



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute

Scuola di Dottorato in

Scienze fisiopatologiche neuropsicobiologiche e assistenziali del ciclo della vita  
ciclo XXVI

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

## **Le lesioni cutanee maligne nei pazienti oncologici: studio osservazionale prospettico**

Settore MED / 45

TUTOR:  
Dott.ssa Maura Lusignani

DOTTORANDA:  
Serena Togni  
Matr. R09096

Direttore della Scuola di Dottorato:  
Chiar.mo Prof. Roberto Lodovico Weinstein

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

A Paolo, per l'amore, l'aiuto ed il sostegno.

A Federico Marco, la mia Luce.

A mamma è papà e Susanna.

A Dario e Mariarosa.

<b>INDICE</b>	
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>SINOSSI 7</b>	
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>9</b>
EPIDEMIOLOGIA E BIOLOGIA DELLE LESIONI TUMORALI MALIGNI .....	9
<i>Sintomatologia</i> .....	13
<i>Trattamento</i> .....	15
Elettro-chemioterapia .....	16
<b>STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULLE LESIONI CUTANEE MALIGNI</b> .....	<b>23</b>
<b>FASE 1 DELLO STUDIO - PROGETTAZIONE</b> .....	<b>23</b>
RAZIONALE DELLO STUDIO.....	23
IPOTESI DI RICERCA.....	24
REVISIONE SISTEMATICA SUI METODI DI ACCERTAMENTO DELLE MWS .....	24
<b>The Treatment Evaluation by Le Roux’s method (TELER<sup>®</sup>)</b> .....	30
TELER <sup>®</sup> INDICATORI.....	32
<b>OBIETTIVI</b> .....	<b>36</b>
OBIETTIVI PRIMARIO .....	36
OBIETTIVI SECONDARI .....	36
<b>FASE E DISEGNO DELLO STUDIO</b> .....	<b>36</b>
<b>METODI, STRUMENTI E TEMPI DI RACCOLTA DATI</b> .....	<b>37</b>
<b>CAMPIONE</b> .....	<b>39</b>
CRITERI DI INCLUSIONE .....	39
CRITERI DI ESCLUSIONE .....	40
LUOGO DI CONDUZIONE DELLO STUDIO .....	40

TERMINE DELLO STUDIO.....	40
CONSENSO INFORMATO.....	40
CONSIDERAZIONI ETICHE.....	41
<b>FASE 2 DELLO STUDIO – ANALISI DEI DATI .....</b>	<b>41</b>
ANALISI STATISTICA.....	41
<b>RISULTATI .....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>66</b>
<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>76</b>

## ABSTRACT

**Introduzione:** Le lesioni cutanee maligne (MWs) sono prodotte dall'infiltrazione di cellule tumorali e rappresentano l'espressione visibile di processi patologici neoplastici in stadio avanzato, sia che si tratti di tumore primitivo, metastasi o recidiva. Il fallimento delle terapie standard finalizzate al trattamento del tumore primitivo determina una rapida crescita delle MWs, causando irritazione, necrosi, essudato, odore, dolore e sanguinamento, con deterioramento della qualità di vita dei pazienti affetti. Le evidenze emerse dalla letteratura sono risultate insufficienti e controverse in merito alla stima della frequenza e del decorso clinico del fenomeno, ed alla sua valutazione, gestione e trattamento. Sono stati sviluppati diversi strumenti di raccolta dati per aumentare l'accuratezza e la riproducibilità della valutazione delle MWs ed ottimizzarne il trattamento palliativo, che ad oggi non risulta definito. L'elettro-chemioterapia (ECT) è un nuovo trattamento indicato in casi di limitata invasione dei tessuti profondi (<3 cm), aspettativa di vita >3 mesi, Karnofsky Performance Status Scale (KPS)  $\geq 50\%$  in assenza di altre complicanze. Esso consiste nella somministrazione combinata di un chemioterapico con la procedura di elettro-porazione (applicazione chirurgica di elettrodi alla lesione con trasferimento di energia elettrica e permeabilizzazione della membrane cellulari che agevola ingresso ed azione del farmaco).

*L'obiettivo primario* di questo studio è la quantificazione della frequenza delle MWs in un campione di pazienti oncologici al 4 stadio di malattia (Overall Stage Grouping) reclutati presso la Fondazione I.R.C.C.S Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. *L'obiettivo secondario* è la definizione del decorso clinico e dell'andamento sintomatologico locale in pazienti con lesione cutanea maligna osservati longitudinalmente presso lo stesso centro, anche in relazione al trattamento con ECT.

**Materiali e metodi:** Studio prospettico osservazionale sviluppato in 18 mesi (tra il 15/06/2012 ed il 31/12/2013) in due fasi: un prima fase trasversale per la valutazione della prevalenza e del decorso clinico ed una seconda fase longitudinale per la valutazione dell'incidenza e del decorso sintomatologico locale. Raccolta di dati clinici ed anagrafici presso i reparti di degenza ed ambulatori di pazienti con MWs e malattia oncologica al 4 stadio senza MWs. Per i casi con MWs sono stati registrati: età, BMI, KPS, data della diagnosi di tumore primitivo e sua diagnosi istologica, data della diagnosi di MWs, date delle osservazioni cliniche, sedi topografiche delle lesioni, stadio Malignant Cutaneous Wounds staging system (CMW), data dell'exitus (se avvenuto). Per i casi con malattia oncologica al 4 stadio sono stati registrati: età, BMI, KPS, data della diagnosi di tumore primitivo e sua diagnosi istologica, data dell'exitus (se avvenuto). Tutti i pazienti dello studio (con MWs o con 4 stadio senza MWs) sono stati osservati nel loro decorso clinico con una raccolta prospettica dei dati ottenuti dalle cartelle dei medici oncologi che li avevano in cura. Nel sottogruppo di pazienti con MWs e valutazione infermieristica, è stata individuata una coorte sottoposta longitudinalmente a valutazioni della sintomatologia locale. Sono state effettuate almeno due osservazioni successive di cui la prima al reclutamento utilizzando strumento di valutazione TELER<sup>®</sup> System (tradotto e validato in lingua italiana) per analisi di irritazione, necrosi, essudato, odore, dolore e sanguinamento. Ad ogni indicatore è stato attribuito un valore da 0 a 5 (5=assenza della condizione; 0=massima gravità della condizione) per ciascun paziente, in ciascuna visita. Infine è stata raccolta l'immagine fotografica della lesione ed effettuata la misurazione dei diametri della lesione per il calcolo dell'area. I dati raccolti sono stati utilizzati per le valutazioni epidemiologiche di frequenza del fenomeno MWs e per la descrizione del decorso clinico (sopravvivenza). È stato effettuato anche un confronto tra le valutazioni infermieristiche ottenute nella fase longitudinale, in due osservazioni successive, ed in relazione ad eventuale trattamento ECT.

**Analisi statistica** :Il test di Shapiro-Wilk ha dimostrato che non tutti i gruppi di studio presentavano una distribuzione normale pertanto è stato scelto un approccio statistico non parametrico. Le valutazioni relative alla quantificazione del fenomeno morbosità MWs sono state: calcolo di prevalenza ed incidenza. E' stata effettuata una analisi della sopravvivenza mediante il modello di Kaplan-Mayer. Le valutazioni relative alle caratteristiche del campione ed al decorso clinico nella coorte longitudinale sono state ottenute mediante confronti di mediane (test di Mann-Whitney per variabili continue e test del  $\chi^2$  per variabili categoriche). Sono stati ottenuti i valori delta (delta = misura visita 2 - misura visita 1) per area, irritazione, necrosi, essudato, odore, dolore e sanguinamento e si è proceduto al confronto di mediane come esposto sopra. Infine è stata effettuata un'analisi di correlazione tra le variabili analizzate.

**Risultati**: In questo studio sono stati reclutati 5885 pazienti, di cui 333 con MWs (50 inclusi nella coorte longitudinale) e 5552 con malattia neoplastica al 4 stadio. Nei malati con MWs il tumore primitivo è stato: melanoma (40.7%), carcinoma mammario (25.4%), altri tumori (33.9%). La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo di studio è stata di 8.6 (IQR: 2.3-13.5) mesi dalla diagnosi di MWs e 30.4 (IQR: 16.7-62.2) mesi dalla diagnosi di neoplasia primitiva ed in entrambi i casi è stata significativamente minore nel gruppo non eleggibile ad ECT in confronto a quello eleggibile ad ECT (6.2 mesi vs 23.1 mesi;  $p=0.036$ ;  $p=0.012$ ). Le lesioni cutanee maligne hanno presentato una prevalenza del 3.3% [118/(118+3440); IQR:3.1-3.5] ed una incidenza del 1.2% [70/(70+5552); IQR: 1.0-1.4]. Lo stadio CMW delle lesioni non è stato diverso nel gruppo trattato e non trattato ( $p=0.102$ ). L'analisi al tempo 1 ed al tempo 2 ha rivelato una significativa riduzione dell'area delle lesioni ed un significativo miglioramento di tutti i reperti sintomatologici e degli indicatori analizzati mediante TELER<sup>®</sup> System dalla prima alla seconda osservazione ( $p=0.048$ ;  $p=0.002$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.041$ ;  $p=0.039$ ;  $p=0.018$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.006$ ). L'analisi dei sottogruppi con e senza ECT ha rivelato tra il tempo 1 ed il tempo 2 una significativa riduzione dell'area ed un significativo miglioramento di irritazione, necrosi, essudato, trattamento del dolore e sanguinamento nel gruppo ECT, mentre tale miglioramento è avvenuto solo per necrosi, impatto dell'odore e trattamento del dolore nel gruppo non sottoposto ad ECT. La riduzione dell'area delle lesioni è stata significativa dal tempo 1 al tempo 2 ( $p<0.001$ ) ed il trattamento del dolore è stato ottimale nel gruppo di studio con un miglioramento significativo delle mediane dell'indicatore dal tempo 1 al tempo 2 ( $p<0.001$ ). I decessi sono stati più frequenti nel gruppo non trattato con ECT ( $p<0.001$ ). Sono state evidenziate solo deboli correlazioni, ad eccezione delle seguenti tra valori delta: essudato-necrosi ( $r=0.549$ ), impatto odore-necrosi ( $r=0.604$ ); tempo tra diagnosi di tumore primitivo e diagnosi di MWs e tempo tra la diagnosi di tumore primitivo ed exitus ( $r=0.957$ ).

**Conclusioni** Questo studio effettuato su un ampio campione di malati oncologici in stadio avanzato ha descritto in modo rigoroso la prevalenza del fenomeno MWs (3.3%) e per la prima volta ne ha riportato l'incidenza (1.2%) e la sopravvivenza mediana (8.6 mesi) con potenzialità per utilizzo clinico-prognostico. Il TELER<sup>®</sup> è risultato uno strumento adeguato e soddisfacente per la valutazione della sintomatologia locale di questi pazienti ed ha facilitato la quantificazione e l'analisi di fenomeni clinici qualitativi altrimenti difficilmente valutabili nel loro decorso. Questo studio ha anche dimostrato che l'andamento clinico delle MWs ha presentato una sintomatologia loco-regionale in miglioramento dalla prima alla seconda osservazione in tutto il gruppo di studio, pur in presenza di malattia sistemica in progressione. Ciò prospetta la possibilità di ottenere il controllo sintomatologico di queste lesioni almeno nella realtà limitata di un gruppo di pazienti ben assistiti afferenti ad un centro di riferimento nazionale per le cure oncologiche. Infine questo studio ha evidenziato la correttezza dell'indicazione ad ECT, confermando che la malattia ha un decorso più grave dal punto di vista loco-regionale nei casi con interessamento di organi e strutture profonde e nei casi non eleggibili ad ECT. Infine, la possibilità di effettuare ECT, nei casi eleggibili a prognosi migliore, determina un ulteriore miglioramento del decorso clinico.

## SINOSSI

<b>Titolo</b>	Le lesioni cutanee maligne nei pazienti oncologici: studio osservazionale prospettico
<b>Ipotesi dello studio</b>	Il calcolo della frequenza delle MWs negli studi disponibili in letteratura non è stata ottenuta con il corretto rigore metodologico (non ben chiari numeratori e denominatori delle frazioni). Pertanto ipotizziamo che tale stime non corrispondano alla realtà clinica (in particolare per prevalenze superiori al 10% probabilmente sovrastimate).
<b>Obiettivo primario</b>	Quantificare la frequenza delle lesioni cutanee maligne in un campione di pazienti oncologici al 4 stadio di malattia (overall stage grouping) reclutati presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.
<b>Obiettivi secondari</b>	Valutare il decorso clinico e l'andamento sintomatologico locale in pazienti con lesione cutanea maligna osservati longitudinalmente presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, anche in relazione al trattamento con elettro-chemioterapia.
<b>Disegno dello studio</b>	Studio monocentrico in due fasi presso Fondazione I.R.C.C.S Istituto Nazionale Tumori di Milano. 1 Fase: studio osservazionale trasversale 2 Fase: studio di coorte longitudinale
<b>Metodi</b>	Raccolta prospettica di dati clinici ed anagrafici presso i reparti di degenza per le valutazioni epidemiologiche. Valutazione infermieristica della sintomatologia locale dei pazienti derivante dalle lesioni cutanee maligne in osservazioni ripetute. Raccolta di dati demografici e clinici con rilevazione dei sintomi locali tramite impiego del TELER <sup>®</sup> System.
<b>Criteri di inclusione</b>	Pazienti maggiorenni con MWs sottoposti e non a trattamento con elettro-chemioterapia Pazienti con malattia oncologica al 4 stadio (secondo classificazione Overall Stage Grouping) e privi di lesioni cutanee maligne
<b>Dimensioni e Caratteristiche del campione</b>	Campione di convenienza: tutti i pazienti consecutivi con lesioni cutanee maligne, che soddisferanno i criteri di inclusione e che firmeranno il consenso informato
<b>Analisi statistica</b>	Quantificazione del fenomeno morboso MWs (calcolo di prevalenza, incidenza, letalità e mortalità) Analisi della sopravvivenza (Modello di Kaplan-Mayer) Decorso clinico del fenomeno morboso MW (analisi del gruppo osservato longitudinalmente mediante confronti di mediane; test di Mann Whitney per variabili continue e test del $\chi^2$ per variabili categoriche, analisi dei delta delle variabili tra osservazione al tempo 1 e 2) Analisi di correlazione tra variabili ritenute clinicamente rilevanti (Regressioni lineari)
<b>Considerazioni etiche</b>	Lo studio è stato approvato dal competente Comitato Etico

<b>Durata dello studio</b>	18 mesi tra il 15/06/2012 ed il 31/12/2013.
<b>Risultati</b>	<p>Numero pazienti reclutati: 5885</p> <p>Numero pazienti Mws 333 (di cui 50 in una coorte longitudinale)</p> <p>Numero pazienti malattia neoplastica al 4 stadio: 5552</p> <p>Sopravvivenza mediana: 8.6 mesi dalla diagnosi di MWs e</p> <p>Sopravvivenza mediana: 30.4 mesi dalla diagnosi di neoplasia primitiva.</p> <p>Prevalenza MWs: 3.3 %</p> <p>Incidenza MWs: 1.2%</p> <p>L'andamento clinico delle lesioni cutanee maligne nel nostro gruppo ben trattato (sia con ECT che con trattamento conservativo) ha presentato una sintomatologia loco-regionale in miglioramento dalla prima alla seconda osservazione pur in presenza di malattia sistemica in progressione.</p>
<b>Conclusioni</b>	L'analisi epidemiologica ha fornito misure di frequenza e sopravvivenza con un potenziale per utilizzo clinico-prognostico. Si prospetta la possibilità di ottenere un buon controllo sintomatologico in malati con MWs. La malattia ha un decorso più grave dal punto di vista loco regionale e sistemico nei casi con interessamento di organi e strutture profonde e nei casi non eleggibili ad ECT. La possibilità di effettuare ECT nei casi meno gravi, determina un ulteriore miglioramento del decorso clinico.
<b>Prospettive future</b>	Riteniamo che una corretta stima della frequenza del fenomeno e del suo decorso clinico possa permettere di meglio comprenderlo e di poter sviluppare nuove strategie di gestione in studi futuri.



## Introduzione

### Epidemiologia e biologia delle lesioni tumorali maligne

Le lesioni cutanee maligne anche dette *malignant wounds* (MWs), sembrano affliggere una piccola percentuale di pazienti oncologici. In letteratura scientifica differenti studi attestano la prevalenza di queste lesioni attorno al 5-10% della popolazione oncologica (Dowsett, 2002; Hatsfield-Wolfe et al., 1997; Langemo et al., 2007; Lookingbill et al., 1990; Seaman, 2006; Thiers, 1986; Thomas, 1992). Più recentemente Maida et al., (2008) hanno calcolato che le MWs colpiscono il 14.5% dei pazienti con stadio avanzato di malattia oncologica. Tuttavia, revisioni della letteratura condotte successivamente (Alexander, 2009<sup>a</sup>; Adderly et al., 2007; Probst et al., 2009) hanno criticato i metodi di stima della prevalenza usati in alcuni di questi studi (Maida et al., 2008; Thomas, 1992; Thiers, 1986). Sussistono, infatti, notevoli differenze tra i vari gruppi di ricerca in merito alla metodologia, alla classificazione, ai criteri di inclusione, alle tipologie neoplastiche considerate quali diagnosi primarie e alla definizione di queste lesioni (Lookingbill et al., 1990; Lookingbill et al., 1993; Maida et al., 2008; Maida et al., 2009<sup>b</sup>; Thiers, 1986; Thomas, 1992). Diviene pertanto complesso un raffronto di risultati e conclusioni. Alcuni di questi studi sono inoltre retrospettivi (Lookingbill et al., 1990; Lookingbill et al., 1993; Thomas, 1992) ed in alcuni casi includono gruppi di studio eterogenei ed affetti da lesioni di diversa eziologia e non esclusivamente pazienti affetti da MWs (Maida et al., 2008; Maida et al., 2009<sup>b</sup>; Thiers, 1986).

Le lesioni cutanee maligne sono prodotte dall'infiltrazione di cellule tumorali e rappresentano l'espressione visibile di processi patologici neoplastici in stadio avanzato, sia che si tratti di tumore primitivo, metastasi o recidiva. La loro manifestazione è spesso indicativa di breve aspettativa di vita, sebbene queste lesioni possano svilupparsi anche in stadi precoci di malattia tumorale e perdurare nel tempo (Adderly et al., 2007). In letteratura le lesioni cutanee maligne

sono anche descritte come “ulcerazioni tumorali, piaghe maligne o lesioni neoplastiche”. Grocott (1995) le ha definite “*fungating wounds*”, ossia come una “*condizione di ulcerazione e proliferazione dovuta all’infiltrazione ed erosione della cute da parte di cellule tumorali maligne*”. Tali lesioni possono caratterizzarsi per processi ulcerativi (Collier, 2000; Grocott 1995, 2000) spesso associati a fenomeni di proliferazione cellulare con aspetto nodoso a “fungo” o a “cavolfiore” (Seaman, 2006). Se non trattate, esse tendono a estendersi e raramente guariscono (Cooper et al., 1993). A puro titolo esplicativo, nelle figure da 1 a 4, abbiamo inserito le immagini di alcune lesioni MWs che abbiamo raccolto durante il presente studio, secondo la classificazione Cutaneous Malignant Wounds (CMW) di Haisfield-Wolfe et al., 1999, descritta in Tabella 1.

**Tabella 1. The Malignant Cutaneous Staging System (Haisfield-Wolfe et al., 1999)**

<b>STADIO</b>	<b>DESCRIZIONE MORFOLOGICA DELL’ASPETTO DELLA LESIONE CUTANEA MALIGNA</b>
<b>STADIO 1</b>	<b>Lesione cutanea chiusa</b>
<b>STADIO 1 N</b>	<b>Lesione cutanea chiusa con desmoplasia fibrotica</b>
<b>STADIO 2</b>	<b>Lesione cutanea aperta con coinvolgimento di epidermide e derma</b>
<b>STADIO 3</b>	<b>Lesione cutanea aperta con coinvolgimento delle strutture cutanee e sottocutanee a tutto spessore</b>
<b>STADIO 4</b>	<b>Lesione cutanea aperta con invasione di strutture anatomiche profonde</b>

**Figura 1. MW collo STADIO 1 N**



**Figura 2. Coscia Dx STADIO 2**



**Figura 3. Avambraccio Sx – STADIO 3**



Figura 4. Regione ascellare Sx STADIO 4



Le difficoltà nell'approccio assistenziale e nella cura delle suddette lesioni dipende in gran parte dalla loro natura progressiva e non remissiva (Haisfield et al., 2002) e dalle implicazioni psicosociali che esse comportano, tanto al paziente, quanto alla famiglia, soprattutto in termini di qualità della vita (Alexander, 2009<sup>b</sup>, 2010; Chisman, 2010; Ivetic et al., 1990, Probst et al., 2013). Gli studi che affrontano l'argomento "*fungating wounds*" sono limitati e frequentemente giudicati di scarsa qualità (Adderly et al., 2007; Alexander, 2009<sup>a</sup>). La maggior parte dei lavori scientifici disponibili si focalizza su trattamenti che hanno lo scopo di arginare la progressione delle lesioni cutanee maligne o di sostenere la miglior qualità di vita possibile al paziente, attraverso il controllo della sintomatologia fisica ricorrente, come l'odore, il dolore, l'essudazione ed il sanguinamento o l'impiego di diversi sistemi di medicazione (Bower et al., 1992; Clive et al., 1999; Finlay et al., 1996; Lai et al., 2003; Leonard et al., 2001; Lund-Nielsen et al., 2005; Lund-Nielsen et al., 2011; Kalemikerakis et al., 2012; Kalinski, et al., 2005; Kuttan et al., 1987; Newman et al., 1989; Terwogt et al., 1999). In questi studi, manca soprattutto una

univoca e riproducibile modalità di accertamento delle MWs, tale che renda chiari ed inequivocabili i risultati della ricerca condotta (Adderly et al., 2007). Thiers (1986) indica gli isto-tipi di tumore maligno dai quali è stata osservata più frequentemente lo sviluppo di lesioni cutanee maligne e le sedi più frequenti di sviluppo (tabella 2).

**Tabella 2. Sedi con maggior frequenza di sviluppo di MWs e istologia delle neoplasie primitive da cui più frequentemente derivano le MWs**

<b>SEDE DI SVILUPPO PIU' FREQUENTE DI MWS</b>	<b>ISTOLOGIA DELLA NEOPLASIA PRIMITIVA PIU' FREQUENTE</b>
Tratto Testa e collo	- carcinoma squamocellulare orofaringeo
Dorso	- melanoma - carcinoma squamocellulare della cute
Tronco e addome	- melanoma - carcinoma squamocellulare del polmone - adenocarcinoma del polmone - adenocarcinoma gastrico
Inguine e ascella	- carcinoma duttale infiltrante - adenocarcinoma dell'utero /della vagina - cancro squamocellulare del pene
Genitali	- carcinoma squamocellulare del pene - adenocarcinoma rettale
Letto ungueale	- carcinoma squamocellulare della cute - basalioma
Palpebra	- carcinoma squamocellulare della cute - basalioma
Orecchio	- carcinoma squamocellulare della cute - basalioma

### Sintomatologia

I sintomi causati dalle lesioni cutanee maligne determinano una elevata complessità assistenziale dei pazienti che ne sono portatori. Le Mws condizionano difatti pesantemente la qualità di vita dei pazienti, determinando un elevato carico psicologico che si riflette anche sui familiari e caregivers (Schulz et al., 2002). I Sintomi fisici più frequenti causati dalle lesioni cutanee maligne sono il dolore, l'abbondante essudazione, il cattivo odore, il sanguinamento e più raramente, il prurito.

Il dolore è causato sia dalla patologia neoplastica sottostante che dal processo infiammatorio che si instaura nei tessuti cutanei e sottocutanei a seguito della comparsa di MWs (Bird, 2000; Lo et al., 2008). La sintomatologia dolorosa dipende dalla localizzazione della lesione, dalla vastità e profondità di coinvolgimento degli strati cutanei, dall'eventuale inclusione di terminazioni nervose nocicettive e dalle precedenti esperienze del paziente riguardo al dolore e al suo controllo.

La presenza di notevole quantità di essudato è causata dalla alterata permeabilità dei capillari sanguigni e dai processi di necrosi tissutale che la compressione della massa proliferante di cellule neoplastiche causa sul microsystema vascolare delle MWs stesse (McDonald et al., 2006; Grocott, 1995). Una terza causa della presenza di abbondante essudato è dovuta al coinvolgimento dei tessuti linfatici (Maida et al., 2009<sup>c</sup>).

L'odore, molto frequente nelle MWs, può essere causato sia dai processi necrotici, che da eventuali processi infettivi che si innestano lesioni stesse (Clark, 2002; Draper, 2005; Wilson, 2005).

Il sanguinamento è cagionato dai processi di angio-erosione e possono sfociare in emorragie importanti. Nel caso di MWs attigue alle vie respiratorie, tali emorragie possono provocare l'ostruzione delle vie aeree (Grocott, 1995).

I pazienti con lesioni addominali o perineale corrono il rischio di sviluppare una ulteriore complicanza quale la formazione di fistole che mettono in comunicazione la lesione con organi interni, comportando la fuoriuscita di materiale fecale o di urina dalla lesione (Alvarez et al., 2007; Thiers, 1986).

Accanto alla sintomatologia fisica, le MWs impattano fortemente sulla sfera psicologica e sociale dei pazienti (Alexander 2009<sup>a,b,c</sup>; Alexander, 2010; Chrisman, 2010; Grocott, 2007; Naylor, 2002<sup>b,c</sup>; Probst et al., 2013; Schulz et al., 2002). In particolare, è stato frequentemente osservato come le MWs possano comportare una alterazione dell'immagine corporea, con

conseguente sviluppo di sindromi depressive maggiori. Inoltre, tali lesioni possono determinare nei pazienti un crescente sentimento di vergogna tale da determinare il rifiuto di contatto sociale e l'isolamento. Non da ultimi, il dolore causato dalle MWs può comportare l'alterazione dei ritmi sonno-veglia, mentre l'odore pungente frequentemente determina una alterazione dell'appetito (Young, 2005; Wilkes et al., 2003).

Nell'ottica dell'assistenza basata su una visione olistica della persona tutti gli aspetti del problema devono essere affrontati. La gestione delle lesioni cutanee maligne richiede un'attenta valutazione degli aspetti sia fisici che psicosociali. Molti autori sostengono che una corretta valutazione eseguita mediante strumenti validati e specifici sia cruciale per la ricerca e lo sviluppo di metodi di gestione efficaci (Adderly et al., 2007; Alexander, 2009<sup>a</sup>; Flanagan, 1997; Naylor, 2002<sup>a,b</sup>). Inoltre, la singolarità e la complessità di ogni lesione cutanea maligna richiede un metodo di valutazione che colga le esigenze di ogni singolo paziente (Moody et al., 1993).

## Trattamento

La guarigione delle MWs è un obiettivo pressoché irrealistico, perché il progredire della malattia oncologica di base altera i normali meccanismi di riparazione tissutale. Il loro trattamento è pertanto palliativo, volto alla gestione e contenimento dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita (Chrisman, 2010; Grocott, 1997). Chemioterapia, radioterapia o ormonoterapia sono trattamenti d'elezione che possono ridurre l'attività tumorale e la crescita di tali lesioni, ma quando la neoplasia non risponde più ai trattamenti sopradescritti, il danno tissutale si estende e le MWs proliferano, cagionando la sintomatologia descritta precedentemente (Lookingbill et al., 1990; Thiers, 1986). Purtroppo, in pochi casi i pazienti sono elegibili a radicalizzazione chirurgica delle MWs, dato che frequentemente la malattia neoplastica di origine è in questi pazienti già notevolmente estesa. In alcuni casi i pazienti possono trarre beneficio dalla radioterapia localizzata sulle lesioni, a fini emostatici o di

riduzione della massa. Anche a seguito di exeresi chirurgica o radioterapia delle MWs, comunque, dopo un intervallo più o meno breve, le MWs tendono a manifestarsi nuovamente, oppure riparte il loro processo proliferativo. Accanto ai descritti trattamenti tradizionali, stanno emergendo evidenze a favore dell'elettro-chemioterapia, in termini di efficacia nel contenimento dei sintomi da MWs e pertanto in grado di migliorare sensibilmente la qualità di vita dei pazienti (Grocott et al., 2013).

### *Elettro-chemioterapia*

E' una nuova opportunità terapeutica, efficace e di facile applicazione per il trattamento locale di metastasi cutanee e sub-cutanee indipendenti dall'istologia (Sersa, 2006; Marty et al., 2006). L'Elettro-chemioterapia (ECT) consiste nella combinazione di un farmaco chemioterapico con l'elettro-porazione delle membrane cellulari del tumore. L'elettro-porazione è un fenomeno fisico che consiste nell'applicazione locale di brevi ed intensi impulsi elettrici che permeabilizzando reversibilmente la membrana cellulare, agevolano l'ingresso del farmaco (generalmente non permeante o scarsamente permeante) nella membrane cellulari, potenziandone quindi l'effetto cito-tossico limitatamente ai tessuti esposti agli impulsi stessi. Con l'ECT possono essere trattati pazienti con lesioni singoli o multiple, utilizzando anestesia locale o generale (Mir et al., 2006). L'ECT è stata oggetto di numerosi studi di validazione clinica negli ultimi anni, per un totale di oltre 250 pazienti e oltre 1000 noduli cutanei e sottocutanei trattati (Sersa, 2006). Sono stati trattati pazienti con localizzazioni cutanee/sottocutanee a partenza dai seguenti tipi di neoplasia:

- melanoma
- tumori cutanei del distretto cervico-facciale
- carcinoma mammario
- sarcoma di Kaposi
- sarcomi dei tessuti molli



- epiteliomi
- basaliomi

Nelle esperienze cliniche fin qui condotte è stata osservata una percentuale di risposta globale al trattamento dell'80% (Sersa, 2006). Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati dello studio ESOPE (European Standard Operating Procedure for Electrochemotherapy), che ha definito le modalità di utilizzo nella pratica clinica dell'elettro-chemioterapia (Marty et al., 2006). Lo studio ha visto la partecipazione di 4 centri Europei (Institut Gustave-Roussy, Francia; Institute of Oncology, Slovenia; Herlev Hospital, Danimarca; Cork Cancer Research Centre, Irlanda). Il tasso di risposta globale al trattamento è stato complessivamente dell' 85%, indipendentemente dall'isto-tipo e dalle dimensioni della lesioni. Durante la procedura, condotta in anestesia locale e, in caso di necessità, in sedazione, è stato garantito un buon controllo antalgico che ha reso la procedura ben tollerata dai pazienti: la maggior parte di essi (93%) ha riferito di accettare l'eventuale ripetizione del trattamento, in caso di necessità. Lo studio ha evidenziato i principali vantaggi della metodica:

- possibilità di erogare il trattamento in regime ambulatoriale o di day-hospital
- preservazione dei tessuti sani
- impiego dei farmaci antitumorali a basso dosaggio
- ripetibilità del trattamento

Gli effetti collaterali di questo trattamento sono minimi e si limitano ad una contrazione muscolare durante l'erogazione degli impulsi elettrici causata al passaggio di corrente nella zona trattata. Questa terapia dovrebbe perciò essere offerta ai pazienti affetti da noduli e lesioni tumorali cutanee e sub-cutanee sanguinanti, dolorose, ulcerate, lesioni che compromettono la funzionalità di un organo e patologie che compromettono l'estetica, per migliorare la qualità della loro vita durante il decorso della malattia indipendentemente dall'aspettativa di vita. I

limiti dello studio ESOPE sono dovuti principalmente al breve periodo di follow-up (attorno ai 4 mesi) ed all'eterogeneità dei pazienti trattati. Tuttavia, se da un lato questi dati hanno consentito di stabilire i criteri per applicare l'elettro-chemioterapia con sicurezza, dall'altro necessitano di conferme soprattutto per quanto riguarda l'attività di questa nuova modalità terapeutica nei confronti di diverse patologie neoplastiche ed il suo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Pertanto, nel momento in cui diversi Centri in Italia stanno iniziando la propria esperienza nell'applicazione dell'elettro-chemioterapia, soprattutto nei pazienti affetti da melanoma, l'Inter gruppo Melanoma Italiano (IMI) ha ritenuto opportuno proporre uno studio, attraverso il quale valutare in maniera prospettica i vantaggi ed i limiti di questa nuova modalità terapeutica.

La Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Tumori di Milano dal 2009 partecipa a questo studio proposto da IMI. E' uno studio prospettico multicentrico sull'elettro-chemioterapia nei pazienti affetti da metastasi cutanee e sottocutanee non responsive o non candidabili ai trattamenti convenzionali. Gli obiettivi primari del suddetto studio sono quelli di creare una casistica di pazienti trattati con elettro-chemioterapia in Italia e valutare la risposta locale al trattamento. Lo studio ha preso avvio cominciato nel 2009, con un periodo di reclutamento previsto di 36 mesi. I pazienti saranno arruolati sulla base dei criteri di inclusione riportati di seguito e quindi sottoposti al trattamento secondo le modalità standardizzate a livello europeo (Marty et al., 2006). Prima del trattamento sono selezionati i noduli tumorali di dimensioni maggiori (profondità  $\leq 3$  cm dal piano cutaneo) che costituiscono le **“lesioni target”** oggetto di studio; queste sono numerate, misurate (diametro maggiore, in mm) e registrate nella scheda raccolta dati fino ad un massimo di 7; è inoltre calcolata la somma dei diametri delle lesioni target che costituirà il riferimento per misurare la risposta al trattamento, in accordo con il metodo di valutazione RECIST (Therasse et al., 2000). Le stesse lesioni sono misurate singolarmente ad ogni successiva visita di controllo ed una nuova somma dei diametri

calcolata. Tutti gli altri noduli tumorali presenti al momento dell'arruolamento costituiscono le lesioni "non-target" e sono registrate, ma non misurate; ai controlli successivi è registrata la loro persistenza o eventuale scomparsa. L'insorgenza di nuovi noduli tumorali in aree non sottoposte ad elettro-chemioterapia è accuratamente registrata, ma non è considerato come progressione locale di malattia ai fini della valutazione dell'attività del trattamento; ciò in considerazione del fatto che l'ambito di azione dell'elettro-chemioterapia è prettamente locale, cioè limitato alle sedi di inserimento degli elettrodi. Le nuove lesioni possono essere trattate in una successiva seduta di elettro-chemioterapia. I pazienti sono seguiti con visite di controllo secondo le esigenze contingenti per quanto riguarda eventuali medicazioni, aggiustamento delle terapie in atto, ecc. Il follow-up prevede visite a 15, 30, 60 e 90 giorni dal trattamento e quindi a 6 e 12 mesi in cui il clinico valuta la risposta della/e lesione/i trattata/e mediante criteri RECIST e l'eventuale insorgenza di nuove lesioni sia a livello cutaneo/sottocutaneo che a distanza. E' inoltre registrata la tossicità cutanea a livello locale secondo i Common Toxicity Criteria (CTC 3.0 - Cancer Therapy Evaluation Program, 2006).

L'indagine sugli aspetti relativi alla qualità di vita del paziente prevede la somministrazione del questionario QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) e la valutazione del dolore nelle sedi trattate (nelle ore immediatamente successive al trattamento e nei giorni seguenti) tramite scala visiva analogica ad ogni visita di controllo. Sono inoltre registrati gli eventuali benefici (fisici, psicologici, funzionali) derivanti dal trattamento locale o le eventuali limitazioni derivanti dal trattamento stesso tramite un questionario appositamente creato. I pazienti possono essere sottoposti a più sessioni di elettro-chemioterapia con un intervallo di almeno un mese, secondo il giudizio del medico curante. I criteri di inclusione per questo studio comprendono pazienti con:

- tumore primitivo cutaneo inoperabile (carcinoma baso-cellulare o carcinoma squamocellulare)
- metastasi in transit da melanoma non responsive o non candidabili ai trattamenti convenzionali

- metastasi cutanee di qualsiasi origine istologica non altrimenti trattabili
- profondità massima della singola lesione: 3 cm.
- aspettanza di vita del paziente superiore a 3 mesi
- normale funzionalità ematologia, epatica e renale
- performance status 0-2 secondo la scala ECOG

Sono esclusi i pazienti con:

- anamnesi di reazioni allergiche alla Bleomicina o al Cisplatino
- superamento della dose cumulativa massima di Bleomicina (250000 IU/m<sup>2</sup>)
- neuropatia periferica (solo in caso di utilizzo del Cisplatino)
- insufficienza epatica o renale grave
- anamnesi di epilessia
- pazienti portatori di pacemaker (per trattamenti sulla parete toracica) in base alla diagnosi e allo staging
- aritmie cardiache gravi\*
- condizione di gravidanza o allattamento
- indisponibilità alle visite di controllo
- alterata funzionalità respiratoria (acuta o cronica)

\* In presenza di anamnesi di aritmia cardiaca è necessaria una valutazione cardiologica e la presenza dell'anestesista-rianimatore durante il trattamento. La presenza di qualsiasi tipo di pacemaker preclude il trattamento con l'elettro-chemioterapia sulla parete del torace (Mir, 2006).

E' ammessa la continuazione di terapie oncologiche in corso (radioterapia, chemioterapia), previa consultazione con il collega oncologo o radioterapista, così come l'inizio di nuove terapie qualora si rendesse necessario, purché venga registrato nelle schede di follow-up. In fase di reclutamento del paziente è prevista una stadiazione del paziente con TAC total- body con o senza ecografia del distretto interessato (se indicato) in base alla diagnosi e allo staging. La TAC non è necessaria se già effettuata nei 60gg. precedenti. Le modalità con cui è condotto il

trattamento di elettro-chemioterapia sono state precedentemente validate a livello Europeo (Mir et al., 2006). Una volta selezionate tali modalità - per quanto riguarda la tipologia di anestesia a cui sottoporre il paziente e la via di somministrazione del farmaco, si avranno le seguenti possibilità:

- 1) Anestesia **locale** e chemioterapia **intratumorale**
- 2) Anestesia **locale** e chemioterapia **endovena**
- 3) **Sedazione** / anestesia generale e chemioterapia **intratumorale**
- 4) **Sedazione** / anestesia generale e chemioterapia **endovena**

La dose di farmaco chemioterapico è stabilita in base all'estensione dell'area da trattare e la somministrazione del farmaco può avvenire per le seguenti vie:

- INTRATUMORALE: Bleomicina, Cisplatino
- INTRA-VENOSA: solo Bleomicina

L'erogazione degli impulsi elettrici può avvenire nelle seguenti modalità:

- ELETTRODO: a lamelle / ad aghi lineari / ad aghi esagonali
- FREQUENZA DI EROGAZIONE DEGLI IMPULSI: 5kHz

L'applicazione degli impulsi elettrici sulla zona tumorale mediante apparecchiatura apposita avviene durante una finestra temporale compresa fra 8 e 28 min dopo la somministrazione intravenosa del farmaco, oppure immediatamente (entro 1/2 minuti) dopo la somministrazione intratumorale. Gli impulsi elettrici sono applicati mediante gli appositi elettrodi, scelti in base alla tipologia delle lesioni da trattare. Quelli a placche vengono in genere utilizzati per trattare noduli superficiali o esofitici, mentre quelli ad aghi vengono utilizzati per tumori più profondi, fino a 3 cm. Al termine della seduta terapeutica il paziente rimane in osservazione per un breve periodo di tempo in caso di anestesia locale, oppure per alcune ore in caso del ricorso alla sedazione farmacologica.

La risposta antitumorale sarà valutata sulla base dei criteri RECIST. A tal fine è necessario misurare il diametro maggiore delle “lesioni target” e calcolarne la somma, prima e dopo il trattamento (in caso di lesioni sottocutanee potrà essere eseguita un' ecografia dei tessuti molli). Ove possibile si provvederà alla documentazione fotografica digitalizzata pre- e post-trattamento delle lesioni oggetto di studio (“lesioni target”). In caso di numerosi noduli tumorali, saranno scelte le lesioni "target" in numero massimo di 7 in base alle dimensioni (diametro maggiore) che verranno adeguatamente registrate, misurate e documentate prima del trattamento ed alle visite di controllo secondo i tempi su menzionati.

**Tabella 3. Metodologia RECIST (Therasse et al., 2000), per la valutazione della risposta**

Risposta Completa ( <b>CR</b> ):	Scomparsa della lesione
Risposta Parziale ( <b>PR</b> ):	Diminuzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle lesioni.
Progressione di malattia ( <b>PD</b> ):	Aumento di almeno il 20% della somma delle dimensioni delle lesioni
Stabilizzazione di malattia ( <b>SD</b> ):	Né risposta parziale, nè progressione di malattia

Nei casi in cui la dimensione del tumore non sia oggettivamente possibile misurare a causa della morfologia dello stesso o per la presenza di croste in superficie, questo verrà giudicato come non valutabile (NV). La valutazione della tossicità è eseguita registrando tutti gli effetti collaterali collegati alla terapia, in particolar modo a livello cutaneo (CTC 3.0). A tutti i pazienti è richiesto di esprimere l'intensità del dolore connesso alla procedura per mezzo di una apposita scala visiva (sia dopo il trattamento che alle visite di controllo). La valutazione della qualità di vita avviene tramite somministrazione di QLQ-C30 prima del trattamento e alle visite di controllo. Inoltre, trattandosi di una terapia prettamente locale e con intenti perlopiù palliativi,

durante il follow-up, sono rivolte al paziente alcune domande volte a valutare i possibili benefici (psicologici, funzionali, ecc.) derivanti dal trattamento locale delle lesioni tumorali.

## **STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO SULLE LESIONI CUTANEE**

### **MALIGNE**

#### **Fase 1 dello studio - PROGETTAZIONE**

##### **Razionale dello studio**

La frequenza delle MWs non è chiara e sono carenti le informazioni riguardo l'andamento clinico del fenomeno che permettano di sviluppare concrete strategie di gestione. Alexander (2009<sup>a,b,c</sup>) nella sua revisione della letteratura chiarisce che la maggioranza della letteratura disponibile riguardo la gestione delle MWs si basa su studi della tipologia Case-Series, aneddoti e opinioni degli esperti e focalizza la mancanza di solide evidenze empiriche sull'argomento. Sebbene, infatti, nei passati quindici anni differenti studi abbiano approfondito l'eziologia, la definizione, i segni e la sintomatologia connessi alle MWs, diversi autori denunciano la scarsità di robuste evidenze sulla gestione di queste lesioni (Alexander, 2009<sup>a</sup>; Maida et al., 2008; McManus, 2007; Schulz et al., 2009; Adderly et al., 2007; Probst et al., 2009). Sono pertanto suggerite approfondite indagini, ai fini di concretare un corretto approccio e accertamento delle MWs. Indubbiamente la valutazione delle MWs rappresenta il punto chiave per lo sviluppo di ricerche future sulla gestione delle stesse. Attualmente in Italia le MWs non sono particolarmente indagate. La loro prevalenza è sconosciuta, quanto i metodi di valutazione. Questo conferma la mancanza di prove di efficacia per l'assistenza infermieristica di queste lesioni (Fabbrini et al., 2011).

## IPOTESI DI RICERCA

Il calcolo della frequenza delle MWs negli studi disponibili in letteratura non è stata ottenuta con il corretto rigore metodologico (non ben chiari numeratori e denominatori delle frazioni). Pertanto ipotizziamo che tali stime non corrispondano alla realtà clinica (in particolare per prevalenze superiori al 10% probabilmente sovrastimate).

## Revisione sistematica sui metodi di accertamento delle MWs

Inizialmente, avevamo condotto una ricerca bibliografica che ci permettesse di approfondire il fenomeno MWs, condotta tramite l'interrogazione dei principali archivi in ambito medico-scientifico (PubMed, CINAHL, Cochrane Library), previa formulazione di quesito di ricerca, secondo la metodica PICO (Schardt et al., 2007, Webster et al., 2010). Ci eravamo orientati sulla ricerca di trattamenti in grado di controllare le problematiche fisiche (dolore, odore e sanguinamento) per le lesioni cutanee maligne nei pazienti con malattia oncologica.

**Tabella 4. Risultati della prima ricerca bibliografica condotta nel 2010**

FONTI	STRINGA	RISULTATI
PubMed	(“Palliative Care” [Mesh]) AND “Bandages” [Majr] AND “Skin Neoplasms” [Majr]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jones M, Davey J, Champion M., 1998. Dressing wounds. <i>Nursing Standard</i>, 12(39):47-52; quiz 55-6.</li> <li>- Bird C., 2000. Supporting patients with fungating breast wounds . <i>Professional Nurse</i>, 15(10):649-52.</li> <li>- Hampton S.,2008. Malodorous fungating wounds: how dressing alleviate symptoms. <i>British Journal of Community Nursing</i>, 13(6): S31-2, S34, S36 passim.</li> <li>- Lo S.F., Hsu MY, Hu Wy., 2007. Using wound bed preparation to heal a malignant fungating wound: a single case. <i>Journal of Wound Care</i>, 16(9), 373-6.</li> </ul>
PubMed	“palliative care” [Mesh] AND “fungating wounds” AND “management”	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ivetic’ O., Lyne PA.J, 1990. Fungating and ulcerating malignant lesions: a review of the literature. <i>Journal of Advanced Nursing</i>, 15(1), 83-8.</li> <li>- Collier M., 1997.The assessment of patients with malignant fungating wounds—a holistic approach:Part1. <i>Nursing Times</i>, 93(44), suppl 1-4.</li> <li>- Dowsett C., 2002. Malignant fungating wounds: assessment and management. <i>British Journal of Community Nursing</i>,7(8), 394-400.</li> <li>- Jones M., Davey J., Champion M., 1997. Dressing wounds. <i>Nursing Standards</i>, 12(39), 47-52; quiz 55-6.</li> <li>- Langemo, D. K., Anderson, J., Hanson, D., Hunter, S., Thompson, P., 2007. Managing fungating wounds.</li> </ul>



		<p><i>Advances in Skin and Wound Care</i>, 20 (6), 312, 314.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piggin C., 2003. Malodorous fungating wounds: uncertain concepts underlying the management of social isolation, <i>International Journal of palliative nursing</i>, 9(5), 216-217.</li> </ul>
CINAHL	<p>“Palliative Care” AND “Bandages” AND “Skin Neoplasms”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Burns J., Stephens M., 2003. Palliative wound management: the use of a glycerine hydrogel, <i>British Journal of Nursing</i>, 12(6 suppl): S 14-8.</li> </ul>
CINAHL	<p>“palliative care” AND “fungating wounds” “management”</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enouch, S., Miller, D.R, Price P.E, Harding K.G., 2004. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature. <i>International Wound Journal</i>, 1(3): 165-75.</li> <li>- Goode, M.L., 2004. Psychological needs of patients when dressing a fungating wound: a literature review. <i>Journal of Wound Care</i>, 13 (9), 380-382.</li> <li>- Lazelle-Ali, C., 2007. Psychological and physical care of malodorous fungating wounds. <i>British Journal of Nursing</i>, 16 (15), S16–S24.</li> <li>- Seaman, S., 2006. Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. <i>Seminars in Oncology Nursing</i> 22 (3), 185 –193.</li> <li>- Young , C.V., 2005. The effects of malodorous fungating malignant wounds on body image and quality of life. <i>Journal of Wound Care</i>, 14(8), 359-362.</li> <li>- Wilson, V., 2005. Assessment and management of fungating wounds: a review. <i>British Journal of Community Nursing</i>, 10 (3), S28-34.</li> </ul>
Cochrane Library	<p>“fungating wounds” in Record Title AND “management” in Record Title</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adderly U.J., Smith R., 2007. Topical agents and dressing for fungating wounds. <i>Cochrane Databases of Systematic Reviews</i>, 18 (2), CD003948.</li> </ul>

Come ben descritto nella revisione sistematica Cochrane redatta da Adderly e Smith (2007), in sintesi emerge una sostanziale scarsità di evidenze in merito alla gestione/trattamento di tali lesioni, nonché alla prevalenza del fenomeno. La prima revisione bibliografica di cui sopra è stata costantemente aggiornata durante tutto il corso dello studio. Degli aggiornamenti degni di nota si è già scritto nella parte introduttiva del presente lavoro. Rimane, ad oggi una sostanziale carenza di evidenze, confermate dalla revisione Cochrane di Adderly e Smith, che dal 2007 è

costantemente aggiornata a cura degli autori. L'ultimo aggiornamento della suddetta revisione disponibile è del 2011. Revisionando la letteratura sulle MWs è emersa inoltre la mancanza di convalidati ed universalmente riconosciuti strumenti per l'accertamento e valutazione delle lesioni cutanee maligne. Pertanto, abbiamo deciso di riformulare un quesito di ricerca della letteratura, con l'obiettivo di individuare tutti i possibili strumenti e metodi di rilevazione sviluppati ad oggi, ai fini dell'accertamento dei sintomi locali, nonché delle implicazioni psicologiche e relative alla Qualità di Vita (QdV) per i pazienti affetti da lesioni cutanee maligne. Il protocollo della revisione è stato sviluppato sulla scorta delle linee guida illustrate nella versione 5.1.0 del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version (Higgins et al., 2011) Le strategie della suddetta ricerca sono riassunte nella tabella 2.

**Tabella 5. Revisione sistematica della letteratura sui metodi di accertamento dei sintomi locali delle lesioni cutanee maligne (Malignant Fungating Wounds – MWs)–sinossi delle strategie di ricerca bibliografica**

<b>Quesito di ricerca<sup>a</sup>:</b>		
Quali sono gli strumenti disponibili per la valutazione sia della sintomatologia locale, nonché degli aspetti psicologici relative alle MW, utilizzabili in qualsiasi contest assistenziale, per la gestione e la ricerca clinica?		
<b>Strategia di ricerca<sup>b</sup></b>		
<b>Electronic Databases</b>	<b>Wound Websites/Societies</b>	<b>Online Journals on Woundcare</b>
MEDLINE (PubMed) CINAHL EMBASE Cochrane Library National Cancer Institute Cancer Lit Web of Science -Science Edition Scopus	www.woundpedia.com www.awma.com.au www.etr.org www.ewma.org www.aawconline.org www.woundheal.org www.tvs.org.uk www.cawc.net	ww.woundsresearch.com ww.woundsinternational.com ww.worldwidewounds.com ww.wounds-uk.com
<b>Ricerca terminologica</b>		
<b>Topic</b>	<b>Key Words</b>	
Wound	Wound OR lesion OR ulcer AND, fungating, malignant, neoplasm, skin, cutaneous neoplasm, advanced cancer.	
Wound assessment	Wound AND assessment, need assessment, process assessment, tool, symptom assessment, outcome, measurement, instrument, questionnaire.	
Wound management	Wound AND nursing management, dressing, bandage, hydrogel, alginate, charcoal, honey, hydrocolloid, silicon, polymer, silver, metronidazole.	
<b>Criteri di inclusione</b>		
<b>Tipologia di studi</b>		
Tutte le tipologie di studio disponibili: studi controllati randomizzati (RCT particolare), di coorte controllata (CCT) e revisioni nei quali siano presenti sistemi sviluppati per la valutazione clinica delle MWs e per testare l'efficacia dei trattamenti topici o medicazioni sulle stesse lesioni		
<b>Pazienti</b>		
Studi in cui i partecipanti erano pazienti con una o più MWs		
<b>Criteri di esclusione</b>		
Tutti gli studi condotti su pazienti con lesioni cutanee croniche non maligne		

<sup>a</sup>la domanda di ricerca è stata sviluppata secondo il metodo PICO

<sup>b</sup>abbiamo solo preso in considerazione siti web e riviste di wound care in lingua inglese, escludendo le riviste relative alle società di wound care già annoverate nella ricerca sitologica

La suddetta ricerca ha prodotto una serie di studi, per lo più con disegno non RCT, nei quali sono descritti sette differenti metodologie per l'accertamento delle lesioni cutanee maligne, come riportato nella tabella 3.

**Tabella 6. Strumenti per l'accertamento delle MWs che corrispondevano ai nostri criteri di inclusione e pertanto incluse nella nostra revisione**

<b>Nome dello strumento</b>	<b>Acronimi</b>	<b>Autori/Studi nei quali sono stati sviluppati o testate gli strumenti</b>
<b>Overall Evaluation Scale and Preference Scale</b>	OES PS	Upright, Salton, Roberts and Murphy, 1994
<b>Treatment Evaluation by Le Roux's Method</b>	TELER® System	<sup>§</sup> Le Roux's, 1993 Grocott, 1997 Grocott, 1998 Grocott, 2000 Grocott, 2001 Grocott and Cowley, 2001 <sup>*</sup> Browne et al., 2004 Grocott et al., 2005
<b>Hopkins Wound Assessment Tool and Malignant Cutaneous Wounds staging system</b>	HWAT MCWs	Haisfield-Wolfe et al., 1999.
<b>Wound and Symptoms Self-Assessment Chart</b>	WoSSAC	Naylor, 2002 <sup>b</sup>
<b>Toronto Symptom Assessment System for Wounds</b>	TSAS-W	Maida, Ennis and Kuziemsky, 2009
<b>Malignant Wound Assessment Tool - Clinical and Malignant Wound Assessment Tool - Research</b>	MWAT-C MWAT-R	Schulz et al., 2009
<b>Malignant Fungating Wounds Assessment Tool – P and Malignant Fungating Wounds Assessment Tool - N</b>	MFWAT-P MFWAT-N	Lo et al., 2012

<sup>§</sup> Originariamente TELER® è stato sviluppato come un metodo generale per l'annotazione clinica di sintomi e condizioni cliniche da Le Roux (1993). Successivamente, altri ricercatori hanno applicato questo metodo a fenomeni clinici specifici, come Grocott ha fatto nell'ambito dell'accertamento delle MWs;

<sup>\*</sup> In questo studio sono state valutate tutti i tipi di lesioni cutanee croniche essudanti, includendo anche le MWs

La maggiore difficoltà incontrata durante la revisione è soprattutto dovuta alla scarsità di letteratura inerente i sopracitati metodi, dato che gli stessi sono per lo più presentati in forma descrittiva, privi delle consuete metodiche di validazione per strumenti psicometrici (Mokkink

et al., 2010<sup>a</sup>; Mokkink et al., 2010<sup>b</sup>). In alcuni casi infatti (Upright et al., 1994; Haisfield-Wolfe et al., 1999; Maida et al., 2008), gli autori degli stessi strumenti si sono limitati ad impiegarli in studi di tipo longitudinale per la raccolta dati su pazienti con MWs, senza fornire alcuna informazione in merito ad eventuali test e misure di affidabilità e validità. Abbiamo pertanto tentato di contattare questi autori tramite indirizzo di posta elettronica. Non tutti hanno replicato. Coloro che hanno risposto non stavano, al momento, lavorando su ulteriori test di validazione dei loro strumenti per l'accertamento delle MWs (Professor Maida). Non è stato possibile rintracciare in letteratura alcuno studio che descrivesse l'impiego di WoSSAC in ambito clinico, mentre MWAT-C e MWAT-R sono stati sviluppati nel corso di uno studio Delphi, coinvolgendo un panel di esperti di MWs che hanno concordato gli items da introdurre negli strumenti di accertamento. Mancano però in letteratura conferme di applicazione e validazione anche di questi strumenti e gli autori degli stessi, contattati per via telematica, non hanno mai replicato (Schulz e Naylor). In definitiva, gli unici strumenti dei quali risultano tentativi di validazione, per quanto incompleti, sono TELER<sup>®</sup> e MFWAT-P/N. TELER<sup>®</sup> è stato progettato in modo tale da rispettare alcuni fondamenti prescrittivi che definiscono l'affidabilità di uno strumento psicometrico (Stevens, 1946), in quanto permette il calcolo della varianza dovuta all'errore di misura. Le Roux (1993) infatti afferma che se in cinque successive misurazioni, uno stesso indicatore TELER<sup>®</sup> rileva lo stesso punteggio, la probabilità che ciò avvenga per caso è attestabile al 2.5%. TELER<sup>®</sup> è stato inoltre ripetutamente impiegato per l'accertamento delle lesioni cutanee maligne in differenti gruppi di pazienti oncologici ed è stato sottoposto a test qualitativi di misura della validità di costruito e di contenuto (Grocott 1997; 1998; 2000; 2001; Browne et al., 2004; Grocott et al., 2011). In letteratura è stato rintracciato un singolo studio trasversale (Lo et al., 2012) dove MFWAT-P/N è stato testato per l'affidabilità, tramite il calcolo dell' $\alpha$  di Cronbach, seppure in una singola osservazione.

In considerazione dei suddetti risultati, ricercando un'ulteriore criterio per la scelta dello strumento più adeguato ai fini della nostra ricerca, abbiamo inoltre verificato l'aderenza di TELER<sup>®</sup> e MFWAT-P/N ad una serie di requisiti e criteri che uno strumento per l'accertamento delle MWs deve rispettare, secondo i più autorevoli gruppi di ricerca internazionali che si occupano dell'argomento (Flanagan, 1997; Alexander, 2009<sup>a</sup>). A seguito di questa ulteriore analisi, TELER<sup>®</sup> è risultato essere il metodo di accertamento più completo.

### **The Treatment Evaluation by Le Roux's method (TELER<sup>®</sup>)**

Il sistema TELER<sup>®</sup> è stato progettato ai fini di registrazione e presentazione di annotazioni relative a determinate condizioni cliniche. Questo metodo permette di compiere misurazioni quantitative, combinando ad esse tecniche descrittive (Le Roux, 1993). TELER<sup>®</sup> consente la negoziazione medico-paziente di obiettivi di cura o assistenza preventivamente concordati, nonché la verifica che le cure in atto soddisfino tanto le aspettative del paziente quanto quelle del clinico. Parallelamente, è un sistema utile ai ricercatori date le sue componenti che permettono di produrre misurazioni statisticamente valide (Browne et al., 2004). Tale strumento fornisce informazioni riguardanti tanto la sfera fisica quanto quella psicosociale relativa alla gestione delle MWs, quali il controllo dei sintomi, le dimensioni delle lesioni e tiene conto del contesto di vita quotidiano del paziente. Il sistema TELER<sup>®</sup> comprende una serie di indicatori, che sono costituiti da una scala ordinale per misurare i risultati. Ciascun indicatore di risultato ha 6 punti di riferimento codificati da 0 a 5, che misura cinque miglioramenti o peggioramenti (Le Roux, 1993). Il codice 0 indica un deficit da correggere, evitare o da differire, mentre i codici 4 e 5 rappresentano gli obiettivi di cura realizzabili e desiderati (Grocott, 2001). I codici degli indicatori segnano un cambiamento o la mancanza di cambiamento, in relazione ad uno specifico trattamento o cura erogata. Più alto è il codice, maggiore è la probabilità che l'obiettivo previsto è raggiunto. Nel 1997 Grocott adottò per la prima volta il TELER<sup>®</sup> System, con l'intento di sviluppare uno strumento per la valutazione delle “*malignant fungating*

wounds”, di misurare la performance delle medicazioni e l’impatto delle lesioni sulla vita quotidiana dei pazienti. Nel 2001 lo strumento fu aggiornato ai fini di includere nuovi indicatori che permettessero di esplorare il contesto della vita quotidiana del paziente affetto da MWs (Grocott, 2001). Questa applicazione dello strumento di valutazione alle MWs include due tipi di misure di risultato: (indicatori funzionali) gerarchica e componente (indicatori componenti). Gli indicatori funzionali e componenti registrano i cambiamenti fisici e i deficit funzionali. Gli indicatori funzionali descrivono un cambiamento “gerarchico” nelle condizioni del paziente, in termini di miglioramento o peggioramento e comprendono indicatori di: malessere relativo alla presenza delle MWs, eritema, condizioni irritative della cute dovute all’impiego di medicazioni e sistemi di fissaggio delle stesse, irritazione della cute peri lesionale causata dall’essudato, necrosi, adeguatezza della medicazione nel contenimento dell’essudato, quantificazione della perdita di essudato e presenza di odore derivante dalla lesione. Gli indicatori componenti sono utilizzati per identificare e misurare esperienze personali dei pazienti relativi a problemi specifici della vita quotidiana, che non seguono uno schema gerarchico-numerica, quali ad esempio, la percezione del paziente in relazione all’odore (Browne et al, 2004; Grocott et al, 2005). Il sistema TELER<sup>®</sup> è disponibile tramite acquisto di licenza, che include la formazione e la consulenza durante l’uso. Nel 2009 TELER<sup>®</sup> è stato acquisito da Longhand Data. TELER<sup>®</sup> dal 2013 è disponibile con una applicazione on-line per la registrazione del paziente, TELER<sup>®</sup> online, che permette la registrazione dei dati tramite personal computer o tablet collegati ad internet, oppure tramite utilizzo di penna digitale con dispositivo USB (<http://www.longhanddata.com/teler-measuring/what-è-teler.html>).

Per il presente studio sono stati utilizzati 8 indicatori TELER<sup>®</sup>, che sono stati tradotti e validati in lingua italiana, secondo quanto prescritto dalle linee guida dell’European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC - (Dewolf et al., 2009) per la validazione linguistica di strumenti psicometrici per valutazione della QdV nei pazienti oncologici. Nelle

seguenti tabelle sono riportati gli indicatori TELER<sup>®</sup> impiegati nelle analisi statistiche del presente studio.

### **TELER<sup>®</sup> INDICATORI**

**Tabella 7. Indicatore TELER<sup>®</sup> per MWs delle condizioni della cute**

	Data				
0 = <b>La cute è diffusamente e intensamente rossa, con aspetto lucido</b> (Skin is a diffuse fiery red with glazed appearance)					
1 = <b>La cute è diffusamente e intensamente rossa</b> (Skin is a diffuse fiery red)					
2 = <b>La cute ha zone intensamente rosse</b> (Skin has fiery red patches)					
3 = <b>La cute è arrossata in maniera disomogenea</b> (Skin has patchy reddening)					
4 = <b>La cute ha zone rosa pallido</b> (Skin has pale pink patches)					
5 = <b>La cute appare intatta</b> (Skin appears intact)					

**Tabella 8. Indicatore TELER<sup>®</sup> della presenza di tessuto necrotico**

	Data				
0 = <b>Crosta nera secca e coriacea che copre la lesione</b> (Black slough which is dry and leathery and covers the Wound)					
1 = <b>Crosta marrone/gialla di strato spesso che può comprendere anche zone di crosta nera</b> (Brown/yellow slough in a thick layer, may include patches of black slough)					
2 = <b>Crosta gialla di strato spesso che può comprendere anche zone di crosta marrone</b> (Yellow slough in a thick layer, may include thick patches of brown slough)					
3 = <b>Crosta gialla di strato sottile che può comprendere anche zone di crosta marrone/gialla</b> (Yellow slough in a thin layer with isolated thick patches of brown/yellow slough)					
4 = <b>Crosta gialla di strato sottile, letto della ferita visibile</b> (Yellow slough in a thin layer, wound bed showing)					
5 = <b>Letto della lesione pulito</b> (Clean wound bed)					



**Tabella 9. Indicatore TELER® per MWs della perdita di essudato e indicatore del sanguinamento**

I

	Data				
0 = <b>La/le medicazioni e le lenzuola sono zuppe</b> (Dressing(s) and (bed) clothes are sodden)					
1 = <b>La/le medicazioni e le lenzuola sono bagnate</b> (Dressing(s) and (bed) clothes are wet)					
2 = <b>La/le medicazioni è bagnata e le lenzuola sono umide</b> (Dressing(s) wet and (bed) clothes are damp)					
3 = <b>La/le medicazioni è bagnata e le lenzuola sono intrise in alcune zone della dimensione di una moneta da 50 centesimi di euro</b> (Dressing(s) wet and (bed) clothes are soiled in patches, size of a 50 p piece)					
4 = <b>La/le medicazioni è solamente bagnata</b> (Dressing(s) only is wet)					
5 = <b>La/le medicazioni è solamente macchiata</b> (Dressing(s) only is soiled)					

descrittori indicano il grado di saturazione. Zuppo indica l'assoluta incapacità di un ulteriore contenimento, mentre intriso indica una modesta ulteriore capacità contenitiva e bagnato indica ulteriore capacità contenitiva.

**Tabella 10. Indicatore TELER® per MWs della presenza di odore**

	Data				
0 = <b>L'odore è manifesto nella casa/reparto-ambulatorio</b> (Odour is obvious in the house/clinic/ward)					
1 = <b>L'odore è manifesto a grande distanza dal paziente</b> (Odour is obvious at arm's length from the patient)					
2 = <b>L'odore è manifesto a poca distanza dal paziente</b> (Odour is obvious at less than arm's length from the Patient)					
3 = <b>L'odore è percepito alla distanza di un braccio</b> (Odour is detected at arm's length)					
4 = <b>L'odore è percepito solo dal paziente</b> (Odour is detected by the patient only)					
5 = <b>Nessun odore</b> (No odour)					

Tabella 11. Indicatore TELER® per MWs dell'impatto dell'odore

	Data				
<b>a) = Consapevole dell'odore</b> (Aware of the odour)					
<b>b) = Preoccupato che altre persone possano avvertirlo</b> (Concerned that other people will notice it)					
<b>c) = Riluttanza alla socializzazione</b> (Reluctance to socialise)					
<b>d) = Condiziona l'appetito</b> (Affects appetite)					
<b>e) = Nauseato dall'odore</b> (Nauseated by odour)					
<b>0 = 5 componenti sperimentate</b> Experiencing 5 components					
<b>1 = 4 componenti sperimentate</b> Experiencing 4 components					
<b>2 = 3 componenti sperimentate</b> Experiencing 3 components					
<b>3 = 2 componenti sperimentate</b> Experiencing 2 components					
<b>4 = 1 componente sperimentata</b> Experiencing 1 component					
<b>5 = Nessuna componente sperimentata</b> Not experiencing any components					

**Tabella 12. Indicatore TELER® per MWs del dolore della lesione causato dalla patologia di fondo, efficacia farmacologica di quattro ore**

	<b>Data</b>				
<b>0 = Dolore non controllato dai farmaci</b> (Pain not controlled by the medicine)					
<b>1 = Un poco di sollievo dopo aver assunto il farmaco, ma non duraturo (meno di un'ora)</b> (Some relief after taking the medicine, but did not last long (less than one hour)					
<b>2 = Sollievo per circa due ore dopo aver assunto il farmaco, dopodiché il dolore è tornato</b> (Relief for about two hours after taking the medicine, then the pain returned)					
<b>3 = Ho atteso la successiva dose di farmaco per circa un'ora, a causa del dolore</b> (For about an hour I was waiting for the next dose because of the Pain)					
<b>4 = Consapevole del dolore da circa 30 minuti prima della successiva dose</b> (Aware of pain about 30 minutes before the next dose)					
<b>5 = Dolore controllato farmacologicamente</b> (Pain controlled by the medicine)					

Nella fase di realizzazione del protocollo di studio, sentiti gli autori stessi di TELER®, abbiamo ritenuto opportuno inserire anche un sistema che permettesse di definire lo stadio delle lesioni cutanee maligne e pertanto abbiamo pianificato di includere nella modalità di raccolta dati anche il Malignant Cutaneous Wounds staging system –MCWs (Haisfield-Wolfe et al., 1999).

## **Obiettivi**

### **Obiettivi primario**

Quantificare la frequenza delle lesioni cutanee maligne in un campione di pazienti oncologici al 4 stadio di malattia (overall stage grouping) reclutati presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

### **Obiettivi secondari**

Valutare il decorso clinico e l'andamento sintomatologico locale in pazienti con lesione cutanea maligna osservati longitudinalmente presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, anche in relazione al trattamento con elettro-chemioterapia.

### **Fasi e disegno dello studio**

- Per l'obiettivo primario: studio trasversale monocentrico del calcolo della prevalenza dei pazienti con MWs sul totale dei pazienti con malattia oncologica al quarto stadio; e studio di coorte longitudinale per la valutazione dell'incidenza nel periodo di studio.
- Per l'obiettivo secondario: studio di coorte longitudinale, monocentrico dell'andamento nel tempo della sintomatologia fisica locale dei pazienti affetti da MWs o che le svilupperanno, non elegibili a trattamento di elettro-chemioterapia vs pazienti con MWs trattati con elettro-chemioterapia

## Metodi, strumenti e tempi di raccolta dati

*Accertamento e valutazione dei pazienti nei momenti previsti dallo studio:*

A: Per i pazienti al quarto stadio di malattia oncologica non portatori di MWs:

- Età e sesso
- Reparto o servizio di cura cui afferisce
- Nomi dei caregivers
- Diagnosi oncologica e data della diagnosi
- Diagnosi istologica e data della diagnosi
- Storia del trattamento oncologico
- Terapia antalgica (sistemica e/o topica)
- Eventuali altre patologie concomitanti (Anamnesi patologica)

I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche, al momento della dimissione del paziente

B: pazienti che hanno sviluppato una o più MWs, trattati o non trattati con elettro-chemioterapia:

- Informazioni demografiche e socio-culturali<sup>1</sup>
- Reparto o servizio di cura cui afferisce
- Nomi dei care-givers
- Data di prima osservazione della MW<sup>2</sup>
- Storia della gestione della lesione<sup>3</sup>
- Anamnesi oncologica - diagnosi oncologica e data della diagnosi

---

<sup>1</sup> Età e sesso; stato civile; religione; livello di scolarità

<sup>2</sup> Nel caso in cui fosse dubbiosa l'origine istologica della lesione, uno specialista in dermatologia visiterà il paziente ed eventualmente procederà con prelievo di campione istologico o citologico della lesione, se il paziente sottoscriverà il consenso a tale procedura.

<sup>3</sup> tipologia di medicazioni usate e loro efficacia, eventuale sviluppo di allergie o sensibilizzazione a medicinali o prodotti contenuti nella medicazione, eventuali infezioni pregresse o sanguinamenti maggiori o altri eventi avversi

- Diagnosi istologica e data della diagnosi
- Storia del trattamento oncologico
- Terapia antalgica sistemica e/o topica
- Peso e altezza
- Regime dietetico (preferenze alimentari) ed eventuali segni e sintomi di nausea, anoressia e/o perdita di peso
- Eventuali altre patologie concomitanti -Anamnesi patologica-
- Karnofsky Performance Status Scale (Schag et al., 1984)
- TELER<sup>®</sup> System con 8 indicatori per MWs (Grocott, 2001) (Tabelle 7-12).
- MCW stage System (Haisfield et al., 1997)
- Almeno due rilevazioni fotografiche digitali di ciascuna MWs, prodotte mantenendo una distanza di all'incirca 50 cm da ciascuna MWs
- Calcolo dell'area delle MWs =
  - o misurazione del diametro maggiore in cm X il diametro minore X 3.14;
  - o in caso di MWs multiple: misurazione del diametro maggiore in cm X il diametro minore X 3.14 di ciascuna lesione e somma dell'area di ciascuna di esse;

#### *Tempi di valutazione:*

L'accertamento dei pazienti che non hanno sviluppato MWs è avvenuto al momento della compilazione della lettera di dimissione:

- T<sub>1</sub> = Tempo di dimissione dopo ricovero diagnostico con conseguente diagnosi di malattia oncologica di quarto stadio o di dimissione a seguito di trattamento per malattia oncologica di quarto stadio;
- T<sub>2</sub> = ad un successivo ricovero/visita ambulatoriale, almeno quattro settimane dopo T<sub>1</sub> e così di seguito, sino alla conclusione dello studio, ad eventuale sviluppo di MWs o exitus del paziente;

Le valutazioni/accertamenti del paziente che ha sviluppato una o più MWs NON sottoposto a elettro-chemioterapia:

- T<sub>1</sub> = accertamento di presenza di MWs – reclutamento nello studio;
- T<sub>2</sub> = almeno 4 gg dopo T<sub>1</sub>;
- T<sub>3</sub> = ad ogni successivo ricovero/visita ambulatoriale e così di seguito, sino alla conclusione dello studio;

Le valutazioni/accertamenti del paziente che ha sviluppato una o più MWs sottoposto a elettro-chemioterapia:

- T<sub>1</sub> al tempo di trattamento con elettro-chemioterapia;
- T<sub>2</sub> 8 settimane dopo T<sub>1</sub>, tranne nel caso di visita anticipata per reazioni avverse o complicanze causate dal trattamento stesso;
- T<sub>3</sub> ad ogni successivo controllo ambulatoriale/ricovero e sino al termine dello studio o exitus del paziente
- Per l'analisi statistica saranno considerate solo la prima e l'ultima valutazione di ciascun paziente.

## **CAMPIONE**

Sono stati oggetto del presente studio i pazienti. Sono intesi tutti i pazienti portatori e non di MWs e in cura presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

## **Criteri di inclusione**

- Pazienti maggiorenni, con accertata malattia oncologica al quarto stadio, secondo la classificazione Overall Stage Grouping, da verifica della cartella clinica o, in caso di stadiazione in corso, dalla lettera di dimissione ospedaliera/referto di visita ambulatoriale.

- Pazienti maggiorenni, con accertata malattia oncologica al quarto stadio, secondo la classificazione Overall Stage Grouping, da verifica della cartella clinica o, in caso di stadiazione in corso, dalla lettera di dimissione ospedaliera/referto di visita ambulatoriale, che hanno sviluppato, o svilupperanno per la durata dello studio, una o più MWs.
- Pazienti maggiorenni, che hanno sviluppato una o più lesioni cutanee maligne e sottoposti a trattamento con elettro-chemioterapia.
- Tutti i pazienti maggiorenni che per tutta la durata dello studio svilupperanno MWs, a qualsiasi stadio di malattia oncologica.

### **Criteri di esclusione**

- Pazienti di età inferiore ad anni 18
- Tutti i pazienti affetti da accertate lesioni croniche non maligne (confermata previa visita dermatologica ed eventuale analisi istologica).
- Pazienti afferenti al dipartimento di Ematologia ed Onco-ematologia Pediatrica

### **Luogo di conduzione dello studio**

Lo studio è stato condotto presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, nei reparti di degenza, ambulatori divisionali e di specialità, nonché presso le abitazioni dei pazienti, qualora il loro regime di cura prevedesse l'ospedalizzazione domiciliare.

### **Termine dello studio**

Lo studio è terminato a dicembre 2013, con la chiusura della raccolta dati e l'elaborazione dei dati, secondo il previsto piano di elaborazione statistica.

### **Consenso informato**

Ciascun paziente ha ricevuto informazioni in merito alla natura e scopo dello studio. Ha liberamente sottoscritto il consenso informato appositamente redatto e approvato dal Comitato



Etico competente per poter prendere parte allo studio. Il paziente ha avuto facoltà, come peraltro specificato nel consenso sottoscritto, di revocare la propria volontà di partecipare allo studio, in qualsiasi momento. Il paziente è stato inoltre informato che tale scelta non comportava alcuna variazione nel proprio piano di cura. A ciascun paziente, in sede di reclutamento, è inoltre stato lasciato un recapito telefonico ed un indirizzo di posta elettronica, per poter contattare il ricercatore ogni qualvolta desiderasse chiarimenti o ulteriori informazioni.

### **Considerazioni etiche**

I pazienti con accertata malattia al quarto stadio ma che non hanno sviluppato MWs, non hanno dovuto sottoscrivere alcun consenso, sino alla comparsa di una o più lesioni cutanee maligne. L'accesso da parte del ricercatore ai dati clinici del paziente è stato richiesto e consentito dal competente Comitato Etico in forma condizionata. Il ricercatore ha infatti dovuto accertarsi che i pazienti abbiano acconsentito, sottoscrivendo il consenso informato apposito al trattamento dei dati clinici ai fini di ricerca, che è loro consegnato ad ogni accesso per ricovero o visita ambulatoriale presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

## **Fase 2 dello studio – Analisi dei dati**

### **Analisi statistica**

Il test di Shapiro-Wilk ha dimostrato che non tutti i gruppi di studio presentavano una distribuzione normale pertanto, anche in ragione della scarsa numerosità del campione (soprattutto della componente di coorte longitudinale) è stato scelto un approccio statistico non parametrico.

*Valutazioni relative alla quantificazione del fenomeno morboso MW*

Sono state ottenute le seguenti misure di frequenza per il gruppo di studio con MWs: prevalenza puntuale ed incidenza cumulativa. Per il calcolo della prevalenza puntuale delle MWs sono stati eseguiti i seguenti computi:

$$\text{Prevalenza puntuale} = \frac{\text{N casi esistenti di malattia ad un dato istante}}{\text{Popolazione totale}}$$

Quindi per il nostro studio:

Prevalenza puntuale MWs al 31/12/2013 (fine dello studio) =

$$\frac{\text{N individui con MWs in vita al 31/12/13}}{\text{N individui con MWs in vita al 31/12/13} + \text{N malati oncologici 4 stadio al 31/12/13}}$$

Per il calcolo dell'incidenza cumulativa è stato effettuato il seguente computo:

$$\text{Incidenza cumulativa} = \frac{\text{N nuovi casi di malattia nel tempo T}}{\text{Popolazione a rischio di sviluppare la malattia}}$$

Quindi per il nostro studio:

Incidenza cumulativa MWs =

$$\frac{\text{N nuovi casi di MWs nel periodo di studio}}{\text{N nuovi casi di MWs nel periodo di studio} + \text{N malati oncologici 4 stadio nel periodo di studio}}$$

Sapendo che lo scarto interquartile è circa  $1.35\sigma$  gli intervalli interquartile di prevalenza (P), incidenza (I) e mortalità (M) e letalità (L) sono stati calcolati con l'utilizzo delle seguenti formule.

$$P = P \pm 0.675x \sqrt{[Px(1-P)]/N}$$

$$I = I \pm 0.675x \sqrt{[Ix(1-I)]/N}$$

Dove N = numerosità del campione

### Analisi della sopravvivenza

E' stato utilizzato il modello di Kaplan Mayer per descrivere le curve di sopravvivenza dalla diagnosi di MW o di tumore primitivo all'exitus. Con lo stesso metodo è stata calcolata la latenza del fenomeno MWs dalla diagnosi di tumore primitivo nel gruppo di studio. Sono stati poi calcolati gli Hazard rates per le tre curve in oggetto mediante la seguente formula:

$$\text{Hazard rate } \lambda = \frac{\mathbf{d}}{\mathbf{f+F}}$$

Dove d = numero degli eventi nel periodo in oggetto; f = somma della lunghezza del follow-up nei pazienti con l'evento; F = somma del follow-up nei pazienti censorizzati (che non hanno sviluppato l'evento).

### Valutazioni relative al decorso clinico del fenomeno morboso MW (analisi del gruppo osservato longitudinalmente)

Le caratteristiche dei pazienti sono state descritte utilizzando mediane ed intervalli interquartile per variabili continue, frequenze e percentuali per variabili categoriche. Le misure mediane dei sintomi, rilevate tramite gli indicatori del TELER<sup>®</sup> System, sono state confrontate nei 50 pazienti con MWs valutati longitudinalmente in due osservazioni successive. L'analisi è stata effettuata anche in relazione a trattamento elettro-chemioterapico (ECT). Sono stati calcolati i delta (Delta = misura al tempo 2- misura al tempo 1) per i seguenti parametri: area delle lesioni, irritazione, necrosi, essudati, odore, impatto dell'odore, trattamento del dolore e sanguinamento al fine di evidenziare le differenze tra le due osservazioni.

E' stato utilizzato il test di Mann-Whitney per i confronti tra variabili continue ed il test del  $\chi^2$  non parametrico per confronti tra variabili categoriche. Si è considerato significativo  $p < 0.05$ .

### Analisi di correlazione

E' stata infine effettuata una analisi di correlazione tra le variabili e gli indici clinicamente rilevanti e sono stati presentati i valori di R ed  $R^2$ . Non è stato effettuato un test di significatività statistica data la distribuzione non normale dei dati ed il basso valore assoluto della maggior parte degli indici di correlazione ottenuti. E' stata fornita una rappresentazione grafica delle correlazioni con valore assoluto di R e  $R^2$  relativamente più alti.

## **RISULTATI**

In questo studio sono stati reclutati 5885 pazienti, di cui 333 con MWs (50 inclusi nella coorte longitudinale) e 5552 con malattia neoplastica al 4 stadio. I risultati di questo studio sono esposti nelle tabelle 14-19 e nelle figure 5-12. Per ciò che riguarda le caratteristiche dei pazienti reclutati nello studio e le caratteristiche delle lesioni cutanee sono descritte nella tabella 14. L'età mediana ed il tempo mediano tra la diagnosi di neoplasia primitiva e la diagnosi di MWs non è stato significativamente diverso nel sottogruppo eleggibile ad ECT ed in quello che non è stato eleggibile ad ECT ( $p=0.387$ ;  $p=0.568$ ). Il BMI, Karnofsky performance status, sono risultati minori nel gruppo non trattato con ECT ( $p=0.016$ ;  $p<0.001$ ). La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è stata di 8.6 mesi dalla diagnosi di MWs e 30.4 mesi dalla diagnosi di neoplasia primitiva ed è stata in entrambi i casi significativamente minore nel gruppo non eleggibile ad ECT ( $p=0.012$ ;  $p=0.036$ ). La durata mediana del periodo di osservazione è stata minore di 5.7 mesi nel gruppo che non ha effettuato ECT ( $p<0.001$ ). I decessi sono stati più frequenti nel gruppo non trattato con ECT ( $p<0.001$ ). Lo stadio CMW delle lesioni non è stato diverso nel gruppo trattato e non trattato ed è stato nel 70.4% dei casi uno stadio 4. Le lesioni cutanee maligne si sono presentate in forma isolata nel 82% dei casi ed in forma multipla nel 18% dei casi. Le lesioni a livello del torace e della testa sono risultate più frequenti nel gruppo non trattato con ECT ( $p=0.032$ ;  $p=0.036$ ), quelle a livello degli arti inferiori sono risultate più

frequenti nel gruppo trattato con ECT ( $p=0.014$ ), le altre sedi non hanno dimostrato differenze significative. L'istologia del tumore primitivo è stata disponibile in un gruppo di 253 pazienti con MWs osservati trasversalmente nel periodo in oggetto (Tabella 3). Nel 40.7% dei casi il tumore di origine è stato un melanoma, nel 25.4% dei casi un carcinoma mammario e nel restante 33.9% ad un vasto gruppo di altre diagnosi.

Prevalenza ed incidenza sono state valutate grazie alle osservazioni effettuate in 333 malati con MWs reclutati nel gruppo di studio ed in 5552 malati con neoplasia al 4 stadio (Tabella 4). La prevalenza del fenomeno MWs nel nostro gruppo di studio è stata del 3.3% ( $118/118+3440$ ; IQR:3.1-3.5) mentre l'incidenza è stata di 1.2 % [ $70/(70+5552)$ ; IQR: 1.0-1.4]. Il confronto delle misure mediane di indicatori e sintomi in 50 pazienti con MWs valutati longitudinalmente in due osservazioni successive è riportato in tabella 5. Il confronto delle mediane di area della lesione, irritazione, necrosi, essudato, odore, impatto dell'odore, trattamento del dolore e sanguinamento al tempo 1 ed al tempo 2 ha rivelato una significativa riduzione dell'area delle lesioni ed un significativo miglioramento di tutti i reperti sintomatologici e degli indicatori analizzati dalla prima alla seconda osservazione ( $p=0.048$ ;  $p=0.002$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.041$ ;  $p=0.039$ ;  $p=0.018$ ;  $p<0.001$ ;  $p=0.006$ ). La rilevazione ed il confronto degli indicatori sopra descritti è stato possibile adottando gli indicatori TELER<sup>®</sup>, poiché è un sistema in grado di produrre rilevazioni statisticamente valide. L'analisi dei sottogruppi con e senza ECT ha rivelato tra il tempo 1 ed il tempo 2 una significativa riduzione dell'area ed un significativo miglioramento di irritazione, necrosi, essudato, trattamento del dolore e sanguinamento nel gruppo ECT, mentre tale miglioramento è avvenuto solo per necrosi, impatto dell'odore e trattamento del dolore nel gruppo non sottoposto ad ECT. Il confronto tra le mediane di pazienti che non hanno effettuato ECT e quelle di coloro che vi sono stati sottoposti al tempo 1 ha evidenziato una condizione sintomatologica significativamente peggiore per il gruppo non sottoposto ad ECT per ciò che concerne necrosi, essudato, odore, impatto dell'odore e

trattamento del dolore. Il confronto tra le mediane di pazienti che non hanno effettuato ECT e quelle di coloro che vi sono stati sottoposti al tempo 2 ha evidenziato una condizione sintomatologica significativamente peggiore per il gruppo non sottoposto ad ECT per ciò che concerne necrosi ed una significativa riduzione dell'area delle lesioni in quelli sottoposti ad ECT.

Il confronto delle misure mediane dei delta degli indicatori e dei sintomi in 50 pazienti con MWs valutati longitudinalmente in due osservazioni successive è evidenziato nella tabella 6. Questa analisi ha confermato che nel gruppo sottoposto ad ECT la riduzione dell'area delle lesioni è stata significativa dal tempo 1 al tempo 2 ( $p < 0.001$ ) e che il trattamento del dolore è stato ottimale nel gruppo di studio con un miglioramento significativo delle mediane dell'indicatore dal tempo 1 al tempo 2 ( $p < 0.001$ )

Infine, l'analisi delle correlazioni tra gli indicatori ed i sintomi clinicamente rilevanti che abbiamo individuato è riportata in tabella 6. Le correlazioni sono risultate globalmente deboli ad eccezione dei seguenti delta: essudato vs necrosi, impatto dell'odore vs necrosi e tempo tra neoplasia primitiva e sviluppo di MWs vs tempo tra neoplasia primitiva ed exitus (Figure 6-8) .

## CONCLUSIONI

Questo studio effettuato su un ampio campione di malati oncologici in stadio avanzato ha descritto in modo rigoroso la prevalenza del fenomeno MWs (3.3%) e per la prima volta ne ha riportato l'incidenza (1.2%), ovvero il rischio di sviluppare la patologia MWs nel gruppo di pazienti oncologici al 4 stadio, osservati nell'intervallo di tempo. La prevalenza risulta leggermente inferiore alla mediana di quanto riportato nei soli tre studi precedenti sull'argomento, tuttavia le descrizioni metodologiche per spiegare il calcolo di queste frequenze risultano scarse in alcuni di questi studi, che non presentano con chiarezza i numeratori ed i denominatori che hanno portato alla definizione delle misure di frequenza delle malattie (Tabella 13).

Generalmente la prevalenza è minore nelle malattie a breve durata ed alta nelle malattie a lunga durata e questo dato di epidemiologia conferma la correttezza delle nostre stime. La prevalenza è data dal prodotto della incidenza per la durata della malattia e può aumentare per incremento della durata della malattia (dovuto a varie cause tra cui il miglioramento delle metodiche terapeutiche che aumentano la sopravvivenza), aumento dell'incidenza, riduzione della letalità, miglioramento della capacità diagnostiche, aumento del reclutamento di casistica riferita da altri centri o regioni. Essa invece può diminuire per riduzione della durata della malattia, riduzione dell'incidenza, aumento della popolazione a rischio (non affetta) nella popolazione, aumento della frequenza di guarigione. E' quindi che possibile che in aree geografiche diverse la prevalenza del fenomeno sia effettivamente differente per una diversità delle variabili elencate, prima tra esse la variazione del numero di nuovi casi anno ma non ultime le capacità diagnostiche e terapeutiche del sistema sanitario e la prevalenza dei malati oncologici al 4 stadio (Altman, 1990).

Questo studio ha inoltre confermato che le lesioni cutanee maligne sono un evento terminale nel decorso clinico della malattia oncologica, con una sopravvivenza mediana di 8.6 mesi (nel

gruppo totale e 6.2 mesi nei non eleggibili ad ECT e 23.1 nei malati eleggibili ad ECT e che riescono a portarla a termine). Questi dati possono presentare un potenziale per utilizzo clinico-prognostico, infatti il decorso della malattia oncologica negli stadi avanzati può non seguire l'andamento del gruppo di origine ed assumere caratteristiche e comportamenti peculiari.



Tabella 13. Frequenza delle MWs nei pazienti oncologici

Autore/studio	N malati oncologici*	N MWs	Prevalenza (%)	Incidenza (nuovi casi/anno)
Lookingbill et al., 1990	7316	367	5.0	–
Maida V. et al, 2008	415	60	14.5	-
Santamaria et al., 2009	1363	15	1.1	-
<i>Studio presente</i>	5552	333	3.3	1.2
<b>Totale</b>	<b>14646</b>	<b>775</b>	<b>5.2</b>	-

Legenda: N = numero; \* Non tutti gli autori hanno dichiarato lo stadio della malattia anche se tutti hanno dichiarato che lo stadio della malattia era avanzato.

Il TELER<sup>®</sup> System è risultato essere uno strumento adeguato e soddisfacente per la valutazione della sintomatologia locale di questi pazienti ed ha facilitato la quantificazione e l'analisi di fenomeni clinici qualitativi altrimenti difficilmente valutabili nel loro decorso. In prospettiva, pertanto, sarà possibile sfruttare questo sistema ai fini di produrre risultati inequivocabili e comprensibili a tutti in merito a nuovi trattamenti, ai fini di produrre le evidenze ad oggi assenti. Questo studio ha anche dimostrato che l'andamento clinico delle MWs ha presentato una sintomatologia loco-regionale in miglioramento dalla prima alla seconda osservazione in tutto il gruppo di studio, pur in presenza di malattia sistemica in progressione. Ciò è interessante e prospetta la possibilità di ottenere il controllo sintomatologico di queste lesioni almeno nella realtà limitata di un gruppo di pazienti ben assistiti afferenti ad un centro di riferimento nazionale per le cure oncologiche.

Questo è un successo delle cure palliative, intese quale attiva e totale assistenza dei pazienti la cui malattia non risponde ai trattamenti curativi, ed il cui scopo è il controllo del dolore e degli altri sintomi, nonché dei problemi sociali, psicologici e spirituali (EACP, 1998). Presso la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è attiva una Unità di Cure palliative, composta da sanitari con differente competenza ed estrazione professionale che

lavorano in simbiosi con gli oncologi medici e chirurghi, ai fini di ottimizzare ed integrare le cure oncologiche ad un percorso di cure palliative garantito a tutti i pazienti, indipendentemente dalla prognosi, già dal momento di diagnosi di malattia oncologica. In tale contesto è stato condotto il presente studio e pertanto, pur in assenza di evidenze per la gestione ed il trattamento delle MWs, ci si è sforzati di garantire quanto meglio possibile ai pazienti con MWs non eleggibili ad ECT, sulla scorta delle poche evidenze disponibili e dall'esperienza clinica.

Infine questo studio ha confermato che la malattia ha un decorso più grave nei casi con interessamento di organi e strutture profonde e nei casi non eleggibili ad ECT. Quanto appena esposto da un lato conferma la correttezza delle indicazioni ad ECT nel gruppo di studio e dell'altro configura due spettri di gravità nel contesto delle lesioni tumorali maligne in base al coinvolgimento loco-regionale e sistemico. Infine, la possibilità di effettuare ECT, nei casi eleggibili a prognosi migliore, determina un ulteriore miglioramento del decorso clinico per il beneficio sintomatologico ottenuto dal trattamento soprattutto sull'impatto volumetrico delle lesioni e sulla quantità di tessuto necrotico, come emerso dai nostri dati. Nella fattispecie le analisi statistiche presentate e relative al confronto sintomatologico tra gruppo trattato con ECT e gruppo non trattato (o con trattamento conservativo) non avevano la finalità di testare l'ipotesi di una efficacia del trattamento ECT verso un ipotetico gruppo di controllo di pazienti con MWs non trattati (ipotesi che potrebbe essere presa in considerazione solo nel contesto di uno studio randomizzato controllato con pazienti aventi identiche caratteristiche di gravità di patologia di base), ma invece volevano presentare il decorso clinico della patologia in due gruppi ben distinti e per caratteristiche dei pazienti e della gravità delle lesioni. Chiaramente, come è emerso dallo studio, e come ci si attendeva, il gruppo eleggibile ad ECT presentava *a priori* una malattia localmente meno grave ed una altrettanto minore compressione sistemica proprio per la selezione dovuta ai criteri di eleggibilità al trattamento.

Riteniamo inoltre che una corretta stima delle frequenze del fenomeno e del suo decorso clinico possa permettere di meglio comprenderlo e di poter sviluppare nuove strategie di gestione in studi futuri. La conoscenza e comprensione degli aspetti epidemiologici di un fenomeno rappresentano difatti in ambito scientifico il punto di partenza per la realizzazione di nuove ipotesi di strategia di controllo e gestione. Non da meno, riteniamo che una migliore comprensione del fenomeno MWs e la definizione del suo decorso clinico potrebbero contribuire ad un precoce riconoscimento delle MWs al loro stadio iniziale, con potenziali implicazioni gestionali e terapeutiche. Questo studio ha portato delle innovazioni culturali nella conoscenza di questo settore ed ha sviluppato le capacità nel valutare il fenomeno, sia producendo un globale miglioramento delle competenze in questo campo, che facilitando una gestione efficace. Ciò potrebbe comportare un sostanziale miglioramento della QdV percepita dai pazienti nell'ambito delle cure di fine vita. Più in generale, l'organizzazione ospedaliera potrebbe trarre vantaggio dallo sviluppo della gestione delle MWs, con il miglioramento della QdV percepita dai pazienti, possibile oggetto di ricerche future. Una maggiore conoscenza delle MWs implica la possibilità futura di lavorare ai fini di produrre chiare linee guida gestionali che consentano di scegliere la medicazione più adatta in base alle caratteristiche della lesione. Questo stesso percorso ha in passato permesso di giungere con successo alla produzione di evidenze scientifiche per il trattamento delle lesioni da decubito (LDD) ed è verosimile che ciò possa accadere allo stesso modo per le MWs grazie ai futuri sviluppi della ricerca scientifica in questo campo.

Tabella 14. Caratteristiche dei 253 pazienti lesioni cutanee maligne e caratteristiche delle lesioni

		<b>Totale N=98</b>	<i>Non trattati N=24</i>	<i>Trattati ECT N=26</i>	<i>p NT vs ECT</i>
<b>Caratteristiche dei pazienti</b>					
Età (anni)		<b>68.4 (59.6-73.1)</b>	71.0 (66.7-82.9)	67.4 (61.6-78.9)	0.387
Indice di massa corporea (Kg/cm <sup>2</sup> )		<b>22.1 (20.2-25.7)</b>	22.0 (18.7-24.8)	26.0 (20.8-29.0)	0.046 <sup>§</sup>
Tempo tra diagnosi npl primitiva e diagnosi MWs (mesi)		<b>17.5 (6.3-51.6)</b>	17.6 (6.5-68.4)	14.2 (8.6-26.2)	0.568
Karnofsky performance score (%)		<b>40 (28-60)</b>	29 (23-38)	60 (40-88)	<0.001 <sup>§</sup>
Sopravvivenza dalla diagnosi di npl primitiva (mesi) <sup>°</sup>		<b>30.4 (16.7-62.2)</b>	25.0 (9.1-94.6)	42.4 (28.8-49.0)	0.012 <sup>§</sup>
Sopravvivenza da diagnosi di MWs (mesi) <sup>°</sup>		<b>8.6 (2.3-13.5)</b>	6.2 (2.0-15.9)	23.1 (15.4-29.5)	0.036 <sup>§</sup>
Durata periodo di osservazione (mesi)*		<b>2.0 (0.8-7.3)</b>	1.3 (0.5-2.2)	7.0 (1.4-9.9)	<0.001 <sup>§</sup>
Decessi nel periodo di osservazione (n)*		<b>33 (66.0)</b>	23 (95.8)	10 (38.5)	<0.001 <sup>§</sup>
<b>Caratteristiche delle lesioni cutanee nel gruppo di studio</b>					
Stadio	1	<b>2 (2.0)</b>	1 (4.2)	0	0.102
	1N	<b>15 (15.3)</b>	0	0	
	2	<b>2 (2.0)</b>	0	0	
	3	<b>10 (10.3)</b>	2 (8.4)	2 (7.7%)	
	4	<b>69 (70.4)</b>	21(87.4)	24 (92.3)	
Sede	top	<b>41 (82.0)</b>	19 (79.2)	22 (84.6)	0.432
	ogr	<b>14 (28.0)</b>	2 (8.4)	12 (46.2)	0.014 <sup>§</sup>
	afi	<b>12 (24.0)</b>	8 (33.4)	4 (15.4)	0.032 <sup>§</sup>
	ca*	<b>8 (16.0)</b>	4 (16.6)	4 (15.4)	0.546
		<b>4 (8.0)</b>	4 (16.6)	0	0.036 <sup>§</sup>
		<b>2 (4.0)</b>	0	2 (7.6)	0.164
		<b>1 (2.0)</b>	1(4.2)	0	0.254
		<b>9 (18.0)</b>	5 (20.8)	4 (15.4)	0.156

**Legenda:** CMW Cutaneous Malignant Wounds Staging System (Tabella 1); Variabili continue: mediana (intervallo interquartile) e confronto mediante Mann-Whitney U test; Variabili categoriche: frequenza (percentuale) e confronto mediante test del  $\chi^2$ ; <sup>°</sup> sul totale dei deceduti al 31/12/2013 (n=68); \* dato relativo alla coorte di 50 pazienti seguiti longitudinalmente; <sup>^</sup> n=1 cuoio capelluto, n=1 massiccio facciale, n=1 collo, n=1 orecchio; <sup>^^</sup> n=2 regione ascellare; n=2 dorso; n=8 regione mammaria; <sup>§</sup> n=2 addome superiore; n=6 addome inferiore e regione inguinale; <sup>§</sup> n=5 addome inferiore ed arto inferiore; n=1 toraco-addominali; n=2 torace ed arto superiore; n=1 addome ed arto superiore. <sup>§</sup>: significatività statistica (p<0.05):

**Tabella 15. Istologia del tumore primitivo nel gruppo di 253 pazienti con MWs osservati trasversalmente nel periodo in oggetto e frequenza della condizione nel periodo di osservazione.\***

<b>Istologia tumore primitivo</b>	<b>Totale MWs osservate longitudinalmente n (%)</b>	<b>Totale MWs osservate trasversalmente n (%)</b>	<b>Totale MWs N(%)</b>
Melanoma	26 (52.0)	77 (37.8)	103 (40.7)
Carcinoma mammella (DI)	7 (14.0)	57 (28.6)	64 (25.4)
Carcinoma squamocellulare pene	3 (6.0)	12 (5.8)	15 (5.9)
Carcinoma squamocellulare cute	3 (6.0)	15 (7.3)	18 (7.1)
Sarcomi	3 (6.0)	12 (5.8)	15 (5.9)
Adenocarcinoma gastro-intestinale	2 (4.0)	7 (3.4)	9 (3.5)
Linfomi, leucemie, mieloma	2 (4.0)	5 (2.4)	7 (2.8)
Carcinomi orofaringe	1 (2.0)	9 (4.4)	10 (3.9)
Adenocarcinoma polmone	0	3 (1.5)	3 (1.2)
Carcinoma squamocellulare polmone	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Carcinoma tiroide	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Carcinoma paratiroide	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Carcinoma vescica	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Carcinoma ovaio	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Carcinoma pancreas	1 (2.0)	0	1 (0.4)
Carcinomi di incerta origine	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Altri carcinomi	2 (4.0)	0	2 (0.8)
<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>203</b>	<b>253</b>

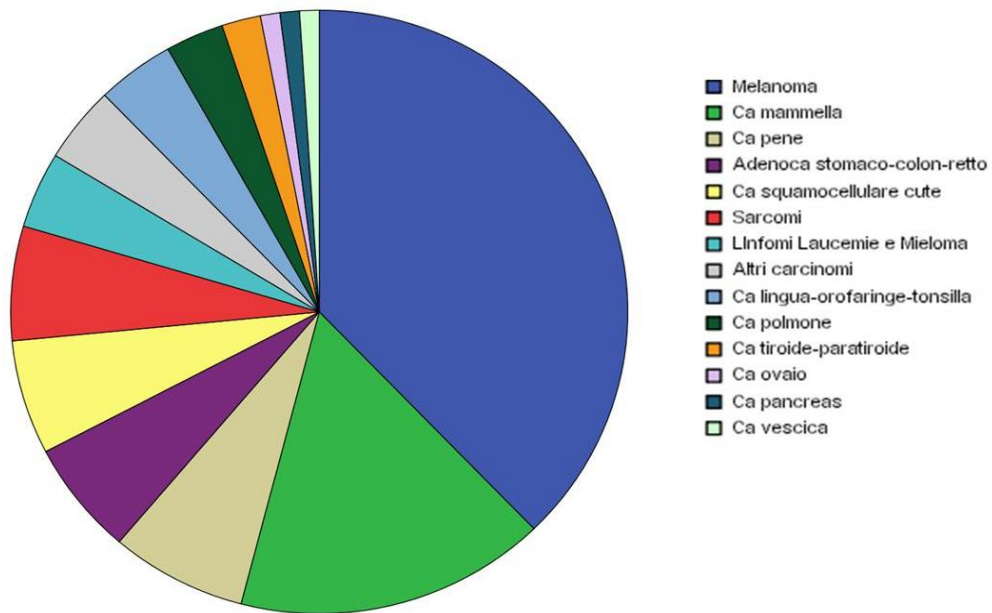


Figura 5. Neoplasia primitiva nei 253 pazienti con MWS

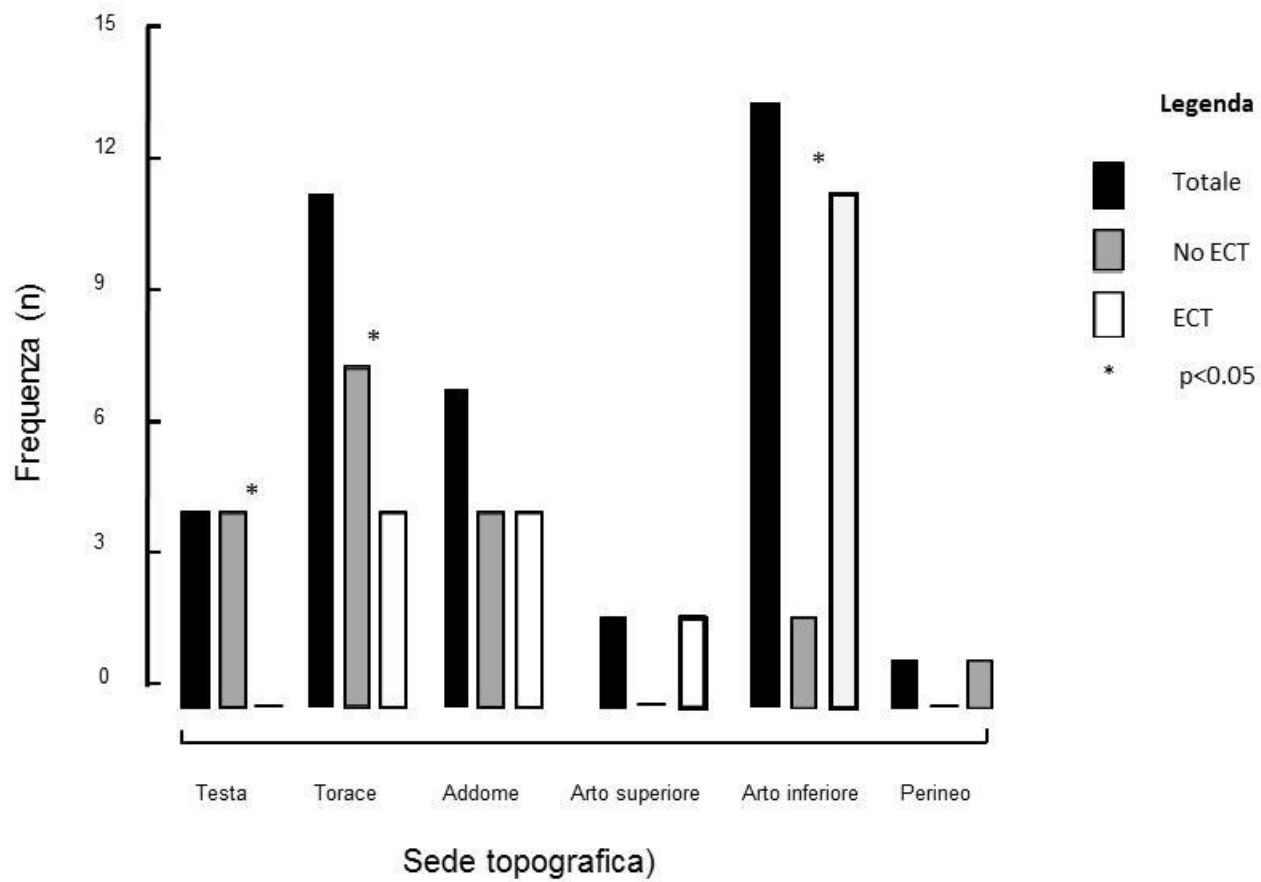


Figura 6. Sede delle lesioni cutanee nei pazienti con MWs. \*significatività statistica ( $p < 0.05$ ).

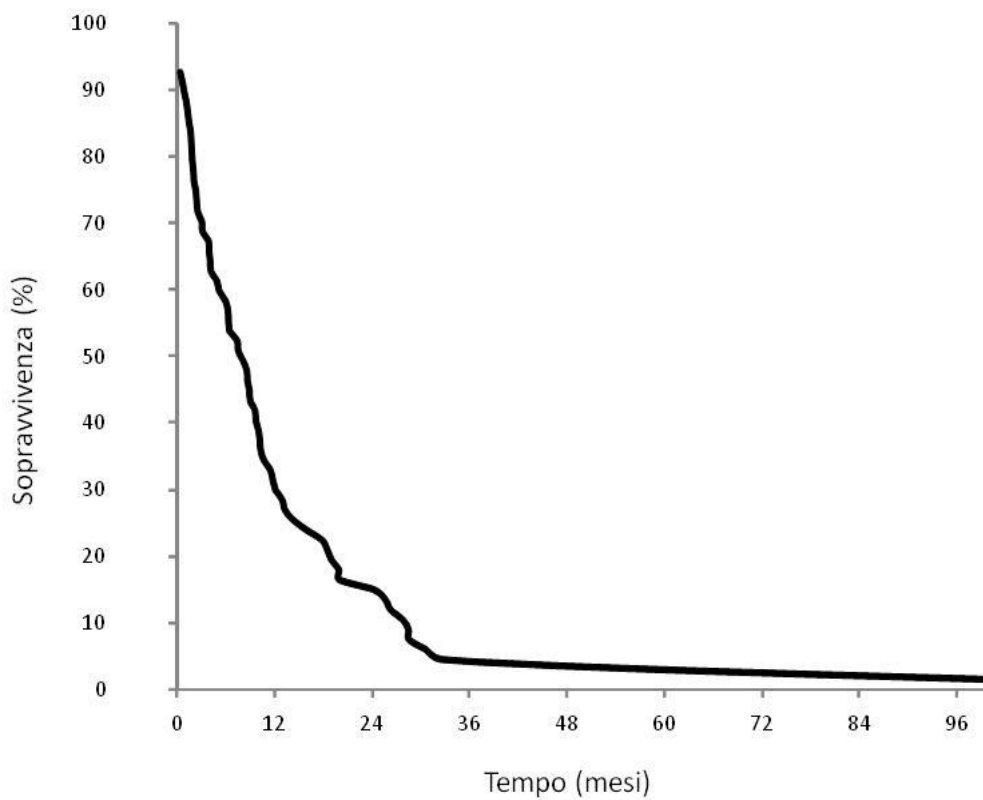


Figura 7. Sopravvivenza da diagnosi di MWs. Hazard rate  $\lambda=0.121$  per mese (IQR: da 0.099 a 0.143)



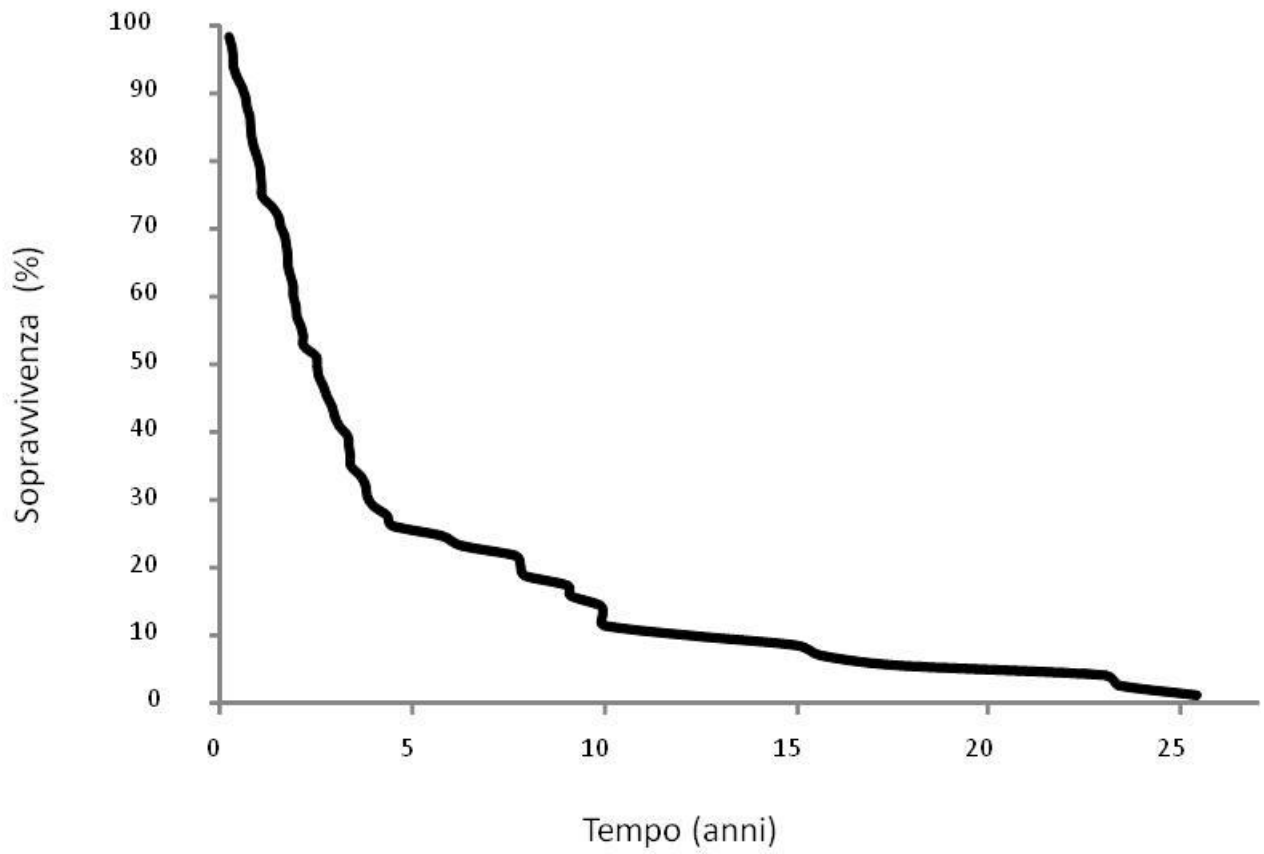


Figura 8. Sopravvivenza da diagnosi di neoplasia primitiva nel gruppo di studio con MWs. Hazard rate  $\lambda=0.312$  per anno (IQR: da 0.287 a 0.343) ; Hazard rate  $\lambda= 0.026$  per mese (IQR: da 0.015 a 0.044)

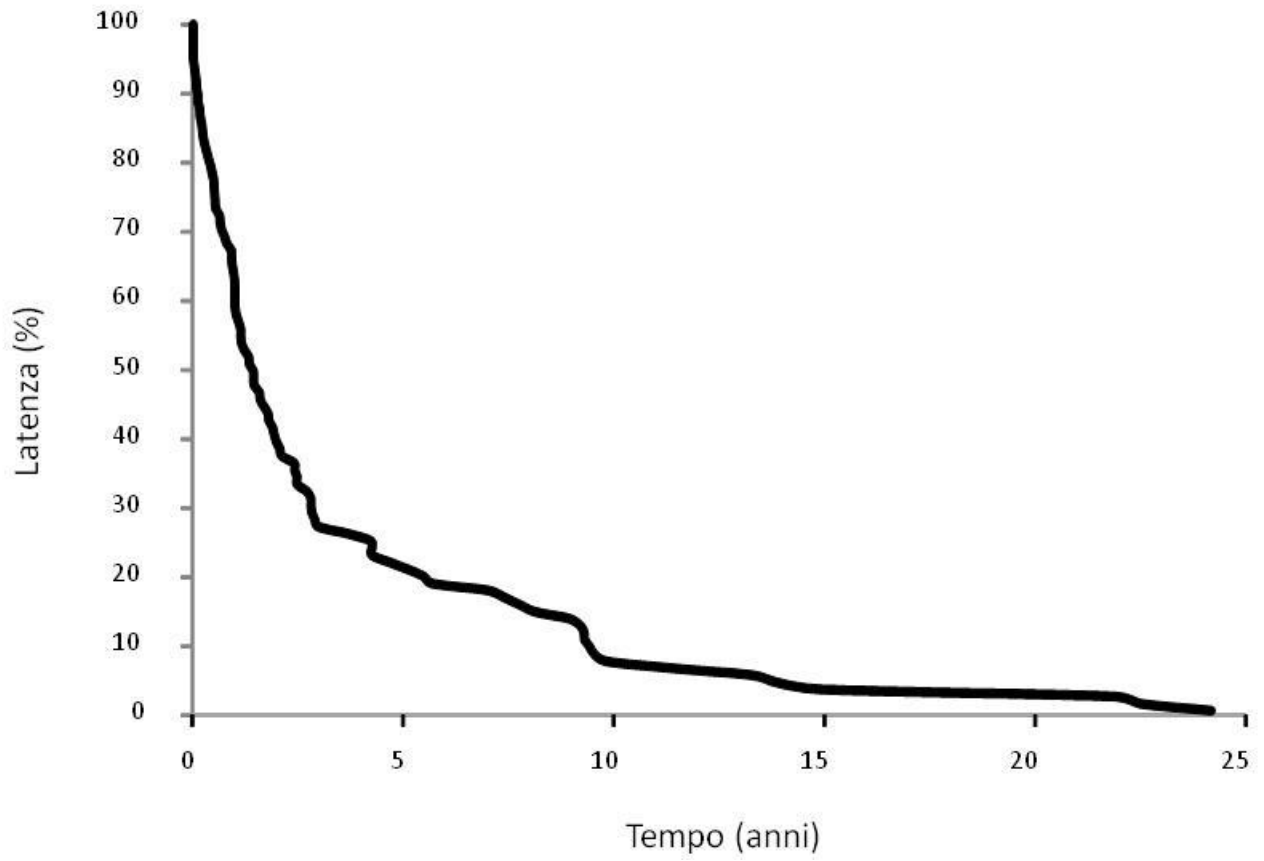


Figura 9. Latenza da diagnosi di neoplasia primitiva a diagnosi di MWs. Hazard rate  $\lambda= 0.295$  per anno (IQR: da 0.264 a 0.326 ); Hazard rate  $\lambda= 0.024$  per mese (IQR: da 0.013 a 0.034 )

**Tabella 16. Frequenza, prevalenza, incidenza e mortalità in malati con MWs nel gruppo di studio; frequenza e mortalità dei malati oncologici al 4 stadio nel gruppo di studio.**

<b>Pazienti osservati nel periodo di studio</b>	<b>Frequenza N/Tot (%)</b>	<b>Prevalenza Puntuale ° N/Tot % (IQR)</b>
Totale MWs	333	118/ (118+3440) 3.3 (da 3.1 a 3.5)
Decessi in malati con MWs	215/333 (64.5)	
MWs in vita al 31/12/2013	118/333 (35.4)	
Totale 4 stadi -no MWs	5552	
Decessi in 4 stadi -no MWs	2112/5552 (38.1)	
Malati 4 stadio in vita al 31/12/2013	3440/5552 (61.9)	
<b>Nuovi casi osservati nel periodo di studio</b>	<b>N</b>	<b>Incidenza MWs % (IQR)</b>
MWs	70	70/(70+5552) 1.2 (1.0-1.4)

Legenda = ° al 31/12/2013

Tabella 17. Confronto delle misure mediane di indicatori e sintomi in 50 pazienti con MWs valutati longitudinalmente in due osservazioni successive. Il gruppo è stato e analizzato anche in relazione a trattamento elettro-chemioterapico (ECT).

Indicatori e Sintomi	Tempo 1 mediana (IQR)			Tempo 2 mediana (IQR)			Mann Whitney U test p				
	No ECT	ECT	Tot	No ECT	ECT	Tot	T1	T2	T1 vs T2		
							ECT	ECT	No ECT	ECT	Tot
							no	no	No ECT	ECT	Tot
<b>Area lesione maggiore (cm<sup>2</sup>)</b>	94.2 (63.6-200.9)	51.8 (17.6-157.0)	81.6 (24.7-172.7)	113.0 (68.9-157.0)	15.7 (0.6-61.3)	61.2 (11.8-124.9)	0.072	0.002 <sup>s</sup>	0.163	<0.001 <sup>s</sup>	0.048 <sup>s</sup>
<b>Irritazione</b>	3.0 (2.25-5.0)	4.0 (4.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	4.5 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	0.105	0.188	0.057	0.010	0.002 <sup>s</sup>
<b>Necrosi</b>	3.0 (1.0-4.0)	4.0 (3.0-4.25)	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (3.0-4.0)	5.0 (4.0-5.0)	4.0 (3.75-5.0)	0.016 <sup>s</sup>	0.033 <sup>s</sup>	0.004 <sup>s</sup>	<0.001 <sup>s</sup>	<0.001 <sup>s</sup>
<b>Essudato</b>	3.0 (1.25-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (2.27-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	0.023 <sup>s</sup>	0.084	0.294	0.016 <sup>s</sup>	0.041
<b>Odore</b>	4.0 (2.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (3.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	0.004 <sup>s</sup>	0.095	0.096	0.131	0.039 <sup>s</sup>
<b>Impatto odore</b>	4.0 (3.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (3.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	0.003 <sup>s</sup>	0.244	0.042 <sup>s</sup>	0.236	0.018 <sup>s</sup>
<b>Trattamento dolore</b>	3.0 (1.25-4.0)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-4.0)	5.0 (5.0-5.0)	5.0 (4.75-5.0)	5.0 (4.75-5.0)	0.003 <sup>s</sup>	0.317	<0.001 <sup>s</sup>	<0.001 <sup>s</sup>	<0.001 <sup>s</sup>
<b>Sanguinamento</b>	4.0 (4.0-5.0)	4.0 (4.0-5.0)	4.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.75-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	0.557	0.351	0.161	0.007 <sup>s</sup>	0.006 <sup>s</sup>

Legenda: In rosso: significatività statistica (p<0.05)

Tabella 18. Confronto delle misure mediane dei delta degli indicatori e dei sintomi in 50 pazienti con MWs valutati longitudinalmente in due osservazioni successive. Il gruppo è stato e analizzato anche in relazione a trattamento elettro-chemioterapico (ECT).

Indicatori e Sintomi	No ECT	ECT	Tot	Mann Whitney U test p
Delta Area lesione maggiore (cm <sup>2</sup> )	2.4 (da 0.1 a 28.6)	-22.3 (da -86.4 a -0.9)	-0.6 (da -51.4 a 3.5)	<0.001 <sup>\$</sup>
Delta Irritazione	1.0 (da -0.8 a 2.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.5 (da 0.0 a 2.0)	0.668
Delta Necrosi	1.0 (da 0.0 a 3.0)	1.0 (da 0.0 a 1.0)	1.0 (da 0.0 a 1.0)	0.271
Delta Essudato	0.0 (da -1.0 a 1.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.828
Delta Odore	0.0 (da -1.0 a 2.8)	0.0 (da 0.0 a 0.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.166
Delta Impatto odore	0.5 (da 0.0 a 2.0)	0.0 (da 0.0 a 0.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.079
Delta Trattamento dolore	2.0 (da 1.0 a 3.0)	1.0 (da 0.0 a 1.0)	1.0 (da 1.0 a 2.0)	0.001 <sup>\$</sup>
Delta Sanguinamento	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.0 (da 0.0 a 1.0)	0.0 (da 1.0 a 2.0)	0.816

Legenda. Delta Indicatore o sintomo= Misura del sintomo od indicatore al tempo 2 – misura del sintomo o indicatore al tempo 1. In rosso: significatività statistica (p<0.05)

Tabella 19. Correlazione tra le variabili e gli indici clinicamente rilevanti

<b>Correlazioni clinicamente rilevanti tra valori delta degli indici</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Area vs Necrosi	-0.118	0.014
Irritazione vs Necrosi	0.378	0.143
Essudato vs Necrosi	0.549*	0.302*
Odore vs Necrosi	0.448	0.201
Impatto odore vs Necrosi	0.604*	0.366*
Sanguinamento vs Necrosi	0.367	0.135
Irritazione vs Area	-0.158	0.025
Necrosi vs Area	-0.118	0.014
Essudato vs Area	-0.118	0.014
Odore vs Area	0.155	0.024
Impatto odore vs area	0.031	0.001
Trattamento dolore vs Area	-0.118	0.014
Sanguinamento vs Area	-0.195	0.038
<b>Correlazioni tra i delta temporali delle fasi della malattia</b>		
K primitivo- MWs vs K primitivo-exitus	0.957*	0.916*
MWs-exitus vs K primitivo-exitus	0.546	0.299
K primitivo-MWs vs MWs-exitus	0.279	0.078

Figura 10. Correlazione tra delta essudato e delta necrosi in pazienti con MWs osservati longitudinalmente

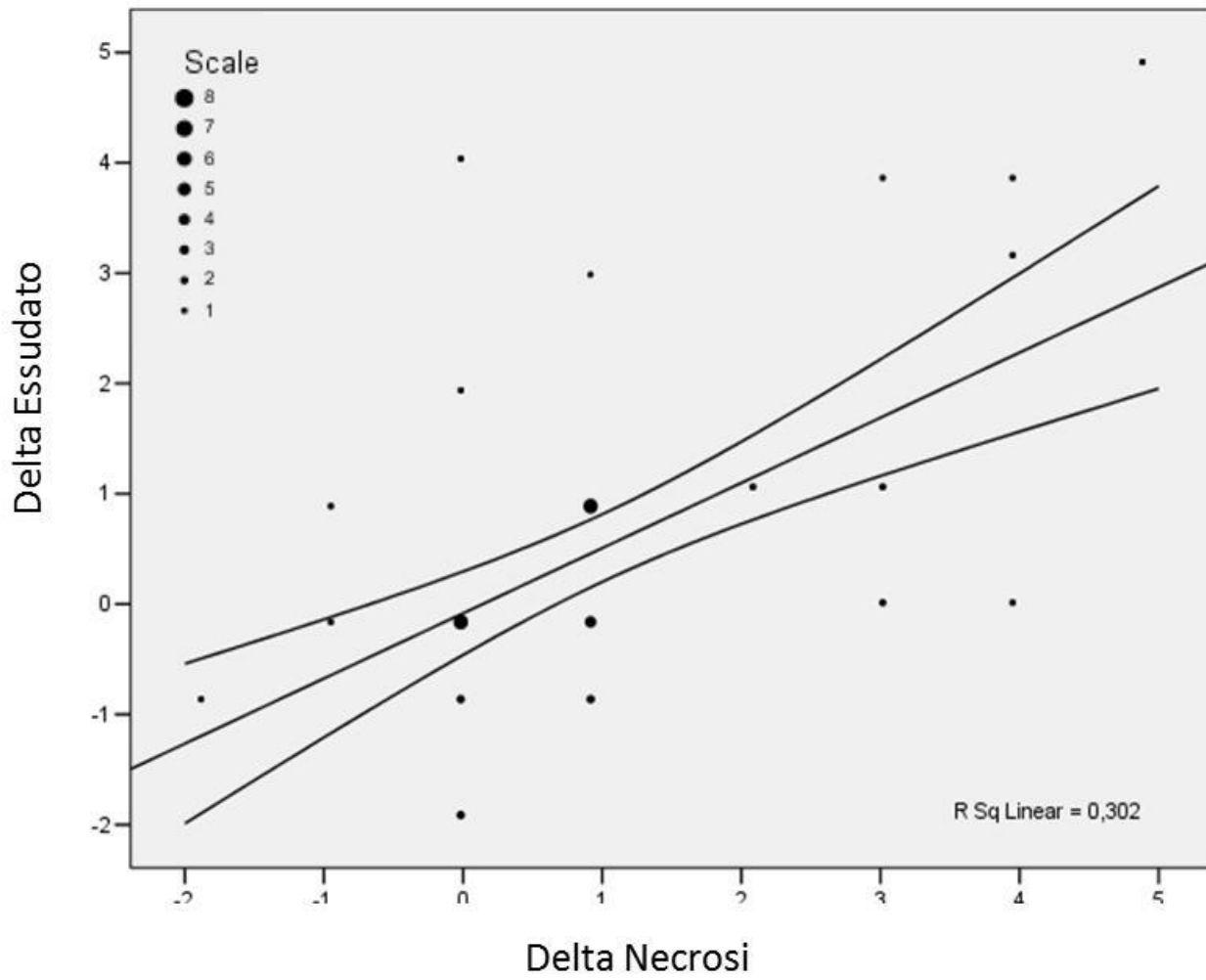


Figura 11. Correlazione tra delta impatto odore e delta necrosi in pazienti con MWs osservati longitudinalmente

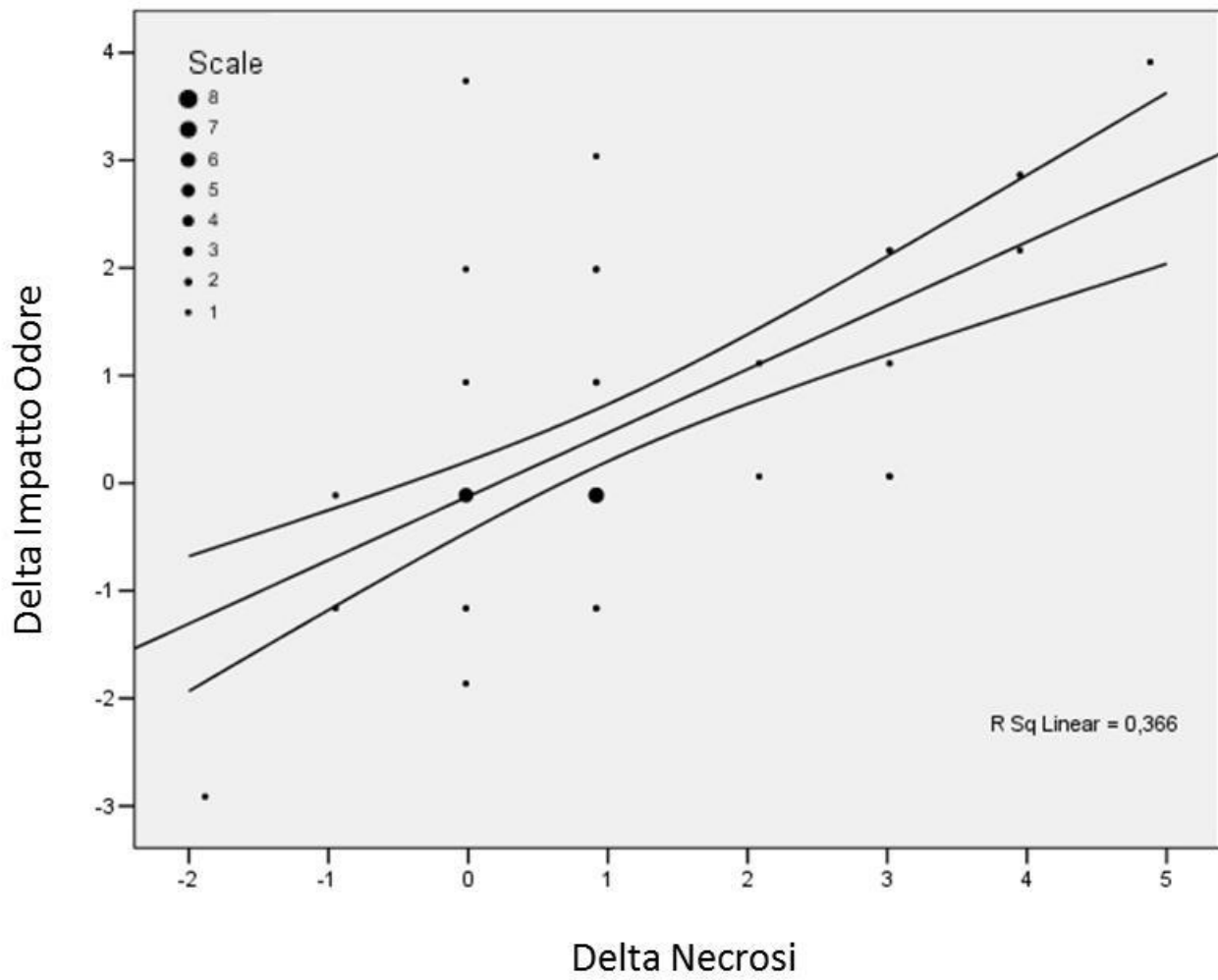
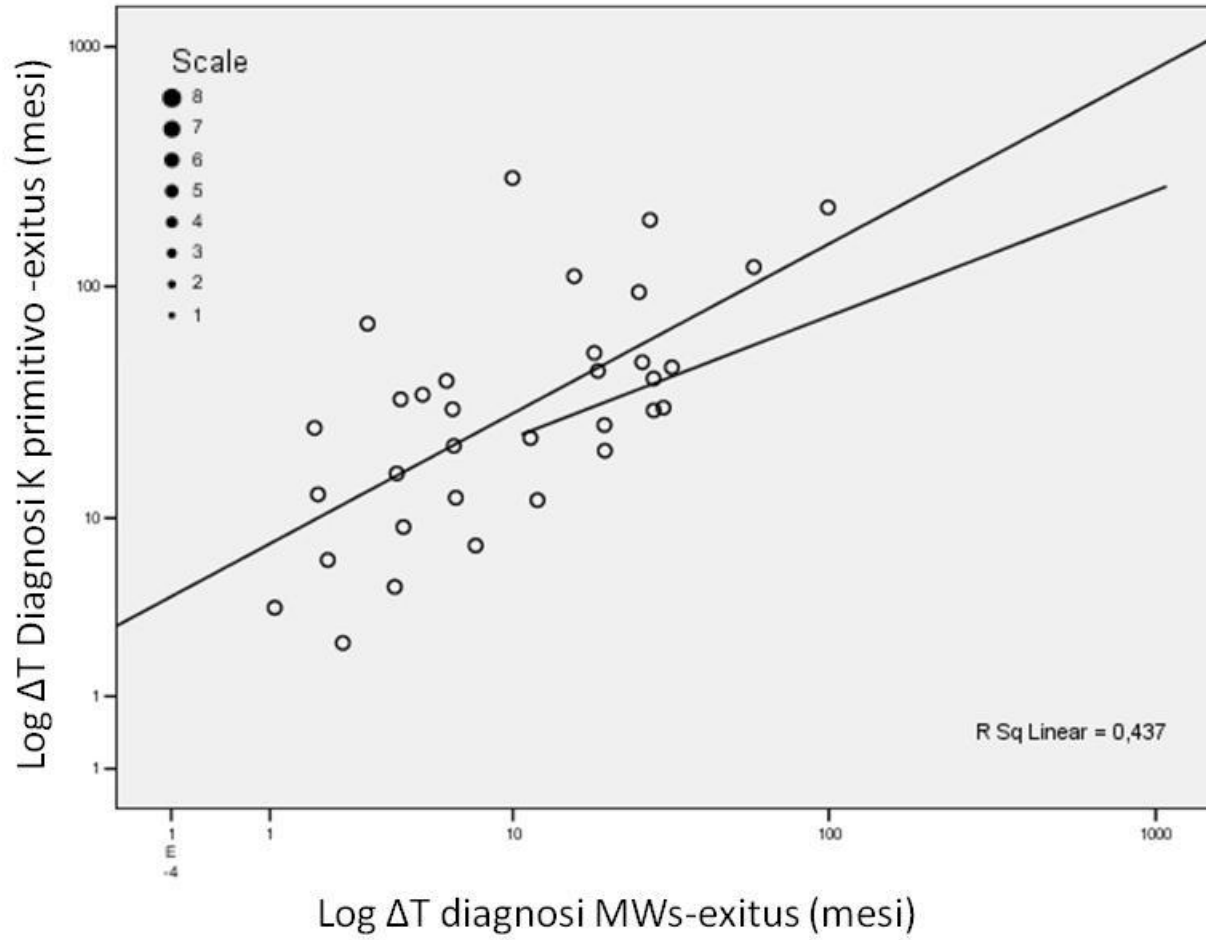




Figura 12. Correlazione tra  $\Delta T$  tra diagnosi di tumore primitivo ed exitus e  $\Delta T$  diagnosi di MW ed exitus nel gruppo di studio osservato longitudinalmente dopo trasformazione logaritmica



## BIBLIOGRAFIA

- Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N.J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S.B., de Haes J. C. J. M., Kaasa S., Klee M., Osoba D., Razavi D., Rofe P. B., Schraub S., Sneeuw K., Sullivan M. and Takeda F., 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National cancer Institute* 85, 365-376.
- Adderly, U.J., Smith, R., 2007. Topical agents and dressing for fungating wounds. *Cochrane Databases of Systematic Reviews* 18 (2), CD003948. Review. doi: 10.1002/14651858.CD003948.pub2. Last Update: 2011
- Alexander, S., 2009<sup>a</sup>. Malignant fungating wounds: epidemiology, aetiology, presentation and assessment. *Journal of Wound Care* 18 (7), 273-4, 276-8, 280.
- Alexander, S., 2009<sup>b</sup>. Malignant fungating wounds: key symptoms and psychosocial. *Journal Of Wound Care* 18 (8), 325-329.
- Alexander, S., 2009<sup>c</sup>. Malignant fungating wounds: managing pain, bleeding and psychosocial issues. *Journal of Wound Care* 18 (10), 418-425.
- Alexander, S., 2010. An intense and unforgettable experience: the lived experience of malignant wounds from the perspectives of patients, caregivers and nurses. *International Wound Journal* 7(6), 456-465. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00715.x.
- Altman, D.G., 1991. *Practical Statistics for medical research*. London, Chapman and Hall, CRC Edition.
- Alvarez, O. M., Kalinski, C., Nusbaum, J., Hernandez, L., Pappous, E., Kyriannis, C., Parker, R., Chrzanowski, G., Comfort, C. P., 2007. *Incorporating Wound Healing Strategies to Improve*

- Palliation (Symptom Management) in Patients with Chronic Wounds. *Journal of Palliative Medicine* 10 (5), 1161- 1189. doi: 10.1089/jpm.2007.9909.
- Bird C., 2000. Supporting patients with fungating breast wounds . *Professional Nurse*, 15(10), 649-652.
- Bower, M., Stein, R., Evans, T.R., Hedley, A., Pert, P., Coombes, R.C., 1992. A double-blind study of the efficacy of metronidazole gel in the treatment of malodorous fungating tumours. *European Journal of Cancer*, 28A (4-5), 888–889.
- Browne, N., Grocott, P., Cowley, S., Cameron, J., Dealey, C., Keogh, A., Lovatt, A., Vowden, K., Vowden, P., 2004. Woundcare Research for Appropriate Products (WRAP): validation of the TELER method involving users. *International Journal of Nursing Studies* 41(5), 559–571.
- Burns J., Stephens M., 2003. Palliative wound management: the use of a glycerine hydrogel. *British Journal of Nursing*, 12(6 suppl): S 14-8.
- Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006
- Chrisman, C.A., 2010. Care of chronic wounds in palliative care and end-of-life patients. *International Wound Journal* 7(4), 214–235.
- Clark, J., 2002. Metronidazole gel in managing malodorous fungating wounds. *British Journal of Nursing*, 11 (6 Suppl), S54-S60.
- Clive, S., Gardiner J., Leonard, R.C.F., 1999. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 44 Suppl, S29-30.
- Collier, M., 1997. The assessment of patients with malignant fungating wounds – a holistic approach: Part 1. *Nursing Times* 93 (44), suppl. 1-4.
- Collier, M., 2000. Management of patients with fungating wounds. *Nursing standard* 15 (11), 46-52.
- Cooper, D., Cooper, J., 1993. Managing malignant ulcers effectively. *Nursing standard* 8 (2), 25-28.
- Dewolf L., Koller M., Velikova G., Johnson C., Scott N., Bottomley A., 2009. EORTC Quality of Life

Group Translation Procedure. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. Third Edition,  
Available at:[http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/traslation\\_manual\\_2009.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/traslation_manual_2009.pdf)  
doi:10.1111/j.1524-475X.2011.00735.x

Dowsett, C., 2002. Malignant fungating wounds: assessment and management. *British Journal of Community Nursing* 7 (8), 394-400.

Draper, C., 2005. The management of malodour and exudate in fungating wounds. *British Journal of Nursing*, 14 (11), S4-12.

Enouch, S., Miller, D.R, Price P.E, Harding K.G., 2004. Early diagnosis is vital in the management of squamous cell carcinomas associated with chronic non healing ulcers: a case series and review of the literature. *International Wound Journal*, 1(3), 165-75.

Fabbrini, F., Giove, S. & Ruiz, Palomera, T. (2011). Le lesioni oncologiche vegetanti: prendersi cura della persona. *Rivista Italiana di Cure Palliative*, 13, 4, 38-46.

Finlay, I.G., Bowszyc, J., Ramlau, C., Gwiedzinski, Z., 1996. The effect of topical 0.75% metronidazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *Journal of Pain and Symptom Management* 11 (3), 158- 162.

Flanagan, M., 1997. A practical framework for wound assessment. 2: methods. *British Journal of Nursing*, 6 (1), 6, 8-11.

Goode M.L., 2004. Psychological needs of patients when dressing a fungating wound: a literature review. *Journal of Wound Care* 13 (9), 380-382.

Grocott, P., 1995. The palliative management of fungating malignant wounds. *Journal of Wound Care* 4, 5, 240–2.

Grocott, P., 1997. Evaluation of a tool used to assess the management of fungating wounds. *Journal of Wound Care* 6 (9), 421-424.

Grocott, P., 1998. Exudate management in fungating wounds. *Journal of Wound Care* 7 (9), 445-448.

- Grocott, P., 2000. The palliative management of fungating malignant wounds. *Journal of Wound Care* 9 (1), 4-9.
- Grocott, P., 2001. Developing a tool for researching fungating wounds. Available at:  
<http://www.worldwidewounds.com/2001/july/Grocott/Fungating-Wounds.html>
- Grocott, P., Cowley, S., 2001. The palliative management of fungating malignant wounds – generalizing from multiple-case study data using a system of reasoning. *International Journal of Nursing Studies* 38 (5), 533-545.
- Grocott, P., Browne, N., Cowley, S., 2005. Quality of life: assessing the impact and benefits of care to patients with fungating wounds. Available at:  
<http://www.woundsresearch.com/article/3626>
- Grocott, P., 2007. Care of patients with fungating malignant wounds. *Nursing Standard* 21, 57-58, 60, 62, 64, 66.
- Grocott, P., Blackwell, R., Pillay, E., Young, R., 2011. Clinical note-making and patient outcome measures using TELER<sup>®</sup>. Available at:  
<http://content.yudu.com/A1tnas/WoundsInterv2n3Sep11/resources/14.htm>
- Grocott, P., Gethin, G., Probst, S., 2013. Malignant wound management in advanced illness: new insights. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 7(1), 101-105.  
doi:10.1097/SPC.0b013e32835c0482.
- Haisfield-Wolfe, M.E., Rund, C., 1997. Malignant cutaneous wounds: a management protocol. *Ostomy/ Wound Management* 43 (1), 56–66.
- Haisfield-Wolfe M.E., Baxendale-Cox, L.M., 1999. Staging of malignant cutaneous wounds: a pilot study. *Oncology Nursing Forum* 26 (6), 1055-64.
- Haisfield-Wolfe, M.E., Rund, C., 2002. Malignant cutaneous wounds: developing education for hospice, oncology and wound care nurses. *International Journal of Palliative Nursing* 8 (2), 57-66.

- Hampton S., 2008. Malodorous fungating wounds: how dressing alleviate symptoms. *British Journal of Community Nursing*. 13 (6), S31-2, S34, S36 passim.
- Higgins, J. P. T., Green, S., (editors), 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Ivetić, O., Lyne, P.A., 1990. Fungating and ulcerating malignant lesions: a review of the literature. *Journal of Advanced Nursing* 15, 83-88.
- Jones M, Davey J, Champion M., 1998. Dressing wounds. *Nursing Standard*, 12(39):47-52; quiz 55-6.
- Kalemikerakis, J., Vardaki, Z., Fouka, G., Vlachou, E., Gkovina, U., Kosma, E., Dionyssopoulos, A., 2012. Comparison of foam dressings with silver versus foam dressings without silver in the care of malodorous malignant fungating wounds. *Journal of B.U.O.N.: official journal of the Baljkan Union of Oncology* 17 (3), 560 - 564.
- Kalinski, C., Schnepf, M., Laboy, D., Hernandez, L., Nusbaum, J., McGrinder, B., Comfort, C., Alvarez, O.M., 2005. Effectiveness of a Topical Formulation Containing Metronidazole for Wound Odor and Exudate Control. *Wounds* 17(4), 84-90.
- Kuge, S., Tokuda, Y., Ohta, M., Okumura, A., Kubota, M., Ninomiya, S., Sawamura, S., Makuuchi, H., Tajima, T., Mitomi, T., 1996. Use of metronidazole gel to control malodor in advanced and recurrent breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 26 (4), 207-210.
- Kuttan, R., Sudheeran, P.C., Josph, C.D., 1987. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori* 73 (1), 29-31.
- Lai, Y.L., Chang, H.H., Huang, M.J., Chang, K.H., Su, W.H., Chen, H.W., Chung, C.H., Wang, W.Y., Lin, L.H., Chen, Y.J., 2003. Combined effect of topical arsenic trioxide and radiation therapy on skin-infiltrating lesions of breast cancer-a pilot study. *Anticancer Drugs*, 14(10), 825-828. doi: 10.1097/01.cad.0000099001.92896.14

- Langemo, D. K., Anderson, J., Hanson, D., Hunter, S., Thompson, P., 2007. Managing fungating wounds. *Advances in Skin and Wound Care* 20 (6), 312, 314.
- Lazelle-Ali, C., 2007. Psychological and physical care of malodorous fungating wounds. *British Journal of Nursing* 16 (15), S16–S24.
- Le Roux, A.A., 1993. TELER: the concept. *Physiotherapy* 79 (11), 755–758.
- Leonard, R., Hardy, J., van Tienhoven, G., Houston, S., Simmonds, P., David, M., Mansi, J., 2001. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 19 (21), 4150 – 4159.
- Lo S.F., Hsu MY, Hu Wy., 2007. Using wound bed preparation to heal a malignant fungating wound: a single case. *Journal of Wound Care*, 16 (9), 373-376.
- Lo, S.F., Hu, W.Y., Hayter, M., Chang, S.C., Hsu, M.Y., Wu, L.Y., 2008. Experiences of living with a malignant fungating wound: a qualitative study. *Journal of Clinical Nursing* 17, 2699–2708.
- Lo, S.F., Hayter, M., Hu, W.Y., Tai, C.Y., Hsu, M.Y., Li, Y.F., 2012. Symptom burden and quality of life in patients with malignant fungating wounds. *Journal of Advanced Nursing* 68 (6), 1312-1321.
- Lookingbill, D.P., Spangler, N., Sexton, F.M., 1990. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 22 (1), 19-26.
- Lookingbill, D.P., Spangler, N., Helm, K.F., 1993. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 29 (2 Pt 1), 228–236.
- Lund-Nielsen, B., Müller, K., Adamsen, L., 2005. Qualitative and quantitative evaluation of a new regimen for malignant wounds in women with advanced breast cancer. *Journal of Wound Care* 14(2), 69 - 77.

- Lund-Nielsen, B., Adamsen, L., Kolmos, H.J., Rørth, M., Tolver, A., Gottrup, F., 2011. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wound-a randomized study. *Wound Repair and Regeneration* 19 (6), 664-670.
- Maida, V., Corbo, M., Dolzhykov, M., Ennis, M., Irani, S., Trozzolo, L., 2008. Wounds in advanced illness: a prevalence and incidence study based on a prospective case series. *International Wound Journal* 5 (2), 305–314.
- Maida, V., Ennis, M., Kuziemy, C., 2009<sup>a</sup>. The Toronto Symptom Assessment System for wounds: a new clinical and research tool. *Advances in Skin & Wound Care* 22 (10), 468- 474.
- Maida, V., Ennis, M., Kuziemy, C., Corban J., 2009<sup>b</sup>. Wounds and survival in cancer patients. *European Journal of Cancer* 45 (18), 3237-3244.
- Maida, V., Ennis, M., Kuziemy, C., Trozzolo, L., 2009<sup>c</sup>. Symptoms associated with malignant wounds: a prospective case series. *Journal of Pain and Symptom Management* 37 (2), 206-211. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.01.009
- Marty M., Sersa G., Garbay J.R., Gehl J., Collins C.G., Snoj M., Billard V., Geertesen P.F., Larkin J.O., Miclavcic D., Pavlovic I., Paulin-Kosir S.M., Cemazar M., Morsli N., Soden D.M, Rudolf Z., Robert C., O’Sullivan G.C. and Mir L.M., 2006. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases. Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer Supplements* 4 (11), 3-13. doi:10.1016/j.ejcsup.2006.08.002
- McDonald, A., Lesage, P., 2006. Palliative management of pressure ulcers and malignant wounds in patients with advanced illness. *Journal of palliative medicine*, 9 (2), 285-295.
- McManus J., 2007. Principles of skin and wound care: The palliative approach. *End of Life Care*, 1, 1, pp. 8-10, 12,14,16,19.
- Mir L.M., Gehl J., Sersa G., Collins C. G., Garbay J.R., Billard V., Geertesen P.F., Rudolf Z., O’Sullivan G.C., Marty M., 2006. Standard operating procedures of the electrochemotherapy:



Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. European Journal of Cancer Supplements 4,14-25. doi:10.1016/j.ejcsup.2006.08.003

Moody, M., Grocott, P., 1993. Let us extend our knowledge base. Assessment and management of fungating malignant wounds. Professional Nurse 8 (9), 586-590.

Naylor, W., 2002<sup>a</sup>. Part 1: Symptom control in the management of fungating wounds. Available at: <http://www.worldwidewounds.com/2002/march/Naylor/Symptom-Control-Fungating-Wounds.html>

Naylor, W., 2002<sup>b</sup>. Part 2: symptom self-assessment in the management of fungating wounds. Available at: <http://www.worldwidewounds.com/2002/july/Naylor-Part2/Wound-Assessment-Tool.html>

Naylor, W., 2002<sup>c</sup>. Malignant wounds: aetiology and principles of management. Nursing Standard 16 (52), 45-53, quiz 54, 56.

Newman, V., Allwood, M., Oakes, R.A., 1989. The use of metronidazole gel to control the smell of malodorous lesions. Palliative Medicine 3, 303-305. doi: 10.1177/026921638900300412

Piggin C., 2003. Malodorous fungating wounds: uncertain concepts underlying the management of social isolation. International Journal of palliative nursing, 9 (5), 216-217.

Probst, S., Arber, A., Faithfull S., 2009. Malignant fungating wounds: a survey of nurses' clinical practice in Switzerland. European Journal of Oncology Nursing 13 (4), 295–298. doi:10.1016/j.ejon.2009.03.008

Probst, S., Arber, A., Faithfull S., 2013. Malignant fungating wounds: the meaning of living in an unbounded body. European Journal of Oncology Nursing 17 (1), 38-45. doi:10.1016/j.ejon.2012.02.001

Schag C.C, Heinrich R.L, Ganz P.A., 1984. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. Journal of Clinical Oncology 2, 187-193.

- Schardt , C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., Fontelo, P., 2007. Utilization of the PICO framework to improve searching. PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 7:16. doi:10.1186/1472-6947-7-16
- Schulz, V., Triska, O.H., Tonkin, K., 2002. Malignant wounds: caregiver-determined clinical problems. *Journal of Pain and Symptom Management* 24 (6), 572 – 577.
- Schulz, V., Kozell, K., Biondo, P.D., Stiles, C., Martins, L., Tonkin, K., Hagen, N.A., 2009. The malignant wound assessment tool: a validation study using a Delphi approach. *Palliative Medicine* 23(3), 266–273. Erratum in *Palliative Medicine* 23(5), 476. Martins L. [added].
- Seaman, S., 2006. Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 22 (3), 185 – 193. doi:10.1016/j.soncn.2006.04.006
- Sersa G., 2006. The state of the art of Electrochemotherapy before ESOPE study. Advantages and clinical use. *European Journal of Cancer Supplements* 4, 52-59.
- Stevens S., 1946. On the theory of measuring scales. *Science* 103 (2648), 677-680.
- Terwogt, J.M., Mandjes, I.A., Sindermann, H., Beijnen, J.H., ten Bokkel Huinink, W.W., 1999. Phase II trial of topically applied miltefosine solution in patients with skin-metastasized breast cancer. *British Journal of Cancer* 79 (7/8), 1158–1161.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E. A., Wanders J., Kaplan R. S., Rubinstein L., Verweij J., Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Christian M. C., Gwyther S.G., 2000. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 92 (3), 205-216. doi:10.1093/jnci/92.3.205
- Thiers, B.H., 1986. Dermatologic manifestations of internal cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 36 (3), 130–148.
- Thomas, S., (1992). *Current Practices in the Management of Fungating Lesions and Radiotherapy Damaged Skin*. The Surgical Materials Testing Laboratory, Bridgend.

- Upright, C.A., Salton, C., Roberts, F., Murphy, J., 1994. Evaluation of Mesalt dressings and continuous wet saline dressings in ulcerating metastatic skin lesions. *Cancer Nursing* 17 (2), 149 - 155.
- Webster, A.C., Cross, N.B., Mitchell, R., Craig, J.C., 2010. How to get the most from the medical literature: searching the medical literature effectively. *Nephrology (Carlton, Vic.)* 15(1), 12-19.  
doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01263.x
- Wilkes, L.M., Boxer, E., White, K., 2003. The hidden side of nursing: why caring for patients with malignant malodorous wounds is so difficult. *Journal of Wound Care* 12 (2), 76-80.
- Wilson, V., 2005. Assessment and management of fungating wounds: a review. *British Journal of Community Nursing* 10 (3), S28-34.
- Young, C.V., 2005. The effects of malodorous fungating malignant wounds on body image and quality of life. *Journal of Wound Care* 14(8), 359-362.

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare la Dott.ssa Maura Lusignani, che mi ha seguita lungo tutto il percorso e che è sempre inesauribile fonte di ispirazione. Ringrazio la Dott.ssa Anne Destrebecq per avermi introdotta in un progetto Erasmus - Intensive Programme - , che mi ha permesso di conoscere più da vicino il panorama infermieristico delle Cure Palliative dei Paesi nord-europei. Ringrazio la Dott.ssa Patricia Grocott, Reader in Palliative Wound Care presso il King's College London, per i preziosissimi consigli, l'aiuto e la meravigliosa accoglienza riservatami, ogni qualvolta mi sono recata da lei per "assorbire" tutto il suo eccezionale lavoro sui pazienti con lesioni cutanee maligne. Ringrazio la Dott.ssa Maria Cristina Cerati, dirigente della s.s. S.I.T.R.A. della Fondazione I.R.C.C.S Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, per avermi permesso questa esperienza, il supporto e la pazienza in itinere. Ringrazio il prof. De Braud Filippo e tutta la sua équipe medica ed infermieristica, il Dott. Augusto Caraceni, il Dott. Ernesto Zecca e Giuseppe Baiguini, ai quali devo molte delle conoscenze acquisite in ambito delle Cure palliative. Ringrazio tutti i colleghi infermieri della Fondazione I.R.C.C.S Istituto Nazionale dei Tumori di Milano che hanno voluto con entusiasmo seguirmi in questa esperienza.

Un ultimo ringraziamento a coloro che, nonostante la sofferenza fisica e psicologica cagionati dalla malattia avanzata, hanno permesso questo mio lavoro.