

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i Sarcomi dei tessuti molli e GIST - 2021

(Si suddivide in 4 PDTA)



SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio¹

Le note epidemiologiche che seguono si riferiscono ai soli sarcomi dei tessuti molli (STM) che rappresentano, però, una parte (circa il 64%) di tutti i sarcomi che si presentano in oltre 150 diverse morfologie a comportamento maligno.

I Sarcomi dei Tessuti molli sono essi stessi un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne rare, caratterizzate da oltre 50 sottotipi diversi, con diversi tassi di incidenza. Complessivamente non rappresentano più dell'1% dei tumori. Nella grande maggioranza dei casi l'eziologia di questi tumori è sconosciuta anche se vi sono alcune dimostrate associazioni con alterazioni genetiche, alcuni cancerogeni chimici, quali erbicidi utilizzati in lavori agricoli, e con il cloruro di vinile con manifestazioni di rari angiosarcomi del fegato nei lavoratori esposti, prima della messa al bando di tale lavorazione, e con infezioni virali (HBV e HHV8 nel sarcoma di Kaposi). Inoltre, per sarcomi insorti in aree del corpo irradiate a fini terapeutici, definiti "sarcomi da raggi", sono chiamate in causa le radiazioni stesse come fattori di rischio, sia in donne trattate con radioterapia post intervento conservativo di carcinoma mammario, sia in pazienti trattati con radioterapia per linfomi. Data la rarità dei STM e la ubiquità della loro manifestazione, e non essendo possibile pianificare alcuno screening di popolazione, ai fini della diagnosi precoce una misura utile sarebbe sensibilizzare la popolazione e i Medici di Famiglia nel prendere in attenta considerazione masse dei tessuti molli insorte recentemente o aumentate rapidamente di volume. Masse superficiali di dimensioni maggiori a 5 cm di diametro o profonde superiori a 3 cm vanno sempre considerate sospette e sottoposte ad indagini per definirne la natura ed il paziente dovrebbe sempre essere inviato ad un Centro di riferimento per queste patologie. I STM sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile, con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni); età anziana (> 65 anni). Inoltre, possono manifestarsi in ogni parte del corpo, ma circa il 70% sono localizzati nelle estremità e nei cingoli, il 10 % nel tronco, il 10 % nel retroperitoneo, il restante 5% nei visceri e 5% nel distretto ORL. Il 60% di STM sono localizzati nei tessuti profondi e le loro

¹ I numeri del cancro in Italia 2020 – AIOM -AIRTUM

dimensioni sono in genere maggiori di quelli localizzati a livello superficiale che rappresentano il 30% del totale. Circa il 10% dei pazienti con STM ha già metastasi alla diagnosi, soprattutto polmonari. Tra gli operati, il 50% circa è destinato a manifestare secondarietà polmonari dopo l'exeresi della neoplasia primitiva.

Il riconoscimento e la definizione degli istotipi specifici nei STM costituisce una necessità inderogabile sia dal punto di vista diagnostico, per uniformità di diagnosi, sia prognostico e terapeutico. L'attuale classificazione, emanata dalla OMS nel 2013, si basa sull'integrazione tra morfologia, immuno-fenotipo e genotipo. In considerazione della rarità dei sarcomi e delle necessità di carattere diagnostico - terapeutico è stata costituita in Italia la RETE NAZIONALE DEI TUMORI RARI (RNTR) strutturata in NODI REGIONALI; in Regione Campania, con il DCA 90 del 31/10/2019, è stato istituito presso l'AOU Federico II di Napoli, il Centro Regionale di Coordinamento dei Tumori Rari (CRCTR) e Nodo della Rete Nazionale dei Tumori Rari.

Incidenza

Il tasso di incidenza annuo di sarcomi dei tessuti molli in Italia è di 4,1 per 100.000 nei maschi e 2,5 per 100.000 nelle donne² con una stima del numero di sarcomi atteso nel 2020 di 2.300 casi (1.400 uomini e 900 donne). La Campania presenta un tasso di incidenza di 3,0 per 100.000 negli uomini e 2,1 per 100.000 nelle donne³, con un numero di 153 nuovi casi attesi nel 2020 (86 uomini e 67 donne). L'andamento temporale⁴ si mostra stabile a livello nazionale; in Campania la bassa numerosità della casistica ed il breve periodo di osservazione impediscono di identificare, al momento, un chiaro trend temporale.

Mortalità

Il tasso annuo di mortalità in Italia per STM è di 1,5 per 100.000 nei maschi e di 1,1 per 100.000 nelle donne² ed un numero di decessi rilevato nel 2015⁵ di 4.111 (2.308 uomini e 1.803 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 1,3 per 100.000 nei maschi e di 0,9 per 100.000 nelle donne³ con un numero di 54 decessi rilevato nel 2015⁵ (28 maschi e 26 donne). La bassa

² Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

³ Dati Registro Tumori Regione Campania - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

⁵ Dati ISTAT 2015

numerosità della casistica, sia a livello nazionale che regionale, impedisce di identificare un chiaro trend temporale della mortalità.

Sopravvivenza

La sopravvivenza in Italia dei Sarcomi dei Tessuti Molli a 5 anni dalla diagnosi è pari al 64%, sia nei maschi che nelle donne; in Campania si osserva una sopravvivenza più bassa, pari al 60% a cinque anni dalla diagnosi, sia nei maschi che nelle donne. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti sopravvissuti al primo anno dopo la diagnosi, passa al 75%, e si porta al 91% per i pazienti che sono già sopravvissuti cinque anni dalla prima diagnosi.

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

L'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) ha evidenziato che nel triennio 2016/2018 sono stati ricoverati, sia in ambito regionale che extra regionale, 1.449 pazienti residenti in Campania con diagnosi di Sarcoma dei tessuti molli (codice ICD IX- 171*); di questi 535 hanno avuto un trattamento chirurgico di asportazione della lesione.

La gestione dei sarcomi, in virtù della loro identificazione quali tumori rari, è in carico al Centro Regionale di Coordinamento dei Tumori Rari e Nodo della RNTR, il quale interagisce, per la parte epidemiologica, con il Registro Tumori Regionale e, per la parte clinico-assistenziale, con la Rete Oncologica Regionale.

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



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ortopedici Oncologici	UOC Ortopedia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi toracica	UOC Chirurgia Toracica
	Chirurghi plastici	UOC Chirurgia Plastica Ricostruttiva
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Fisioterapisti	UO Fisioterapia
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici Farmaceutici	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

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

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

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

Anamnesi personale

Esordio ed evoluzione clinica della massa, eventuale sintomatologia soggettiva

Esame obiettivo della massa

Valutazione della consistenza e della mobilità della massa sui piani profondi

Esami strumentali

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

La diagnosi istologica si avvale di:

- **Biopsia con ago tranciante:** è la procedura di scelta in masse molto voluminose in cui si può ipotizzare la presenza di diversi sottotipi istologici (è preferibile eseguire prelievi multipli). L'agobiopsia deve essere eseguita da mani esperte per ridurre il rischio di contaminazione dei piani anatomici circostanti e di prelevare in zone necrotiche, e per consentire di asportare tutto il tramite bioptico nella successiva exeresi della neoplasia.
- **La biopsia incisionale** va eseguita quando quella con ago tranciante non dà sufficienti informazioni. Il **FNAC per esame citologico** va impiegato solo in caso di sospette recidive. **L'esame istologico va effettuato da patologici esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) utilizzando lì dove necessarie indagini di biologia molecolare (FISH, RTR-PCR, nanostring, NGS) con l'ausilio di biologi molecolari dedicati; infatti la discordanza nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati.**
- Per masse piccole (di diametro inferiore ai 4 cm), specialmente se superficiali, è proponibile una biopsia escissionale

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

- Istotipo sec. WHO 5th Ed 2020
- Grado di malignità secondo FNCLCC (lì dove applicabile)

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

MALATTIA LOCALIZZATA

Chirurgia

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

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

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

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

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

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

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

Un intervento chirurgico marginale può essere preso in considerazione solo in casi estremamente selezionati (basso grado, prossimità a strutture critiche, rischio di gravi deficit funzionali); in alternativa è proponibile un trattamento radioterapico preoperatorio allo scopo di ridurre il rischio di marginalità chirurgica e di recidiva tumorale dato che l'irradiazione postoperatoria non offre gli stessi risultati della radicalità chirurgica.

Nelle **forme a grado intermedio ed alto** dopo una chirurgia dovrebbe essere sempre eseguita la radioterapia.

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

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

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

- Descrizione macroscopica
- Stato dei margini
- Istotipo sec. WHO 5th Ed 2020
- Grado di malignità secondo FNCLCC (lì dove applicabile)

Radioterapia

I sarcomi sono storicamente considerati tumori radioresistenti che richiedono prescrizione di dosi elevate. La recente disponibilità di tecniche altamente conformate come la Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) e Volumetric modulated arc therapy (VMAT) può risultare

vantaggiosa in diverse circostanze, e di ottenere un maggior risparmio degli “Organi a Rischio” (OAR).

In letteratura al momento non vi sono evidenze certe sulla superiorità di un approccio radioterapico pre o post-operatorio. Pertanto il timing del trattamento radioterapico deve essere discusso in ambito multidisciplinare tenendo conto delle peculiarità del singolo caso.

a) La radioterapia preoperatoria

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

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

b) La radioterapia postoperatoria

La radioterapia adiuvante non può sostituirsi ad una chirurgia inadeguata ed il reintervento sino ad ottenere margini idonei è sempre auspicabile.

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

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

Si ribadisce comunque nella decisione terapeutica dei singoli casi l'importanza di una attenta valutazione multidisciplinare. Il gruppo multidisciplinare deve comprendere almeno le seguenti specialità: Oncologia medica, Chirurgia oncologica ortopedica, Anatomia patologica, Radioterapia, Fisioterapia, Radiologi.

Chemioterapia

a) Chemioterapia neoadiuvante

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

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

b) Chemioterapia adiuvante

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

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

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

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

a) Chemioterapia neoadiuvante

(Vedi valutazioni sopra descritte)

b) La radioterapia preoperatoria

(Vedi valutazioni sopra descritte)

c) Chemioipertermia

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

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON RECIDIVA

Malattia metastatica polmonare operabile

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

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

Non è dimostrato che una chirurgia di metastasi extrapolmonari resecabili porti vantaggi sulla sopravvivenza del paziente, per cui un intervento chirurgico può avere solo intento palliativo. In caso di presenza di metastasi a distanza la radioterapia ha un ruolo sia nel controllo del sintomo che nel controllo locale. Pertanto va considerata in ambito multidisciplinare l'avvio a trattamenti radioterapici stereotassici anche prima dell'avvio a terapia sistemica.

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

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

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

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

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

FOLLOW UP

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

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

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

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

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

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

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative

Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

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

Tempi di presa in carico

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

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



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia Addominale
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi addome	UOC Chirurgia Addominale
	Chirurghi toracica	UOC Chirurgia Torace
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Fisioterapisti	UO Fisioterapia
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici Farmaceutici	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

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

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO SARCOMA DEL RETROPERITONEO

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

Anamnesi personale

Esordio ed evoluzione clinica della massa, eventuale sintomatologia soggettiva

Esami strumentali

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

La diagnosi istologica va effettuata attraverso l'esecuzione di una biopsia. La biopsia con ago tranciante è la procedura di scelta; l'agobiopsia deve essere eseguita sotto guida ecografica o con TAC e da operatori esperti per ridurre il rischio di contaminazione circostante e di prelevare in zone necrotiche. La biopsia incisionale ed anche l'agobiopsia in corso di laparoscopia o di laparotomia effettuata per finalità diverse vanno evitate per non contaminare la cavità addominale. **L'esame istologico va effettuato da patologi esperti nel settore (trattandosi di patologia rara) utilizzando lì dove necessarie indagini di biologia molecolare (FISH, RTR-PCR, nanostring, NGS) con l'ausilio di biologi molecolari dedicati; infatti la discordanza nel definire l'istotipo raggiunge il 40% dei casi tra i centri di riferimento e quelli non specializzati.**

La diagnosi istologica deve riportare le seguenti informazioni:

- Istotipo sec. WHO 5th Ed. 2020
- Grado di malignità secondo FNCLCC
- Infiltrazione di organi contigui (nel campione operatorio)

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SARCOMA DEL RETROPERITONEO ACCERTATO

MALATTIA LOCALIZZATA

Chirurgia

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

Radioterapia

a) La radioterapia preoperatoria

Il trattamento radioterapico preoperatorio dei sarcomi retroperitoneali può risultare vantaggioso per diverse ragioni: utilizzo di dosi totali inferiori con conseguente minor tossicità per gli OAR, migliore tasso di resecabilità chirurgica, riduzione del rischio di metastatizzazione (nei casi di chirurgia risultata non radicale), sebbene non vi siano ancora chiare evidenze in merito.

Comunque, oltre che in ambito di studi clinici, dovrebbe essere effettuata in casi selezionati da un gruppo multidisciplinare costituito da oncologo medico, chirurgo e radioterapista.

b) La radioterapia postoperatoria

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

Chemioterapia

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

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON RECIDIVA

Malattia metastatica polmonare operabile

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

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

Non è dimostrato che una chirurgia di metastasi extrapolmonari resecabili porti vantaggi sulla sopravvivenza del paziente, per cui un intervento chirurgico può avere solo intento palliativo.

In caso di presenza di metastasi a distanza la radioterapia ha un ruolo sia nel controllo del sintomo che nel controllo locale. Pertanto va considerata in ambito multidisciplinare l'avvio a trattamenti radioterapici stereotassici anche prima dell'avvio a terapia sistemica.

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

gemcitabina negli angiosarcomi; gemcitabina +/- docetaxel, dacarbazina, trabectedina, pazopanib nei leiomioidi; trabectedina e eribulina nei liposarcomi; ifosfamide, trabectedina, pazopanib nei sinovialsarcomi; imatinib nel dermatofibrosarcoma protuberans.

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

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

FOLLOW UP

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

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

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

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

metastatizzano solo in sedi extrapolmonari va controllato periodicamente l'addome (con TC o RM o ecografia).

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

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

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

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

Tempi di presa in carico

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

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



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ginecologia Oncologici	UOC Chirurgia Ginecologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi urologi	UOC Chirurgia Urologica
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Fisioterapisti	UO Fisioterapia
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
Personale Infermieristico e/o Tecnici Farmaceutici	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

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

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

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

Anamnesi personale

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

Visita ginecologica

Valutazione della massa, raschiamento diagnostico con accertamento istologico

Esami strumentali

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

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

La diagnosi istologica deve riportare le seguenti informazioni:

- Istotipo sec. WHO 5th Ed 2020
- Classificazione FIGO che descrive l'eventuale estensione del tumore al di fuori dell'utero (alla pelvi stadio II, a tessuti addominali stadio III, a vescica e/o retto stadio IVA)
- Assetto recettoriale (mandatorio per i sarcomi dello stroma endometriale)

La classificazione istologica dei sarcomi uterini comprende:

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

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON SARCOMA DELL'UTERO ACCERTATO

PERCORSO TERAPEUTICO NEI LEIOMIOSARCOMI

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia:

- **Stadio I FIGO:** il trattamento standard è l'isterectomia totale + annessectomia, mentre non è da prevedere una linfadenectomia preventiva considerata la bassa incidenza di metastasi linfonodali. Una tumorectomia o una miomectomia si può ipotizzare se $T < 5$ cm (stadio IA) in donne giovani, desiderose di prole e disposte a follow-up stretto. Non vi è indicazione a terapie adiuvanti.
- **Stadio II FIGO:** il trattamento chirurgico è lo stesso che per il I stadio e può essere proposta una chemioterapia adiuvante (sebbene non sia da considerare uno standard) con gemcitabina + docetaxel o con antraciclina + DTIC o con gemcitabina e DTIC anche se non vi sono studi che confermino un chiaro vantaggio sulla OS e sulla PFS. La radioterapia postchirurgica trova ancora minori consensi e può essere presa in considerazione in discussione multidisciplinare in casi particolari come in caso di infiltrazione della cervice o dei parametri.
- **Stadio III FIGO:** se la malattia è resecabile in maniera completa il trattamento standard è l'isteroannessectomia + resezione di tutte le lesioni visibili + linfadenectomia pelvica e lomboaortica in caso di presenza di linfadenomegalie. Un trattamento chemioterapico adiuvante è in questi casi proponibile. Un'altra opzione, dopo discussione multidisciplinare, può essere una chemioterapia neoadiuvante sempre con i farmaci più attivi sopra elencati. I casi non resecabili in modo completo ed in stadio IVA vanno trattati con chemio-terapia ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici sui residui.
- **Stadio IVA FIGO** vanno trattati con chemio-terapia ed in caso di risposta ottimale sono ipotizzabili trattamenti locali chirurgici o radioterapici sui residui.

- **Stadio IV B** il trattamento standard è la chemioterapia coadiuvata in casi selezionati da trattamenti locali (chirurgia, radioterapia, trattamenti di radiologia interventistica). La recidiva pelvica isolata richiede un approccio integrato assimilabile a quello previsto per la malattia localmente avanzata e non operabile

Malattia metastatica polmonare operabile

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

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

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

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

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

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

Pertanto, mentre la monochemioterapia riveste un ruolo prettamente palliativo, la polichemioterapia trova sicura indicazione se occorre un trattamento più efficace e rapido (es. Rischio di occlusione intestinale o di compressione midollare o di blocco vie urinarie, imponente sintomatologia algica...). Hanno ad oggi dimostrato particolare attività antineoplastica nei leiomioidi le antracicline, la gemcitabina, la dacarbazina, la trabectedina, il pazopanib.

Le associazioni più attive nei leiomioidi e quindi più impiegate sono le seguenti: antraciclina + dacarbazina, gemcitabina + docetaxel, gemcitabina + dacarbazina.

La scelta dell'associazione è condizionata dalle comorbidità della paziente e dai precedenti trattamenti chemioterapici. In caso di progressione di malattia dopo 1^a linea di chemioterapia si

può ricorrere a farmaci di seconda linea scelti in base all'istotipo e naturalmente in considerazione dei farmaci impiegati in prima linea.

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

PERCORSO TERAPEUTICO NEI SARCOMI DELLO STROMA ENDOMETRIALE

Il trattamento va differenziato a seconda dello stadio di malattia

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

La recidiva pelvica isolata richiede un approccio integrato assimilabile a quello previsto per la malattia localmente avanzata e non operabile ed è consigliabile accertamento istologico per riverificare assetto ormonale ed il grado di malignità (per decidere fra chemioterapia ed ormonoterapia)

**In caso di scarsa espressione recettoriale, di alto indice mitotico, di sarcomi dello stroma endometriale altamente aggressivi (alterazione citogenetica t(10;17) del trascritto YWHAE-FAM22) si può proporre invece chemioterapia con antraciclina + ifosfamide*

Malattia metastatica polmonare operabile

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

Malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile

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

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

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

Dopo fallimento delle terapie ormonali si ricorre alla chemioterapia soprascritta.

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

PERCORSO TERAPEUTICO NEI SARCOMI ENDOMETRIALI INDIFFERENZIATI

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

Malattia localizzata (Stadi I e II FIGO)

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

Malattia localmente avanzata e recidiva locale

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

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

Malattia metastatica polmonare operabile

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

Malattia metastatica non operabile

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

PERCORSO TERAPEUTICO NEGLI ADENOSARCOMI

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

Malattia localizzata (Stadi I e II FIGO)

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

Malattia localmente avanzata e recidiva locale

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

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

Malattia metastatica polmonare operabile

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

Malattia metastatica non operabile

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

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

FOLLOW UP

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

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

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

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

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

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

Tempi di presa in carico

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

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



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia Addominale
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia Addominale
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Endoscopisti	UO Endoscopia
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Fisioterapisti	UO Fisioterapia
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
Personale Infermieristico e/o Tecnici Farmaceutici	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

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

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTO GIST

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

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

Anamnesi personale

Dolore addominale, riscontro di tumefazione addominale, melena

Esami strumentali

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

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

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

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

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

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

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

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON GIST

Malattia localizzata

Chirurgia

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

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

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

Terapia medica adiuvante

Dopo asportazione completa della neoplasia vi è indicazione a praticare terapia adiuvante con imatinib per 3 anni nei casi di GIST ad alto rischio di ricaduta e con mutazione sensibile a KIT o PDGFR-alfa (da non trattare quelli con mutazione D842V del PDGFR-alfa, quelli con mutazione

NF-1 e SDH). I casi di GIST wild type vanno inviati a centri di riferimento per decidere per eventuale terapia adiuvante sulla quale non vi è allo stato consenso unanime. In caso di rottura del tumore durante l'intervento chirurgico va presa in considerazione la terapia adiuvante. L'indicazione a terapia adiuvante nei GIST a rischio intermedio di recidiva va discussa all'interno dei gruppi multidisciplinari con expertise.

Malattia localmente avanzata e/o in sedi critiche

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

Malattia metastatica

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

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

I pazienti con mutazioni note non responsive ad Imatinib (mutazione D842V PDGFRa) dovrebbero essere candidati a studi clinici o a nuovi TKI con attività in questi setting. L'efficacia dei TKI nei pazienti con GIST SDH-deficienti è ancora in dubbio, sebbene ci siano alcuni dati di attività relativi al Sunitinib.

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

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

FOLLOW UP

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

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

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

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

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

Tempi di presa in carico

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

Esami di stadiazione morfologici e funzionali

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Ecografia parti molli	Appropriata
TC Total Body con e senza mdc	Appropriata
RMN con mdc parti molli superficiali	Appropriata
Biopsia ECO/TC-guidata	Appropriata
RMN mediastino con mdc	Appropriata in casi selezionati
RMN addome superiore e inferiore con mdc	Appropriata in casi selezionati
RMN cerebrale con mdc	Appropriata in casi selezionati
PET-TAC con 18F-FDG	Appropriata in casi selezionati
Fibrobroncoscopia/EBUS con TBNA	Appropriata in casi selezionati
Mediastinoscopia	Appropriata in casi selezionati
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Diagnostica percorso GOM

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale

(MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti. Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi. Lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica.

Comunicazione al paziente.

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali.

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione dei indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

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

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

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



- Home
- Valutazioni
- Accettazioni
 - Schede da prendere in carico
 - Schede primo accesso prese in carico
 - Schede accessi successivi prese in carico
 - Ricerca schede chiuse
 - Fuori Rete
 - Schede con servizi



Chiusura schede

Ricerca schede / Visualizza scheda

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	Mail
N° scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico
	11/12/2020	IN CARICO	DISTRETTO 19		

- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Servizi
- Allegati
- Checklist uscita
- Chiusura

Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M.	Fine stadiazione	Intervento chirurgico
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Data completamento	Tipo completamento	
<input type="text"/>	<input type="text" value="Seleziona"/>	
Data di inizio terapia	Data decesso	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Diagnosi di dimissione	Sforgia...	

- TRASFERISCI
- SALVA E CHIUDI
- SALVA
- SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

Procedura generale per i Tumori rari

In aggiunta alle procedure standard contemplate in ogni PDTA, per i pazienti affetti da tumore raro è necessario implementare le seguenti fasi:

1. Presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro

La presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro avviene ad opera dei Centri User, ossia di strutture proposte a livello regionale ed attualmente in attesa di *endorsement* da parte dell'AGENAS, identificate nell'ambito dei CORP e CORPUS della ROC, quali Istituzioni Sanitarie dotate di requisiti di elevata competenza ed esperienza per il trattamento dei tumori rari e che operino in stretta relazione con il Centro Regionale di Coordinamento per i Tumori Rari (C.R.C.T.R.). Il CRCTR ha la funzione cardine di costituire il “nodo di riferimento” e di integrazione a livello regionale tra la Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR) ed il network europeo ERN-EURACAN (*European Reference Networks – European network for Rare Adult solid Cancer*) dedicato ai tumori rari solidi dell'adulto.

2. Condivisione dei percorsi diagnostico-terapeutici tra Centro User e CRCTR

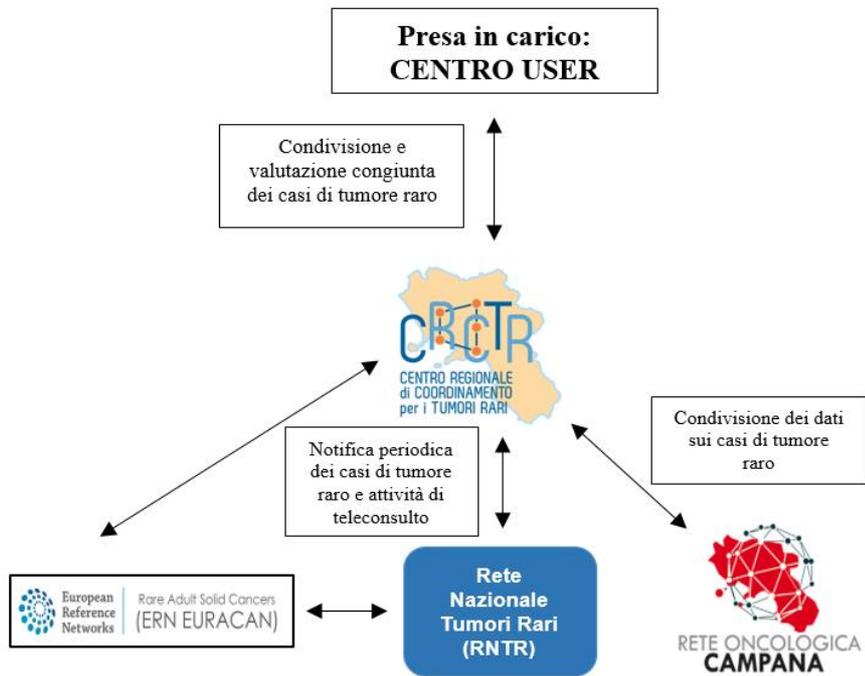
In ottemperanza alle norme stabilite dal Ministero della Salute nell'ambito della organizzazione della RNTR, ogni Centro User della Regione Campania condivide con il CRCTR il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da tumore raro al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati.

3. Registrazione dei casi ed organizzazione delle attività di teleconsulto

In ottemperanza alla Normativa Ministeriale ed al Decreto di Istituzione del Centro di Coordinamento Regionale (DCA N. 90 del 31/10/2019), il CRCTR ha il compito di:

- Verificare che le attività di presa in carico e gestione clinica dei pazienti affetti da tumore raro siano coerenti con le progettualità della ROC e con le norme della RNTR, e garantire ai pazienti un accesso tempestivo ai migliori trattamenti e la continuità di cure pre- e post-ospedaliere.
- Rappresentare il nodo di comunicazione operativa tra le Istituzioni della ROC, la RNTR ed il Network ERN-EURACAN, al fine di organizzare le attività di teleconsulto, a livello regionale, nazionale e, laddove venga ritenuto necessario, a livello europeo.
- Effettuare un censimento sistematico con notifica periodica alla RNTR di tutti i casi di tumore raro presi in carico a livello regionale ed una verifica delle attività svolte in relazione alle normative ministeriali.

A tal fine saranno disponibili piattaforme digitali per la registrazione dei casi che possano interfacciarsi ed integrarsi con la piattaforma digitale della ROC.



Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	G Apice, E Barletta, M Pizzolorusso, F Riccardi, M Giulianoì, F Fazioli, F Gherardi
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G. Colantuoni

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

<p>PDTA Sarcomi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “Molecular Tumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità - Si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - Si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
----------------------------	--