anno ed ha in carico circa 40 bambini ed adolescenti con infezione da HIV residenti nel territorio della Regione Campania ed in alcune regioni limitrofe del Sud Italia. E' da segnalare che la metà dei pazienti giunti al CER Pediatrico negli ultimi 5 anni sono arrivati tardivamente alla diagnosi con 64% di AIDS (classe C3) in bambini le cui madri non erano a conoscenza del proprio stato di infezione. Risalta, pertanto, l'importanza di mantenere un alto tasso di sospetto e di sensibilizzare gli specialisti in ginecologia ed i centri nascita alla promozione attiva del test HIV in tutte le donne in gravidanza. Si segnala inoltre che oltre il 40% dei bambini che hanno ricevuto diagnosi negli ultimi 5 anni sono di provenienza extra-europea, principalmente Africana. Questa

minori e risulta, come noto, in continuo aumento.

a) DIAGNOSI CLINICO E VIRO-IMMUNOLOGICA DEL BAMBINO CON INFEZIONE DA HIV

Nel bambino la sintomatologia clinica dell'infezione da virus HIV può essere molto variabile e poco specifica e va sempre posta in diagnosi differenziale con altre immunodeficienze congenite. Tuttavia, considerando, che ancora oggi in paesi cosiddetti "sviluppati o occidentali" si riscontrano nuovi casi di infezione da HIV in età pediatrica, è estremamente importante mantenere elevato il livello di attenzione su alcuni segni clinici peculiari dell'infezione primaria (febbre di grado lieve, scarsa crescita, epato-splenomegalia, linfadenopatie, ipogammaglobulinemia) e del successivo deficit immunologico (infezioni da germi opportunisti come infezioni sistemiche ed encefalite da CMV, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, infezioni da Mycobatteri tubercolari e non tubercolari, herpes recidivante, otiti ricorrenti, herpes zoster, etc). Per una definizione più accurata dei segni clinici di sospetto si faccia riferimento alla **Tabella 13** dell'Allegato 3.

La diagnosi di HIV/AIDS in età pediatrica prevede l'identificazione dell'infezione da HIV, la valutazione dello stato immunologico e la parallela stadiazione dell'eventuale malattia dal punto di vista clinico.

La possibile persistenza di anticorpi materni nel siero dei lattanti e dei bambini di età inferiore ai 18 mesi, rende peculiare e più complessa la diagnostica dell'infezione da HIV in questa fascia d'età. In base a linee guida internazionali, per effettuare diagnosi di infezione da HIV in età pediatrica è necessario:

- utilizzare test virologici che permettano l'identificazione diretta del virus HIV nei bambini di età < 18 mesi esposti ad HIV. Test anticorpali non devono essere usati in questa fascia d'età (All);
- Dosaggio di HIV RNA sono raccomandati come test di elezione (All)
- Un test virologico positivo deve essere confermato appena possibile da un secondo test su un campione differente (All)
- L'infezione da HIV può essere esclusa, in bambini non allattati al seno, in base alla negatività di due o più test virologici, con uno ottenuto all'età ≥ 1 mese ed uno all'età ≥ 4 mesi, o due test anticorpali per HIV negativi ottenuti in bambini di età ≥ 6 mesi (All). Tuttavia è comune abitudine seguire la negativizzazione della sierologia fino all'età di 12-18 mesi in caso di verosimile persistenza degli anticorpi materni.
- Bambini di età 18-24 mesi con esposizione perinatale ad HIV possono dimostrare una persistenza di anticorpi materni, in questi pazienti l'esclusione di malattia deve essere basata su test virologici diretti come prima specificato.
- In bambini che non hanno esposizione perinatale nota, o bambini di età > 24 mesi la diagnosi può essere basata sulla determinazione di anticorpi anti-HIV, tuttavia quando si sospetta, in base alla sintomatologia, una infezione acuta, all'indagine sierologica è necessaria una determinazione virologica diretta dell'HIV.
- In ogni caso il riscontro di un test sierologico o virologico positivo per HIV in soggetti con o senza sintomi suggestivi di infezione rappresenta un'indicazione a riferire il bambino presso il Centro di Riferimento Regionale per conferma o esclusione di infezione ed eventuale valutazione dello stato di malattia.

In seguito alla dimostrazione dell'infezione da HIV è necessario definire lo stato di malattia del paziente in base a due criteri:

gni e sintomi di malattie ed eventuali comp

o,

Classe A: sintomi lievi, Classe B: sintomi moderati, tutti quelli non inclusi in classi A e C, Classe C: sintomi gravi.

Categoria immunologica: dosando le sottopopolazioni linfocitarie e valutando i valori assoluti e percentuali di CD3+CD4+ in base alla fascia d'età così come indicato dal Center for Diseases Control and Prevention di Atlanta nel 1994.

Età del bambino	< 12 mesi	1-5 anni	6-12 anni
Categoria immunologica	uL (%)	uL (%)	uL (%)
No evidenza di soppressione	≥1500 (25)	≥1000 (25)	≥500 (25)
Soppressione moderata	750-1499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
Soppressione severa	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

La concentrazione di HIV-RNA nel plasma (viremia o carica virale) si pone inoltre come marcatore surrogato e consente di predire il rischio di progressione clinica dell'infezione (marcatore prognostico) e di valutare l'entità della risposta terapeutica (marcatore di efficacia).

La viremia è l'indicatore più importante di risposta terapeutica (AI) e l'ottenimento di viremia stabilmente non rilevabile rappresenta l'obiettivo della terapia ARV.

Le metodiche basate su amplificazione in Real-Time rappresentano oggi una scelta di primaria importanza per la rilevazione e la misura della viremia (AI).

Considerando la variabilità nei valori (0,3-0,5 Log₁₀) è importante che il monitoraggio di ciascun paziente venga eseguito utilizzando sempre la stessa metodica e possibilmente presso lo stesso centro (AII).

b) VALUTAZIONE DELLE RESISTENZE A FARMACI ANTI-RETROVIRALI

Nel momento della diagnosi di infezione da HIV, e prima di iniziare la terapia ARV, momento in cui le cariche virali sono generalmente più elevate, è di fondamentale importanza effettuare un test di resistenza a farmaci anti-retrovirali (AI).

Nel bambino figlio di madre con infezione da HIV è in ogni caso utile conoscere il profilo di resistenze della madre per guidare la terapia ARV specifica.

Il test di resistenza va ripetuto in caso di mancato raggiungimento della soppressione virologica a 6 mesi dall'inizio della terapia, oppure in caso di incremento della viremia.

Al fine di evitare falsi negativi, è essenziale che il test venga eseguito mentre la terapia ARV è in corso (AI). Infatti l'esecuzione del test di resistenza dopo più di 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica può portare a falsi negativi. In ogni caso, anche in mancanza di un test di resistenza entro le 4 settimane dalla Interruzione Terapeutica, è comunque consigliabile effettuare il test in quanto esso potrebbe ancora fornire informazioni utili per guidare la terapia (come nel caso di sospensione da NNRTI).

Gli Inibitori delle integrasi non sono routinariamente inseriti nell'armamentario terapeutico dei bambini con infezione da HIV, tuttavia la commercializzazione di nuovi prodotti, il riconoscimento della fascia pediatrica come target e la attuale sperimentazione in questa fascia di età rendono necessaria, prima dell'introduzione in terapia ed in caso di fallimento, l'esecuzione del test di resistenza specifico (AIII). Si segnala tuttavia che il test non è disponibile, oggi, presso il Centro di riferimento Pediatrico ma è disponibile presso altri centri di riferimento per l'età adulta della Regione Campania.

c) QUANDO INIZIARE LA TERAPIA?

In età pediatrica, le indicazioni per l'inizio della terapia ARV sono più aggressive rispetto all'adulto, poiché nel bambino la progressione dell'infezione è più rapida e i parametri di laboratorio sono meno predittivi del rischio di progressione, particolarmente nel lattante. Il momento in cui iniziare la terapia ARV dipende dall'età del bambino oltre che dallo stato di infezione (**Allegato 3 - Tabella 14**) (modificato da Linee Guida NIH 2016). Nonostante alcune linee guida internazionali (NIH 2016 e PENTA) prevedano la possibilità di considerare l'inizio del trattamento in base allo stato immunologico del paziente, si segnala che le nuove linee guida OMS raccomandano che tutti i bambini al di sotto dei cinque anni inizino immediatamente la terapia ARV.

d) CON QUALI FARMACI INIZIARE LA TERAPIA?

La terapia ARV in pediatria va sempre iniziata utilizzando regimi farmacologici contenenti almeno tre farmaci di due classi diverse e deve essere sempre preceduta dall'esecuzione di un test che valuti le resistenze a livello genotipico (**Allegato 3 - Tabella 15**).

La scelta del regime più appropriato è in parte dipendente dall'età del paziente.

Tutte le linee guida internazionali per la gestione del bambino con infezione da HIV considerano come di prima scelta i regimi contenenti 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (*backbone*) + 1 inibitore delle proteasi (PI) oppure 2 NRTI (*backbone*) + 1 inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Gli inibitori dell'integrasi (INSTI) trovano ancora una ridotta applicazione in età pediatrica. La maggior parte di questi è infatti riservata al trattamento di bambini di età superiore ai 12 anni.

Al momento l'uso di farmaci di ultima generazione come, della fusione e dei corecettori CCR5 o CXCR4 è infatti riservato ai casi di fallimento.

La cosa fondamentale da discutere con i genitori/tutori nel momento in cui si stabilisce un regime di terapia ARV è la necessità di una rigorosa aderenza allo schema terapeutico perché una delle cause principali di fallimento terapeutico è rappresentata dallo sviluppo di resistenze virali indotte da una non corretta assunzione dei farmaci.

Scelta del backbone dei 2 inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)

Attualmente sono 6 gli inibitori nucleosidici approvati per pazienti pediatrici. Le linee guida internazionali limitano comunque la scelta del backbone a Zidovudina (AZT) /Abacavir (ABC) più Lamivudina (3TC)/Emtricitabina (FTC), in considerazione della documentata maggiore tossicità di didanosina (ddI) e stavudina (d4T). Per tutti i sopraelencati farmaci è disponibile una formulazione liquida più adatta anche al bambino che non è in grado di assumere le compresse. Il tenofovir (TDF), unico inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa, è indicato nei bambini di età superiore ai 6 anni.

Regimi basati su inibitori non nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)

Nevirapina (NVP) ed efavirenz (EFV) in combinazione con due NRTI, sono i farmaci di prima scelta per bambini di età < e ≥ 3 anni, rispettivamente. EFV è il farmaco di scelta per la terapia iniziale del bambino ≥3 anni; per i pazienti di età inferiore ai 3 anni o per i bambini incapaci di deglutire le compresse, NVP risulta di prima scelta perché disponibile anche in formulazione liquida. Etravirina è stato recentemente approvato per bambini di età superiore ai 6 anni.

Regimi basati su inibitori delle proteasi (PI)

Gli PI garantiscono un'ottima soppressione della replicazione virale, con minor rischio di sviluppare resistenze e la possibilità di preservare regimi basati su NNRTI per future opzioni terapeutiche.

rapia con PI comporta non di rado lo svilta, insulino-resistenza ed alterazioni del metabolismo epatico di altri farmaci. In ambito pediatrico, l'associazione lopinavir/ritonavir (LPV/r) è la più studiata e ha dimostrato una persistente efficacia con bassa tossicità sia nel paziente *naïve* che in quello con pregressa esposizione ad antiretrovirali. I PI alternativi per i pazienti di età > 6 anni sono atazanavir/r, fosamprenavir/r e darunavir/r.

Regimi basati sugli inibitori dell'integrasi (INSTI)

Tra gli inibitori dell'integrasi, il Raltegravir (RAL) è l'unico approvato per il bambino di età inferiore ai 12 anni. Il Dolutegravir è approvato in prima linea in bambini di età > 12 anni e di almeno 40 Kg di peso.

e) FALLIMENTO DELLA TERAPIA ARV

Con "fallimento terapeutico" si intende una risposta sub-ottimale o una risposta non sostenuta alla terapia ARV, che si manifesti come deterioramento clinico, immunologico o virologico. La sostituzione della terapia ARV è tanto più urgente quanto più il soggetto è immunocompromesso e tale modifica deve essere preceduta dall'esecuzione del test di resistenza.

I criteri su cui stabilire il "fallimento terapeutico" sono ancora una volta criteri virologici, immunologici e clinici.

I criteri virologici sono:

- l'incompleta risposta virologica ovvero una diminuzione della viremia < 1 Log a 8-12 settimane di terapia,
- il riscontro di HIV-RNA > 400 copie/mL dopo 6 mesi di terapia
- HIV-RNA > limite soglia di rilevazione nei primi 12 mesi di terapia.
- rebound virologico ovvero una viremia superiore alla soglia di rilevazione dopo il raggiungimento della soppressione virologica va considerato fallimento terapeutico.

I criteri immunologici sono:

- l'incompleta risposta immunologica che nel bambino ≥ 5 anni con immunodepressione severa ($CD4+ \leq 200$ cell/ μ L) è rappresentata da un mancato incremento dei $CD4+ \geq 50$ cellule/ μ L entro il primo anno dall'inizio della terapia mentre nel bambino < 5 anni con immunodepressione severa ($CD4\% < 15\%$) è rappresentata da un mancato incremento \geq al 5 % del valore di $CD4+$ rispetto al basale.
- Declino immunologico: la diminuzione della percentuale di $CD4+$ del 5% rispetto ai valori al basale ad ogni età e la diminuzione del numero assoluto dei $CD4+$ al di sotto dei livelli pre-terapia in bambini di età ≥ 5 anni.

I criteri clinici sono:

- Deterioramento progressivo dello sviluppo neuro cognitivo: ritardo della crescita cerebrale, declino della funzione cognitiva documentato da test psicometrici, encefalopatia motoria (2 o più dei precedenti segni)
- Ritardo di crescita: persistente declino nella velocità di crescita ponderale nonostante adeguato apporto nutrizionale e in assenza di altra spiegazione
- Infezioni: insorgenza di infezioni severe e/o ricorrenti definienti AIDS

f) MANAGEMENT DEL PAZIENTE HIV POSITIVO

La gestione a lungo termine del minore con infezione da HIV in terapia ARV richiede un approccio multidisciplinare gestito da personale con specifica formazione in ambito pediatrico e di malattie infettive, con:

- periodici controlli clinico-laboratoristici come indicato in **Allegato 3 - Tabella 16**
- ricerca, diagnosi e trattamento di specifiche complicanze dell'infezione

effetti collaterali acuti della terapia ARV

- monitoraggio dell'interazione con altri farmaci in uso in età pediatrica
- monitoraggio ed eventuale trattamento di effetti collaterali a lungo termine della terapia ARV (controllo glico-metabolico, controllo ormonale e del metabolismo osseo, controllo renale, controllo del rischio cardio-vascolare)
- supporto psicologico durante il percorso di comunicazione della diagnosi al minore (disclosure) e particolarmente in epoca adolescenziale durante il passaggio alla medicina dell'adulto
- supporto sociale per bambini ed adolescenti infetti

L'interazione tra territorio, CER e centro di Malattie Perinatali dell'A.O.U. "Federico II" è riportato in **Flowchart 2 e 3 dell'Allegato 2**.

g) COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Un tassello importante nella gestione del bambino con infezione da HIV è la comunicazione della diagnosi. Come e quando effettuare la comunicazione di infezione da HIV in età pediatrica è ancora oggetto di discussione. L'Accademia Americana di Pediatria afferma che "...la comunicazione di infezione da HIV a bambini ed adolescenti deve tenere in considerazione l'età, il grado di maturità psico-sociale, la complessità e le dinamiche familiari e il contesto clinico ...". Le linee guida della World Health Organization affermano che il bambino con infezione da HIV deve ricevere comunicazione del proprio stato di infezione in età scolare, i bambini più piccoli devono essere preparati gradualmente alla comunicazione in base alla maturità psichica e intellettuale.

La letteratura recente è piena di articoli che analizzano le ragioni favorevoli e quelle sfavorevoli alla comunicazione di diagnosi nel bambino di età inferiore ai 12 anni. Quello che è chiaro è che la comunicazione di diagnosi d'infezione da HIV non può essere intesa come un momento, ma piuttosto come un processo dinamico la cui durata dipende da numerosi fattori legati al bambino e all'ambiente in cui vive e che chi effettua la comunicazione sia egli il medico o il genitore/tutore ha bisogno di una preparazione e di un training adeguati.

h) ADERENZA ALLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

L'aderenza è uno dei fattori principali nel determinare l'efficacia della terapia antiretrovirale. Studi prospettici condotti sia nell'adulto sia nel bambino hanno dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta proporzionalmente all'aumento delle dosi omesse.

L'aderenza alla terapia in età pediatrica è più complessa rispetto all'età adulta perché numerosi fattori la possono influenzare. Da una parte ci sono infatti i fattori legati al farmaco come la palatabilità, il numero di somministrazioni, la durata del trattamento, la disponibilità di formulazioni adatte all'età del bambino, dall'altra parte vanno considerati fattori legati al paziente come ad esempio la scarsa consapevolezza e conoscenza della malattia, la difficoltà del bambino di accettare una terapia per tutta la vita, la dipendenza del bambino dai genitori o dai caregivers per la somministrazione del farmaco, l'ambiente familiare spesso ad alto rischio sociale, la possibilità che non sempre sia la stessa persona a gestire la terapia, la necessità di somministrazione di farmaci anche durante l'orario scolastico o durante le attività extrascolastiche. Tutte queste variabili condizionano l'aderenza che varia dall'80% a breve termine al 50% a lungo termine. Il maggiore determinante di non aderenza è rappresentato dalla complessità della terapia intesa soprattutto come numero di farmaci, ma l'aderenza è condizionata anche dai genitori e dal setting. Il processo di preparazione all'aderenza dovrebbe essere avviato prima dell'inizio o del cambio della terapia e un'accurata valutazione tramite questionari standardizzati dovrebbe essere inclusa durante ogni visita di *follow-up*.

Dopo la diagnosi di HIV/AIDS e la presa in carico, il paziente può essere gestito fino all'età di 18 anni presso il CER Pediatrico e successivamente transitato alle cure dei medici Infettivologi dell'adulto per le cure del caso. Come indicato dal Piano Nazionale AIDS, è necessario creare gruppi di lavoro per adolescenti (anche tra pari) in grado di affrontare problematiche specifiche dell'età ed in particolare il graduale trasferimento degli adolescenti e giovani adulti ai reparti di Malattie Infettive dell'adulto [**Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)**].

La transizione di questi pazienti deve prevedere un processo di accompagnamento del/la ragazzo/a alla maturità, all'autonomia, alla gestione della terapia ART ed in generale di responsabilizzazione per le peculiari difficoltà gestionali, la scarsa aderenza alle terapie, l'avvicinamento alla sessualità (e quindi al rischio di trasmissione dell'infezione) e la necessità di supporto psicologico. Il processo di transizione alla medicina dell'adulto va effettuato da Pediatri ed infettivologi dell'adulto affiancati a psicologi con documentata esperienza nell'infezione da HIV ed assistenti sociali che assicurino il counseling.

I) VACCINAZIONI IN BAMBINO CON HIV

Poiché i bambini con HIV sono esposti ad un maggior rischio di contrarre infezioni prevenibili e di sviluppare eventuali complicanze in caso di infezione, è indicato proporre una attiva vaccinazione sebbene l'immunogenicità e la durata della risposta immunologica non siano del tutto chiare per tutti i vaccini ed i diversi stati di malattia (**Allegato 3 - Tabella 17**). I vaccini nel bambino con HIV sono forniti gratuitamente secondo il Piano Nazionale di prevenzione Vaccinale.

I bambini HIV positivi il cui stato vaccinale non è noto devono:

- effettuare il dosaggio anticorpale per HBsAb, se titolo basso effettuare nuovo ciclo vaccinale
- controllare titolo anticorpale di morbillo, parotite e rosolia. In assenza di anticorpi specifici, somministrare una dose e ricontrollare il titolo.
- Per altri vaccini il calendario va seguito come in pazienti non vaccinati

m) PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DI FARMACI

I farmaci anti-retrovirali prescritti dal CER Pediatrico in regime di DH vengono erogati dalla Farmacia Centralizzata dell'A.O.U. "Federico II", in regime di compensazione, alle persone afferenti dalle ASL della Regione Campania.

L'erogazione è seguita dall'invio di un flusso informativo alle Direzioni Generali, che provvede a richiedere alle ASL, in cui risiedono gli assistiti, il rimborso dei farmaci erogati. I farmaci antiretrovirali in quanto farmaci innovativi e ad alto costo sono erogati esclusivamente con questa modalità in tipologia 1 (farmaci in fascia H). Per i pazienti in età pediatrica, i farmaci anti-retrovirali vengono ritirati dal genitore/caregiver mensilmente.

Inoltre, si sottolinea che il CER Pediatrico, essendo l'unico per questa fascia d'età, eroga farmaci anti-retrovirali per pazienti provenienti da tutto il territorio regionale, questo rende piuttosto difficoltoso il ritiro per alcuni pazienti gestiti in regime di DH. Sarebbe pertanto opportuno, almeno per alcuni pazienti, altamente aderenti e residenti in zone lontane dal CER Pediatrico, permettere l'erogazione trimestrale dei farmaci.

n) COSTI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

Per quanto riguarda i costi va innanzitutto rilevato che la HAART è estremamente vantaggiosa e a paragone con il trattamento di molte altre malattie croniche, appare favorevole. Il costo dei farmaci di nuova generazione per l'HIV è elevato e i farmaci generici disponibili sono gravati da elevato rischio di riduzione dell'aderenza (per aumento del numero di compresse/die).

... i farmaci sono disponibili in formulazioni orali, polveri per preparazione orale e compresse masticabili. La tabella di seguito riportata (**Allegato 3 - Tabella 18**) riporta i costi annui e dei farmaci in uso in età pediatrica con formulazioni dedicate. Per i costi relativi a tutti gli altri farmaci si rimanda alla Tabella 13 del PDTA dedicato alla gestione degli adulti con infezione da HIV pubblicato sul BURC n° 54 dell'8 Agosto 2016. La **Tabella 19 dell'Allegato 3** riposta i costi delle associazioni più comunemente utilizzate in pediatria con i relativi costi annui per singolo paziente.

Come indicato nei Livelli Essenziali di Assistenza e ribadito dal Piano Nazionale AIDS, l'assistenza a domicilio delle persone con HIV/AIDS è da considerare requisito fondamentale in termini di tutela dei diritti della salute e di efficacia di intervento sanitario **[Piano Nazionale di Intervento contro HIV ed AIDS (PNAIDS)]**. Per tale motivo i pazienti che rispondono a specifici requisiti (pazienti non autosufficienti, con malattia avanzata, che necessitano di terapia nutrizionale e/o palliativa e/o antalgica, con turbe psichiche) possono essere immessi, a loro richiesta, nel programma di assistenza domiciliare specialistica.

L'assistenza prevede prestazioni sanitarie di tipo medico, infermieristico e psico-socio-riabilitativo, che si svolge presso il domicilio dei pazienti o la casa alloggio. L'unità operativa è composta da un medico, un infermiere ed eventuali consulenti in base alle esigenze del singolo paziente. Durante questo regime vengono erogati farmaci anti-retrovirali al paziente in esame.

Le indicazioni per l'organizzazione e l'esecuzione dell'assistenza domiciliare in Regione Campania a favore dei soggetti affetti da HIV/AIDS è regolata con Decreto del Commissario ad Acta per la prosecuzione del Piano di Rientro per il Settore Sanità n° 15 del 20/03/2014, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014, per quanto riguarda l'utenza pediatrica fino ai 15 anni, la gestione domiciliare deve essere erogata esclusivamente da personale con specifiche competenza pediatriche.

MONITORAGGIO DELLA PRESCRIZIONE FARMACEUTICA

La scelta della terapia antiretrovirale deve assicurare, in primo luogo, un bilancio favorevole tra efficacia e tossicità, nel breve, medio e, soprattutto nel bambino, nel lungo termine.

L'obiettivo imprescindibile del successo viro-immunologico deve essere perseguito mediante la personalizzazione e la contestualizzazione del percorso del singolo paziente.

A tal fine si è concordato di focalizzare il monitoraggio della prescrizione farmaceutica non sulla base di un percorso univoco e standardizzabile ma sulla analisi degli elementi che portano alla variazione dello schema terapeutico del singolo paziente.

Laddove le esigenze di potenza farmacologica, tossicità sostenibile e tollerabilità comunque elevata, possano essere adeguatamente soddisfatte, si dovrebbe privilegiare l'uso di farmaci di consolidata esperienza d'impiego e maggiormente costo-efficaci.

Le co-formulazioni di farmaci antiretrovirali e la somministrazione once-daily, oltre al minor costo, possono garantire l'efficacia a lungo termine della terapia, in virtù di una migliore, provata, aderenza. Purtroppo in età pediatrica solo raramente è possibile accedere a tali formulazioni data la scarsità di sperimentazioni in questa fascia di età.

Il presente PDTA necessita, tuttavia, di un percorso di monitoraggio della sua applicazione.

Alla direzione sanitaria ed al direttore di U.O.C. di Farmacia competono le seguenti azioni:

- Diffusione delle informazioni e raccomandazioni contenute nelle linee guida nazionali e nel protocollo regionale a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico dei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- Verifica del tasso di appropriatezza nell'impiego dei regimi raccomandati per l'inizio della ART;
- Controllo della distribuzione dei farmaci ai pazienti con l'obiettivo di non superare il limite prescritto di fornitura per un fabbisogno di 90 giorni per singolo ritiro;

Va costituito presso la Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale un gruppo di monitoraggio presieduto dal Responsabile Scientifico

Infettive Pediatriche dell'A.O.U. "Federico II", dirigenti e funzionari delle U.O.D regionali di competenza con il compito di monitoraggio e di revisione periodica del PDTA in relazione: alla disponibilità di nuove molecole, alla variazione del costo di alcuni farmaci, alle indicazioni delle LG nazionali ed alla necessità di individuazione di eventuali ulteriori indicatori per il contenimento della spesa.

MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA

Al fine del monitoraggio regionale del presente PDTA è stato individuato il seguente set di indicatori:

1. Congruenza delle prescrizioni con il PDTA nel paziente naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >95/100
N° totale terapie nel naive

2. Uso di Abacavir nei pazienti con HLA-B 5701 negativo

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >80/100
N° totale terapie nel naive in pazienti HLA negativi

3. Uso di regimi basati su combinazioni backbone (TDF+FCT oppure ABC+3TC) \geq 12 anni

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >90/100
N° totale terapie nel naive in pazienti HLA negativi

4. Uso degli inibitori di proteasi in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive >80/100
N° totale terapie nel naive

5. Uso di Inibitori Non-Nucleosidici della Trascrittasi Inversa in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive <30/100
N° totale terapie nel naive

6. Uso di Inibitori delle integrasi in pazienti naive

Prescrizioni con combinazioni previste nel PDTA nel naive <20/100
N° totale terapie nel naive

7. Trattamento di almeno il 90% dei pazienti in f.u. presso il centro

8. Mantenimento in cura di almeno l'80% dei pazienti in f.u. presso il centro

9. Soppressione virale in almeno l'80% della popolazione pediatrica generale seguita presso il nostro centro, con una percentuale attesa più bassa (non inferiore al 70%) nella popolazione di adolescenti in terapia da almeno 6 mesi.

PRIVACY E TRATTAMENTO DATI PERSONALI E SENSIBILI

Nell'attuazione del presente provvedimento si richiama l'attenzione sull'obbligo del rispetto della normativa vigente in materia di protezione di dati personali

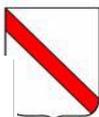
- “Piano Nazionale di intervento contro l’HIV e AIDS (**PNAIDS**)” approvato con Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano il 26.10.2017 e recepito dalla Regione Campania con DCA n° 59 del 05.07.2018;
- DGR n° 147 del 12/04/2016 “*linee di indirizzo per l’offerta attiva e le modalità di esecuzione del test per HIV*”, pubblicato sul BURC n. 27 del 2 Maggio 2016;
- DCA n° 15 del 20/03/2014 “*Linee di indirizzo per l’organizzazione e l’esecuzione dell’assistenza domiciliare di cui alla legge 05/06/90 n. 135 e successive modifiche ed integrazioni*”, pubblicato sul BURC n° 20 del 31/03/2014.
- “Linee Guida Italiane sull’utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1”
- Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States (ultimo aggiornamento disponibile al sito: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0> (Last updated: October 5, 2017)
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection disponibile a: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/3/8/2017>
- Manuale di Infettivologia Neonatale (edizione 2016)

Il presente documento è stato elaborato e proposto dal Gruppo Tecnico Scientifico Multidisciplinare per elaborare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Materno-Infantile Ospedaliero e Territoriale per pazienti con HIV+/AIDS istituito con D.D. n° 215 del 09.11.2017 presso la Direzione Generale della Tutela della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, così composto:

- Presidente: Prof. Guglielmo Borgia – Direttore U.O.C. Malattie Infettive dell’A.O.U. “Federico II di Napoli - Responsabile Scientifico del Centro di Riferimento AIDS della Regione Campania (Ce.Rif.A.R.C.);
- Dott. Ugo Trama – Dirigente UOD 06 “Politica del farmaco e dispositivi”;
- D.ssa Elvira Lorenzo – Funzionario-Psicologo UOD 02 “Prevenzione e igiene sanitaria”;
- D.ssa Cecilia Mutone – Funzionario UOD 17 “Attività consultoriali e assistenza materno-infantile”
- Prof. Pasquale Martinelli - Direttore Centro Regionale per le Malattie Infettive e AIDS in Ostetricia e Ginecologia dell’A.O.U. “Federico II, o suo delegato;
- Prof. Alfredo Guarino - Direttore Centro di Riferimento Pediatrico Malattie Infettive dell’A.O.U. “Federico II” o suo delegato;
- Prof. Francesco Raimondi – Direttore U.O.C. Neonatologia e Tin dell’A.O.U. “Federico II”;
- Dott. Sergio Giglio - A.O. Moscati di Avellino;
- Dott. Angelo Salomone Megna - A.O. "Rummo" di Benevento;
- D.ssa Filomena Simeone - A.O. "Sant'Anna e S. Sebastiano" di Caserta;
- Dott. Antonio Chirianni - Azienda "Ospedali dei Colli" di Napoli;
- Dott. Boffa Nicola - A.O.U "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" di Salerno;
- Dott. Coppola Nicola - A.O.U. “Luigi Vanvitelli” di Caserta;
- Dott. Sergio Crispino – Presidente dell’AIOP Campania o suo delegato;
- D.ssa Rosa Papa – Direttore U.O.C. Tutela Salute Donna A.S.L. Napoli 1 Centro;
- D.ssa Rossella Buondonno - Direttore U.O. Attività Sociosanitarie Cittadini Immigrati e SFD. ASL Napoli 1 Centro;
- D.ssa Antonella Anginoni – ostetrica in comando presso la UOD 17 “Attività consultoriali e assistenza materno-infantile”
- Sig. Pasquale Oliviero – Componente Verbalizzante

Si ringrazia per la collaborazione alla stesura del presente documento i Dott.ri:

- Dott. Andrea Lo Vecchio - Centro di Riferimento Regionale HIV/AIDS Pediatrico AOU Federico II di Napoli;
- Dott. ssa Matilde Sansone - Centro di Riferimento regionale per la Malattie Infettive e l’AIDS in Ostetricia e Ginecologia, AOU Federico II di Napoli;
- Dott. Pasquale Di Costanzo - Centro di Riferimento Regionale Malattie Infettive Perinatali AOU Federico II di Napoli;
- Dott.ssa Eugenia Bruzzese - Centro di Riferimento Regionale HIV/AIDS Pediatrico AOU Federico II di Napoli.
- Dott.ssa Antonietta Giannattasio - Centro di Riferimento Regionale Malattie Infettive Perinatali AOU Federico II di Napoli



Regione Campania

**Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)**

DECRETO N. 94 DEL 05.11.2018

- Oggetto: Aggiornamento del tariffario per le prestazioni rese dai Medici Veterinari dei Dipartimenti di Prevenzione delle AA.SS.LL. della Regione Campania

(Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10.07.2017 acta xxiii: "adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di Sanità Pubblica Veterinaria e di Sicurezza degli Alimenti").

VISTA la legge 30 dicembre 2004 , n. 311 recante “ Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005) e, in particolare, l'art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l'obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio sanitario regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle regioni l'obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l'equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l'anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell'equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

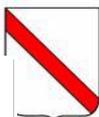
VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 “Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell'Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell'art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004”;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 con il quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente pro tempore della Regione Campania quale Commissario ad Acta per l'attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell'art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri dell'11 dicembre 2015, con la quale sono stati nominati quale Commissario ad Acta il dott. Joseph Polimeni e quale Sub Commissario ad acta il Dott. Claudio D'Amario;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10/07/2017 con la quale, all'esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall'incarico commissariale, il Presidente della Giunta è stato nominato Commissario ad Acta per l'attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR Campano, secondo i programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.;

VISTA la richiamata deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 che:



Regione Campania

Il Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

- assegna "al Commissario ad acta l'incarico prioritario di attuare i Programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente";
- individua, nell'ambito del più generale mandato sopra specificato, alcune azioni ed interventi come acta ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto (xxiii) "adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di Sanità Pubblica Veterinaria e di Sicurezza degli Alimenti".

VISTA la comunicazione assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D'Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute;

RICHIAMATA la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, "nell'esercizio dei propri poteri, il Commissario ad acta agisce quale organo decentrato dello Stato ai sensi dell'art. 120 della Costituzione, che di lui si avvale nell'espletamento di funzioni d'emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali, emanando provvedimenti qualificabili come ordinanze emergenziali statali in deroga, ossia "misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d'organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro";

CONSIDERATO

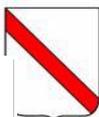
- che fra gli acta della delibera del Consiglio dei Ministri del 10 luglio 2017 è richiamata la "adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di Sanità Pubblica Veterinaria e di Sicurezza degli Alimenti";

RILEVATO

- che con Decreto del Commissario ad Acta n. 53 del 30/09/2010 sono state adottate le tariffe, ai sensi dell'art.7 della L.R. 25/83, per le prestazioni rese dai Veterinari delle AA.SS.LL. della Regione Campania nell'interesse dei privati;
- che con Decreto del Commissario ad Acta n. 3 del 03/01/2011 è stato adottato il tariffario regionale per le prestazioni dei Dipartimenti delle AA.SS.LL. (Area dell'Igiene Pubblica e della Promozione della Salute; Area degli Alimenti, Area dell'Igiene e Sicurezza negli ambienti di lavoro) e Medicina Legale rese a richiesta e nell'interesse di privati o Enti pubblici;
- che il citato Decreto del Commissario ad Acta n. 3 del 03/01/2011 prevede l'elaborazione di un Tariffario Unico di sanità pubblica e veterinaria per le prestazioni dei Dipartimenti di Prevenzione;

PRESO ATTO

- che la competente Direzione Generale per la Tutela della Salute ha elaborato, sentiti gli Ordini Provinciali dei Medici Veterinari e dei Medici - Chirurghi e degli Odontoiatri della Regione Campania, il nuovo Tariffario regionale allegato al presente decreto;



Regione Campania

Il Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

RAVVISATA

- la necessità di aggiornare il predetto tariffario regionale delle prestazioni rese dal personale delle AA.SS.LL. nell'ambito della sicurezza alimentare e della sanità pubblica veterinaria sopravvenute normative europee, nazionali e regionali, nonché ai nuovi indici ISTAT ;

RITENUTO a tal fine

- di approvare l'allegato tariffario regionale, contenente gli importi aggiornati da versare per le prestazioni rese dai Servizi Veterinari e dai Servizi Medici delle AA.SS.LL. in materia di sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria;
- di disporre che, a far data dal 1 gennaio 2020, il tariffario regionale venga aggiornato alla data del 1° gennaio di ciascun anno sulla base degli indici ISTAT dei prezzi al consumo per famiglie di operai ed impiegati;
- di stabilire che per le eventuali prestazioni non incluse nel tariffario regionale le AA.SS.LL. dovranno, nelle more dell'integrazione dello stesso, le tariffe di prestazioni alle stesse assimilabili in quanto analoghe;

Alla stregua dell'istruttoria tecnico amministrativa effettuata dalla Direzione Generale per la Tutela della salute ed il Coordinamento del SSR

DECRETA

Per le motivazioni richiamate in premessa da intendersi qui di seguito integralmente riportate:

- di **APPROVARE** il documento tecnico contenente l'aggiornamento al Tariffario regionale delle prestazioni rese dai Servizi Veterinari e dai Servizi Medici delle AA.SS.LL. in materia di sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria, che allegato al presente decreto ne forma parte integrante e sostanziale;
- di **DISPORRE** che, a far data dal 1 gennaio 2020, il tariffario regionale venga aggiornato, alla data del 1° gennaio di ciascun anno, sulla base degli indici ISTAT dei prezzi al consumo per famiglie di operai ed impiegati;
- di **STABILIRE** che per le eventuali prestazioni non incluse nel tariffario regionale le AA.SS.LL. debbano applicare le tariffe di prestazioni assimilabili in quanto analoghe;
- di **DI CONFERMARE**, per quanto non previsto nel Tariffario approvato con il presente provvedimento, le tariffe previste dal DCA n.53/2010;
- di **STABILIRE** che il presente venga notificato dalle Aziende Sanitarie Locali a tutti i soggetti interessati;
- di **PRECISARE** che l'efficacia del presente provvedimento decorre a far data dalla sua pubblicazione sul BURC;
- di **TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Ministeri affiancanti, riservandosi di adeguarlo alle eventuali osservazioni formulate dagli stessi;



Regione Campania

**Il Commissario ad Acta per l'attuazione
del Piano di rientro dai disavanzi del SSR Campano
(Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)**

- di **INVIARE** il presente decreto al Capo Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale della Campania, all'Assessore regionale al Bilancio e al Finanziamento del sistema Sanitario Regionale in raccordo con il Commissario ad Acta per il Piano di Rientro dal disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute e Coordinamento del S.S.R., a tutte le Aziende Sanitarie Locali per il seguito di competenza, ed al BURC per la tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del SSR
Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA



“Tariffario delle Prestazioni dei Dipartimenti di Prevenzione delle AA.SS.LL. (Prevenzione e Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare)” - Per le prestazioni Veterinarie è da aggiungere il 2% di ENPAV - L'IVA si applica ove prevista.

codice tariffa	ELENCO DELLE PRESTAZIONI			Tariffa
1	Macellazioni domiciliari	Attestazione di idoneità al consumo umano di animali macellati a domicilio in tutti i casi consentiti dalla normativa vigente	per ogni suino	15,00
			per ogni altro capo (ovi-caprini, etc.)	10,00
2	Certificazione per exportazione	Controllo sanitario e relativa certificazione per l'esportazione di alimenti freschi, congelati, surgelati o comunque preparati, di sottoprodotti o di ogni altro prodotto per il quale è prevista la certificazione da parte della A.C.	singola certificazione per ogni 100 kg. / litri o frazione	12,00
			importo minimo	17,00
			La tariffa si applica, per ogni singola certificazione, fino ad un massimo di	70,00
nota bene →				
3	Certificato di non commestibilità di prodotti alimentari per la distruzione			60,00
4	Giudizio potabilità acque (da pozzi privati ed acquedotti) su richiesta di privati			182,20
5	Certificazione sulla commestibilità funghi epigei spontanei	certificazione di avvenuto controllo micologico di funghi epigei spontanei commestibili freschi, ivi compresi quelli destinati alla ristorazione pubblica e collettiva (art. 14 L.R. n. 08/2007)	certificazione fino a 100 kg. o frazione	12,00
			La tariffa si applica fino ad un massimo di	70,00
		Visita micologica presso Ispettorato Micologico a favore di privati per autoconsumo		gratuita
6	Attestato di idoneità alla identificazione di funghi epigei	Partecipazione a corsi finalizzati al rilascio dell'attestato di idoneità alla identificazione di specie fungine che si intendono commercializzare	corso della durata di 9 ore (D.G.R. n. 179 del 28/01/2008)	50,00

Esame per il rilascio dell'attestato di idoneità al lavoro di specie fungine che partecipano al corso) di. 10 del 29 Novembre 2018 **PARTE I** Atti della Regione

15,00

7

Fitosanitari

Certificato di abilitazione alla vendita di fitosanitari

31,00

parere igienico-sanitario per l'impiego di diserbanti in aree extragricole

30,00

Controllo a seguito di SCIA coindizionata per l'idoneità dei locali per deposito e vendita di prodotti fitosanitari e coadiuvanti di prodotti fitosanitari;

100,00

Iscrizione al corso per il rilascio della certificazione di abilitazione alla vendita di fitosanitari (durata di 20 ore)

275,00

Corso per il rinnovo del certificato di abilitazione alla vendita di fitosanitari (durata di 10 ore)

132,00

8

Formazione/Aggiornamento Operatori e Addetti del Settore Alimentare organizzati dalle AA.SS.LL.

Iscrizione al corso per il rilascio dell'attestato di formazione per l'O.S.A. e/o Responsabile Piano di Autocontrollo (durata di 12 ore)

120,00

partecipazione alla prova d'esame residenziale e rilascio attestato per qualsiasi dei tre livelli
(diritti di segreteria)

10,00

Aggiornamento formazione OSA e/o Responsabile Piano Autocontrollo (durata di 6 ore)

80,00

Iscrizione al corso di formazione agli Addetti

a) Livello di rischio1 (durata 4 ore)

40,00

b) Livello di rischio 2 (durata 8 ore)

80,00

Aggiornamento formazione addetti :

a) Livello di rischio1 (durata 3 ore)

40,00

b) Livello di rischio 2 (durata 3 ore)

40,00

9	BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA certificazione di idoneità organi e ghiandole	Attestato di scorta di Organi e ghiandole animali destinate agli stabilimenti industriali che preparano prodotti opoterapici (D.M. 01/02/1939) e di sangue refrigerato ai fini della produzione di proteine plasmatiche (D.M. 09/08/1983). <small>n. 89 del 29 Novembre 2018</small>		PARTE I  Atti della Regione	18,00
				oltre 50 kg	35,00
10	Diritti Sanitari per l'espletamento delle procedure inerenti gli stabilimenti Registrabili (NB: Solo la sospensione e la cessazione sono gratuite)	per ogni linea di attività indicata nella SCIA anche per la registrazione di ogni allevamento in BDN		(NB: vale	20,00
		per ogni linea di attività non soggette a SCIA (ad esempio gli allevamenti per autoconsumo)			10,00
		variazione di titolarità	tariffa unica		20,00
11	Diritti Sanitari omnicomprensivi per l'espletamento delle procedure inerenti gli stabilimenti Riconoscibili (NB: Solo la sospensione e la cessazione sono gratuite)	per linea di attività			100,00
		variazione di titolarità	tariffa unica		50,00
12	Nuova classificazione di specchio acqueo in concessione per la produzione e/o la stabulazione di molluschi bivalvi (non si applica per i banchi naturali)				2.000,00
				parere sanitario e registrazione automezzi trasporto di propri animali per percorsi inferiori a 65 km e in relazione con attività economica. Per ogni automezzo	18,00
				registrazione ai fini non commerciali trasporto Equidi. Per ogni automezzo	24,00

13

trasporto animali

Valutazione check list, registrazione ed autorizzazione trasportatori, rilascio certificazione per gli automezzi destinati al trasporto di animali (Reg. CE 1/2005 - D.G.R.C. 1171/2009)

rilascio autorizzazione trasportatori TIPO 2
comprensiva di eventuale verifica di 1 check list

35,00

verifica check list successiva alla prima con
relativa registrazione per autorizzazione Tipo 1.
Per ogni automezzo

12,00

verifica check list successiva alla prima con
relativa registrazione per autorizzazione Tipo 2.
Per ogni automezzo

12,00

rilascio certificato omologazione mezzi di
trasporto su strada per lunghi viaggi, superiori
alle otto ore, rinnovabili ogni 5 anni

24,00

14

Igiene pubblica

Interventi per inconvenienti igienici su richiesta di privati ed a carico del richiedente
(persona fisica e/o giuridica)

tariffa unica

70,00

equini

primo capo

7,00

per ogni capo successivo

3,00

Bovini

primo capo

7,00

per ogni capo successivo

3,00

Vitelli

primo capo

5,00

per ogni capo successivo

1,00

Suini

fino a 10 capi

4,00

per ogni capo successivo

1,00

Ovicaprini

fino a 10 capi

4,00

per ogni 10 capi o frazione

1,00

fonte: <http://burc.regione.campania.it>

4,00

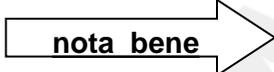
15	BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA ale a scopo commerciale	animale a scopo commerciale anche ai fini dell'esportazione. Controllo degli animali in importazione ai fini della quarantena e dell'osservazione anche dai Paesi Terzi. Controllo per l'alpeggio e transumanza. Nomadismo e compravendita arnie. La tariffa si applica per ogni singola certificazione	Volatili, conigli, selvaggina allevata	da 21 a 100 gabbie	12,00
				oltre 100 gabbie	18,00
			Apiari	fino a 20 arnie	4,00
				oltre	12,00
			Cani, gatti ed altri animali d'affezione	primo capo	7,00
				per ogni capo successivo	2,00
			Altri animali di piccola taglia (omeotermi o eterotermi, esotici e non, etc.)		3,00
			Altri animali (selvatici, esotici, da zoo, da circhi, etc.)		30,00
			Se a seguito di un unico controllo sanitario, in allevamento o su dati di ufficio, vengono rilasciate più certificazioni, il costo totale della tariffa per allevamento non potrà superare Euro		115,00
16	Movimentazione animale non a scopo commerciale (cani, gatti, ecc.)	Certificazioni/passaporti per animali a seguito di viaggiatore (cani, gatti, etc.) ai fini della movimentazione in ambito nazionale, comunitario o paesi terzi, per ogni capo, con esclusione delle eventuali prove di laboratorio	Rilascio passaporto (comprensivo del costo del passaporto)	23,00	
			rinnovo passaporto	6,00	
			rinnovo passaporto con visita clinica	18,00	
17	Movimentazione (scambi, export) animali destinati a scopo scientifico (topi, ratti, ecc)	Certificazioni ai fini di scambi (tracce) o export di animali da laboratorio destinati ad uso scientifico/sperimentale, siano essi a scopo di lucro o collaborazione scientifica tra istituzioni.	Visita animali e relativa certificazione (importo relativo ad ogni sopralluogo/certificazione)	70,00	
			Costo unitario per cane e/o gatto: applicazione microchip, registrazione in B.D.R. e rilascio attestazione (comprensivo del costo del microchip)	12,00	

nota bene 

18	BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA Anagrafe canina e felina	<i>n. 89 del 29 Novembre 2018</i> Prestazioni relative alla L. 281/91 e legge regionale 16/2001 e succ. modif. (sono esclusi gli interventi per i quali è prevista la prestazione gratuita)	PARTE I  Atti della Regione B.D.R. e rilascio attestazione (comprensivo del costo del microchip) da 6 a 10 cani e/o gatti portati contemporaneamente dallo stesso proprietario	60,00
			Per ogni cane e/o gatto oltre i primi 10	6,00
			Passaggio proprietà cane e/o gatto	6,00
19	Profilassi rabbia	Osservazione sanitaria per la profilassi della rabbia art. 86 Reg. Pol.Vet. DPR 320/54	presso la sede di detenzione	32,00
			presso canili	23,00
20	Dati segnaletici	stesura dati segnaletici e relativa certificazione	presso la sede di detenzione	32,00
			presso struttura pubblica	21,00
21	Identificazione animali	Identificazione di animali non rientranti tra le prestazioni rese in attuazione di piani e programmi statali e regionali. Le tariffe non comprendono le marche, i microchip etc.	tatuaggio con pinza o apposizione marca per capo	6,00
			microchip per capo (bolo o iniezione)	15,00
			Applicazione microchip da 6 a 10 capi contemporaneamente dello stesso proprietario	100,00
			Per ogni capo successivo a 10	10,00
22	Cattura animali	Richieste da Privati o Enti privati per la cattura/ sedazione di animali padronali, randagi o selvatici	piccoli animali (per ogni capo)	46,00
			cattura con sedazione piccoli animali	70,00
			grossi animali (per ogni capo)	70,00
			cattura con sedazione grossi animali	100,00
			Bovini, bufalini, equini a capo	6,00
			suini a capo	2,00

23	Interventi immunizzanti	Prestazioni per interventi immunizzanti con esclusione del costo del prodotto. Sono esclusi gli interventi effettuati per vincoli sanitari e per l'attuazione dei piani e programmi finanziati dalla Stato o dalla Regione	ovi-caprini a capo	1,00
			Atti della Regione la pelo di piccola taglia, a capo	0,10
			canidi e felidi ed altre specie da affezione (conigli, furetti, ecc.) presso struttura pubblica	6,00
			canidi e felidi ed altre specie da affezione (conigli, furetti, ecc.) presso luogo di detenzione	21,00
24	Intervento chirurgico d'urgenza in pronto soccorso per cane/gatto di proprietà catturato		Intervento chirurgico non invasivo	100,00
			Intervento chirurgico invasivo	250,00
25	Interventi su richiesta di privati per collaborazione in operazioni di sgombero coatto in presenza di animali			60,00
26	Degenza sanitaria	cane/gatto di proprietà catturato		20€/die
27	Accertamenti diagnostici	Accertamenti diagnostici (per capo) richiesti dall'allevatore per compravendita o per altri fini . Sono esclusi gli interventi obbligatori effettuati per vincoli sanitari e per l'attuazione di piani e programmi stabiliti dallo Stato o dalla Regione (esempio transumanza, alpeggio, pascolo vagante).	Accertamenti diagnostici per compravendita bovini e bufalini comprensivi di Prelievo di sangue e Prova allergica per Tbc	10,00
			Accertamenti diagnostici per compravendita suini (MVS) e ovi-caprini (Brc) qualora previsti	3,00
			Prova allergica	6,00
			Prelievo di sangue (altro)	8,00
			Prelievo campioni di latte	6,00
			tampone faringeo o vaginale	11,00
			lavaggio e/o prelievo liquido prepuziale	21,00
			prelievo sperma equidi	32,00

prelievo sperma da specie diversa da equidi PARTE I Atti della Regione	24,00
tamponi vaginali, cervicali, uretrali, etc.	21,00
campioni di urine	11,00
campioni di feci	4,00
altro materiale organico	15,00

nota bene 

il rilascio della certificazione (aggiuntiva agli accertamenti sopra descritti)	6,00
---	-------------

Esame necroscopico completo grandi animali con refertazione e smaltimento spoglie	100,00
---	---------------

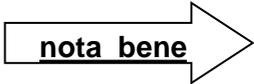
Esame necroscopico completo piccoli animali con refertazione e smaltimento spoglie	90,00
--	--------------

28	Prelievo, trasporto, smaltimento spoglie animali richiesto da privati	spoglie di grandi animali (bovini, ovini, caprini suini)	50,00
----	---	--	--------------

spoglie di piccoli animali (cani, gatti, altri animali selvatici/sinantropi/esotici)	40,00
--	--------------

29	Riproduttori	Certificazione attestante l'idoneità dei riproduttori maschi destinati alla fecondazione artificiale o alla monta pubblica (con esclusione di eventuali prove di laboratorio)	per ogni capo	32,00
----	--------------	---	---------------	--------------

30	Attestazioni abbattimento animali	Attestazione di avvenuto abbattimento di animali ivi compresi le attestazioni previste per accedere alle indennità di cui alla L. 34/68 e succ. modifiche (mod. 9/33).	per ogni attestazione	7,00
----	-----------------------------------	---	-----------------------	-------------

31	Altri accertamenti, attestazioni certificazioni o pareri richiesti da Enti o privati nel loro interesse e non previsti da altre voci	con sopralluogo	nota bene 	costo orario minimo previsto come riportato sul verbale di sopralluogo	50,00
----	--	-----------------	--	--	--------------

senza sopralluogo	35,00
-------------------	--------------

32	Controllo atti d'ufficio (accesso agli atti)	Controllo di atti d'ufficio per il rilascio certificazioni nei limiti previsti dal D. Lgs 196/2003 e Regolamenti in materia	in base alle tariffe applicate dalla ASL
----	--	---	--

33	BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA	Vidimazione di registri vari 7.10 del 29 Novembre 2018	PARTE I Atti della Regione	20,00
34	Disinfezione aziende	Controllo delle operazioni di disinfezione aziende	tariffa unica	50,00
35	Ricerca Trichinella spp. Cinghiali uccisi a caccia	Prestazione per ricerca Trichinella spp. e relativa certificazione per ogni cinghiale abbattuto a caccia (incluso costo di laboratorio)	per ogni capo abbattuto	3,00
			per ogni capo successivo al primo proveniente dalla stessa battuta di caccia	1,50
			Tariffa forfettaria per squadre di cacciatori in campagna venatoria (tale tariffa si applica anche per singolo selecontrollore)	25,00
36	Anagrafe animale - Bovini/Bufalini (ed altri grandi animali)	Prestazioni in favore dei Detentori di Allevamenti di BOVINI/BUFALINI (ed altri grandi animali) che hanno delegato il Servizio Veterinario per quanto concerne le RegISTRAZIONI in BDN degli eventi e stampa dei Passaporti e dei Mod. 4 senza visita sanitaria (con v.s. vedi voce 15), comprese le stalle di sosta (Per n. di capi si intende il numero medio, su base mensile, di capi detenuti in allevamento nell'arco dell'ultimo trimestre precedente la delega). TARIFFA ANNUALE	Allevamenti con n. capi da 1 a 5 in BDN	23,00
			Allevamenti con n. capi da 6 a 20 in BDN	46,00
			Allevamenti con n. capi da 21 a 50 in BDN	92,00
			Allevamenti con n. capi da 51 a 100 in BDN	185,00
			Allevamenti con n. capi da 101 a 200 in BDN	260,00
			Allevamenti con n. capi da 201 a 300 in BDN	350,00
			Allevamenti con n. capi oltre i 300 in BDN	580,00
37	Stampa passaporti Anagrafe animale - Bovini/Bufalini (ed altri grandi animali)	Stampa passaporti originali e stampa duplicati per sostituzione marche precedenti o per animali che hanno ancora la cedola, per i Detentori con Delega alle Associazioni di categoria	per ogni Passaporto	1,00
			per ogni passaporto con urgenza entro 24 ore	35,00
38	Stampa passaporti duplicati Anagrafe animale - Bovini/Bufalini (ed altri grandi animali)	Stampa passaporti duplicati, a seguito di furto/smarrimento, per i Detentori con Delega alle Associazioni di categoria e per i Detentori in possesso di Smart Card	Per ogni Passaporto	4,00
			per ogni passaporto con urgenza entro 24 ore	5,00
			Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con n. Riproduttori da 1 a 2	12,00



Anagrafe animale - Suini

Prestazioni in favore dei Detentori di Allevamenti di SUINI che hanno delegato il Servizio Veterinario per quanto concerne le RegISTRAZIONI in BDN degli eventi e dei Mod. 4 senza visita sanitaria (con v.s. vedi voce 15) comprese le stalle di sosta (Per n. di Riproduttori e di n. di Capi si intende il numero medio, su base mensile, detenuto in allevamento nell'arco dell'ultimo semestre precedente la delega). TARIFFA ANNUALE.

Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con PARTE I Atti della Regione	35,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con n. Riproduttori da 6 a 50	92,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con n. Riproduttori da 51 a 100	140,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con n. Riproduttori da 101 a 500	230,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Aperto con n. Riproduttori oltre i 500	350,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori da 1 a 2	6,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori da 3 a 5	23,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori da 6 a 50	70,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori da 51 a 100	115,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori da 101 a 500	180,00
Allevamenti da Riproduzione a Ciclo Chiuso con n. Riproduttori oltre i 500	290,00
Allevamenti da Ingrassio che movimentano per vita con n. capi fino a 50	30,00
Allevamenti da Ingrassio che movimentano per vita con n. capi da 51 a 100	60,00
Allevamenti da Ingrassio che movimentano per vita con n. capi da 101 a 300	115,00
Allevamenti da Ingrassio che movimentano per vita con n. capi oltre i 300	230,00
Allevamenti da Ingrassio con n. capi fino a 50	18,00
Allevamenti da Ingrassio con n. capi da 51 a 100	46,00

40	Anagrafe animale - Ovini e Caprini	Prestazioni in favore dei Detentori di Allevamenti di OVI-CAPRINI che hanno delegato il Servizio Veterinario per quanto concerne le RegISTRAZIONI in BDN degli eventi e dei Mod. 4 senza visita sanitaria (con v.s. vedi voce 15) comprese le stalle di sosta (Per n. di Capi si intende il numero medio, su base mensile, detenuto in allevamento nell'arco dell'ultimo semestre precedente la delega). TARIFFA ANNUALE	Allevamenti fino a 5 capi	6,00
			Allevamenti da 6 a 10 capi	12,00
			Allevamenti da 11 a 20 capi	18,00
			Allevamenti da 21 a 50 capi	23,00
			Allevamenti da 51 a 100 capi	35,00
			Allevamenti da 101 a 300 capi	60,00
			Allevamenti da 301 a 500 capi	80,00
			Allevamenti con oltre 500 capi	115,00
41	Anagrafe animale - presso i Macelli	Prestazioni in favore dei Responsabili delle Strutture di Macellazione che hanno delegato il Servizio Veterinario per le RegISTRAZIONI in BDN degli eventi (Per n. di Capi si intende il numero di Bovini/Bufalini macellati quanto concerne quanto concerne le RegISTRAZIONI in BDN degli eventi (Per n. di Capi si intende il numero di Bovini/Bufalini macellati nella settimana di riferimento) TARIFFA SETTIMANALE	Fino a n. 20 capi	6,00
			Da n. 20 a n. 40 capi	12,00
			Da n. 41 a n. 80 capi	23,00
			Da n. 81 a n. 100 capi	46,00
			Da n. 101 a n. 200 capi	92,00
			Oltre i 200 capi	140,00
IGIENE DELLA NUTRIZIONE				
		Attività di supporto alla parte speciale del Capitolato d'Appalto secondo le linee guida nazionali del Ministero della Salute		300,00

42

Ristorazione Collettiva

Elaborazione tabelle dietetiche standard per singola patologia

per singola patologia

50,00

Elaborazione caratteristiche merceologiche per singola patologia □

per singola patologia

50,00

Elaborazione diete personalizzate

per ciascuna dieta elaborata

10,00

Validazione tabelle dietetiche già predisposte per la ristorazione scolastica

150,00

Richiesta pareri relativa agli aspetti di sicurezza nutrizionale

per singola richiesta

18,00



Regione Campania

Il Commissario Ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DECRETO N. 81 DEL 15.10.2018

OGGETTO : Presa d'atto. Intesa Stato Regioni 6 dicembre 2017: “Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) . Approvazione Piano Regionale 2018/2019 di contrasto al disturbo da gioco d'azzardo.

(Delibera del Consiglio dei Ministri 10 luglio 2017 punto vi : “completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete territoriale, in coerenza con le indicazioni di Tavoli tecnici di monitoraggio”).

VISTA la legge 30 dicembre 2004 , n. 311 recante “ Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005) e, in particolare, l’art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l’obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio sanitario regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l’Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle regioni l’obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l’equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l’anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell’equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 - “Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell’Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell’art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004”;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 24 luglio 2009 con il quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente pro tempore della Regione Campania quale Commissario ad Acta per l’attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell’art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri dell’11 dicembre 2015, con la quale sono stati nominati quale Commissario ad Acta il dott. Joseph Polimeni e quale Sub Commissario ad acta il Dott. Claudio D’Amario;

VISTA la delibera del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 con la quale, all’esito delle dimissioni del dott. Polimeni dall’incarico commissariale, il Presidente della Giunta Regionale è stato nominato Commissario ad Acta per l’attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR Campano, secondo i programmi operativi di cui all’articolo 2, comma 88, della legge 23

VISTA la richiamata Deliberazione del 10 luglio 2017 che:

- assegna “al Commissario ad acta l’incarico prioritario di attuare i Programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l’erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell’ambito della cornice normativa vigenti,
- individua, nell’ambito del più generale mandato sopra specificato, alcune azioni ed interventi come acta ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al *punto vi* : “*completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete territoriale, in coerenza con le indicazioni di Tavoli tecnici di monitoraggio*”;

VISTA la comunicazione assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 Febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D’Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute,

RICHIAMATA la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013 secondo cui, “ *nell’esercizio dei propri poteri, il Commissario ad acta agisce quale “organo decentrato dello Stato ai sensi dell’art. 120 della Costituzione, che di lui si avvale nell’espletamento di funzioni d’emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali”, emanando provvedimenti qualificabili come “ordinanze emergenziali statali in deroga”, ossia “misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d’organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro*”,

PREMESSO che

- con la L. 8 dicembre 2015 n. 208 (legge di stabilità 2016) è stato istituito il Fondo presso il Ministero della Salute per garantire misure di prevenzione, cura e riabilitazione in favore di cittadini affetti da disturbo da gioco d’azzardo;
- con DCA n. 86 del 08/08/2016: “Piano di Azione Regionale di contrasto alle Dipendenze Patologiche” la Regione Campania ha attivato, in continuità con gli anni precedenti, una serie di interventi integrati finalizzati al miglioramento dell’offerta sanitaria e sociosanitaria dei Servizi per le Dipendenze, comprensivi di azioni in materia di contrasto al disturbo da gioco d’azzardo, mediante l’utilizzo dei fondi assegnati istituiti per la prima annualità dalla Legge di Stabilità;
- con Decreto del Ministero della Salute del 6 ottobre 2016 si è provveduto al riparto alle Regioni del relativo Fondo per la seconda annualità;
- con nota del Ministero della Salute del 19/12/2106 prot. n. 0037009-DGPROGS-P si stabiliva l’inclusione delle risorse per la prevenzione, cura e riabilitazione delle patologie connesse alla dipendenza da gioco d’azzardo nella quota indistinta dello stanziamento 2016 del FSN;
- con D.D. n. 41 del 29/12/2016 si è provveduto all’impegno del Fondo pari ad € 4.654.210,65.
- nel punto AAT) degli adempimenti LEA 2017 è stato inserito quello relativo alla rilevazione delle attività di contrasto al disturbo da gioco d’azzardo, oltre agli altri già da tempo attivi sul Sistema Informativo Dipendenze (SID);

RILEVATO che

1.con l’Intesa Stato Regioni del 6/12/2017 sono state approvate le “Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal Gioco d’Azzardo Patologico (GAP)”;

il 31 marzo 2018 dovessero trasmettere alla Direzione Generale della Prevenzione la seguente documentazione:

- a) delibera di giunta di approvazione nel corso del 2017 dei Piani Biennali, valutati positivamente ai sensi del Decreto del Ministero della Salute del 6 ottobre 2016;
- b) formale certificazione dell'avvio delle attività previste dai predetti Piani;
- c) relazione, a cura dei referenti scientifici dei Piani stessi, sullo stato di attuazione delle attività previste negli anzidetti Piani;

3. con nota del 19/03/2018 prot. n. 0179259 è stato trasmesso al Ministero della Salute il Piano Regionale di contrasto al gioco d'azzardo elaborato dai competenti uffici regionali in attuazione delle disposizioni di cui al DM 06/10/2016;

4. che con nota prot. n. 0013289 del 04/05/2018 il Ministero della Salute ha comunicato l'approvazione del Piano e la contestuale disponibilità alla spesa delle somme erogate dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del suindicato Ministero con D.D. del 28/06/2017 rinviando al 30/09/2018 i tempi di trasmissione della documentazione di cui al DM 07/12/2017 art. 2 comma 1).

RITENUTO

di dover:

1. prendere atto dell'Intesa Stato Regioni del 6 dicembre 2017 (All. A);
2. approvare il Piano Regionale 2018/2019 per il contrasto del disturbo da gioco d'azzardo redatto dagli uffici regionali e favorevolmente valutato dal Ministero della salute, allegato al presente Atto (All. B) ;
3. approvare gli indirizzi operativi per la presentazione delle proposte (All. C) da parte delle AASSLL in coerenza al Piano;
4. demandare al competente Ufficio della Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, ad avvenuta approvazione delle proposte inviate, la liquidazione alle AASSLL di almeno l'80% delle somme complessive del Fondo, ripartite con Decreto di impegno n. 41 del 29/12/2016 ;
5. stabilire che il restante 20% sarà liquidato dopo l'invio da parte delle AASSLL di dichiarazione di inizio delle attività in coerenza con quanto disciplinato nel DCA 86/2016: "Piano di Azione Regionale di contrasto alle Dipendenze Patologiche";
6. prevedere che le AASSLL trasmettano, entro 45 giorni dall'approvazione del presente atto, la proposta di intervento tecnico di cui agli allegati B) e C), ad integrazione di quanto già proposto in ottemperanza al DCA 86/2016, per l'utilizzo del Fondo assegnato per interventi di prevenzione , cura e riabilitazione del disturbo da gioco d'azzardo patologico;
7. stabilire che la ripartizione del fondo assegnato ad ogni singola ASL dovrà essere utilizzato proporzionalmente per le aree indicate nel Piano ed ammesse a finanziamento dal Ministero della Salute ,così come di seguito riportato:

a) Prevenzione	almeno	43%
b) Cura e Riabilitazione	"	28%
c) Formazione	"	10%
d) Cittadini sovraindebitati	"	6%
e) Osservatori	non oltre	4%
f) Supervisione	non oltre	4%
8. prevedere l'istituzione di un apposito Gruppo di Lavoro composto da esperti individuati dai Dipartimenti Dipendenze delle AASSLL, con il compito di proporre protocolli dedicati di presa in carico ambulatoriale, residenziale e semiresidenziale, così come già previsto nel DCA 86/2016;

VISTI

- la L. 8 dicembre 2015 n. 208 (legge di stabilità 2016) ;
- il D.M 06/10/2016 del Ministero della Salute;
- Intesa Stato Regioni del 6 dicembre 2017;
- Decreto del Ministero della Salute del 07/12/2017 art. 2 comma 1) ;
- la nota del Ministero della Salute del 04/05/2018 prot. n. 0013289-DGPRES

Alla stregua dell'istruttoria tecnico amministrativa effettuata dalla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR

DECRETA

per tutto quanto sopra esposto in premessa e che qui si intende integralmente riportato

1. di **prendere atto** dell'Intesa Stato Regioni del 6 dicembre 2017 sulle "Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal Gioco d'Azzardo Patologico (GAP)"; allegata al presente atto per formarne parte integrante e sostanziale (All. A);

2. di **approvare** il Piano Regionale 2018/2019, i documenti tecnici per il contrasto del disturbo da gioco d'azzardo (All.B) e relativi gli indirizzi operativi (All.C) da fornire alle AASSLL per la presentazione delle proposte in coerenza al Piano, che allegati al presente provvedimento ne formano parte integrante e sostanziale;

3. di **demandare** al competente Ufficio della Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, ad avvenuta approvazione delle proposte inviate, la liquidazione alle AASSLL di almeno l'80% delle somme complessive del Fondo;

4. di **stabilire** che il restante 20% sarà liquidato dopo l'invio da parte delle AASSLL della dichiarazione di inizio delle attività in coerenza con quanto disciplinato nel DCA 86/2016: "Piano di Azione Regionale di contrasto alle Dipendenze Patologiche";

5. di **disporre** che le AASSLL trasmettano, entro 45 giorni dall'approvazione del presente atto, la proposta di intervento tecnico di cui agli allegati B) e C), ad integrazione di quanto già proposto in ottemperanza al DCA 86/2016, per l'utilizzo del Fondo assegnato per interventi di prevenzione , cura e riabilitazione del disturbo da gioco d'azzardo patologico;

6. di **stabilire** che la ripartizione del fondo assegnato ad ogni singola ASL dovrà essere utilizzato proporzionalmente per le aree indicate nel Piano ed ammesse a finanziamento dal Ministero della Salute ,così come di seguito riportato:

a) Prevenzione	almeno	43%
b) Cura e Riabilitazione	"	28%
c) Formazione	"	10%
d) Cittadini sovraindebitati	"	6%
e) Osservatori	non oltre	4%
f) Supervisione	non oltre	4%

7. di **disporre** l'istituzione, a cura del Direttore Generale per la Tutela della Salute, di un apposito Gruppo di Lavoro composto da esperti individuati dai Dipartimenti Dipendenze delle AASSLL, con il compito di proporre protocolli dedicati di presa in carico ambulatoriale, residenziale e

8. di **stabilire** quale obiettivo specifico dei Direttori Generali delle AASSLL *“l'organizzazione ed implementazione dei Servizi per le Dipendenze con particolare attenzione a quelli dedicati al contrasto del disturbo da gioco d'azzardo”*, in stretta connessione agli adempimenti LEA;

9. di **trasmettere** il presente atto al Ministero della Salute – Direzione Generale per la Prevenzione, in ottemperanza alle disposizioni contenute nel DM Sanità del 07/12/2017;

10. di **trasmettere** il presente atto ai Ministeri affiancanti, riservandosi di adeguarlo alle osservazioni eventualmente formulate;

11. di **inviare** il presente decreto al Capo di Gabinetto, all'Assessore regionale al Bilancio e al Finanziamento del Servizio Sanitario Regionale in raccordo con il Commissario ad acta per il Piano di Rientro dal disavanzo sanitario, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S.S.R., alle Aziende Sanitarie Locali per quanto di competenza, ed al BURC per tutti gli adempimenti in materia di pubblicità e trasparenza .

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
Avv. Antonio Postiglione

De Luca



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E DI BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 1, comma 133, terzo periodo, della legge 23 dicembre 2014, n.190, sullo schema di regolamento del Ministero della salute di adozione delle "Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d'azzardo patologico (GAP)".

Rep. Atti n. 214/CSR del 6 dicembre 2017

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 6 dicembre 2017;

VISTA la legge 23 dicembre 2014, n. 190, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2015)" e in particolare l'articolo 1, comma 133, primo periodo, che prevede che "Nell'ambito delle risorse destinate al finanziamento del Servizio sanitario nazionale ai sensi del comma 556, a decorrere dall'anno 2015, una quota pari a 50 milioni di euro è annualmente destinata alla prevenzione, alla cura e alla riabilitazione delle patologie connesse alla dipendenza da gioco d'azzardo come definita dall'Organizzazione mondiale della sanità";

VISTO, l'articolo 1, comma 133, terzo periodo, della legge n. 190 del 2014, a tenore del quale "Il Ministro della salute, con decreto di natura regolamentare, previa intesa in sede di Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, adotta linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d'azzardo patologico (GAP)";

VISTO l'articolo 1, comma 133, quarto periodo, della citata legge n. 190 del 2014, che trasferisce presso il Ministero della salute l'Osservatorio istituito ai sensi dell'articolo 7, comma 10, quarto periodo, del [decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158](#), convertito con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189;

VISTA la legge 28 dicembre 2015, n. 208, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge di stabilità 2016)", ed in particolare l'articolo 1, comma 946 recante "al fine di garantire le prestazioni di prevenzione cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d'azzardo patologico (GAP) come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, presso il Ministero della salute è istituito il Fondo per il gioco d'azzardo patologico (GAP). Il Fondo è ripartito tra le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla base dei criteri determinati con decreto del Ministro della salute, da emanare, entro sessanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentita la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano. Per la dotazione del Fondo di cui al periodo precedente è autorizzata la spesa di euro 50 milioni annui a decorre dall'anno 2016;

VISTA l'intesa, ai sensi dell'articolo 1, comma 936, della legge 28 dicembre 2015, n. 208, tra Governo, Regioni ed Enti locali concernente le caratteristiche dei punti di raccolta del gioco



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

pubblico”, sancita in Conferenza Unificata nella seduta del 7 settembre 2017 (Rep. atti n. 103/CU);

VISTA la nota del 2 novembre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso lo schema di regolamento di adozione delle “Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d’azzardo patologico (GAP)”, approvate dall’Osservatorio per il contrasto della diffusione del gioco d’azzardo e il fenomeno della dipendenza grave nella seduta del 25 settembre 2017;

VISTE le note del 3 e del 17 novembre 2017 dell’Ufficio di Segreteria di questa Conferenza, con le quali è stato diramato il testo alle Regioni ed alle Province autonome di Trento e Bolzano con contestuale convocazione di una riunione tecnica, poi sconvocata dalle Regioni;

VISTA la comunicazione del 20 novembre 2017 con la quale la Regione Piemonte, Coordinatrice della Commissione salute, ha trasmesso l’assenso tecnico;

CONSIDERATO che, nel corso dell’odierna seduta di questa Conferenza, le Regioni hanno espresso avviso favorevole all’intesa sullo schema di regolamento in oggetto, con una richiesta emendativa contenuta nel documento allegato A al presente Atto.

ACQUISITO l’assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano;

SANCISCE INTESA

sullo schema di regolamento del Ministro della salute di adozione delle “Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal gioco d’azzardo patologico (GAP)” con la richiesta emendativa contenuta nell’ allegato A, parte integrante del presente atto.

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE



*Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale*

Il Direttore Generale

PIANO REGIONALE 2018 PER IL CONTRASTO DEL DISTURBO DA GIOCO D'AZZARDO

REGIONE CAMPANIA

REFERENTI SCIENTIFICI

DOTT.SSA MARINA RINALDI
(DIRIGENTE UOD ASSISTENZA ED INTERVENTI SOCIOSANITARI)

TEL. 0817969200/01 – dg04.sociosanitario@regione.campania.it

DOTT. BIAGIO ZANFARDINO (FUNZIONARIO REFERENTE)

TEL. 0817969386 – biagio.zanfardino@regione.campania.it

INDICE

- 1) INQUADRAMENTO GENERALE – COMPRESO QUANTO PROGRAMMATO O MESSO IN ATTO RISPETTO AL FONDO SANITARIO INDISTINTO
- 2) OBIETTIVO E FINALITA'
- 3) STRATEGIA
- 4) TARGET
- 5) DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

A) AZIONI

- A1) Azioni a carattere regionale
- A2) Azioni di carattere territoriale

TAB. 1 – Elenco obiettivi e relativi indicatori

TAB. 2 – Dettaglio Azioni

- 6) RISORSE E PIANO FINANZIARIO
- 7) MODALITA' DI UTILIZZO DEI FONDI
- 8) VALUTAZIONE E MONITORAGGIO



Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il Direttore Generale

INQUADRAMENTO GENERALE

La Regione Campania da tempo ha promosso azioni territoriali integrate finalizzate al contrasto del disturbo del gioco d'azzardo sia attraverso interventi di informazione e sensibilizzazione sui rischi sanitari e sociosanitari conseguenti il gioco d'azzardo, sia attraverso interventi specialistici di cura e riabilitazione presso gli ambulatori delle AASSLL afferenti ai Servizi per le Dipendenze (Ser.D.). Attualmente l'organizzazione territoriale sanitaria e sociosanitaria è articolata in 7 AASSLL che caratterizzano i propri servizi attraverso n. 43 Ser.D. localizzati nelle diverse aree regionali.

La Regione, al fine di monitorare l'entità del fenomeno, ha attivato una rilevazione semestrale dei cittadini in carico presso i servizi ASL censendo un numero di assistiti in continuo aumento nel corso degli anni (oltre 1.500 al 31/12/2017 e l'aumento dei cittadini in carico ogni anno è pari al 40% rispetto all'anno precedente). Da recenti ricerche, inoltre, la Campania è tra i primi posti per numero di sale scommesse e per numero di apparecchi attivi, con un fatturato di quasi 10 miliardi annui su un fatturato annuo nazionale che per il 2017 si aggira intorno ai 100miliardi di euro, e per numero di minori che giocano d'azzardo (fonte: quotidiano Avvenire – Ricerca Nomisma).

Tale fenomeno che sta coinvolgendo in modo progressivo ed a vario titolo numerosi cittadini campani impone una riorganizzazione dei servizi che si occupano di dipendenze e di una ottimizzazione di una logica di rete che promuova il confronto sull'analisi del problema e sul relativo bisogno dei cittadini coinvolgendo i Comuni, singoli o associati in Ambiti territoriali, le Istituzioni Scolastiche, il Terzo Settore, le Associazioni (in particolare le antiusura per la gestione del debito), le forze dell'ordine, gli esercenti dei locali da gioco ed i cittadini come protagonisti.

Secondo questa strategia la Regione Campania con il Decreto del Commissario ad acta n. 86 del 08/08/2016 ha approvato il Piano di Azione Regionale per il contrasto alle Dipendenze Patologiche finalizzato al potenziamento ed all'implementazione dei Servizi per le Dipendenze delle AASSLL promuovendone la capillarizzazione territoriale ed il miglioramento qualitativo dell'offerta assistenziale mentre con il DCA n. 99/2016, di organizzazione territoriale dei servizi sanitari e sociosanitari, sono stati indicati nell'area Dipendenze anche attività finalizzate alla prevenzione, cura e riabilitazione di cittadini con disturbo da gioco d'azzardo. In questo Piano, in continuità con gli interventi già avviati, verrà promossa la possibilità di accoglienza e presa in carico dal servizio più vicino al proprio luogo di residenza del cittadino attivando azioni di rilevazione del bisogno, diagnosi, trattamento, riabilitazione e reinserimento d'intesa con la famiglia, per il percorso terapeutico individuato, e con le realtà istituzionali e sociali del territorio per tutte le azioni complementari a quelle strettamente sanitarie (gestione del debito, accompagnamento, residenzialità brevi, ecc....).

Con questo Piano di Azione sono stati utilizzati, tra l'altro, i fondi afferenti alla quota parte del fondo sanitario indistinto per l'annualità 2015, ripartiti alle AASSLL per le seguenti finalità:

- a) avvio e potenziamento dei servizi pubblici per la diagnosi, presa in carico e trattamento di cittadini con Disturbo da Gioco d'Azzardo (DSM-5) anche attraverso percorsi sperimentali di assistenza residenziale e semiresidenziale;
- b) strutturare percorsi integrati di presa in carico per il contrasto del Disturbo da Gioco d'Azzardo;
 - c) istituire una banca dati sul numero di cittadini in carico per Disturbo da Gioco d'Azzardo con relativo debito informativo da parte delle AASSLL nei confronti della Regione per una rilevazione costante sull'entità del fenomeno;
- d) interventi integrati di prevenzione sanitaria e sociosanitaria;
- e) standardizzazione percorsi diagnostici e di presa in carico compresa la consulenza legale e finanziaria, anche per la gestione del debito;
- f) attività di supervisione clinica;
- g) percorsi standardizzati di follow up.

La possibilità di utilizzazione di un Fondo ministeriale dedicato darà la possibilità alla Regione di consolidare tutte le azioni poste in essere con il presente Piano in continuità con gli interventi della programmazione favorendo la messa a regime del sistema di offerta sanitaria e sociosanitaria dei Servizi per le Dipendenze implementando i Servizi già avviati.

OBIETTIVO E FINALITA'

L'obiettivo principale del presente Piano, in coerenza con le "Linee di Azione" approvate in Conferenza Stato Regioni del 6 dicembre 2017 Rep. Atti n. 214/CSR e dei nuovi LEA, è quello di dare continuità agli interventi in materia promossi negli anni precedenti e rendere omogeneo su tutto il territorio regionale il sistema di offerta sanitaria e sociosanitaria integrata sistematizzando le procedure ed i protocolli di prevenzione universale e selettiva e di presa in carico globale dei cittadini ottimizzando il rapporto con le agenzie sociali del territorio, comprese associazioni antiusura (per la gestione del debito) e ordine degli avvocati (per le implicazioni legali) per una visione sistemica del bisogno emergente e le forze dell'ordine nei piani della sicurezza integrati.

Il Piano, quindi, si muove su 2 direttive L'INTEGRAZIONE DELLE AZIONI E LA CAPILLARIZZAZIONE DEI SERVIZI.

Le finalità che si prefigge il Piano sono le seguenti:

- 1) migliorare il livello di informazione e sensibilizzazione sui rischi del gioco d'azzardo per la promozione di livelli consapevoli di comportamento che possano prevenire atteggiamenti patologici
- 2) migliorare la rilevazione del fenomeno attraverso il dialogo costante sia all'interno delle strutture operative delle AASSLL (Dipartimenti Dipendenze, Prevenzione e Salute Mentale) che all'esterno con i privati provvisoriamente accreditati (comunità terapeutiche), i Comuni, le Scuole, il Terzo Settore, Associazionismo, Forze dell'Ordine, ecc..... anche attraverso l'istituzione di Osservatori dedicati
- 3) favorire ed ottimizzare i protocolli di diagnosi e di presa in carico con la promozione di trattamenti personalizzati anche attraverso l'organizzazione di gruppi di mutuo-aiuto e la previsione di percorsi brevi di residenzialità
- 4) attivare corsi di formazione specialistici sul tema in favore di operatori sanitari, educativi, sociali ed esercenti locali di gioco per migliorare l'approccio di individuazione del problema



- nota)* e di follow up per i cittadini che terminano il percorso terapeutico personalizzato
- 6) promuovere azioni di reinserimento sociale e lavorativo di cittadini sovraindebitati
 - 7) avviare indagini epidemiologiche mirate sulla caratterizzazione del fenomeno

*Nota: Compiti, funzioni e obiettivi della supervisione clinica

All'interno della relazione tra supervisore e supervisionato, considerata come un 'accordo di apprendimento' (Fleming e Benedek, 1983) e di crescita, attraverso la quale vengono acquisite competenze e insegnate abilità e tecniche della professione psicoterapeutica, sia durante il percorso formativo, sia nel corso dello svolgimento dell'attività professionale, si esplicano le funzioni fondamentali dell'attività di supervisione:

- **consigliare e istruire**, nel senso che, il supervisionato riceve idee, informazioni e suggerimenti sul proprio lavoro da un'altra prospettiva che gli consentono di apprendere abilità concettuali e tecniche, competenze diagnostiche ed esecutive che, oltre a consentirgli di sviluppare una corrispondenza all'orientamento teorico, la comprensione, il coinvolgimento e la sensibilità empatica, lo educano a pianificare e utilizzare al meglio le risorse personali e professionali di adattamento creativo;
- **modellare**, perché il supervisore, ponendosi come modello di comportamento e di pratica professionale, consente al supervisionato di apprendere direttamente, attraverso l'esperienza, abilità tecniche specifiche e capacità relazionali;
- **offrire consulenza**, riguarda il processo, particolarmente appropriato ed efficace, con cui s'incoraggia nel supervisionato l'analisi dei resoconti di lavoro, ottenuti con l'uso di strumenti e tecniche di registrazione e la ricerca collaborativa di informazioni nuove, che consentono di facilitare la soluzione di problemi inerenti le situazioni cliniche e di sviluppo professionale. Inoltre, si sollecita un'autovalutazione costante del proprio comportamento nella relazione terapeutica, coinvolgendo il supervisionato in un processo interpersonale che pone in rilievo capacità critiche costruttive e intuitive;
- **monitorare e valutare**, vale a dire che, il supervisore controlla la correttezza della pratica professionale del supervisionato attraverso il monitoraggio costante del processo di acquisizione e sviluppo delle competenze operative nella relazione terapeutica e nella gestione della professione; per far ciò, focalizza l'attenzione su alcuni fattori fondamentali: capacità di accogliere, ascoltare e comunicare, autoconsapevolezza, capacità di stabilire un'alleanza terapeutica, sviluppare, mantenere e chiudere una relazione terapeutica, etica professionale, competenze tecniche, autovalutazione e sviluppo professionale; – condividere e supportare, in pratica, il supervisore sostiene il supervisionato con l'attenzione empatica, il confronto costruttivo, l'incoraggiamento che lo rassicurano, sul piano personale e professionale, di non esser solo a gestire difficoltà e problemi ma di poter condividere, in un clima di profonda fiducia e di forte coinvolgimento, le percezioni, le emozioni, le azioni e gli atteggiamenti che scaturiscono dalla relazione terapeutica con il paziente (Bisleri et al.,1995).

Fonte: <http://www.performat.it/pubblicazioni-articoli/la-supervisione-nella-pratica-clinica/>

La strategia di realizzazione del presente Piano, in continuità con le azioni già avviate, sarà quella di migliorare la conoscenza del fenomeno attraverso il potenziamento e l'implementazione dei Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) delle AASSLL promuovendo, nel contempo, la sistematizzazione dell'intervento di rete sia attraverso l'implementazione di programmazioni interdipartimentali delle AASSLL che attraverso il rapporto costante con realtà territoriali di provata esperienza nel settore. La logica di intervento secondo una impostazione di comunità sarà finalizzata al miglioramento dell'informazione sui rischi del gioco d'azzardo anche attraverso la condivisione di testimonianze di esperienze in modo da aumentare il livello di consapevolezza, soprattutto tra i giovani, al fine sia di ridurre il numero di cittadini coinvolti nella problematica che di aumentare il numero di giovani consapevoli da valorizzare come "paraprofessionali" nei confronti degli amici a rischio. L'intervento di comunità sarà consolidato dalla sistematizzazione di specifici protocolli di intesa interistituzionali (ASL, Comuni, Scuole, Ordine Avvocati, Ass. Antiusura, Forze dell'Ordine, Ass. Giocatori anonimi, ecc...) che attraverso l'istituzione di appositi Osservatori/Tavoli tecnici interistituzionali avranno il ruolo di analizzare il fenomeno nella sua complessità e proporre interventi adeguati con la realizzazione di Banche dati territoriali utili per l'analisi del fenomeno nelle sue diverse sfaccettature articolando azioni territoriali condivise e partecipate di prevenzione universale e selettiva.

Si sistematizzeranno azioni per favorire e migliorare i protocolli e le procedure di diagnosi, presa in carico e riabilitazione anche attraverso interventi standardizzati di supervisione clinica e formazione specialistica, a garanzia del percorso clinico per i cittadini coinvolti e della qualità personale/professionale degli operatori dei servizi, per la accuratezza dell'appropriatezza delle prestazioni anche attraverso il monitoraggio dei cittadini che hanno terminato il percorso terapeutico al fine di rilevare le cause di eventuali recidive e utilizzare la relativa analisi delle stesse per affinare l'organizzazione dei servizi.

TARGET

Giovani, genitori, operatori, esercenti locali di gioco, cittadini a rischio o con disturbo conclamato da gioco d'azzardo con particolare attenzione a cittadini sovraindebitati

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

AZIONI DI LIVELLO REGIONALE

- organizzazione gruppo di lavoro dedicato, anche con altre Istituzioni, composto dagli operatori dei Servizi, tale gruppo si incontrerà periodicamente presso gli uffici regionali per un supporto sull'analisi del bisogno e per la eventuale ricalibrazione congiunta degli interventi programmati
- azione di monitoraggio della diffusione del gioco d'azzardo sia nella popolazione generale che in quella giovanile attraverso apposita indagine epidemiologica curata dall'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR
- interventi di accompagnamento per la realizzazione dei servizi in favore di operatori e cittadini
- interventi di verifica e monitoraggio partecipato sull'utilizzo dei fondi, sulla realizzazione degli interventi, sulle criticità e sugli esiti.

AZIONI DI LIVELLO TERRITORIALE

- ed in collaborazione con le realtà del Terzo Settore con documentata esperienza nonché con il coinvolgimento delle forze dell'ordine integrando le programmazioni sanitarie con quelle dei Piani di Zona Sociali (Comuni associati in Ambiti Territoriali), dei Piani dell'Offerta Formativa (delle Istituzioni Scolastiche) e dei Piani della Sicurezza
- potenziamento Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) delle AASSLL per tutte le attività inerenti accoglienza, diagnosi, presa in carico, trattamento e riabilitazione promuovendo un approccio di valutazione multidimensionale e di interventi interdipartimentali (Dipendenze, Prevenzione e Salute Mentale) anche attraverso l'attivazione di ambulatori dedicati
 - azioni territoriali di informazione e di sensibilizzazione ai cittadini interessati per agevolare l'accesso consapevole al sistema dei servizi pubblici in materia promuovendone il protagonismo attraverso interventi di empowerment
 - standardizzazione protocolli e procedure per la redazione di percorsi individualizzati brevi di inserimento in Comunità residenziali e semiresidenziali
 - potenziamento e promozione di azioni di supervisione clinica teso al miglioramento della qualità professionale della presa in carico e dell'approccio relazionale dell'operatore a garanzia del processo di cura ed emancipazione nei confronti dei cittadini coinvolti
 - miglioramento servizi integrati di contrasto e gestione del sovraindebitamento
 - azioni per il censimento del numero di cittadini iscritti ai servizi, diviso per fasce di età e con rilevazione di eventuali comorbidità, e di quelli con almeno 2 prestazioni al mese per valutare l'effettivo impatto sui servizi
 - standardizzazione protocolli di rilevazione esiti trattamento e di follow up.

Tabella 1. Elenco obiettivi e relativi indicatori

Obiettivi generali	Obiettivi specifici	Indicatori	Valore regionale atteso 2019/2020
Prevenzione universale e selettiva	Migliorare il livello di informazione e sensibilizzazione sui rischi del gioco d'azzardo per la promozione di livelli consapevoli di comportamento che possano prevenire atteggiamenti patologici	1) num. Scuole coinvolte; 2) num. Alunni coinvolti 3) num. Operatori coinvolti 4) num. Associazioni coinvolte	Almeno 25 scuole coinvolte in programmi di informazione e sensibilizzazione. Al meno 1 programma di informazione e sensibilizzazione per ogni ASL
Migliorare la rilevazione del fenomeno e la conoscenza condivisa	Isituzione gruppi di lavoro integrati	1) num. Tavoli interistituzionali AASSLL, Comuni, Scuole, Forze dell'Ordine, Associazioni e con Terzo Settore	Presenza in ogni ASL
Cura e riabilitazione	Favorire la diagnosi la presa in carico e trattamento (con attenzione a programmi per cittadini con	1) num. Cittadini in carico con diagnosi specifica 2) num. Progetti personalizzati	Aumento numero cittadini in carico del 50% rispetto all'anno precedente

sovraindebitamento),
anche con la previsione
di percorsi brevi di
residenzialità

3) num. Ricov

Formazione	Corsi di formazione specialistici sul tema in favore di operatori sanitari, educativi, sociali ed esercenti locali gioco per migliorare l'approccio di individuazione del problema e di relativa presa in carico e trattamento	1) num. Corsi attivati 2) num. partecipanti	Almeno un corso in ogni ASL
Appropriatezza clinica	Attività di supervisione	1) num. Incontri supervisione 2) num. partecipanti	Almeno un programma di supervisione in ogni ASL
Indagine epidemiologica	Studio polazione generale 15-74 anni Studio popolazione studentesca 15-19 anni	1) num. Cittadini contattati	Analisi dei dati con l'associazione caratteristiche individuali, ambientali e pattern di gioco
Azione di supporto ed accompagnamento al gruppo di lavoro interistuzionale	Elaborazione modelli regionali di intervento ed analisi del bisogno	1) num. incontri	Elaborazioni protocolli e procedure di presa in carico e trattamento omogenei

Tabella 2. Dettaglio azioni

Obiettivo generale 1				
Razionale: Prevenzione universale e selettiva				
Evidenze: Importanza dell'intervento precoce di informazione /sensibilizzazione per modifica stili di comportamento consapevoli (Peer education, Life skills Education, Cooperative learning)				
Target: Giovani, genitori, cittadini a rischio				
Setting: Scuole, luoghi di gioco, territorio				
Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi
Titolo: Migliorare il livello di informazione e sensibilizzazione sui rischi del gioco d'azzardo per la promozione di livelli consapevoli di comportamento che possano prevenire atteggiamenti				

BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA		n. 89 del 29 Novembre 2018		PARTE I Atti della Regione	
	Miglioramento del livello di comportamento consapevole	1) num. Scuole coinvolte; 2) num. Alunni coinvolti 3) num. Genitori coinvolti 3) num. Operatori coinvolti 4) num. Associazioni coinvolte	ASL	Questionari	Almeno 25 scuole coinvolte in programmi di informazione e sensibilizzazione. Al meno 1 programma di informazione e sensibilizzazione per ogni ASL
azioni	Informazione e sensibilizzazione presso scuole e territorio nei luoghi sensibili				

Obiettivo generale 2					
Razionale: Migliorare la rilevazione del fenomeno					
Evidenze: Analisi del dato e del relativo andamento dei cittadini in carico ai Ser.D. , incluso la rilevazione di comorbilità, mette in condizione sia i decisori politici che gli operatori dei servizi di adeguare le programmazioni e gli interventi in modo adeguato al bisogno emerso					
Target: operatori sanitari, sociali, sociosanitari, educativi, forze dell'ordine					
Setting: interistituzionale					
Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi	
Titolo: Istituzione gruppi di lavoro integrati					
risultati	Capacità di analisi del fenomeno e dei relativi cambiamenti	1) num. Tavoli interistituzionali AASSLL, Comuni, Scuole, Associazioni, Forze dell'Ordine e con Terzo	ASL	Griglia di rilevazione	Presenza in ogni ASL

BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA		Settore n. 89 del 29 Novembre 2018		PARTE I  Atti della Regione	
azioni	Organizzazioni banca dati				

Obiettivo generale 3					
Razionale: Cura e riabilitazione					
Evidenze: Protocolli standardizzati di diagnosi e presa in carico risultano determinanti per l'appropriatezza degli interventi e per l'analisi della relativa efficacia rendendo agevole la misurabilità e ripetitività (assessment problem oriented, counseling, psicoterapia individuale e di gruppo, gruppi di mutuo aiuto, customer satisfaction)					
Target: cittadini con disturbo da gioco d'azzardo o problematico e familiari					
Setting: Servizi per le Dipendenze (Ser.D.), Comunità Terapeutiche					
Obiettivo specifico 1		Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi
Titolo: Favorire la diagnosi la presa in carico e trattamento, anche con la previsione di percorsi brevi di residenzialità					
risultati	Miglioramento protocolli e procedure di diagnosi e presa in carico	1) num. Cittadini in carico con diagnosi specifica 2) num. Progetti personalizzati 3) num. Ricoveri brevi	ASL	Protocolli censiti Questionario censimento servizi	Aumento numero cittadini in carico del 50% rispetto all'anno precedente
azioni	Sistematizzazione organizzazione servizi				

Obiettivo specifico 2		Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi
Titolo: Percorsi di accompagnamento, consulenza ed inserimento sociolavorativo di cittadini sovraindebitati					
risultati	Miglioramento	1) num.	ASL	Protocolli censiti	Aumento numero

BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA	procedure integrate di consulenza	Cittadini in carico 2) num. Programmi personalizzati	h.189 del 29 Novembre 2018	PARTE I  Atti della Regione	Cittadini in carico
azioni	Sistematizzazione offerta servizi				

Obiettivo generale 4					
Razionale: Formazione					
Evidenze: Percorsi mirati sia sul sapere che sul saper essere e sul saper fare migliorano la capacità professionale di aiuto e la relativa consapevolezza del proprio operato					
Target: operatori, sanitari, sociali, sociosanitari, esercenti locali gioco					
Setting: Istituzionali e territoriali					
Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi	
Titolo: Corsi di formazione specialistici sul tema in favore di operatori sanitari, educativi e sociali ed esercenti locali da gioco per migliorare l'approccio di individuazione del problema e di relativa presa in carico e trattamento					
risultati	Miglioramento capacità di rilevazione fenomeno e di relativo approccio di presa in carico	n. corsi n. partecipanti	ASL	Interviste/Questionari di apprendimento	Almeno un corso in ogni ASL
azioni	Corsi di formazione dedicati				

Obiettivo generale 5

Evidenze: Protocolli di analisi dell'appropriatezza clinica mettono in condizione l'operatore di valutare la congruenza del trattamento ipotizzato collegato alla diagnosi migliorandone l'azione migliorando la qualità della presa in carico e la percezione del proprio operato personale e professionale (Audit o Root Cause Analysis)

Target: Servizi

Setting: luoghi di presa in carico

Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi	
Titolo: Attività di supervisione					
risultati	Miglioramento dell'efficacia dell'intervento clinico e dell'approccio professionale	1) num. Incontri supervisione 2) num. partecipanti	ASL	Protocolli di supervisione	Almeno un programma di supervisione in ogni ASL
azioni	Incontri multiprofessionali di analisi dei casi				

Obiettivo generale 6

Razionale: Indagine epidemiologica

Evidenze: Studio dell'associazione tra comportamento di gioco e componenti socio-demografiche, individuali, ambientali e comportamentali attraverso l'utilizzo della metodologia scientificamente consolidata delle indagini epidemiologiche IPSAD ed ESPAD Italia, condotte dal CNR (IFC-Pisa)

Target: popolazione generale 15-74 anni e nella popolazione studentesca 15-19 anni

Setting: territorio e scuole

Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi	
Titolo: Studio popolazione generale 15-74 anni Studio popolazione studentesca 15-19 anni					
risultati	Analisi dei dati per la rilevazione dell'associazione tra	n. cittadini contattati	Istituto di Fisiologia Clinica del CNR	Questionari	Analisi dei dati tra l'associazione caratteristiche individuali, ambientali e

BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA		n. 89 del 29 Novembre 2018		 PARTE I Atti della Regione	
	individuali e fattori di rischio di disturbo da gioco d'azzardo				
azioni	Predisposizione, somministrazione questionari ad un campione della popolazione individuata. Creazione del database, controllo dati e analisi incrociata degli stessi				

Obiettivo generale 7					
Razionale: Azione di supporto ed accompagnamento al gruppo di lavoro interistituzionale					
Evidenze: La condivisione con società scientifiche ed operatori dei servizi territoriali per la elaborazione di protocolli e procedure efficaci e misurabili garantisce la correttezza dei percorsi di presa in carico e trattamento					
Target: operatori dei servizi					
Setting: uffici regionali e servizi					
Obiettivo specifico 1	Indicatori	Soggetto attuatore	Fonte di verifica	Valori attesi	
Titolo: Elaborazione modelli regionali di intervento ed analisi del bisogno					
risultati	Elaborazione e protocolli di presa in carico e trattamento omogenei su tutto il territorio	n. incontri	Regione	Verbali incontri	Elaborazioni protocolli e procedure di presa in carico e trattamento omogenei

BOLLETTINO UFFICIALE della REGIONE CAMPANIA		<i>n. 89 del 29 Novembre 2018</i>		PARTE I  Atti della Regione	
azioni	Incontri di raccordo con società scientifiche ed operatori dei servizi presso gli uffici regionali ed i servizi				

MODALITA' DI UTILIZZO DEI FONDI

- a) 50% per quota capitaria
- b) 50% per numero di iscritti al Ser.D.

Una volta acquisito il Fondo dal Ministero competente la Regione, in continuità con le programmazioni degli anni precedenti tutt'ora in atto, chiederà alle AASSLL un Piano di intervento dettagliato articolato secondo gli obiettivi suindicati che sia congruente con le relative programmazioni aziendali e con i bisogni differenziati a secondo delle caratteristiche dei vari territori di riferimento al fine di avere una visione strategica puntuale tesa alla rilevazione dell'impatto che gli interventi proposti si prefiggono per il miglioramento del sistema dei servizi pubblici e della qualità di vita dei cittadini coinvolti. Le AASSLL, per gli interventi che riterranno opportuno affidare a terzi, provvederanno a bandire apposite gare e/o manifestazioni di interesse secondo la normativa vigente con attenzione particolare ad eventuali conflitti di interesse anche potenziali

VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL PIANO

La Regione, così come avviato già da tempo, articolerà una **valutazione ex ante** condividendo con i referenti aziendali la tipologia di servizi in materia già avviati e quelli che si intende potenziare ed implementare con i fondi del presente Piano in modo da riscontrare la coerenza delle proposte trasmesse dalle AASSLL, **una valutazione in itinere** sullo stato di avanzamento degli interventi e sull'utilizzo dei fondi assegnati e **una valutazione ex post** per una rilevazione congiunta degli esiti e concordare la definizione dell'organizzazione dei Servizi per le Dipendenze consolidando una logica di integrazione sia intraziendale tra Dipartimenti Dipendenze, Dipartimento Prevenzione e Dipartimento Salute Mentale sia interistituzionale con I Comuni, singoli o associati in Ambiti Territoriali, con le Istituzioni Scolastiche, con le Comunità Terapeutiche, con le Forze dell'Ordine e tutte le agenzie sociali e non che a diverso titolo si occupano della materia promuovendo appositi accordi di programma e/o protocolli di intesa per la sistematizzazione degli interventi di rete. In particolare, le AASSLL d'intesa con i Comuni singoli o associati in Ambiti territoriali avranno cura di pianificare azioni di sorveglianza sanitaria sui locali, quale azione di prevenzione ambientale, e di sorveglianza sociosanitaria verificando che tutti gli obblighi connessi alla esposizione dei rischi connessi al gioco d'azzardo, dell'indicazione dei Servizi pubblici dedicati all'assistenza e del divieto dell'accesso ai minori siano rispettati dai responsabili dei locali dove si gioca d'azzardo

Ad ogni ASL è stato già chiesto l'individuazione di un referente sia tecnico, per la condivisione dell'andamento dei servizi, sia amministrativo, per le procedure di rendicontazione contabile dei fondi assegnati di riferimento per la Regione per la regia delle azioni messe in atto.



All. C

Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il Direttore Generale

PIANO REGIONALE BIENNALE DI CONTRASTO AL DISTURBO DA GIOCO D'AZZARDO

INDIRIZZI OPERATIVI PER PRESENTAZIONE PROPOSTE

PREMESSA

Il Piano BIENNALE si pone in continuità con quanto già disciplinato nel DCA 86/2016: “Piano di Azione regionale di contrasto alle Dipendenze Patologiche” con l'obiettivo prioritario di implementare il sistema dei servizi sanitari e sociosanitari dedicati alla prevenzione, cura e riabilitazione di cittadini affetti da disturbo da gioco d'azzardo garantendo l'unitarietà dei Servizi pubblici per le Dipendenze (Ser.D.) la loro capillarizzazione territoriale e promuovendo interventi integrati sia intraziendali, con gli altri Dipartimenti ASL, che interistituzionali, Comuni/Scuole/Forze dell'Ordine/Associazionismo ecc.....

Nel 2017 le Aziende Sanitarie Locali hanno comunicato di aver assistito un numero di cittadini pari 1.770 unità al 31 dicembre così distribuiti:

ASL	Cittadini in carico
Avellino	115
Benevento	9
Caserta	336
Napoli 1 centro	359
Napoli 2 nord	124
Napoli 3 sud	267
Salerno	560

Nell'ultimo triennio i cittadini in carico stanno sistematicamente aumentando congiuntamente al fatturato annuo del settore giochi che nel 2017 ha superato i 100 miliardi di euro con la Campania che si attesta sul 10%.

MODALITA' PRESENTAZIONE PROPOSTE

Le AASSLL presentano proposta di intervento, secondo le specifiche tecnico-organizzative indicate nel Piano allegato ed entro 30 giorni dalla pubblicazione del DCA, approvata con Delibera del Direttore Generale dell'Azienda alla Direzione Generale per la Tutela della Salute – UOD 12 “Assistenza ed Interventi Sociosanitari” - Centro Direzionale di Napoli Isola C/3 8° piano

La UOD 12 “Assistenza ed Interventi Sociosanitari” avrà cura di verificare la coerenza delle proposte pervenute con il Piano allegato e, in caso di valutazione positiva, dando comunicazione alle Direzioni Generali delle AASSLL degli esiti.

LIQUIDAZIONI

Successivamente all'approvazione positiva si provvederà alla liquidazione dell'80% del Fondo assegnato ad ogni singola ASL, il saldo del restante 20% sarà liquidato dopo l'invio da parte delle AASSLL di dichiarazione di impegno del Fondo e di avvio delle attività armonizzate con quanto disciplinato nel DCA 86/2016.

Si puntualizza che trattasi di Fondi finalizzati da utilizzare esclusivamente per le attività oggetto del DCA di approvazione del Piano.

VERIFICA E MONITORAGGIO

Tutte le attività di competenza regionale di verifica e monitoraggio saranno espletate alla luce degli indicatori riportati nel Piano per ogni singolo obiettivo dello stesso.

sanitario (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017) - **Decreto n. 81 del 15.10.2018 - Presa d'atto. Intesa Stato Regioni 6 dicembre 2017: "Linee di azione per garantire le prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette dal Gioco d'Azzardo Patologico (GAP) . Approvazione Piano Regionale 2018/2019 di contrasto al disturbo da gioco d'azzardo. AVVISO DI RETTIFICA**

Si comunica che sul Bollettino Ufficiale n. 80 del 5 novembre 2018 è stato pubblicato il decreto del Commissario ad Acta per la Prosecuzione del Piano di Rientro del settore sanitario n. 81 del 15.10.2018 il cui allegato risultava incompleto. Si procede, pertanto, alla sua ripubblicazione nella versione completa.

sanitario (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017) - **Decreto n. 91 del 05.11.2018 - Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione Materno-Infantile dell'infezione da HIV, con allegati. - AVVISO DI RETTIFICA**

Si comunica che sul Bollettino Ufficiale n. 82 del 12 novembre 2018 è stato pubblicato il decreto del Commissario ad Acta per la Prosecuzione del Piano di Rientro del settore sanitario n. 91 del 05.11.2018 il cui allegato risultava incompleto. Si procede, pertanto, alla sua ripubblicazione nella versione completa.