

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza

Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici

CARLO RICCARDO ROSSI, VITTORINA ZAGONEL, ANGELO PAOLO DEI TOS

Componenti Gruppo di lavoro PDTA PER I PAZIENTI AFFETTI DA SARCOMA

FRANCO BASSAN, GIANLUCA BISINELLA, GIANNI BISOGNO, LUIGI CORTI, ANGELO PAOLO DEI TOS, ALFREDO GUGLIELMI, TIZIANO MAGGINO, STEFANO MASIERO, CARLO RICCARDO ROSSI, MARIO SAIA, ROBERTO STRAMARE, GIAMPAOLO TORTORA, VITTORINA ZAGONEL



PRESENTAZIONE

A distanza di un anno dall'attivazione della Rete Oncologica del Veneto (ROV), questo documento ha lo scopo di presentare a tutti gli operatori regionali il modello organizzativo della ROV, elaborato dal Gruppo di Lavoro Regionale, per i sarcomi dei tessuti molli, retroperitoneali, uterini e GIST e la proposta di Percorso Diagnostico Terapeutico-Assistenziale (PDTA) per la presa in carico di questi pazienti.

Queste proposte, ampiamente discusse e condivise, una volta approvate in sede istituzionale, hanno lo scopo di garantire a tutti i cittadini affetti da sarcoma extraosseo o GIST una rapida presa in carico ed un trattamento ottimale secondo linee guida condivise. L'approccio multidisciplinare integrato ed omogeneo in tutto il territorio regionale garantisce procedure e prestazioni appropriate, per un risultato efficace ed efficiente, avente come ricaduta una migliore sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti.

Carlo Riccardo Rossi

Vittorina Zagonel

Angelo Paolo Dei Tos

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori Scientifici: ROSSI Carlo Riccardo
ZAGONEL Vittorina
DEI TOS Angelo Paolo

Franco Bassan	Direttore Oncologia Medica ULSS 4 - Alto Vicentino
Gianluca Bisinella	Direttore UOC Ortopedia e Traumatologia Ortopedica ULSS 17 - Este
Gianni Bisogno	UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica - Padova
Luigi Corti	UOC Radioterapia IOV IRCCS - Padova
Angelo Paolo Dei Tos	Direttore UOC di Anatomia Patologica - Treviso
Alfredo Guglielmi	Direttore Dipartimento Chirurgia e Oncologia - Verona
Tiziano Maggino	Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia ULSS 12 - Venezia
Stefano Masiero	Direttore UOC Riabilitazione Ortopedica - Padova
Carlo Riccardo Rossi	Direttore UOC Chirurgia Oncologica, IOV IRCCS Padova
Mario Saia	Responsabile del Coordinamento Controlli Sanitari, Appropriatezza, Liste d'attesa e Sicurezza del paziente Regione del Veneto
Roberto Stramare	Istituto di Radiologia Università di Padova
Giampaolo Tortora	Direttore UOC Oncologia Medica - Verona
Vittorina Zagonel	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS - Padova

Coordinatore Rete Oncologica Veneta (ROV): CONTE PierFranco
Coordinamento Tecnico-Scientifico ROV: BORTOLAMI Alberto
Coordinamento Organizzativo ROV: MARCHESE Fortunata

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/>

SI RINGRAZIA PER LA COLLABORAZIONE

Camillo Aliberti, Padova

Calogero Iacono, Verona

Umberto Basso, Padova

Guido Martignoni, Verona

Roberta Bertorelle, Padova

Maria Cristina Montesco, Padova

Alberto Bortolami, Padova

Giovanni Battista Nardelli, Padova

Antonella Brunello, Padova

Marco Rastrelli, Padova

Alessandra Buja, Padova

Giovanni Scarzello, Padova

Luca Giovanni Campana, Padova

Giovanna Scroccaro, Venezia

Sara Cingarlini, Verona

Annalisa Tosi, Padova

Ildo Antonio Fania, Padova

Leonardo Trentin, Padova

Leonardo Forzano, Venezia

Pierluigi Zanco, Vicenza

Stefano Guzzinati, Padova

Lia Zanetti, Padova

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) per i Sarcomi dei Tessuti Molli e GIST, 2014
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, 2015
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Guidelines, 2009

INDICE

PROPOSTA DI RETE REGIONALE ONCOLOGICA.....	p. 13
PDTA PER IL SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI.....	p. 37
<i>Mappe.....</i>	<i>p.39</i>
<i>Note.....</i>	<i>p. 45</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p. 55</i>
PDTA PER IL SARCOMA RETROPERITONEALE.....	p. 67
<i>Mappe.....</i>	<i>p.69</i>
<i>Note.....</i>	<i>p.75</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p. 81</i>
PDTA PER IL SARCOMA UTERINO.....	p. 85
<i>Mappe.....</i>	<i>p. 87</i>
<i>Note.....</i>	<i>p. 93</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p. 101</i>
PDTA PER IL TUMORE STROMALE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE (GIST).....	p. 103
<i>Mappe.....</i>	<i>p.105</i>
<i>Note.....</i>	<i>p.111</i>
<i>Allegati.....</i>	<i>p.117</i>
INDICATORI.....	p.123

**PROPOSTA DI RETE REGIONALE ONCOLOGICA
PER OTTIMIZZARE LA PRESA IN CARICO DI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOMI EXTRA-OSSEI O GIST**

INTRODUZIONE

A livello regionale, il Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016 (PSSR), approvato con legge regionale 29 giugno 2012, n. 23, prevede che la programmazione abbia come obiettivo strategico il consolidamento delle reti e l'aggiornamento delle stesse in considerazione delle acquisizioni scientifiche e all'analisi di costo-efficacia e costo-efficienza.

La Rete Oncologica Veneta (ROV) si articola secondo il modello *hub e spoke* indicato nel PSSR 2012-2016 in linea con quanto proposto nel Piano Oncologico Nazionale. Il modello organizzativo *hub e spoke* consta di una rete di strutture specializzate distribuite su tutto il territorio regionale, con funzioni diversificate, integrate nel percorso assistenziale dei pazienti in maniera sistematica. La ROV è coordinata dalla Commissione di coordinamento dei Poli Oncologici.

Secondo le indicazioni della delibera regionale, il Centro hub deve garantire:

- coordinamento delle attività diagnostico-terapeutiche
- trattamenti multimodali e polispecialistici
- discussione multidisciplinare dei nuovi pazienti che vengono presi in carico
- appropriatezza dell'indicazione e controllo di qualità delle procedure diagnostico-terapeutiche e assistenziali
- registrazione e raccolta della documentazione clinica dei nuovi pazienti e del rispettivo materiale istologico/biologico disponibile (database e biobanca)
- promozione e coordinamento della formazione del personale dedicato alla cura e assistenza dei pazienti
- promozione e coordinamento della ricerca clinica e traslazionale dedicata a migliorare le conoscenze sulla biologia dei sarcomi e la rapida applicazione clinica dei risultati
- valutazione multidimensionale del paziente con sostegno psicologico, riabilitativo e percorsi dedicati (giovani, anziani), ove indicato

Sono pertanto richieste:

- competenze specialistiche adeguate ed integrate in rapporto alla patologia
- casistica sufficiente per garantire:
 - a) applicazione di procedure diagnostico-terapeutiche, anche ad alta specializzazione, secondo standard prestabiliti di qualità
 - b) presenza di un gruppo multidisciplinare per la discussione dei casi clinici
- strutture dedicate a:
 - a) registrazione e raccolta dei dati clinici e archiviazione materiale istologico/biologico
 - b) formazione
 - c) ricerca

A sua volta, il Centro *spoke* deve garantire:

- applicazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in rapporto alla disponibilità di specialisti dedicati e numerosità della casistica
- collaborazione con i centri *hub* per:
 - a) trattamento dei pazienti complessi
 - b) raccolta di dati e materiale biologico/istologico
 - c) attività sul controllo di qualità, formazione e ricerca

In accordo con la Commissione per Coordinamento dei Poli Oncologici, è stato istituito il Gruppo di Lavoro Regionale per la realizzazione del modello assistenziale per la gestione dei soggetti affetti da sarcoma extra-osseo e GIST (Gastrointestinal Stromal Tumours), coordinato dallo IOV, rivolto a:

- proporre le linee guida diagnostico-terapeutiche
- definire i PDTA (sarcomi delle parti molli, retroperitoneo, ginecologici e GIST)
- proporre un modello di rete assistenziale per sarcomi extra-ossei e GIST
- valutare la qualità del trattamento e i costi
- promuovere la formazione e la ricerca nella Regione Veneto

Si confermano i compiti e gli obiettivi di cui alla DGR 2067/2013.

L'implementazione di questo modello di rete va declinata in rapporto ai diversi tipi di tumore, alla loro incidenza, all'attività diagnostico-terapeutica svolta e alle competenze finora sviluppate dalle strutture assistenziali della regione. E' evidente, ad esempio, che per i tumori ad alta incidenza è importante definire il ruolo di tutti gli operatori del territorio, mentre per quelli più rari è conveniente centralizzare la casistica. E' bene precisare fin d'ora che per sarcomi extra-ossei si intendono quelli delle parti molli (retroperitoneali compresi) e i viscerali (uterini compresi), per il trattamento dei quali sono richieste competenze, in particolare chirurgiche, diverse. I sarcomi delle parti molli insorgono anche in età pediatrica con caratteristiche diagnostiche e di trattamento peculiari pertanto il modello dovrà tenere conto anche della strutturazione della rete di oncoematologia pediatrica regionale con cui si propone di collaborare creando sinergie.

Ai fini di formulare un'ipotesi di rete oncologica per i sarcomi extra-ossei e i GIST, sono stati rilevati, nelle Aziende Ospedaliere e nelle ULLSS del Veneto, i volumi relativi ai ricoveri nell'anno 2011 (fonte: database dell'Assessorato alla Sanità).

Inoltre, dai questionari compilati dalle Aziende sanitarie partecipanti al progetto PRITHA "Progetto per la realizzazione di una Rete per il trattamento dei pazienti adulti con sarcomi extraossei nel Veneto" e in base alla conoscenza maturata dai diversi specialisti del Centro di Riferimento Regionale dello IOV nel rapporto di collaborazione con gli altri Centri del Veneto, sono state ricavate le "funzioni di riferimento" e le "competenze dedicate" presenti presso le strutture di diagnosi e cura coinvolte nella cura di questi tumori.

ATTIVITÀ ASSISTENZIALE PRESSO LE STRUTTURE SANITARIE DEL VENETO

Attualmente tutte le strutture sanitarie del Veneto hanno la possibilità di ricoverare e trattare pazienti adulti affetti da sarcomi extra-ossei e GIST.

La tab. 1 riporta la distribuzione dei ricoveri chirurgici e medici (identificato dai seguenti codici di diagnosi: ICD-9:158,170,171) nelle aziende sanitarie del Veneto per l'anno 2011. Complessivamente, con oltre 200 ricoveri/anno, le strutture con sede a Padova si collocano al vertice della graduatoria con un'attività pressoché doppia rispetto a quella delle strutture veronesi e sette volte maggiore rispetto alle strutture di Treviso, Venezia ed Este (30 ricoveri/anno). Di seguito, sono riportate le strutture che non ricoverano più di 20 pazienti/anno. I ricoveri di tipo chirurgico risultano più frequenti rispetto a quelli di tipo medico, come del resto ci si può aspettare per una patologia la cui cura è, soprattutto nell'adulto, prevalentemente chirurgica. Infine, nell'ambito delle aziende sanitarie di Padova, lo IOV presenta il maggior numero di ricoveri per pazienti affetti da tali patologie.

Nelle tab. 2 e 3 sono riportate rispettivamente le percentuali di fuga (19.4%) e di attrazione (8.4%) relativamente ai ricoveri per sarcoma dell'adulto nel Veneto. Riguardo la prima, nel 2011 sono stati registrati 134 ricoveri extraregione: 74 in Friuli Venezia Giulia, 32 in Emilia Romagna, 20 in Lombardia. Sono stati invece eseguiti in veneto 58 ricoveri di pazienti provenienti da altre regioni: 27 provenienti da regioni del nord, 12 da quelle del centro e 19 da quelle del sud.

Dal progetto PRITHA, citato sopra, è stato possibile rilevare parzialmente, dalle 17 Strutture sanitarie partecipanti, i dati relativi alla distribuzione della diagnosi e del trattamento dei sarcomi extra-ossei (parti molli, retroperitoneo compreso, viscerali) e dei GIST trattati nel Veneto durante gli anni 2011-12 (tab. 4, 5).

Mentre si osserva una certa tendenza a riferire i sarcomi delle parti molli presso le strutture padovane e, seppure in minor quantità, presso la ULSS di Este, ciò non si verifica per i sarcomi viscerali e per i GIST (tab. 5). Per quest'ultimi, prendendo in considerazione le risposte ai questionari più numerose, provenienti dalle U.U.O.O. di Oncologia Medica, si osserva che soltanto le strutture di Padova, Treviso, Venezia, Bassano e dell'Alta Padovana presentano un numero di pazienti trattati maggiore od uguale a 10.

Nella tab. 6 sono riportate in sintesi le funzioni di riferimento e le competenze dedicate alla diagnosi ed alla cura dei sarcomi extra-ossei e dei GIST rilevate nelle strutture sanitarie del Veneto. La fonte dei dati è rappresentata dai questionari del già citato progetto PRITHA, al quale hanno aderito le seguenti strutture sanitarie: Belluno, Feltre, Bassano, Thiene, Arzignano, Vicenza, Pieve di Soligo, Asole, Treviso, Venezia, Mirano, Chioggia, Cittadella, Padova (IOV e AO), Este, Rovigo, Adria, Verona (AO), Legnago.

I questionari non sono stati compilati dalla struttura di Rovigo.

Attualmente, le uniche Unità Operative dedicate specificamente alla diagnosi e al trattamento di questa patologia sono presenti allo

IOV, mentre il centro di riferimento per la revisione diagnostica è individuato presso il servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Treviso. Presso lo IOV sono operativi un sito web con le specifiche per il riferimento, anche telematico, dei pazienti, un ambulatorio dedicato a questa patologia ed il relativo gruppo multidisciplinare che discute tutti i nuovi pazienti con cadenza settimanale.

L'U.O. Melanoma e Sarcomi dello IOV provvede anche al controllo di qualità della propria attività chirurgica, alla registrazione prospettica dei pazienti ed alla archiviazione di tessuto fresco a scopo di ricerca.

Tecniche di biologia molecolare a scopo diagnostico sono applicate presso le anatomie patologiche di Treviso, dello IOV, di Verona e Vicenza.

Sono presenti gruppi multidisciplinari per sarcomi e GIST anche presso l'ULSS di Asolo ed un altro dedicato soltanto ai GIST presso l'ULSS di Treviso.

Strutture dedicate alla riabilitazione ortopedica sono state segnalate presso le aziende ospedaliere di Padova e Verona, e le ULSS di Este, Asolo, Alto Vicentino Pieve di Soligo e Belluno.

Sono state segnalate competenze chirurgiche specifiche per sarcomi extra-ossei nel loro complesso a Padova (IOV), per i sarcomi degli arti e dei cingoli ad Este, per i sarcomi retroperitoneali a Verona e per quelli uterini a Mestre.

Dai questionari PRITHA, si rileva che le strutture ospedaliere padovane sono già considerate Centro di riferimento per il trattamento medico e/o chirurgico di sarcomi delle parti molli e ginecologici da parte delle ULSS di Belluno, Feltre, Bassano, Alto Vicentino, Ovest Vicentino, Asolo, Venezia, Mirano, Adria, Pieve di Soligo, Este, mentre a quelle veronesi sono riferiti per lo più pazienti con sarcomi retroperitoneali e ginecologici e all'ULSS di Este pazienti con sarcomi degli arti e dei cingoli (tab. 7, 8).

Per quanto riguarda i sarcomi in età pediatrica, l'approccio terapeutico, in generale, utilizza maggiormente la chemioterapia, anche ad alte dosi, e ha un atteggiamento chirurgico e radioterapico più conservativo.

Il Centro di Oncologia Pediatrica di Padova rappresenta il riferimento regionale e nazionale svolgendo attività di assistenza, consulenza per le oncologie pediatriche italiane, revisione centralizzata della diagnosi, banca di tessuto, ricerca clinica e di laboratorio.

Grazie a queste competenze il Centro si pone come riferimento nella rete regionale per i pazienti in età pediatrica e lavora in sinergia con l'Istituto Oncologico Veneto per la diagnosi e il trattamento di giovani adulti (> 19 anni) affetti da sarcomi generalmente più frequenti in età pediatrica. Si tratta di un numero limitato di pazienti (tab. 9, 10) a livello regionale, ma che richiede competenze multidisciplinari specifiche. Tale modello è inoltre necessario per evitare la fuga di pazienti veneti presso regioni vicine che si sono recentemente dotate di strutture dedicate ai giovani adulti.

PROPOSTA DI RETE REGIONALE

L'articolazione della rete è la seguente:

- A) Centri *hub*
- B) Centri *spoke* (individuati per tipo di patologia)
- C) Altre Strutture Sanitarie

A) **CENTRI HUB**

Il modello assistenziale è finalizzato alla diagnosi, cura e riabilitazione psicofisica. Nei Centri *hub* la gestione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente con sospetta neoplasia o neoplasia accertata viene affidata ad un gruppo multidisciplinare di esperti con esperienza specifica. In rapporto alla stima della numerosità (tab. 11), alla tipologia e alla eterogeneità della casistica trattata annualmente nel Veneto può essere giustificata la presenza di un solo Centro *hub* rivolto alla diagnosi e alla cura dei sarcomi extraossei e dei GIST. La scelta deve tenere conto delle funzioni di riferimento necessarie per il Centro *hub* (applicazione di tecniche di biologia molecolare in ambito diagnostico, presenza di un gruppo multidisciplinare, controllo di qualità della chirurgia, raccolta di dati clinici e tessuti, offerta di trattamenti speciali e/o ad alto contenuto tecnologico, attività di formazione e ricerca) e di competenze dedicate in ambito poli-specialistico. Può essere ragionevole proporre una soglia minima di 100 ricoveri chirurgici/anno che si traduce in un numero di procedure tale da garantire standard adeguati di qualità della cura e di casi sufficientemente complessi da giustificare la regolare attività di un Gruppo multidisciplinare.

Per quel che riguarda i sarcomi delle parti molli in età pediatrica la definizione dell'organizzazione in *hub and spoke* va fatto riferimento alla rete di oncematologia pediatrica regionale.

Requisiti organizzativi e strutturali

1. Core team

Il core team del Centro *hub* è costituito dalle seguenti professionalità: chirurgo, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, ortopedico, ginecologo, medico riabilitatore/fisioterapista, oncologo pediatra, medico nucleare, psicologo, case manager, data manager. Oltre ai membri del core team, il Centro *hub*, nei casi in cui si presenti la necessità, deve ulteriormente garantire: chirurgo toracico, plastico, otorino, chirurgo vascolare, neurochirurgo, urologo, geriatra, palliativista. Le figure professionali coinvolte devono possedere requisiti di formazione, di esperienza e di casistica trattata/anno necessari a garantire la loro qualificazione.

2. Coordinatore

Il Centro *hub* deve avere un coordinatore clinico, scelto fra uno dei medici membri del core team al fine di garantire un approccio multidisciplinare, una organizzazione coerente con le necessità cliniche, l'organizzazione di periodici audit clinici per il rispetto degli indicatori di qualità.

3. Supporto informatico

Si ritiene necessario prevedere un sistema informativo automatizzato, che attinga per quanto può dai gestionali dipartimentali già in uso presso i Sistemi informativi aziendali e fornisca interfacce ad hoc per la registrazione di tutte le informazioni, sia laddove manchi il gestionale (cartella clinica informatizzata o informatizzazione del servizio) sia laddove manchino informazioni ritenute indispensabili. Inoltre, tale sistema dovrebbe garantire lo scambio interaziendale di immagini radiologiche, in modo da consentire il teleconsulto e/o la valutazione multidisciplinare dei casi anche da remoto.

Funzioni

Il Centro *hub* deve rappresentare il riferimento per tutta l'area di competenza con presa in carico di tutti i pazienti indipendentemente dall'Azienda ULSS di residenza.

1. Meeting multidisciplinare e trattamento

Il Centro *hub* adotta l'incontro multidisciplinare quale strumento gestionale qualificante.

Tutti i membri del core team devono partecipare al meeting e discutere i nuovi pazienti per la pianificazione del trattamento.

Il programma terapeutico, personalizzato per ogni singolo paziente, tiene conto sia alle caratteristiche della malattia (istotipo, dimensione e sede del tumore, coinvolgimento linfonodale e sedi di eventuali metastasi) che delle condizioni del paziente (età, indipendenza funzionale, comorbidità, farmaci concomitanti etc.) e viene definito nell'ambito della discussione multidisciplinare.

Il meeting è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare pre e post-operatoria della diagnosi e della estensione clinica della malattia e la formulazione della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow-up.

Le varie proposte vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle rispettive caratteristiche cliniche e preferenze.

La frequenza è di norma settimanale.

La seduta si conclude con una relazione scritta che riassume i dati salienti della patologia e del paziente, le decisioni, con individuazione di chi materialmente dà la comunicazione al paziente e con la presa in carico della paziente da parte dell'Unità operativa competente. Tale relazione va conservata perso gli archivi del centro, una copia nella documentazione clinica e, in accordo con il paziente ne verrà inviata una copia al medico di medicina generale.

Tale meeting deve essere accessibile anche da remoto. Alla pianificazione, segue l'applicazione del trattamento, cui devono concorrere i servizi afferenti (v. sotto).

Al Team multidisciplinare del centro *hub* è dato l'incarico di proporre linee guida da condividere a livello regionale e definire il PDTA ottimale del paziente, con relativi costi associati.

Inoltre, dev'essere dotato di sistema web per poter fornire in tempo reale consulenze a colleghi della Regione.

2. Revisione diagnostica

Il Centro *hub* deve disporre od essere funzionalmente collegato con un patologo esperto nella diagnostica dei sarcomi extra-ossei e GIST per la revisione dei casi afferenti, anche attraverso l'applicazione di tecniche di biologia molecolare.

In rapporto alla elevata discordanza diagnostica (40%) si propone di promuovere la collaborazione tra patologi, finalizzata alla revisione centralizzata della diagnosi.

3. Raccolta dati

Il Centro *hub* deve archiviare tutti i dati clinici nel database del sistema informatico per controllare gli indicatori di qualità e a scopo di ricerca clinica. La raccolta, registrazione ed analisi dei dati sono affidate al Data Manager, sotto la supervisione di un membro del core team, a garanzia dell'affidabilità e completezza delle informazioni archiviate.

I dati devono essere inseriti in tempo reale ed essere disponibili per le sessioni periodiche di audit (controllo di qualità).

4. Formazione

Il Centro *hub* deve offrire opportunità di formazione periodica per studenti, medici in formazione e specialisti che vogliano apprendere i principi di diagnosi e cura dei sarcomi e dei GIST e garantire l'organizzazione di corsi di aggiornamento per il personale operante nel settore.

5. Ricerca

La ricerca fa parte integrante del Centro *hub*, al fine di garantire ai pazienti affetti da sarcomi l'accesso a trattamenti/tecnologie innovative per la cura dei sarcomi. Questo attraverso la ricerca traslazionale e l'adesione a protocolli sperimentali.

Il Centro *hub* favorisce l'arruolamento in studi clinici dei pazienti potenzialmente eleggibili, anche attraverso la partecipazione a gruppi cooperativi nazionali (Italian Sarcoma Group) ed internazionali (EORTC Sarcoma Group).

Per i sarcomi pediatrici va mantenuta la partecipazione ai protocolli del Comitato sarcomi parti molli dell'AIEOP incentivando l'inserimento dei pazienti adolescenti e giovani adulti.

6. Riunione annuale

Il Centro *hub* adotta programmi di Quality Assurance e promuove percorsi di miglioramento continuo dell'assistenza.

Il Centro *hub* prevede almeno una riunione annuale di Audit - cui partecipa tutto il team coinvolto nella gestione del Centro *hub* e gli *spoke* collegati - per la valutazione dell'attività svolta, il controllo di qualità, l'adesione alle linee guida concordate con la rete oncologica e la valutazione dei risultati raggiunti.

Attività diagnostico-terapeutica

1. Diagnostica per immagini

La Radiologia ha un ruolo determinante nel PDTA del paziente con sarcoma.

Il Centro *hub* deve assicurare tutte le metodiche di imaging necessarie in fase di diagnosi e di stadiazione locale, con particolare riferimento alla valutazione ecografica e RMN pre-operatoria delle masse sospette, alla stadiazione locale e a distanza, e al follow-up strumentale.

Inoltre, presso il Centro *hub* deve essere garantita la presenza di almeno un radiologo interventista dedicato, ed un adeguato numero di sedute di radiologia interventistica con competenza ad eseguire agobiopsie percutanee radioguidate ai fini della valutazione istologica di masse sospette, superficiali o profonde.

Il Centro *hub* deve poter disporre di un servizio di Medicina Nucleare di riferimento per l'esecuzione della PET-TAC, quando richiesta.

2. Attività chirurgica

Il ruolo centrale nel trattamento chirurgico dei sarcomi e GIST presso il Centro *hub* deve essere affidato ad una Equipe di medici specialisti in chirurgia generale, con comprovata esperienza specifica (curriculum formativo e professionale). L'attività chirurgica comprende tutti gli atti chirurgici compiuti a scopo diagnostico, stadiativo, curativo e ricostruttivo.

A seconda del tipo di sarcoma (sarcoma delle parti molli, GIST, sarcoma viscerale) saranno coinvolti gli altri chirurghi specialisti di organo (chirurgo toracico, ortopedico, ginecologo, otorino, urologo). Inoltre, secondo la necessità, devono essere a disposizione altri specialisti, come ad esempio il chirurgo plastico, vascolare, il neurochirurgo.

Il PDTA del paziente con sarcoma deve tener conto delle Linee Guida AIOM (periodicamente aggiornate).

L'aderenza alle Linee Guida ed il controllo di qualità del trattamento chirurgico vanno valutati secondo indicatori pre-stabiliti.

Gli audit per il controllo di qualità devono avere cadenza almeno annuale e coinvolgere anche i chirurghi dedicati a questa patologia presso i Centri *spoke*.

Nel Centro *hub*, sono previsti posti letto e sedute operatorie per poter eseguire almeno 100 interventi curativi/anno, con posti letto dedicati e disponibilità di ricovero presso la terapia intensiva. Devono essere presenti anche ambulatori per prime visite e follow-up di pazienti operati. Infine, devono essere previsti percorsi predefiniti in collaborazione con la riabilitazione e l'assistenza psicologica.

3. Diagnostica istopatologica e molecolare

Il servizio di Anatomia Patologica deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico, in particolare:

- diagnosi istologiche su biopsia e su pezzo operatorio
- esami immunoistochimici e biologia molecolare

L'Anatomia Patologica deve essere funzionalmente collegata, mediante rete informatica e sistema di trasporti efficiente ed affidabile, con le Strutture di diagnostica clinica. Deve essere chiaramente individuato almeno un Patologo Responsabile/Referente per la diagnostica anatomo-patologica dei sarcomi e dei GIST. E' altamente raccomandata la raccolta e l'archiviazione di materiale biologico "a fresco" ed è auspicabile che il Centro *hub* sia funzionalmente collegato con una bio-banca accreditata dalla Regione.

4. Trattamenti radioterapici

Il Centro *hub* deve poter disporre di una unità di radioterapia di riferimento che deve garantire il trattamento radiante rispetto ai trattamenti integrati, in funzione dei dati relativi alla chirurgia effettuata, ai fattori prognostici, alle terapie sistemiche proposte. E' necessario poter disporre di radioterapisti dedicati, e che abbiamo maturato un'esperienza significativa nel trattamento radioterapico. Il Centro *hub* deve poter accedere alle procedure di brachiterapia e radioterapia stereotassica, anche in accordo/convenzione con strutture esterne, per tutti i casi nei quali vi sia l'indicazione.

5. Terapia medica

L'Unità di Oncologia Medica del Centro *hub* partecipa alla definizione del PDTA e delle linee guida.

Inoltre, garantisce:

- Presa in carico del paziente nella fase di trattamento medico (chemioterapia, terapie biologiche, terapie di supporto e cure simultanee) in regime ambulatoriale e/o di ricovero, sia ordinario che day hospital, e la programmazione degli accertamenti laboratoristici e strumentali necessari nelle varie fasi della malattia
- Disponibilità di studi clinici sperimentali
- Si fa carico di eventuali emergenze/urgenze legate a complicanze del trattamento o della malattia attraverso percorsi predefiniti e condivisi (PDTA) che consentano un efficace coordinamento con gli altri membri del team multidisciplinare e l'integrazione ottimale del percorso di cura
- Supporto psicologico, cure simultanee, valutazione geriatrica multidimensionale e accesso alle cure palliative, ove necessario

Devono essere individuati oncologi medici dedicati, responsabili della gestione appropriata dei trattamenti medici specifici che abbiano maturato specifica esperienza clinica nel settore.

La terapia antitumorale sistemica, sia essa adiuvante o neoadiuvante, che per lo stadio avanzato della malattia, deve essere prescritta e somministrata da oncologi medici dedicati. Attraverso la ROV, il trattamento chemioterapico può essere somministrato nell'oncologia di riferimento del paziente, in accordo con le linee guida condivise all'interno della ROV. In tal caso sarà richiesto all'oncologia di inviare periodicamente i dati del paziente, e informare tempestivamente il centro in caso di necessità di ulteriore

valutazione clinica/decisionale (progressione, tossicità etc.).

Si ritiene necessario uno stretto collegamento con l'Oncoematologia Pediatrica ai fini di una gestione condivisa dei protocolli terapeutici relativi al trattamento dei giovani adulti con sarcoma delle parti molli.

6. Trattamenti Locoregionali

Per i pazienti con malattia localmente avanzata e/o non candidabili al trattamento chirurgico, il Centro *hub* deve essere in grado di fornire trattamenti ablativi/citoriduttivi di tipo fisico (ad es. radiofrequenze), farmacologico (chemioterapia infusiva intra-arteriosa, perfusiva) o combinato (ad es. elettrochemioterapia).

7. Personale infermieristico - Case manager

Presso il Centro *hub* deve esservi personale infermieristico dedicato e formato (con competenze in counselling, comunicazione, presa in carico del paziente, ricerca) e un Case Manager. Gli infermieri devono avere una formazione specifica rispetto alla patologia, alla diagnosi e cura per garantire l'attività assistenziale e supportare durante tutto il percorso terapeutico, fornire indicazioni pratiche e supporto morale e di carattere informativo ai pazienti che accedono ai servizi di diagnosi e cura.

Il Case Manager deve essere presente quando viene discusso il programma di trattamento e al momento in cui al paziente viene comunicata la diagnosi, al fine di supportare nella fase successiva, facendosi garante della presa in carico del paziente e del rispetto del percorso diagnostico-terapeutico. Supporto analogo deve essere fornito dall'ambulatorio di follow-up sia per la malattia in stadio iniziale sia in stadio avanzato.

8. Attività riabilitativa

Il supporto riabilitativo deve essere disponibile per una valutazione pre-intervento demolitivo e dall'immediato post-operatorio dopo eventuale chirurgia ricostruttiva per assicurare una buona motilità post-intervento. Per i pazienti per i quali è prevista l'amputazione, è necessaria la valutazione pre-operatoria da parte di uno specialista in terapia del dolore ai fini della prevenzione della sindrome dell'arto "fantasma". In seguito deve comunque essere assicurata, se necessario, una adeguata riabilitazione anche ricorrendo all'uso di protesi esterne personalizzate. A questo scopo è necessario un collegamento con un Centro protesico specializzato.

Il programma riabilitativo deve provvedere ad informare e formare i pazienti circa la prevenzione e trattamento delle eventuali sequele anche attraverso opuscoli informativi che forniscano i recapiti delle strutture territoriali a ciò deputate.

Comunque, al di fuori degli aspetti contingenti legati all'intervento chirurgico, la riabilitazione oncologica deve essere "globale", cioè in grado d'intervenire nei momenti cruciali del percorso terapeutico del paziente. Una figura con queste competenze andrebbe pertanto integrata nel team.

9. Supporto psicologico

Per il Centro *hub*, è necessario garantire un'attività di psico-oncologia dedicata al fine di consentire un adeguato supporto psicologico. Lo psico-oncologo deve necessariamente essere integrato nel team.

B) CENTRI SPOKE

I Centri *spoke* sono le strutture che svolgono una funzione di riferimento per le problematiche assistenziali dei pazienti con sarcoma e GIST. La stima della numerosità (tab. 11), la tipologia della casistica e le competenze rilevate nelle Aziende sanitarie del Veneto (tab. 6) giustificano la presenza di alcuni Centri *spoke*: uno per sarcomi degli arti e dei cingoli, uno per sarcomi retroperitoneali, due per sarcomi uterini e altri sarcomi viscerali e due per i GIST. Al Centro *spoke* viene demandata la gestione dei percorsi della rete compatibilmente alle risorse disponibili.

L'attività svolta presso i Centri *spoke* si esplica attraverso gli stessi protocolli e con pari livelli di qualità del Centro *hub* di riferimento e deve essere inserita nel supporto informatico regionale. L'attività chirurgica deve essere svolta in rapporto alla presenza degli specialisti dedicati per patologia.

Ciascun Centro *spoke* è collegato in rete con il Centro *hub*.

Il Responsabile dovrà partecipare alle riunioni multidisciplinari e presentare la propria casistica.

I Centri *spoke* si impegnano a collaborare con il Centro *hub* per il trattamento dei casi complessi, il controllo di qualità dei trattamenti, la raccolta dei dati e dei campioni biologici, l'attività di formazione e ricerca, secondo protocolli condivisi.

Requisiti organizzativi e strutturali

1. Diagnostica per immagini

I Centri *spoke* possono fornire prestazioni diagnostiche caratterizzate da diversi tipi di complessità.

Nei Centri *spoke* vengono espletate, oltre agli esami di Imaging, le procedure diagnostiche percutanee necessarie ad ottenere una diagnosi di natura (procedure diagnostiche interventistiche sotto guida ecografica o stereotassica).

2. Attività chirurgica

Compatibilmente con il livello di complessità della casistica, l'attività svolta presso i Centri *spoke* deve essere condotta nel rispetto dei medesimi PDTA in uso presso il Centro *hub*.

I Centri *spoke* devono disporre di chirurghi con una formazione specifica nel trattamento dei sarcomi o GIST. Il chirurgo referente è responsabile della registrazione dei casi trattati nella piattaforma informatica condivisa e deve partecipare attivamente agli audit per il controllo di qualità.

3. Diagnostica istopatologica e molecolare

Il Centro *spoke* deve disporre di un servizio di Anatomia Patologica o essere collegato con il Servizio di Anatomia Patologica del Centro *hub* di riferimento.

Il servizio di Anatomia Patologica del Centro *spoke* deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico,

in particolare, e deve essere funzionalmente collegata col Centro Hub per la diagnostica molecolare mediante rete informatica e sistema di trasporti efficiente ed affidabile.

Al fine di garantire la sicurezza del paziente per le attività svolte in sistema di rete tra Centro *hub* e Centri *spoke* è necessaria la puntuale applicazione di sistemi informativi di “order entry” e di tracciabilità dei pazienti e dei rispettivi campioni biologici.

4. Terapia medica e trattamenti radioterapici

L'attività deve essere regolamentata a livello centrale dal Coordinamento della rete oncologica. Saranno annualmente rilevati i dati di ciascuna oncologia e radioterapia sul numero di nuovi pazienti affetti da sarcomi presi in carico, e sulle scelte effettuate.

E' compito del Centro *spoke* promuovere la partecipazione a trials clinici proposti dal Centro *hub*.

C) ALTRE STRUTTURE SANITARIE

Le altre Strutture Sanitarie della ROV devono inviare ai Centri *hub* e *spoke* di riferimento i casi sospetti o accertati di sarcoma extra- osseo o GIST, attraverso appositi protocolli funzionali.

TABELLE

Tab. 1 - Ricoveri nel Veneto per sarcomi extra-ossei (2011)

SEDE	RICOVERI CHIRURGICI		RICOVERI MEDICI		TOTALE
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.
Padova (IOV)	104	3.7	96	40.4	222
Padova (AO)	22	8.0	-	-	-
Verona (AO)	44	16.0	46	19.3	90
Treviso (ULSS 9)	19	7.0	12	5.0	31
Venezia (ULSS 12)	13	4.7	17	7.1	30
Este (ULSS 17)	26	9.5	4	1.7	30
Vicenza (ULSS 6)	7	2.5	13	5.5	20
Bassano (ULSS 3)	7	2.5	11	4.6	18
Mirano (ULSS 13)	3	1.0	8	3.4	11
Alta PD (ULSS 15)	3	1.0	8	3.4	11
Legnano (ULSS 21)	7	2.5	4	1.7	11
Pieve di Soligo (ULSS 7)	2	0.7	7	2.9	9
Adria (ULSS 19)	5	1.8	3	1.3	8
Asolo (ULSS 8)	2	0.7	4	1.7	6
Alto Vicentino (ULSS 4)	4	1.5	2	0.8	6
Belluno (ULSS 1)	4	1.5	2	0.8	6
Feltre (ULSS 2)	4	1.5	0	0	4
Ovest Vicentino (ULSS 5)	0	0	1	0.4	1
TOTALE	276	100	238	100	514

Fonte: database Assessorato alla Sanità - Regione Veneto

Tab 2 - Distribuzione dei ricoveri per sarcomi dei residenti nel Veneto (2011)

REGIONE DI DIMISSIONE	2011	
	n.	%
Friuli Venezia Giulia	74	10.8
Emilia Romagna	32	4.6
Lombardia	20	2.9
Altre Nord Italia	7	1.0
Altre Centro Italia	1	0.1
Altre Sud Italia	0	0
Veneto	556	80.6
TOTALE	690	100
<i>Tasso di fuga</i>	134	19.42

Fonte: database Assessorato alla Sanità – Regione Veneto

Tab. 3 - Distribuzione dei ricoveri in Veneto per sarcomi secondo la Regione di residenza

REGIONE DI RESIDENZA	2011	
	n.	%
Lombardia	10	1.5
Emilia Romagna	9	1.3
Friuli Venezia Giulia	3	0.4
Altre Nord Italia	5	0.7
Altre Centro Italia	12	1.7
Altre Sud Italia	19	2.8
Veneto	632	91.6
TOTALE	690	100
Attrazione complessiva	58	8.40

Fonte: database Assessorato alla Sanità - Regione Veneto

Tab. 4 - Casi di sarcoma extra-osseo e GIST trattati nelle Strutture Sanitarie del Veneto (anni 2011-12)

SEDE	ANATOMIA PATOLOGICA	CHIRURGIA GENERALE	ONCOLOGIA MEDICA
Padova (AO, ULSS 16)	-	20 (5)/0/10	-
Padova (IOV)	*162/8/8	^115 (18)/1/10	50 (10)/7/20
Verona (AO)	-	-	10 (5)/1/1
Treviso (ULSS 9)	-	-	61 (20)/16/25
Venezia (ULSS 12)	22/17/10	4 (2)/1/11	4 (1)/1/10
Este (ULSS 17)	52/31/5	16 (5)/1/2	7 (3)/1/3
Vicenza (ULSS 6)	-	-	**27
Bassano (ULSS 3)	12/3/12	3 (1)/0/11	2 (1)/0/12
Mirano (ULSS 13)	24/4/8	2 (2)/2/3	16 (20)/6/1
Alta PD (ULSS 15)	-	-	8 (2)/14/14
Legnano (ULSS 21)	3/9/0	1 (1)/0/3	3 (1)/3/5
Pieve di Soligo (ULSS 7)	-	6 (4)/1/6	4 (4)/6/10
Adria (ULSS 19)	-	1 (1)/0/3	1 (1)/0/2
Asolo ULSS 8)	11/6/6	2 (2)/0/3	10 (7)/5/5
Alto Vicentino (ULSS 4)	5/5/15	-	3 (0)/4/7
Belluno (ULSS 1)	6/3/3	0 (0)/1/1	7 (4)/4
Feltre (ULSS 2)	7/6/6	-	2 (2)/10/0
Ovest Vicentino (ULSS 5)	9/2/4	8 (2)/3/2	11 (4)/5/10

Fonte: Progetto PRIHTA 2012

*SPM/viscerale/GIST

^SPM (retroperitoneo)/viscerale/GIST

**nr. totale di casi

Tab. 5 - Distribuzione dei casi di sarcoma extra-osseo e GIST trattati con chirurgia nelle strutture sanitarie del Veneto

	SPM*		RETROPERITONEO		VISCERALI		GIST	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Padova	115	75	18	47	-	-	10	19
Este	16	10	-	-	-	-	-	-
Venezia	-	-	-	-	-	-	11	20
Bassano	-	-	-	-	-	-	11	20
Altri	27 (1-8)	17	20 (1-5)	53	10 (0-9)	100	23 (1-6)	42
TOTALE	158	100	38	100	10	100	55	100

Fonte: Progetto PRIHTA 2012 *SPM = Sarcomi delle Parti Molli

Tab. 6 - Funzioni di riferimento e competenze dedicate per sarcomi extraossei e GIST nelle strutture sanitarie del Veneto (anno 2013)

	IOV	AO PD	AOUI VR	ULSS 1	ULSS 2	ULSS 3	ULSS 4	ULSS 5	ULSS 6	ULSS 7	ULSS 8	ULSS 9	ULSS 12	ULSS 13	ULSS 15	ULSS 17	ULSS 19	ULSS 21
FUNZIONI DI RIFERIMENTO																		
U. O. DEDICATA	•																	
TRATTAMENTI LOCOREGIONALI	•	•	•								•	•						
GRUPPO MULTIDISCIPLINARE (SPM/GIST)	SPM/GIST										SPM/GIST	GIST						
DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE (SPM/GIST)	•	•	•	SPM		•	SPM	•	GIST		•	•	•	•	•	•	•	•
CONTROLLO DI QUALITA' CHIRURGIA	•																	
REGISTRAZIONE CASI	•																	
RACCOLTA TESSUTI	•	•																
PRESERVAZIONE FERTILITA'	•			•	•	•	•				•	•		•	•	•	•	
SOSTEGNO PSICOLOGICO	•	•	•		•	•			•					•				
RIABILITAZIONE ORTOPEDICA	•	•	•	•			•			•	•					•		
FORMAZIONE	•	•	•															
BIOLOGIA MOLECORA	•	•	•						•			•						
PARTECIPAZIONE A STUDI CLINICI	•	•	•	•						•		•						•
COMPETENZE DEDICATE																		
ORTOPEDIA*		•															•	
CHIRURGIA	•^	•^	•^^											•	•			•
PATOLOGIA	•	•										•	•					
ONCOLOGIA MEDICA	•		•				•	GIST			GIST	•	•	•				
RADIOTERAPIA	•		•										•					
RADIOLOGIA	•	•	•										•					
RADIOLOGIA INTERVENTISTICA	•	•					•				•		•			•		•
GINECOLOGIA §		•	•										•					

* Sarcomi arto e cingoli

^Sarcomi capocollo, arti e retrop

^^ Sarcomi retrop

§ Sarcomi uterini

Tab.7 - Centri di riferimento per Sarcomi delle Parti Molli e uterini da chirurgie generali e ginecologie del Veneto (anno 2013)

IOV-PD	CRO-Aviano	INT-MI	VR*	ESTE^
<ul style="list-style-type: none"> • Belluno • Bassano • Ovest Vicentino • Asolo • Venezia • Mirano • Este 	<ul style="list-style-type: none"> • Belluno 	<ul style="list-style-type: none"> • Asolo 	<ul style="list-style-type: none"> • Ovest Vicentino • Este 	<ul style="list-style-type: none"> • Pieve di Soligo

Fonte: Progetto PRIHTA 2012 * sarcomi uterini ^ sarcomi arti e cingoli

Tab. 8 - Centri di riferimento per i Sarcomi delle Parti Molli da oncologie mediche del Veneto (anno 2013)

IOV-PD	CRO-Aviano	INT-MI	TO	Rizzoli BO
<ul style="list-style-type: none"> • Belluno • Feltre • Bassano • Alto Vicentino • Ovest Vicentino • Asolo • Venezia • Mirano • Adria • Pieve di Soligo • Este • Vicenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassano • Vicenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Treviso • Alta Padovana • Ovest Vicentino • Vicenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Este 	<ul style="list-style-type: none"> • Legnago

Fonte: Progetto PRIHTA 2012

Tab. 9 - Pazienti in età pediatrica curati in Veneto divisi per regione di Residenza

REGIONE DI RESIDENZA	N. PAZIENTI	%
Veneto	90	56
Nord Est (Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia)	19	12
Altre Regioni del Nord	10	6
Centro	9	6
Sud	21	13
Eestero	2	1
Non noto	9	5
TOTALE	160	100

Fonte dati: Registro European pediatric Soft tissue Sarcoma Group (EpSSG)

Tab. 10 - Pazienti in età pediatrica residenti in Veneto: sede di cura

CENTRO DI CURA	N. PAZIENTI	%
Padova	79	80
Verona	11	11
Aviano	5	5
Istituto Tumori Milano	3	3
Bologna Rizzoli	1	1
TOTALE	99	100

Fonte dati: Registro European pediatric Soft tissue Sarcoma Group (EpSSG)

Tab. 11 - Stima del numero di nuovi casi/anno di sarcomi extraossei e GIST nel Veneto in base all'incidenza e alla popolazione residente

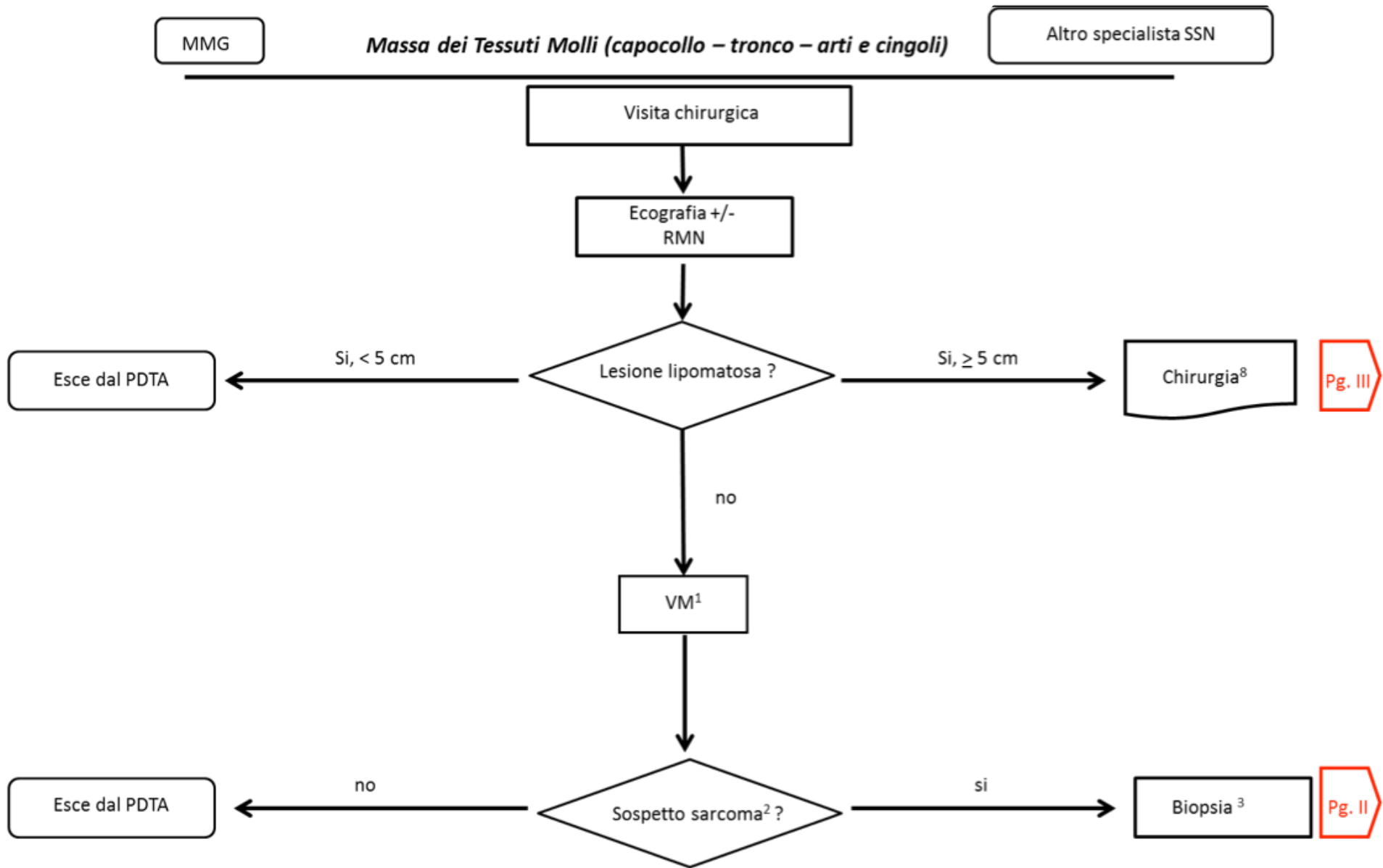
	N.
Sarcomi delle parti molli (Capocollo, tronco superficiale, arti)	150
Sarcomi Retroperitoneali	25
Sarcomi Uterini	25
Altri Sarcomi Viscerali	60
GIST (Gastrointestinal stromal tumor)	55

PDTA PER IL SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI
(capocollo - tronco - arti e cingoli)*

* Si precisa che il presente PDTA va applicato a pazienti adulti (>18 anni).

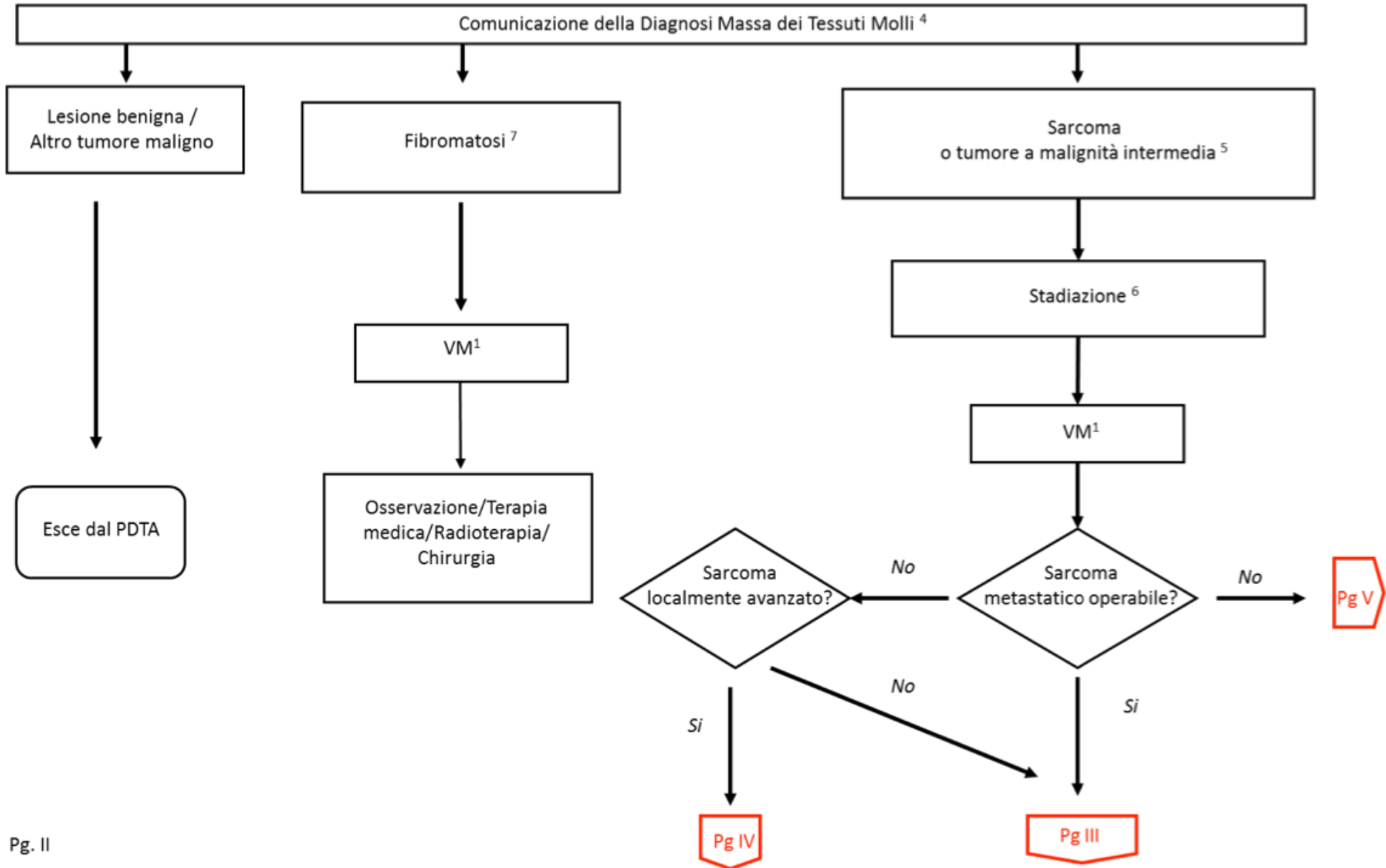
I pazienti in età 0-18 vanno indirizzati alla Rete Oncologica Pediatrica regionale e in particolare si prega di contattare il Centro di Oncologia Pediatrica di Padova, centro di riferimento a livello nazionale per questo tipo di neoplasie.

MAPPE

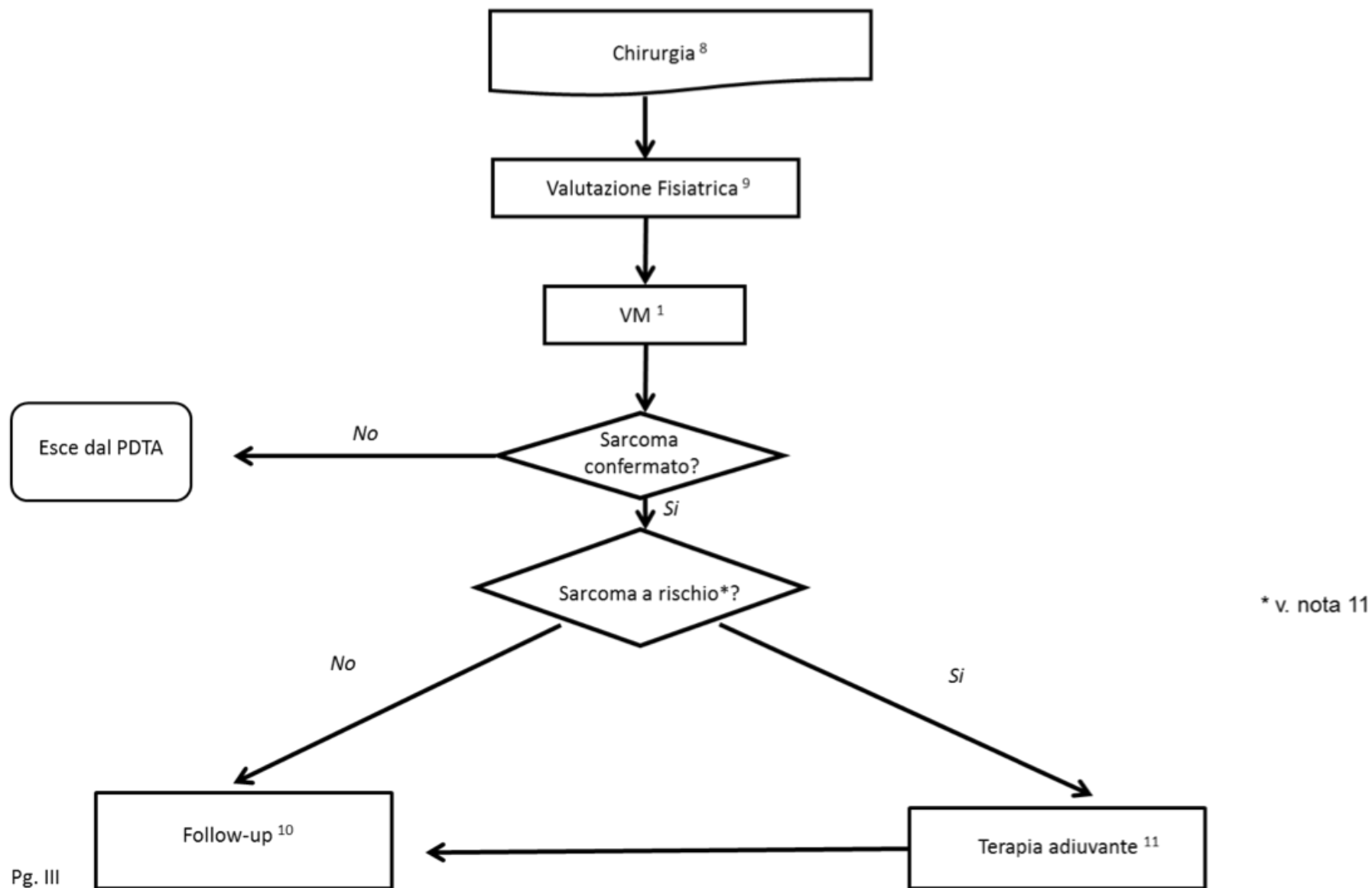


Pg. I

Massa dei Tessuti Molli (capocollo – tronco – arti e cingoli)

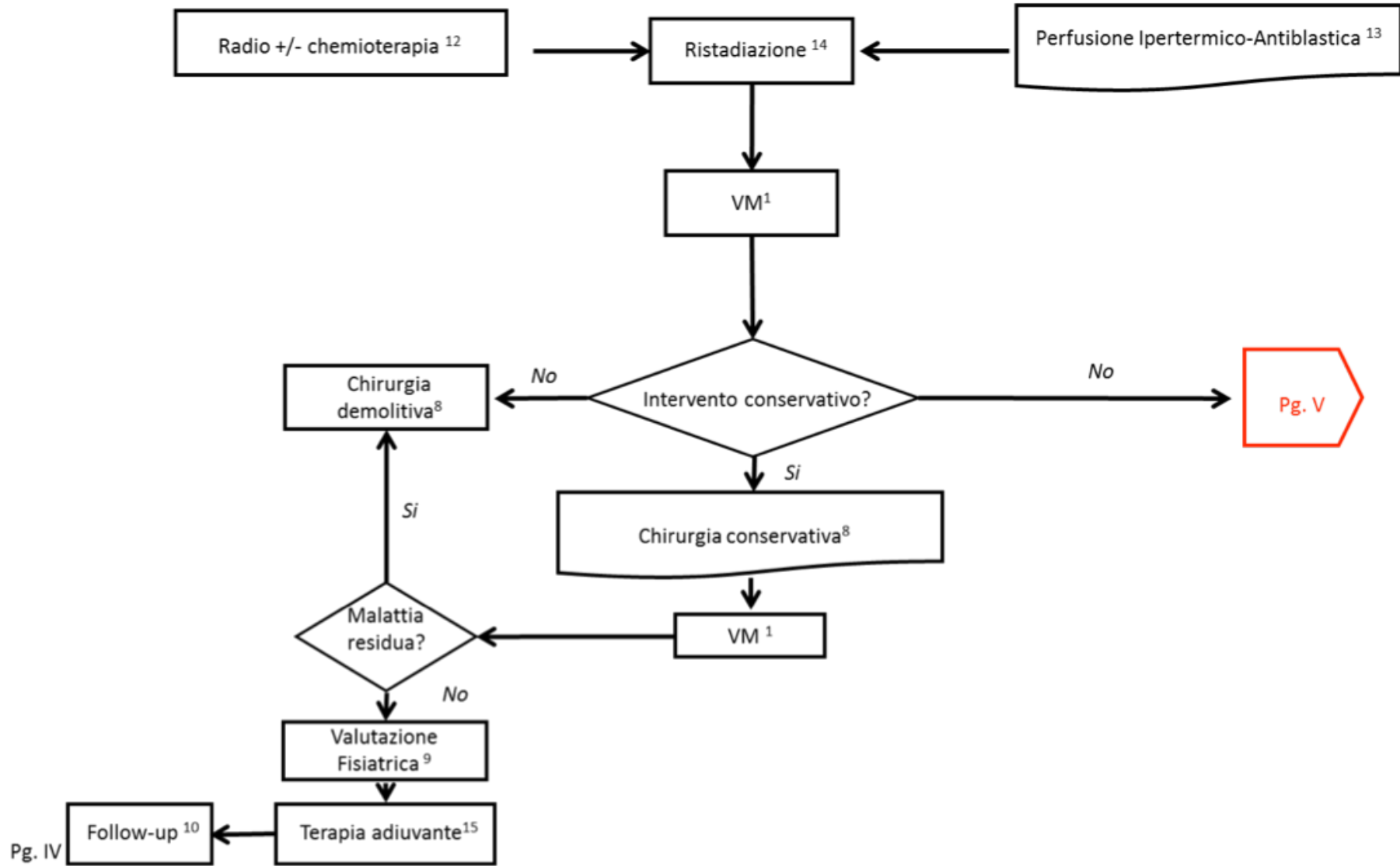


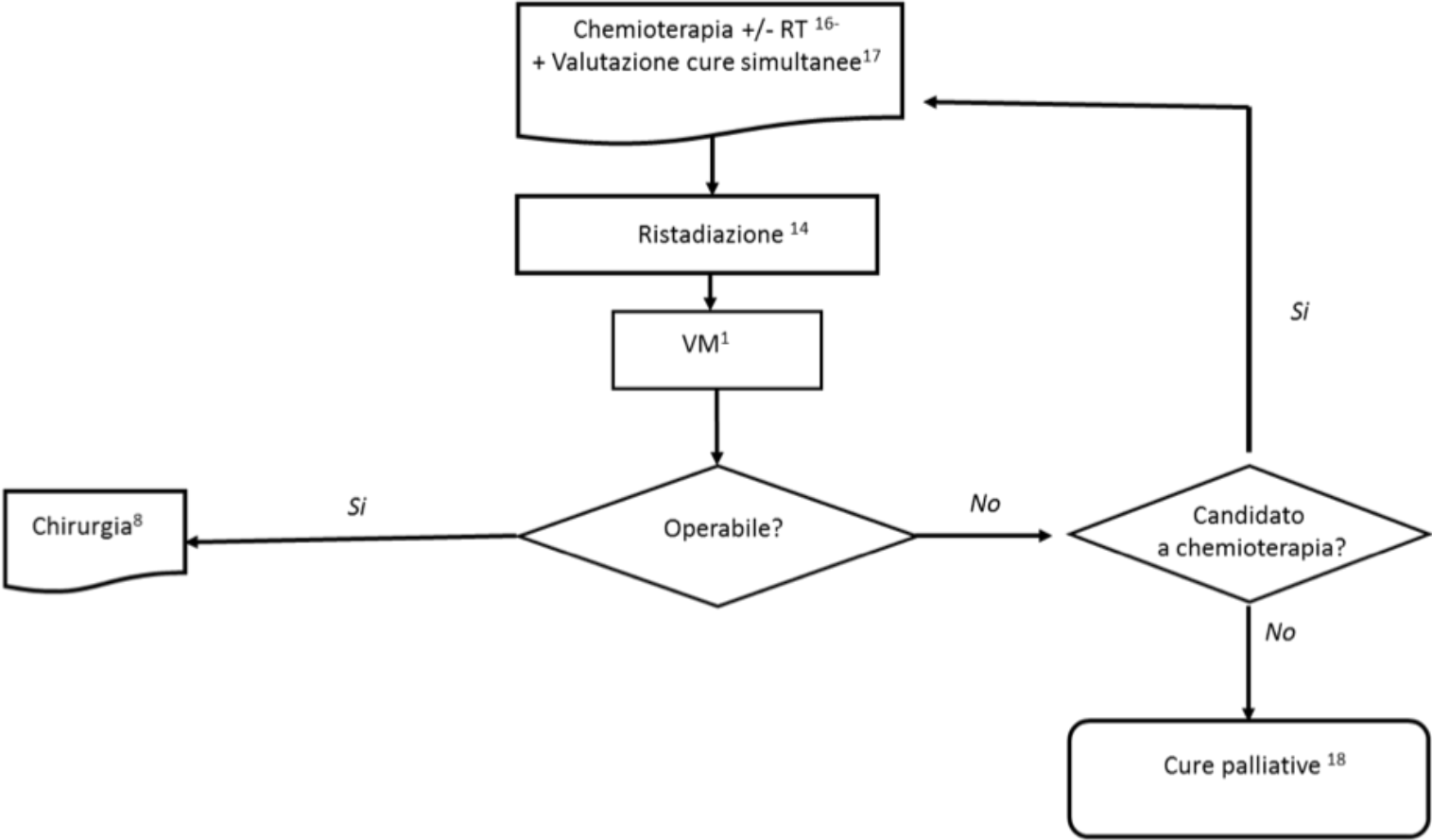
Pg. II



* v. nota 11

Pg. III





NOTE

1. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza per i sarcomi dei tessuti molli), radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, ortopedico, case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROV, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

2. SOSPETTO DI SARCOMA

Ogni massa dei tessuti molli sopra fasciale con caratteristiche ecografiche di sospetto, o > 5 cm, oppure sottofasciale di qualsiasi dimensione.

3. BIOPSIA

Si possono proporre diversi tipi di biopsia:

- 1) La biopsia multipla con ago tranciante (14-16 G) è la metodica di scelta per la diagnosi istologica. Dovrebbero essere eseguite biopsie multiple per ottenere materiale adeguato per l'esame istologico e per eventuali metodiche molecolari.
- 2) La biopsia incisionale è indicata quando la biopsia con ago tranciante, anche se ripetuta, non è stata diagnostica. Tale biopsia deve essere eseguita, dopo discussione multidisciplinare, da un chirurgo del centro di riferimento. L'incisione deve essere eseguita in modo tale che la cicatrice possa essere asportata agevolmente durante il secondo intervento chirurgico.
- 3) Per le masse del capo collo, degli arti e del tronco superficiale, la biopsia incisionale deve essere eseguita preferenzialmente con incisione chirurgica lungo il decorso delle fibre muscolari sottostanti.
- 4) La biopsia escissionale non è raccomandata, tuttavia può essere eseguita per lesioni superficiali ≤ 3 cm.

4. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (chirurgo). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

5. TUMORI A MALIGNITA' INTERMEDIA

Secondo la WHO Soft Tissue and Bone Classification 2013, i tumori dei tessuti molli sono suddivisi in benigni, a malignità intermedia (localmente aggressivi o raramente metastatizzanti) (allegato 1) e maligni.

6. STADIAZIONE

Gli esami di stadiazione comprendono:

- TAC con mezzo di contrasto (mdc) del torace;
- RMN con mdc del tumore primitivo (allegato 2);
- La PET-TAC può essere considerata in fase di stadiazione in particolare in caso di imaging morfologico dubbio o in previsione di una successiva valutazione della risposta terapeutica.

Altri esami possono essere utilizzati su indicazione clinica o per istotipi particolari (ad es. l'ecografia dei linfonodi locoregionali per il sarcoma a cellule chiare, la TAC cerebrale per il sarcoma alveolare o l'angiosarcoma e la TAC addominale per il liposarcoma mixoide).

7. FIBROMATOSI

Allo stato attuale non esistono linee guida di trattamento condivise per questa patologia. Dall'analisi della letteratura possono essere tratte le seguenti indicazioni.

1) Lesioni di tipo resecabile:

- asintomatiche, site in zone anatomiche dove l'eventuale accrescimento non determina limitazioni funzionali, in questo caso si consiglia la strategia del "watch and wait", eseguendo follow-up ogni sei mesi con RMN con mdc per i primi due anni e, in seguito, a seconda della storia clinica
- sintomatiche (dolore e/o limitazione funzionale) possono essere trattate con chirurgia, e/o radioterapia e/o terapia medica (allegato 3).

2) **Lesioni di tipo non resecabile o resecabile con danno funzionale:**

L'osservazione, la radioterapia, la chemioterapia sono le opzioni terapeutiche che possono essere prese in considerazione per questi pazienti. La chirurgia radicale (ad es. amputazione) dovrebbe essere considerata solo in caso di fallimento dei precedenti trattamenti, qualora la patologia sia fortemente sintomatica o determini grosse limitazioni funzionali.

Il follow-up di questi pazienti andrebbe eseguito con RMN con mdc ogni 6 mesi.

8. CHIRURGIA

Lo scopo della chirurgia è quello di asportare il sarcoma con margini di tessuto sano. Gli interventi possibili sono i seguenti:

1) **Resezione marginale**

Exeresi della massa tumorale rasente alla pseudocapsula. Da sola non è considerata un trattamento adeguato (recidive locali nel 90% dei casi), anche se può essere una necessità per la salvaguardia delle strutture anatomiche circostanti.

Può essere considerata sufficiente per il lipoma "atipico".

2) **Ampia escissione locale**

Exeresi del tumore, di una porzione di tessuto muscolare sano contiguo dello spessore di almeno 1-2 cm e di tessuto fasciale o avventiziale macroscopicamente indenne. Deve inoltre comprendere tutte le possibili aree contaminate dai precedenti interventi (cicatrici, tramiti dei drenaggi, ematomi). Tale intervento rappresenta la procedura chirurgica standard.

3) **Resezioni extra-articolari**

Prevedono l'asportazione in blocco di una articolazione mantenendo chiusa la capsula articolare.

Le principali resezioni extra-articolari sono: quella della spalla (sec Tikhoff-Lindberg) che prevede l'asportazione in blocco della scapola, dell'omero prossimale e del terzo laterale della clavicola, e quella del ginocchio che prevede l'asportazione in blocco dell'articolazione del ginocchio con parte della tibia prossimale e del femore distale.

4) **Amputazione**

Le indicazioni all'amputazione sono limitate ai casi con frattura patologica, sarcoma multifocale non trattabile con Perfusionemipertermica Antiblastica (PIA) o trattamento multimodale, recidiva di malattia dopo trattamento multimodale, o ai casi per i quali sia prevista una insufficiente funzione residua dell'arto dopo intervento chirurgico conservativo.

L'amputazione deve essere eseguita prossimalmente all'articolazione sana più vicina al tumore.

5) **Emipelvectomy**

Comporta la resezione completa dell'arto inferiore e della emipelvi con disarticolazione dell'articolazione sacro-iliaca e della sinfisi pubica.

6) **Emipelvectomia allargata**

In caso di sarcomi dell'ala iliaca che non consentano la disarticolazione della stessa dal sacro, la resezione è estesa fino al corpo vertebrale dell'ala del sacro.

7) **Amputazione interscapolo-toracica**

Comporta l'amputazione dell'intero arto superiore con scapola e clavicola.

8) **Scapulectomia**

9) **I re-interventi ai fini della radicalizzazione sono da considerare in caso di:**

a) pregressa chirurgia R1 qualora possano ottenersi margini adeguati

b) pregressa chirurgia R2, dopo eventuale trattamento neoadiuvante, qualora possano ottenersi margini adeguati.

Per le metastasi linfonodali è indicata la linfadenectomia completa del bacino di drenaggio. In caso di malattia metastatica di tipo parenchimale, la chirurgia consiste nella resezione della/e metastasi con margine di parenchima sano circostante apparentemente sano.

Le metastasi polmonari vengono trattate chirurgicamente come prima scelta quando:

- non c'è recidiva locale e con ragionevole intervallo libero da malattia (se metacrone)
- il tumore primitivo è asportabile radicalmente (se sincrone)
- sono in numero limitato
- possono essere asportate radicalmente
- non ci sono localizzazioni extrapolmonari concomitanti
- si giudica adeguata la riserva funzionale residua

Il campione operatorio dovrebbe pervenire al patologo a fresco, nella sua totalità e non sezionato Per la descrizione macroscopica del pezzo operatorio, la sua processazione e completamento, la diagnosi istologica e la stadiazione pTNM (allegato 4).

9. VALUTAZIONE FISIATRICA

Il progetto riabilitativo individualizzato ha la finalità di prevenire la cronicizzazione degli esiti, ottimizzare il recupero funzionale, ridurre i tempi di degenza dei ricoveri e permettere una migliore tollerabilità dei trattamenti da attuare, favorire il ripristino del benessere psicologico ed il reinserimento del malato nel suo contesto socio-familiare. Tutti i pazienti effettueranno una prima visita fisiatrica

entro un mese circa dalla data dell'intervento chirurgico. In questa fase, a seconda delle condizioni cliniche generali, verrà effettuato un ciclo di trattamento (allegato 5). Tutti questi pazienti verranno rivalutati a circa 3 mesi dalla fine del trattamento riabilitativo, per follow-up ed eventuale secondo ciclo di trattamento.

10. FOLLOW-UP

Non vi sono in letteratura dati sufficienti per indicare uno specifico atteggiamento clinico-strumentale per il follow-up. Esiste un ragionevole consenso sullo schema riportato di seguito.

- 1) **Sarcomi a basso grado:**
sono consigliate visite di controllo ogni 4-6 mesi per 5 anni e successivamente ogni 12 mesi fino ai 10 anni.
- 2) **Sarcomi ad alto grado:**
sono consigliate visite di controllo ogni 3 mesi per 2 anni e poi ogni 4-6 mesi fino al 5 anno.
Successivamente la tempistica diventa annuale.

Per il tumore primitivo, la visita, l'ecografia e/o la RMN con mdc sono le metodiche da raccomandare.

Per diagnosticare eventuali metastasi polmonari, le metodiche da raccomandare sono la RX torace e/o TAC con mdc (allegato 6).

11. TERAPIA ADIUVANTE

La terapia adiuvante prevede la radioterapia (RT) ai fini del controllo locale della malattia, associata o meno alla chemioterapia sistemica (CT). La RT è il trattamento di scelta dopo chirurgia ampia o chirurgia marginale non migliorabile nei sarcomi di grado intermedio o elevato, soprattutto se di diametro maggiore di 5 cm o situati in sedi profonde. La RT può trovare spazio anche nei sarcomi a basso grado ma di grosso volume, soprattutto in sedi critiche o profonde o con margini non radicalizzabili.

La RT postoperatoria viene somministrata fino a 45 Gy sul compartimento anatomico di insorgenza, e su un campo limitato al letto tumorale con adeguati margini fino a una dose totale di 63-65 Gy, in casi selezionati può essere indicato in alternativa un trattamento brachiterapico singolo o in associazione con RT esterna (allegato 7).

L'indicazione alla CT adiuvante nei sarcomi dei tessuti molli resta ancora controversa.

La decisione se proporre o meno al paziente una chemioterapia adiuvante (allegato 8) si basa su:

- disponibilità di studio clinico
- chemiosensibilità in base all'istotipo
- rischio di recidiva elevato (alto grado, dimensioni > 5 cm, localizzazione profonda)
- condizioni generali adeguate, assenza di controindicazioni alla chemioterapia (cardiopatologia, insufficienza renale).

12. RADIOTERAPIA +/- CHEMIOTERAPIA

Nei pazienti con tumori localmente avanzati, o nei quali la chirurgia potrebbe esitare in residui micro/macroscopici o comportare importanti sacrifici anatomici, è preferibile, indipendentemente dallo stadio del tumore, un trattamento radiante preoperatorio, associato o meno a CT, che potrà essere completato dopo l'intervento con brachiterapia (allegato 9) o RT con fasci esterni. La dose preoperatoria attualmente considerata ottimale è di 50.4 Gy; il ruolo del boost postoperatorio è stato fortemente ridimensionato e si ritiene necessaria una valutazione specifica per ogni singolo paziente.

La combinazione con la CT trova il suo razionale nell'aumentare le probabilità di consentire un successivo intervento chirurgico conservativo, e di instaurare precocemente un trattamento sistemico volto a limitare la diffusione micro metastatica.

L'associazione di antraciclina ed ifosfamide resta lo schema di riferimento anche per il trattamento neoadiuvante nella maggior parte degli istotipi.

E' essenziale mantenere una adeguata intensità di dose, eventualmente con il supporto di fattori di crescita granulocitari e/o trasfusioni al fine di ottenere la massima risposta dopo almeno 3 cicli di trattamento.

In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante.

In quanto la combinazione è potenzialmente gravata da maggiori rischi di tossicità, andrebbe limitata a pazienti altamente selezionati con lesioni situate lontano dal midollo emopoietico (mielodepressione eccessiva).

13. PERFUSIONE IPERTERMICO ANTIBLASTICA (PIA)

La PIA con TNF α e melphalan può essere indicata in alternativa all'amputazione di arto, ai fini di consentire un intervento conservativo. La PIA deve essere eseguita in un centro specialistico (allegato 10).

14. RISTADIAZIONE

La valutazione della risposta ai trattamenti neoadiuvanti deve essere eseguita con le medesime metodiche utilizzate per la stadiazione ed integrata con la valutazione anatomo-patologica della quantità di tumore residuo.

Quelle più utilizzate sono:

- esame obiettivo ed ecografia (lesioni superficiali)
- TAC con mdc (metodica migliore e più riproducibile)
- RMN con mdc (non nello studio del polmone)
- PET-TAC se eseguita prima della CT

Normalmente la chirurgia viene eseguita dopo il completamento della radioterapia pre-operatoria, e di 2-3 cicli di chemioterapia, qualora questa venga eseguita in concomitanza, oppure entro 6-8 settimane dalla PIA.

15. TERAPIA ADIUVANTE

Dopo chirurgia R0-R1 successiva a trattamento pre-operatorio, si può pianificare la terapia adiuvante. Questa deve tenere in considerazione l'istotipo, il grado di malignità, il tipo di trattamento pre-operatorio, la risposta ottenuta, le tossicità conseguenti al precedente trattamento.

16. CHEMIOTERAPIA+/-RADIOTERAPIA

La I linea prevede utilizzo di antracicline e Ifosfamide (allegato 11).

Nei pazienti non operabili per estensione locale o metastasi va presa in considerazione la possibilità di trattamento radio-chemioterapico e in caso di risposta va rivista l'opzione chirurgica. La valutazione della risposta va eseguita con TAC dopo i primi tre cicli. I trattamenti di seconda o ulteriore linea terapeutica vanno programmati dopo attenta considerazione della storia clinica, condizioni del paziente, tipi di trattamento precedente, risposta ottenuta con gli stessi; questi trattamenti ottengono tassi di risposta generalmente inferiori al 20% ed il loro impatto sulla sopravvivenza rimane indefinito. I farmaci più usati sono dolicene, ifosfamide in infusione continua, gemcitabina con o senza docetaxel, trabectedina, pazopanib, possibilmente con una strategia istotipo-specifica (allegato 12). E' auspicabile l'inserimento di questi pazienti in studi clinici controllati.

17. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

Il programma di cure simultanee risponde ai seguenti criteri (allegato 13):

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Necessità di ricevere cure continuative in presenza di quadri clinici complessi, quali:
 - Dolore
 - Disfagia
 - Fistolizzazione tracheo-esofagea
 - Dispnea
 - "Torace congelato"
 - Occlusione alte vie digerenti e intestinale
 - Trombizzazione grossi vasi, linfoedema con edema e trasudato
 - "Pelvi congelata"
 - Denutrizione
 - Distress psicologico

18. CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, 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 < a 3 mesi

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

ALLEGATI

1. Le neoplasie che rientrano nella categoria dei tumori a malignità intermedia sono:

- Tumori localmente aggressivi

- tumore lipomatoso atipico/liposarcoma ben differenziato
- fibromatosi palmare/plantare
- fibromatosi desmoide
- fibroblastoma a cellule giganti
- lipofibromatosi
- emangioendotelioma kaposiforme
- tumore fibrolipomatoso emosiderotico

- Tumori raramente metastatizzanti

- dermatofibrodarcoma protuberans
- dermatofibrosarcoma protuberans pigmentato
- tumore fibroso solitario
- tumore miofibroblastico infiammatorio
- sarcoma fibroblastico mixoinfiammatorio/tumore fibroblastico infiammatorio atipico
- tumore fibroistiocitario plessiforme
- tumore a cellule giganti dei tessuti molli
- emangioendotelioma retiforme
- angioendotelioma intralinfatico papillare
- emangioendotelioma composito
- emangioendotelioma pseudomiogenico
- sarcoma di Kaposi
- fibroxantoma atipico
- istiocitoma fibroso angiomatico
- fibrosarcoma infantile

2. La TAC con mdc fornisce informazioni riguardo a: forma, dimensioni, estensione, e rapporti con le strutture vascolo-nervose. Tale metodica è inoltre estremamente specifica nella dimostrazione di eventuale assottigliamento ed interessamento della corticale ossea da parte del sarcoma.

La RMN con mdc con la sua multiplanarietà è l'indagine preferita per la diagnosi delle masse dei tessuti molli; la RMN infatti mostra una risoluzione di contrasto superiore rispetto alla TAC perciò fornisce una migliore definizione della sede, della morfologia, dell'estensione, dei contorni e della vascolarizzazione della massa. La RMN può differenziare una lesione benigna da una maligna in più del 90% dei casi in base alla morfologia della lesione. I criteri usati per definire una lesione benigna includono: margini lisci e ben definiti, ed omogeneità del segnale specialmente nelle sequenze T2-pesate. Le masse maligne hanno margini irregolari con disomogenea intensità del segnale nelle immagini T2-pesate. Tuttavia le lesioni maligne, nelle prime fasi di crescita, possono comparire come masse omogenee a margini ben definiti, poiché rispettano l'integrità delle fasce e rimangono all'interno dei compartimenti anatomici. L'iperintensità del segnale nel muscolo che circonda la massa nelle immagini T2-pesate o in altre sequenze liquido-sensibili come la STIR, è stata suggerita come indicatore valido di malignità, ma in realtà anche questo aspetto non è specifico, perché presente anche nei processi infiammatori.

3. Regimi per il trattamento della fibromatosi aggressiva:

*** Opzioni di terapia endocrina: Tamoxifene 20-40 mg/die**

per os, continuativo sino a massima risposta o tossicità

*** Opzioni di chemioterapia: Vinorelbina 20 mg/m² giorno 1**

Methotrexate 30 mg/m² giorno 1

Ogni 14 giorni, per almeno 6 mesi

* La scelta avviene caso per caso secondo la presentazione clinica e la localizzazione

4. Descrizione macroscopica e campionamento del pezzo operatorio:

Nel referto macroscopico deve essere riportato:

- come è pervenuto il materiale (fissato o a fresco)
- se il campione operatorio è orientato o meno
- le dimensioni del campione operatorio e della neoplasia (preferibilmente nelle tre dimensioni)
- la topografia della lesione: superficiale (dermica sottocutanea/soprafasciale)
o profonda (fasciale, sottofasciale, intramuscolare mediastinica, intra-addominale, retroperitoneale ecc)
- la distanza della neoplasia dai margini, specificando la presenza di barriere anatomiche (fascia, periostio, ecc.)
- la presenza o meno di necrosi ed in caso positivo riportarne approssimativamente l'estensione rispetto alla massa tumorale
- la presenza di noduli satelliti e la loro distanza dalla massa principale
- la presenza di linfonodi

E' opportuno eseguire un numero elevato di prelievi, indicativamente uno per ogni cm del diametro maggiore della neoplasia, campionando tutte le aree che presentino aspetto macroscopico diverso.

E' indispensabile inoltre eseguire il prelievo di tutti i margini di resezione correttamente orientati e marcati con china.

Qualora sia possibile, si raccomanda di congelare a - 80°C una piccola porzione della neoplasia che potrà essere utilizzato per analisi molecolari.

Diagnosi istopatologica

Nel referto istopatologico devono essere riportati i seguenti parametri:

a) **Diagnosi istologica** in accordo con la classificazione WHO, 2013.

b) **Grado istologico**. Per i tumori delle parti molli non esiste un sistema di grading universalmente accettato. I più noti sono quelli proposti dalla FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) e dall'NCI (National Cancer Institute).

Il sistema di gradazione francese è quello maggiormente utilizzato e sembra essere il più riproducibile oltre che correlare meglio con la prognosi.

Esso si basa su tre parametri:

differenziazione tumorale, indice mitotico e necrosi, a ciascuno dei quali viene attribuito uno score.

La differenziazione tumorale è valutata come segue:

Score 1: sarcoma simile al corrispondente tessuto mesenchimale adulto normale (ad es. leiomioma a basso grado)

Score 2: sarcoma per il quale il tipo istologico è certo (ad es. liposarcoma mixoide)

Score 3: sarcomi embrionali e indifferenziati, sarcoma sinoviale e sarcomi di incerto istotipo

L'indice mitotico deve essere valutato nelle aree mitoticamente più attive in 10 campi ad alto ingrandimento (X40) secondo il seguente score:

Score 1: 0-9 mitosi/10HPF

Score 2: 10-19 mitosi/10HPF

Score 3: >19/10HPF

La necrosi viene valutata come segue:

Score 0: assenza di necrosi

Score 1: < 50%

Score 2: > 50%

Il grado deriva dalla somma degli scores ottenuti:

Grado 1: score 2-3

Grado 2: score 4-5

Grado 3: score 6-7-8

Il grado istologico non è sostitutivo della diagnosi e deve essere valutato solo su materiale rappresentativo. Non devono essere gradati i sarcomi chemio o radiotrattati. Infine il grado istologico non è applicabile a tutti i tipi di sarcoma.

c) Indice mitotico

E opportuno riportare l'indice mitotico nel referto isto-patologico.

d) Stato dei margini

Deve essere riportato lo stato dei margini e la distanza in mm per ogni margine inferiore ai 2cm.

e) Necrosi

Anche la presenza o meno di necrosi deve essere riportata nel referto ed è consigliabile esprimerne la percentuale in relazione alla massa tumorale.

f) Invasione angiolinfatica

Dovrebbe essere riportata la presenza o meno di invasione angiolinfatica

g) Risposta al trattamento neoadiuvante

Benchè non vi sia un sistema standardizzato e validato per la valutazione istologica e la quantificazione degli effetti del trattamento preoperatorio, il referto istopatologico dovrebbe riportare una stima della risposta alla terapia, espressa come percentuale di tumore vitale residuo.

h) Risultato delle metodiche ancillari

Vanno riportati i risultati delle colorazioni immunoistochimiche, e di ogni metodica molecolare applicata. Le indagini molecolari dovrebbero essere eseguite nei casi in cui la diagnosi è dubbia, nei casi con presentazione inusuale e quando le analisi molecolari possono avere rilevanza ai fini prognostico predittivi.

Stadiazione pTNM

Per la stadiazione viene impiegato il sistema sviluppato dall'AJCC (7th edition, 2010) in cui ogni stadio risulta dalla valutazione dei seguenti fattori.

T: è il risultato della combinazione tra le dimensioni del tumore (>/< 5 cm) e la profondità di localizzazione dello stesso. Vengono definite "superficiali" le lesioni che non interessano nella loro crescita la fascia muscolare superficiale, mentre sono "profonde" le lesioni che la invadono o quelle sottostanti.

N: l'interessamento dei linfonodi regionali è un evento raro, ma con prognosi infausta. La prognosi dei pazienti con malattia N1 è infatti sovrapponibile a quella dei pazienti con malattia metastatica a distanza.

G: esprime il grado di differenziazione istologica della neoplasia, a cui viene dato un punteggio crescente da 1 a 3 o 4 a seconda del sistema di classificazione utilizzato.

Tumore primitivo (T)

Tx	tumore primitivo non valutabile
T0	nessuna evidenza di tumore primitivo
T1 a b	tumore primitivo < 5 cm: superficiale profondo
T2 a b	tumore primitivo > 5 cm superficiale profondo

Linfonodi regionali (N)

Nx	linfonodi regionali non valutabili
N0	assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	metastasi nei linfonodi regionali

Metastasi a distanza (M)	Mx	metastasi non valutabili
	M0	non evidenza di metastasi a distanza
	M1	presenza di metastasi a distanza

Grado istopatologico (G)	Gx	non valutabile
	G1	moderatamente differenziato
	G2	scarsamente differenziato
	G3	indifferenziato

La classificazione per stadi è quindi la seguente

Stadio	T	N	M	Grado Istologico
Stadio IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stadio IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0		G1, GX
Stadio IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1B	N0	M0	G2, G3
Stadio IIB	T2a	N0	M0	G2
		N0	M0	G2
Stadio III	T2a	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Qualsiasi G
Stadio IV	Any T	Any N	M1	Qualsiasi G

5. Per i pazienti con coinvolgimento degli arti inferiori (non amputati), in ogni seduta verrà effettuato un trattamento personalizzato finalizzato all'apprendimento di norme igienico posturali specifiche, esercizi di recupero del "range of movement", di potenziamento muscolare, di rieducazione ai passaggi posturali e ai trasferimenti, di training propriocettivo e dell'equilibrio volto al recupero della deambulazione con ausili. Per i pazienti amputati verranno valutate le condizioni del moncone per poter iniziare un percorso riabilitativo

in due fasi: una prima fase volta al recupero delle autonomie residue e alla preparazione del moncone alla protesizzazione, e una seconda fase (a circa 3 mesi di distanza) volto alla rieducazione alla deambulazione con protesi definitiva. Per i pazienti con coinvolgimento degli arti superiori verrà individualizzato il trattamento con l'obiettivo di recuperare, tramite terapia occupazionale, la maggior performance possibile. Se dovesse essere rilevata la presenza di edema linfovenoso, i pazienti verranno istruiti circa le norme igienico comportamentali e posturali da osservare, e posti in trattamento. Il trattamento consiste di 10 sedute a cadenza bisettimanale che possono essere composte da linfodrenaggio manuale abbinato o meno a bendaggio. Sarà eventualmente associata, solo nei casi necessari, la prescrizione di manicotto elastocompressivo/bracciale e cicli di terapia a cicli nei periodi di maggior sovraccarico.

6. Per alcuni istotipi può essere utile anche associare altri esami; l'ecografia dei linfonodi del bacino di drenaggio per il sarcoma epitelioide ed il sarcoma a cellule chiare, la TAC cerebrale per l'angiosarcoma, il sarcoma a cellule chiare e il sarcoma alveolare.

7. Il razionale d'uso della RT si basa su due principi, supportati da trials clinici: localizzazioni tumorali microscopiche possono essere sterilizzate da adeguate dosi di RT e quindi interventi chirurgici più limitati possono essere programmati in caso di terapia combinata. I principi generali della RT possono essere organizzati, per chiarezza, differenziandosi in base alla sede di insorgenza:

Estremità

Il volume bersaglio viene determinato dopo una precisa definizione radiologica del tumore, del compartimento muscolare di insorgenza e dei suoi limiti anatomici; si utilizzano anche la descrizione dell'intervento e le clips lasciate in sede dal chirurgo. Si ritiene adeguato un margine minimo di 5 cm attorno al letto tumorale, in quanto margini superiori non hanno dimostrato di migliorare il controllo locale, mentre margini inferiori hanno significativamente aumentato il numero delle recidive (6.8% vs. 59.6%). I limiti del campo non dovranno comunque superare le barriere naturali alla diffusione, come i piani ossei o fasciali. La cicatrice chirurgica dovrà essere compresa nel campo e ricevere l'intera dose, assieme ai siti di drenaggio. Allo scopo di prevenire pesanti effetti collaterali a lungo termine, è richiesta particolare attenzione ad evitare l'irradiazione della completa circonferenza dell'arto o dell'articolazione, pur mantenendo un sufficiente margine di sicurezza in tessuto sano. Per questi motivi è di fondamentale importanza la scelta di un opportuno posizionamento dell'arto e la sua immobilizzazione per mezzo di appositi mezzi di contenzione. Queste neoplasie richiedono alte dosi erogate con fotoni ad alta energia, preferibilmente da acceleratori lineari di 4-6 MV. Acceleratori lineari ad energia superiore potrebbero comportare un sottodosaggio dei tessuti superficiali. In caso di tumori superficiali, moderatamente infiltranti, è permesso l'impiego di elettroni di energia tale da comprendere il volume bersaglio entro l'isodose dell'80%; in questo caso può essere necessario l'impiego di "bolus". Sono previsti per tutti i pazienti lo studio dosimetrico su planimetria TAC e la successiva simulazione di terapia; i punti di riferimento della dose saranno calcolati secondo le norme standard ICRU.

Tronco e capo-collo

In queste sedi, vista la possibilità di ricostruzione chirurgica con lembi, è fondamentale il posizionamento di clips durante l'intervento per demarcare i limiti del letto tumorale. Poiché nel tronco i volumi bersaglio sono comunemente superficiali, spesso è consigliabile

un trattamento radiante su ampi volumi con campi tangenziali fino ai classici 45 Gy, seguito dal “boost” con un campo diretto di elettroni, fino alla dose totale di 63-65 Gy. Questa tecnica può permettere un notevole risparmio di dose alle strutture profonde. Dovranno essere comprese nel campo di irradiazione iniziale le stazioni linfonodali regionali, anche se negative alla stadiazione. La RT sui linfonodi sarà omessa in caso di svuotamento latero-cervicale con istologia negativa. Nei tumori parameningei senza segni di erosione della base cranica o di interessamento dei nervi cranici, il limite superiore del campo comprenderà completamente la base cranica; in quelli con segni di erosione della base cranica o di interessamento dei nervi cranici, il limite superiore del campo comprenderà la base cranica con un margine di 2 cm; non è richiesta l’irradiazione profilattica dell’intero encefalo. Nei pazienti con tumore parameningeo e liquor positivo o diffusione meningeo, viene presa in considerazione la possibilità di irradiazione cranio-spinale. La dose suggerita è di 35 Gy, con frazioni di 160 cGy, seguita da boost di 10-15 Gy sui residui. Il controllo locale della malattia dopo chirurgia e RT adiuvante è pari al 47%, nel caso del capo collo, mentre nel caso del tronco è superiore all’80% .

La massima cura deve essere posta per evitare interruzioni non indispensabili. A tale scopo saranno predisposte per tempo le terapie di supporto, che si prevede possano divenire necessarie (es. antiemetici, antiedemigeni, nutrizione parenterale, fattori di crescita ecc.). Normalmente la quantità di midollo osseo emopoietico compresa nel campo di irradiazione è ridotta. Per questo motivo non dovrebbe essere necessario sospendere la RT per tossicità emopoietica, correlata all’eventuale chemioterapia precedente o concomitante e non al trattamento in atto. Un’interruzione può rendersi necessaria in caso di febbre non controllata con conta granulocitaria inferiore a 750/mm³. Fino ad 1 settimana l’interruzione non comporta modifiche del programma terapeutico; se compresa fra 1 e 2 settimane determinerà l’aggiunta di 1 seduta al piano iniziale, se fra 2 e 3 settimane di 2 sedute, intervalli superiori alle 3 settimane comporteranno l’aggiunta di 4 sedute.

DOSE DI TOLLERANZA DEGLI ORGANI CRITICI

Reni 15-18 Gy
 Fegato (intero volume) 30 Gy
 Polmoni (bilateralmente) 12,6 Gy
 Midollo spinale 40-44 Gy

8. Chemioterapia adiuvante

FARMACI	DURATA
Epirubicina 60 mg/m² giorni 1,2 Ifosfamide 3 gr/m² gg 1,2,3 Mesna 3 gr/m² gg 1,2,3 Con profilassi con G-CSF	q21 per 3 cicli

9. Si utilizza generalmente la tecnica dei tubi plastici su un piano singolo, posizionati sul letto operatorio limitato da clips radioopache, immediatamente dopo la rimozione della neoplasia. Il caricamento delle sorgenti radioattive avviene fra la 5° e la 10° giornata. La dose erogata ai punti di riferimento, con le tecniche a basso rateo di dose è solitamente di 15-20 Gy in caso di margini di exeresi negativi e di 25 Gy con margini positivi. La brachiterapia ad alto rateo di dose permette di erogare dosi superiori grazie al vantaggio radiobiologico del frazionamento; inoltre, non richiedendo ricovero in ambiente protetto, può essere eseguita ambulatorialmente o in regime di Day-hospital. L'eventuale RT convenzionale dovrà iniziare entro 2 settimane dalla rimozione dei vettori.

10. La PIA consiste nel mettere l'arto chirurgicamente in circolazione extra-corporea, somministrando farmaci antiblastici per 60 minuti a 40.5 °C. I farmaci utilizzati sono 1 mg di TNF α e melphalan 10/13 mg per litro di volume dell'arto. Dopo 6-8 settimane si procede ad exeresi della massa neoplastica previa rivalutazione diagnostica locale (RMN). La PIA permette di eseguire una chirurgia conservativa nell'85% dei pazienti altrimenti da amputare; a livello anatomopatologico si riscontra una necrosi tumorale completa nel 30% dei casi. Considerando anche le amputazioni eseguite per complicanze locoregionali a lungo termine o per recidiva, è stato dimostrato che complessivamente circa il 70% dei pazienti sottoposti a PIA conserva l'arto.

11. Chemioterapia di I° linea

	FARMACI	DURATA
Opzioni I° linea	Doxorubicina 75 mg/m² giorno 1	Fino a 6 cicli (schedula q21)
	Epirubicina 60 mg/m² giorni 1,2 Ifosfamide 3 gr/m² gg 1,2,3 Mesna 3 gr/m² gg 1,2,3 Con profilassi con G-CSF	
	Doxorubicina pegilata liposomiale 50 mg/m² giorno 1 NB: in pazienti anziani o per controindicazione all'utilizzo di antraciclina convenzionale	Fino a 6 cicli (schedula q28)
Opzioni I° linea per pazienti trattati in adiuvante	ved. Opzioni II° linea	

12. Chemioterapia di II° linea o linee successive

	FARMACI	DURATA
Opzioni di II° linea o linee successive	Dacarbazina 400 mg/m² g 1,2	Fino a 6 cicli (schedula q21)
	Dacarbazina 500 mg/m² e Gemcitabina 1800 mg/m² Con profilassi con G-CSF	Fino a 6 cicli (schedula q14)
	Gemcitabina 900 mg/m² g 1,8 Docetaxel 100 mg/m² g 8 Con profilassi con G-CSF	Fino a 6 cicli (schedula q21)
	Gemcitabina 1000 mg/m² g 1,8	Generalmente 6 cicli (schedula q21)
	Ifosfamide in infusione continua 14 g/m ² <i>Nb</i> infusione in 14 giorni tramite pompa elastomerica e catetere venoso centrale	Generalmente 6 cicli (schedula q28)
	Paclitaxel 80 mg/m² g 1,8, 15	Generalmente 6 cicli (schedula q28)
	Trabectedina 1,5 mg/m² g1 <i>Nb</i> infusione continua 24h in catetere venoso centrale	Sino a progressione o tossicità (schedula q21)
	Pazopanib 800 mg/die	Sino a progressione o tossicità per os, continuativo
	Carboplatino AUC 4 Etoposide 100 mg/m² giorni 1, 2, 3	Fino a 6 cicli (schedula q21)

13. Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente, con l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il team di cure simultanee è costituito da medico palliativista, oncologo medico, medico nutrizionista, psicologo, infermiere (che funge da case manager).

Il database dell'attività svolta potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

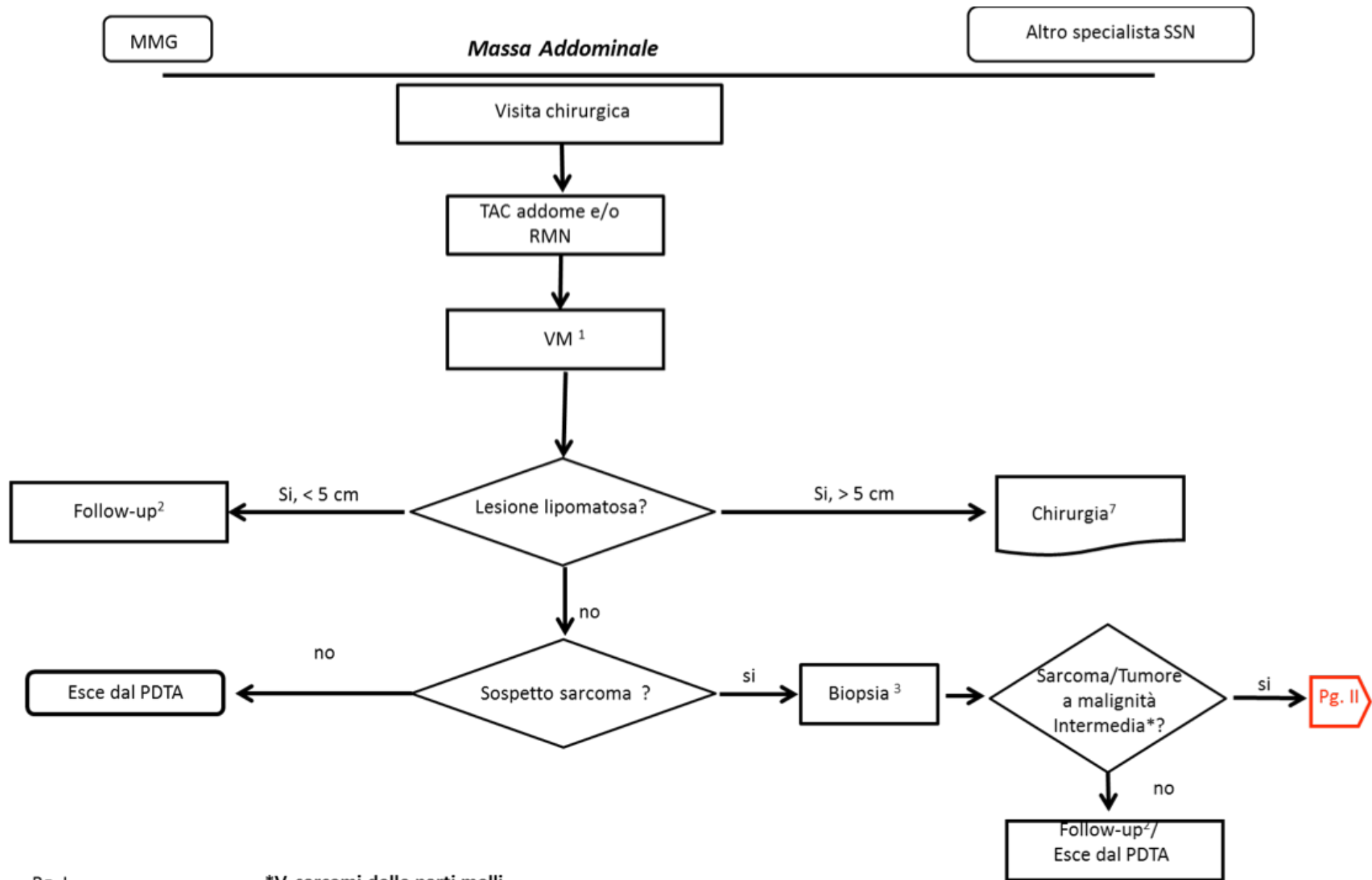
Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative, mentre la decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

PDTA PER IL SARCOMA RETROPERITONEALE*

* Si precisa che il presente PDTA va applicato a pazienti adulti (>18 anni).

I pazienti in età 0-18 vanno indirizzati alla Rete Oncologica Pediatrica regionale e in particolare si prega di contattare il Centro di Oncologia Pediatrica di Padova, centro di riferimento a livello nazionale per questo tipo di neoplasie.

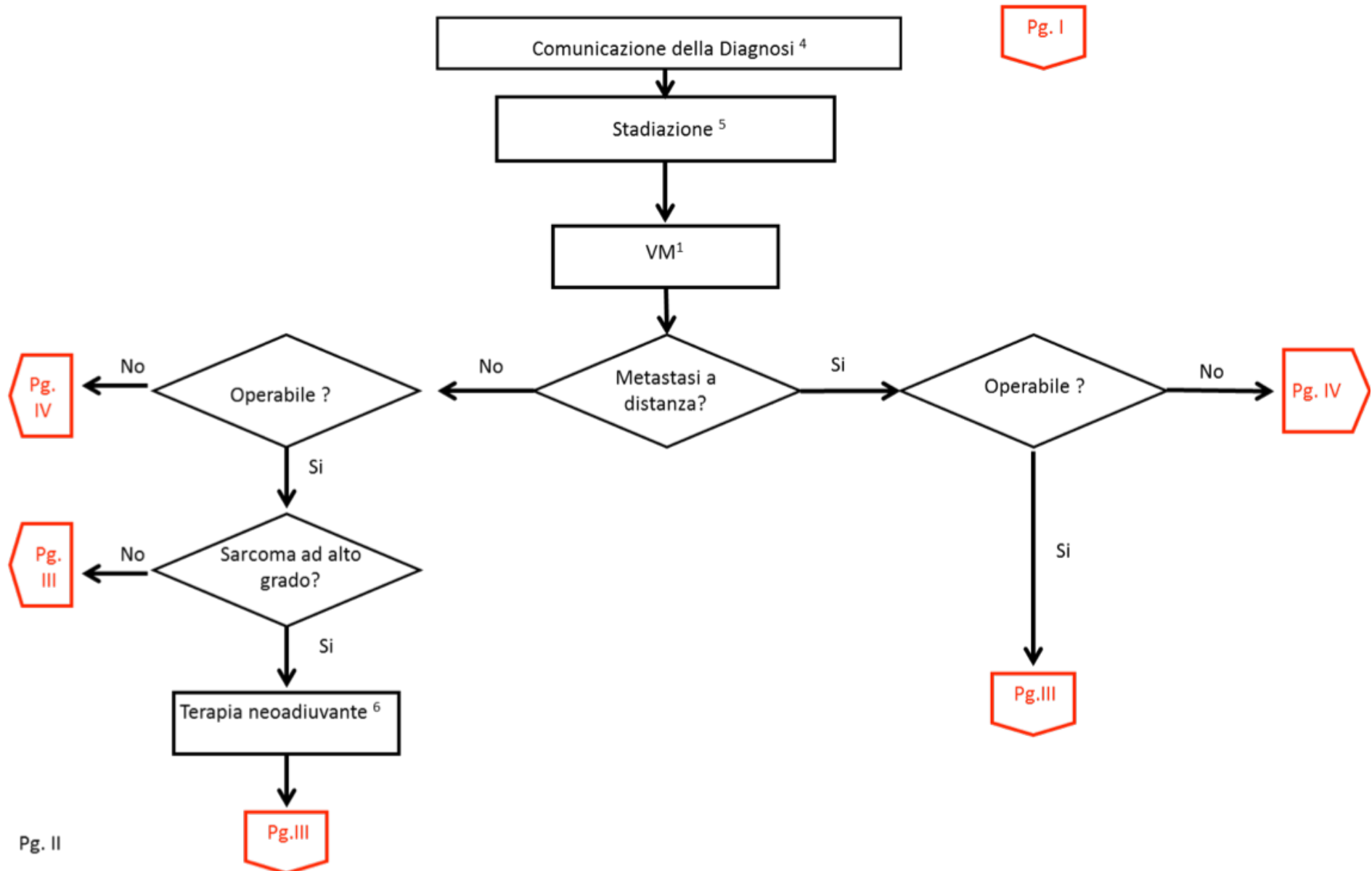
MAPPE



Pg. I

*V. sarcomi delle parti molli

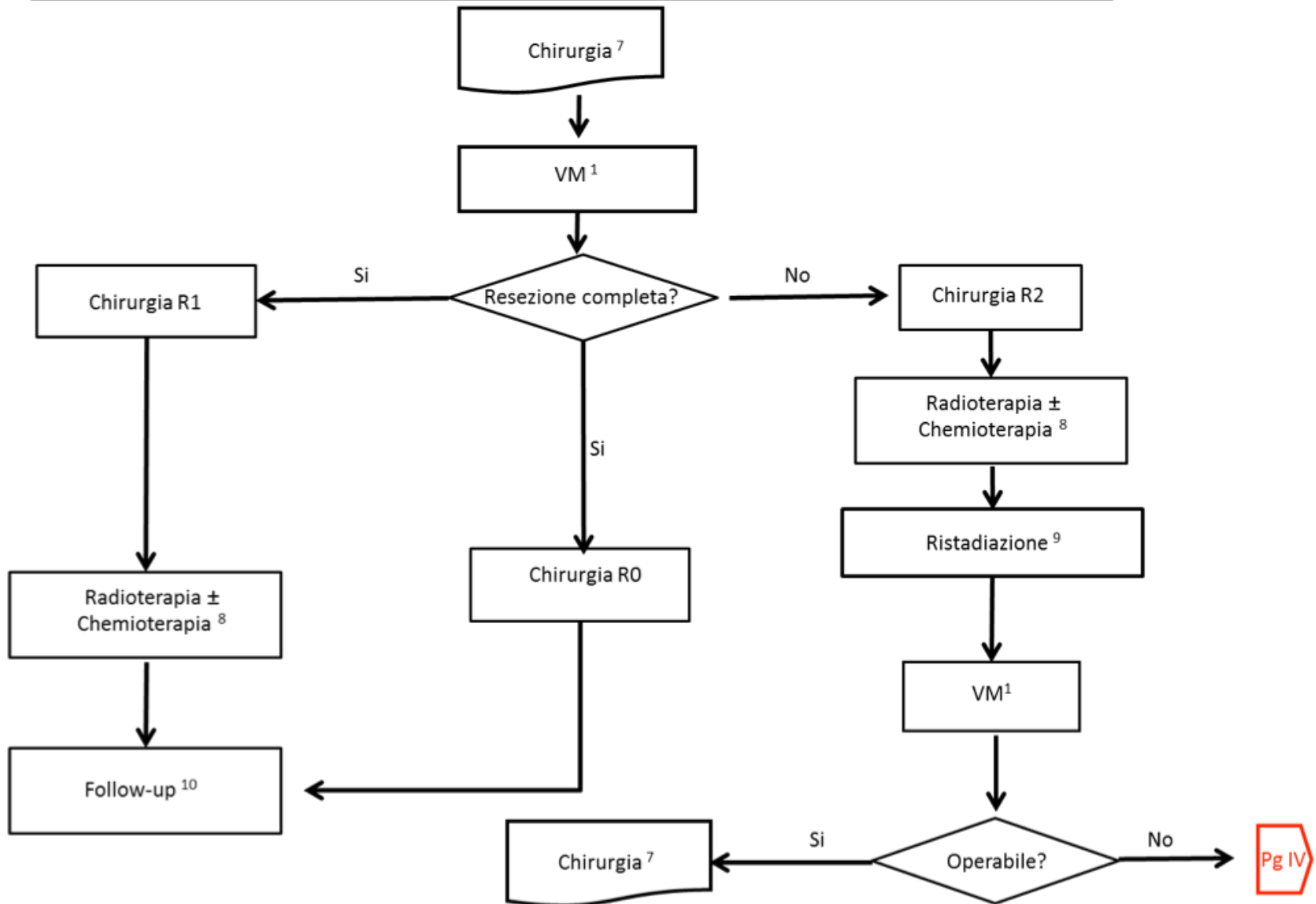
**Sarcoma retroperitoneale
(o tumore a malignità intermedia)**



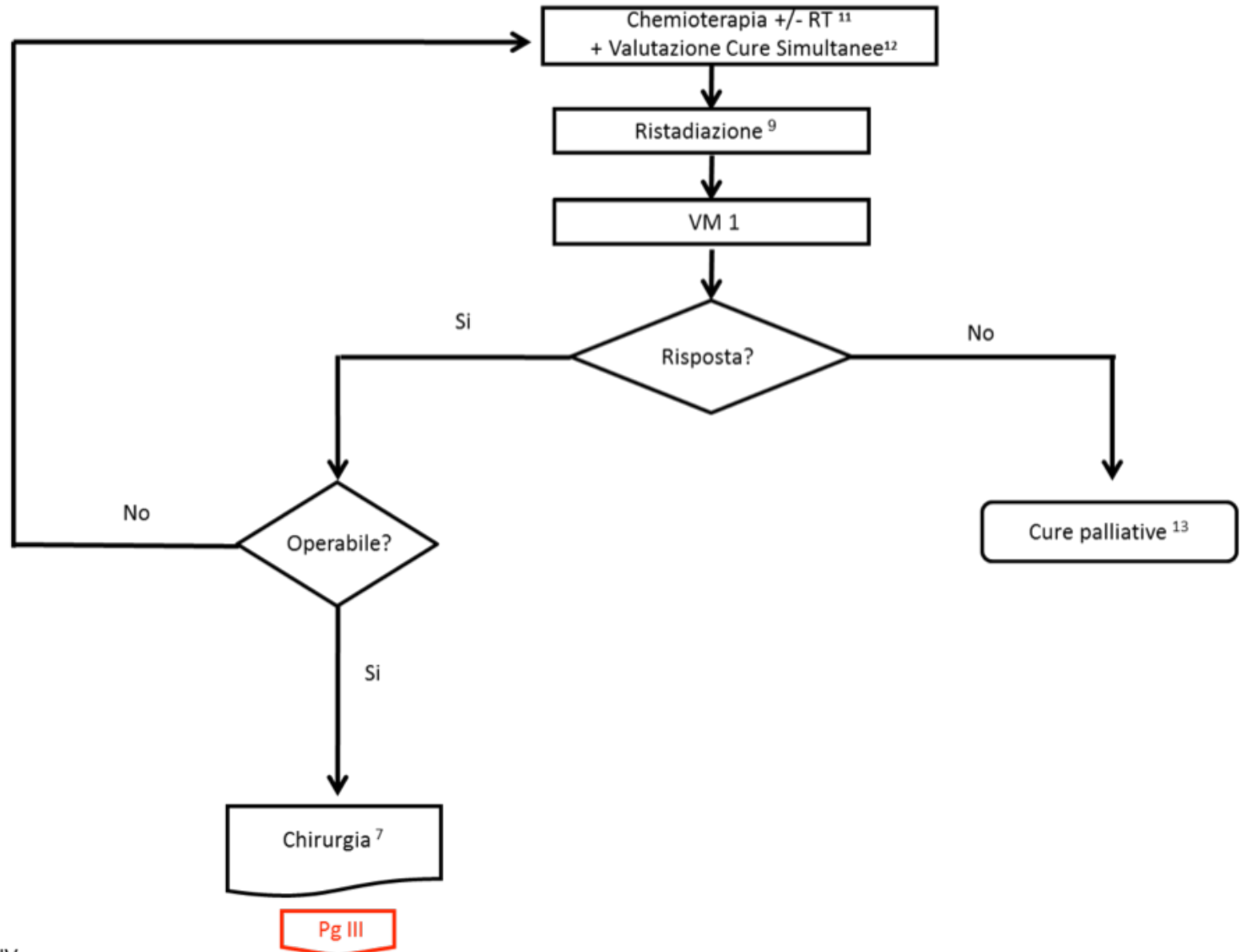
Pg. II

Sarcoma retroperitoneale operabile

Pg. II



Pg. III



NOTE

1. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo con esperienza per i sarcomi retroperitoneali, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, case manager.

Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROV, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise.

Il team fornisce inoltre secondo parere su richiesta di medici, o di pazienti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare.

Lo stesso data base potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente.

Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

2. FOLLOW-UP

Nel caso di lesioni retroperitoneali con caratteristiche di benignità diagnosticate radiologicamente (lipoma < 5 cm) e con eventuale biopsia (linfangioma), l'indicazione è quella di eseguire un follow-up a sei mesi con RMN con mezzo di contrasto (mdc) dell'addome per la prima volta e allungare i tempi dei controlli successivi in caso di stabilità. Se il lipoma è > 5cm è indicata l'exeresi.

3. BIOPSIA

La biopsia transcutanea con ago tranciante (14-16 G) sotto guida ecografica o TAC è la metodica di scelta.

Dovrebbero essere eseguite biopsie multiple per ottenere materiale adeguato per l'esame istologico e per eventuali metodiche molecolari.

La biopsia chirurgica (open o laparoscopica) va evitata.

4. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (chirurgo).

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

5. STADIAZIONE

La stadiazione deve essere eseguita con TAC torace+addome con mdc, che consente la contestuale valutazione della funzionalità renale. La RMN con mdc è una opzione alternativa, in particolare per i sarcomi a sede pelvica. In caso di sospetta infiltrazione di visceri cavi, può essere utile eseguire anche esami endoscopici. Altri esami andranno eseguiti sulla base della sintomatologia clinica e/o della valutazione radiologica.

6. TERAPIA NEO-ADIUVANTE

Per i sarcomi ad alto grado di malignità del retroperitoneo è normalmente preferito il trattamento radiante preoperatorio per tre motivi fondamentali.

In primo luogo la localizzazione retroperitoneale permette una precisa definizione radiologica del volume tumorale, facilitando la scelta del target e l'elaborazione del piano di cura. In secondo luogo, la morbidità della RT preoperatoria è inferiore perché l'importante massa del tumore primitivo spinge in periferia i tessuti sani, che possono essere quindi in gran parte esclusi dal campo radiante. Infine, una risposta del tumore alla RT può semplificare le procedure chirurgiche, permettendo asportazioni radicali non effettuabili alla diagnosi.

La dose preoperatoria attualmente considerata ottimale è di 50.40 Gy; il ruolo del boost postoperatorio è stato fortemente ridimensionato e si ritiene necessaria una valutazione specifica per ogni singolo paziente

La chirurgia è programmata entro le quattro settimane dalla fine del trattamento; al momento dell'intervento sarà presente il radioterapista, per definire assieme al chirurgo il volume dell'eventuale "boost".

L'indicazione ad una eventuale associazione di chemioterapia deve essere individualizzata usando criteri di analogia con le forme simili delle altre sedi anatomiche, tenendo presente la scarsità di dati della letteratura.

7. CHIRURGIA

Il sarcoma deve essere operato con gli stessi principi validi per i sarcomi degli arti.

Per tale motivo la chirurgia multiviscerale di principio è una opzione proponibile al fine di ridurre il rischio di marginalità e per massimizzare la possibilità di intervento radicale (allegato1).

Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi, in particolare polmonari, in casi selezionati vanno presi in considerazione i criteri esposti per i sarcomi dei tessuti molli di arti e tronco.

8. RADIOTERAPIA +/- CHEMIOTERAPIA

Nel caso di asportazione del tumore con margini istologicamente positivi (R1) in pazienti selezionati e in aree anatomiche ben definite, deve essere preso in considerazione un trattamento radioterapico post-operatorio, accompagnato o meno da chemioterapia.

In caso di residuo macroscopico di malattia dopo intervento chirurgico (R2) non radicalizzabile chirurgicamente, deve essere instaurato un trattamento radio-chemioterapico tenendo in considerazione istotipo (in rapporto alla chemiosensibilità), età, margini chirurgici, trattamenti precedenti, disponibilità di studi clinici (allegato 2).

9. RISTADIAZIONE

La valutazione della risposta dopo trattamento radio+/-chemioterapico va eseguita con TAC con mdc., circa quattro settimane dopo la fine del trattamento.

10. FOLLOW-UP

Non vi sono in letteratura dati sufficienti per indicare uno specifico atteggiamento clinico-strumentale per il follow-up.

- 1) per i sarcomi a basso grado: sono consigliate visite di controllo ogni 4-6 mesi per 5 anni e successivamente ogni 12 mesi fino ai 10 anni.
- 2) per i sarcomi ad alto grado: sono consigliate visite di controllo ogni 3 mesi per 2 anni e poi ogni 4-6 mesi fino al 5° anno. Successivamente la tempistica diventa annuale.

Per il tumore primitivo le procedure da raccomandare sono: la visita clinica, la RMN/TAC dell'addome.

Per diagnosticare eventuali metastasi polmonari, le metodiche da raccomandare sono la radiografia standard del torace torace e/o la TAC con mdc.

Il calendario del follow-up ed il tipo di esame andrebbe differenziato in base all'istotipo ed al grado istologico.

11. CHEMIOTERAPIA+/-RADIOTERAPIA

Nel caso di tumori giudicati inoperabili, può essere indicato un trattamento chemio-radioterapico, tenendo in considerazione età, PS, istotipo, grado, trattamenti precedenti e disponibilità di studi clinici. Generalmente, i farmaci utilizzati per la prima linea sono rappresentati dalle antracicline, somministrate in mono terapia o associate all'ifosfamide.

I trattamenti di seconda o ulteriore linea terapeutica vanno programmati dopo attenta considerazione della storia clinica, condizioni del paziente, trattamenti precedenti e risposta ottenuta con gli stessi. Questi trattamenti ottengono tassi di risposta generalmente inferiori al 20% ed il loro impatto sulla sopravvivenza rimane indefinito. I farmaci più usati sono dicitene, ifosfamide in infusione continua, gemcitabina con o senza docetaxel, trabectedina, pazopanib, possibilmente con una strategia istotipo-specifica.

E' auspicabile l'inserimento di questi pazienti in studi clinici mirati.

12. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

Il programma di cure simultanee risponde ai seguenti criteri (allegato 3):

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Necessità di ricevere cure continuative in presenza di quadri clinici complessi, quali:
 - Dolore
 - Occlusione alte vie digerenti e intestinale
 - Trombizzazione grossi vasi, linfoedema con edema e trasudato
 - “Pelvi congelata”
 - Denutrizione
 - Distress psicologico

13. CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, 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 < a 3 mesi.

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

ALLEGATI

1. Il principale fattore che influenza la prognosi è rappresentato dalla possibilità di eseguire un'exeresi chirurgica completa. Quando l'opzione chirurgica è percorribile la prognosi dipende dal grading della lesione, dall'istotipo, dall'età del paziente, dallo stadio della malattia e dalla localizzazione. In caso di tumore primitivo è possibile eseguire una resezione completa in oltre la metà dei casi (60-80%). Invece, nelle recidive locali (che si verificano nel 30-85% dei pazienti) una chirurgia radicale può essere eseguita in circa la metà dei casi. I pazienti con recidiva locale hanno a fronte di un aumentato rischio di sviluppare ulteriori riprese di malattia locale, una sopravvivenza sovrapponibile a coloro che hanno un sarcoma retroperitoneale primitivo. L'escissione completa è considerata il trattamento standard ed implica generalmente la resezione di organi e strutture adiacenti al tumore, che devono essere compresi nell'exeresi non solo se infiltrati dal tumore, ma anche se ne rappresentano il limite per ottenere la radicalità chirurgica. Tuttavia lo spazio retroperitoneale non consente una chirurgia compartimentale e sono rari i casi in cui l'asportazione del tumore possa essere effettuata con margini ampi. Quindi questa chirurgia è per definizione marginale e non recuperabile con un re-intervento; inoltre, la chirurgia multiviscerale di principio per giungere ad una maggiore radicalità può essere un'opzione proponibile. Complessivamente il tasso di recidiva locale dopo exeresi è intorno al 40-50%. Ripetuti interventi sono la norma nella storia naturale della malattia. La chirurgia di riduzione di massa (debulking) può essere giustificata solo in alcuni casi, con intento puramente palliativo (decompressione di visceri ecc.). Tumori con infiltrazione massiva dei grossi vasi retroperitoneali e della radice del mesentere non sono considerati resecabili, anche se molto spesso il giudizio finale di resecabilità può essere emesso solo al tavolo operatorio.

2. La RT postoperatoria è erogata con finalità di migliorare il controllo locale. Purtroppo, le vaste aree da trattare con rischio di danni attinici sugli organi circostanti inducono all'uso di dosi ridotte che ne limitano l'efficacia. La massima cura deve essere posta per evitare interruzioni non indispensabili. A tale scopo saranno predisposte per tempo le terapie di supporto, che si prevede possano divenire necessarie (es. antiemetici, antiedemigeni, nutrizione parenterale, fattori di crescita ecc.). Normalmente la quantità di midollo osseo emopoietico compresa nel campo di irradiazione è ridotta. Per questo motivo non dovrebbe essere necessario sospendere la RT per tossicità emopoietica, correlata all'eventuale chemioterapia precedente o concomitante e non al trattamento in atto. Un'interruzione può rendersi necessaria in caso di febbre non controllata con conta granulocitaria inferiore a 750/mm³. Fino ad 1 settimana l'interruzione non comporta modifiche del programma terapeutico; se compresa fra 1 e 2 settimane determinerà l'aggiunta di 1 seduta al piano iniziale, se fra 2 e 3 settimane di 2 sedute, intervalli superiori alle 3 settimane comporteranno l'aggiunta di 4 sedute.

Dose di tolleranza degli organi critici:

- Reni 15-18 Gy
- Fegato (intero volume) 30 Gy
- Polmoni (bilateralmente) 12,6 Gy
- Midollo spinale 40-44 Gy

La RT intraoperatoria (IORT) potrebbe trovare indicazioni in caso di letti tumorali particolarmente ampi, anche se non esiste evidenza certa della sua efficacia.

3. Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente, con l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il team di cure simultanee è costituito da medico palliativista, oncologo medico, medico nutrizionista, psicologo, infermiere (che funge da case manager).

Il database dell'attività svolta potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative, mentre la decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

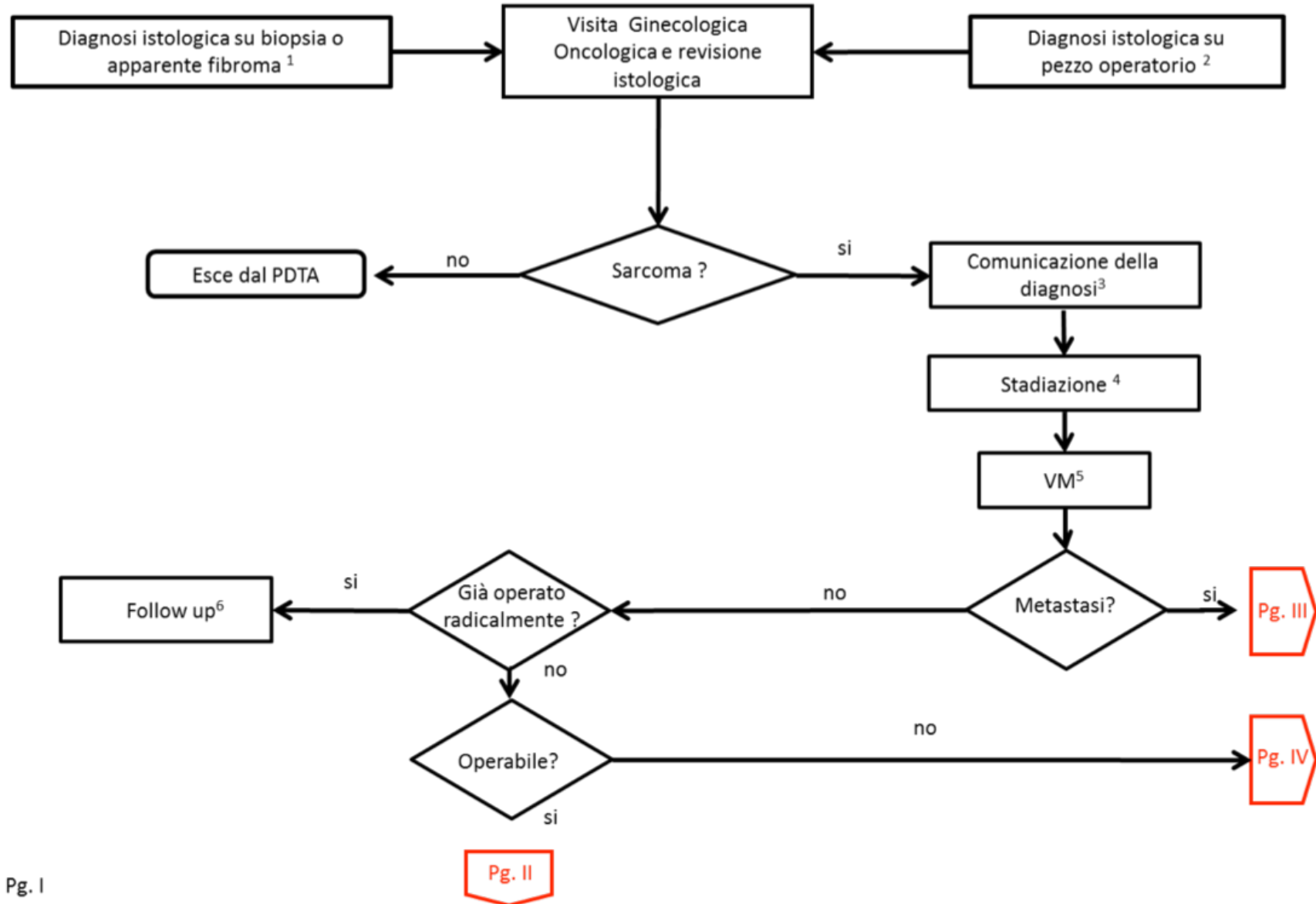
PDTA PER IL SARCOMA UTERINO*

* Si precisa che il presente PDTA va applicato a pazienti adulti (>18 anni).

I pazienti in età 0-18 vanno indirizzati alla Rete Oncologica Pediatrica regionale e in particolare si prega di contattare il Centro di Oncologia Pediatrica di Padova, centro di riferimento a livello nazionale per questo tipo di neoplasie.

MAPPE

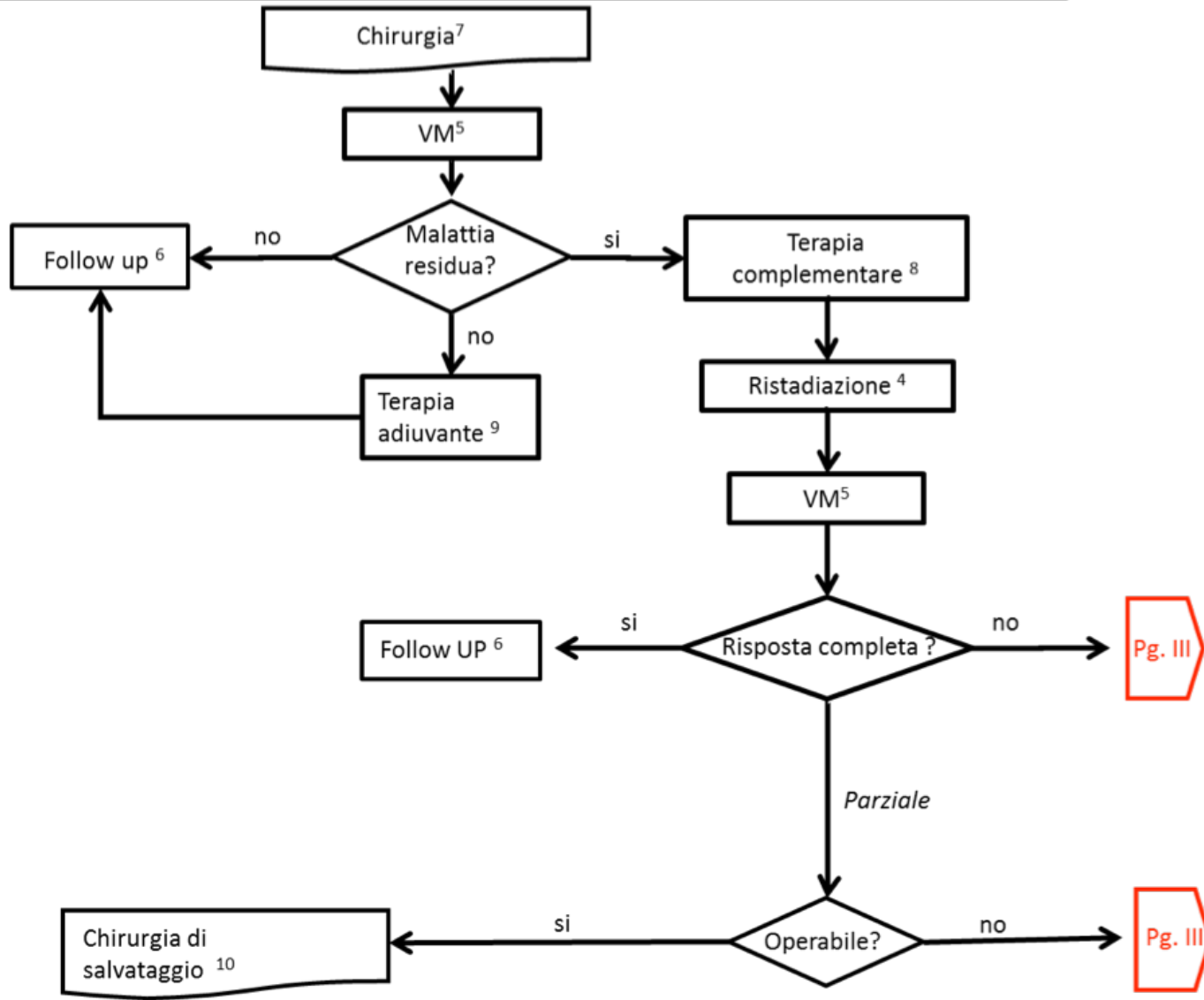
Sarcoma Uterino Primitivo



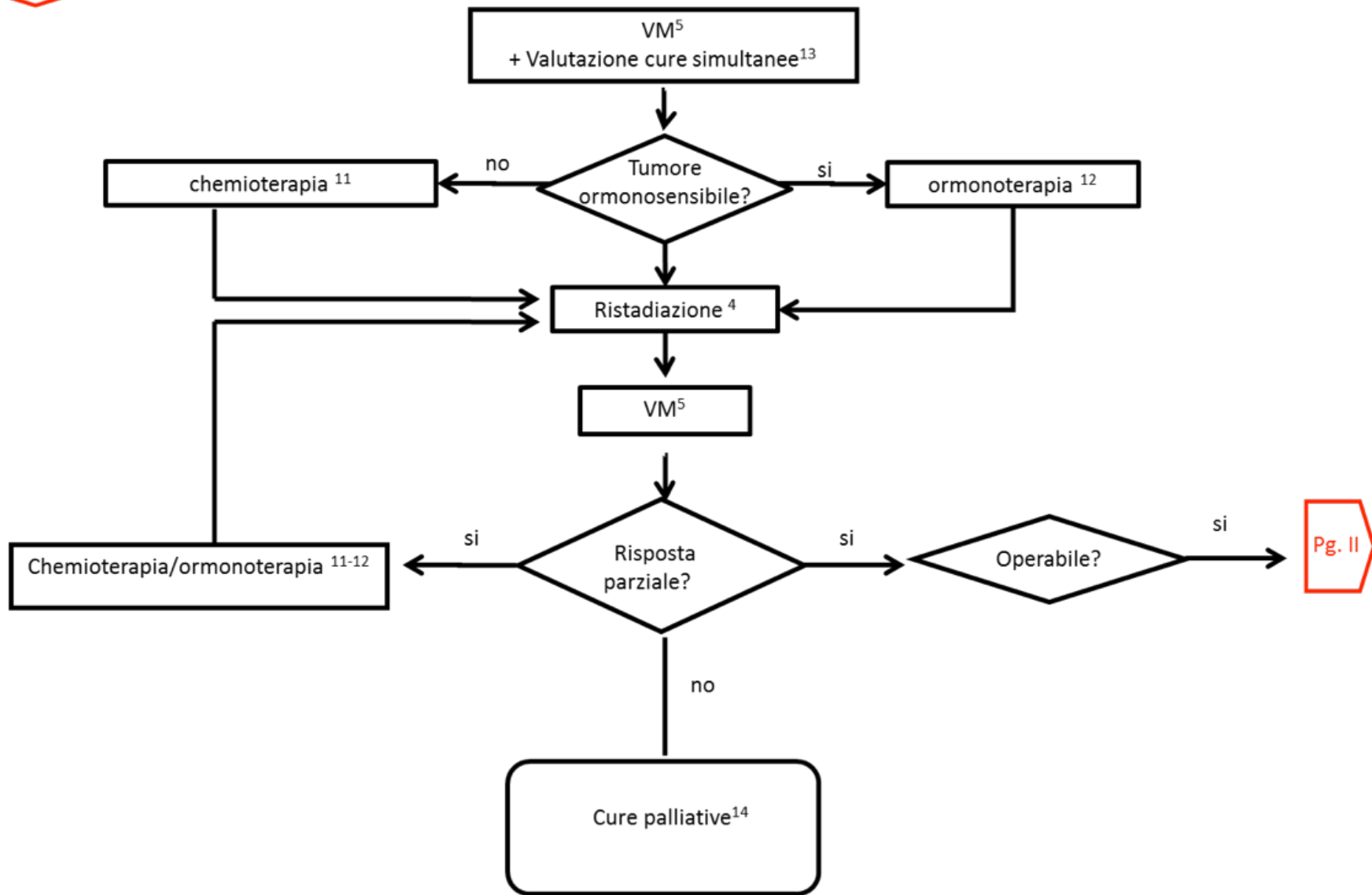
Pg. I

Pg. II

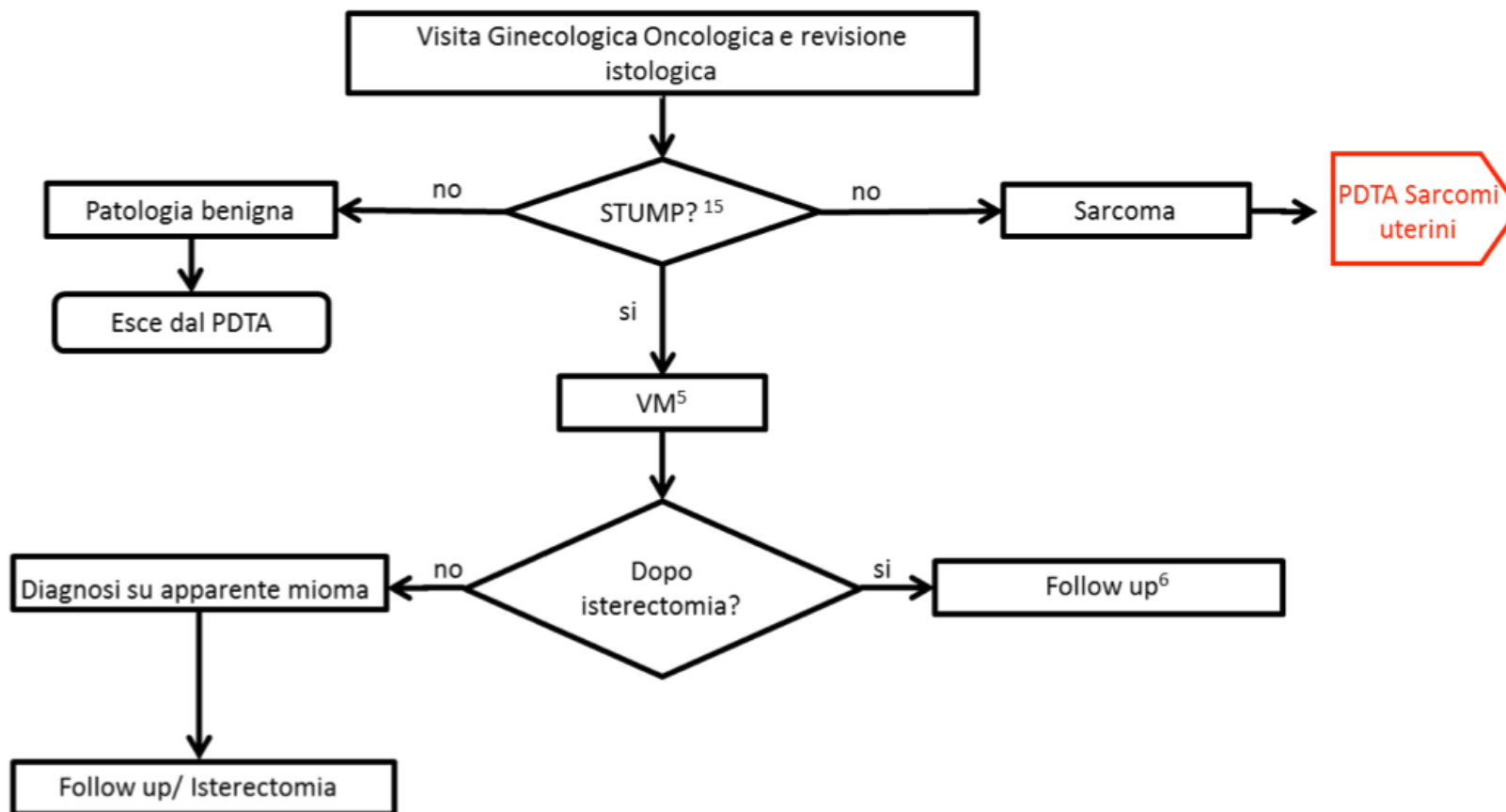
Sarcoma Uterino Operabile



Sarcoma Uterino Metastatico / Non Radicalizzabile Chirurgicamente



STUMP - Tumore Muscolare Liscio ad Incerto Potenziale di Malignità



NOTE

1. DIAGNOSI ISTOLOGICA SU BIOPSIA O APPARENTE FIBROMA

I sarcomi dell'utero rappresentano una patologia rara (approssimativamente l'incidenza è di 0,4x100.000 donne) spesso con caratteristiche istologiche complesse e con criteri di classificazione ancora dibattuti. E' necessario pertanto, stante l'esiguità del numero di casi annui osservati, che tutti i casi siano rivisti da un secondo patologo e/o che la diagnosi sia riconfermata presso il patologo del centro di riferimento.

I sarcomi dell'utero comprendono diversi istotipi classificati in accordo con la WHO 2014 in:

Sarcomi dello Stroma Endometriale (SSE) comprendenti il:

a) *Sarcoma dello stroma endometriale a basso grado* che dimostra aspetti morfologici della fase proliferativa dello stroma endometriale con pattern di crescita infiltrativo/permeativo nel miometrio e negli spazi vascolari e con variabile (generalmente bassa) attività mitotica.

b) *Sarcoma dello stroma endometriale di alto grado*, definito come un tumore di derivazione dallo stroma endometriale costituito da cellule rotonde di alto grado commiste ad una componente a cellule fusate di basso grado, con attività mitotica >10/10HPF.

c) *Sarcoma indifferenziato* (SI) neoplasia priva di ogni elemento riconducibile alla differenziazione stromale, con caratteristiche citologiche di alto grado, spesso pleomorfo e con elevata attività mitotica.

Leiomiomasarcomi (LMS)

In questa categoria vanno escluse le forme di tumore della muscolatura liscia ad incerto potenziale di malignità (STUMP) e le forme di leiomiomatosi metastatizzanti. Nella valutazione prognostica e del trattamento vanno valutate le dimensioni (< o > 5 cm); l'attività mitotica (< o > 10 mf/10 hpf); l'età della paziente (< o > 50 anni); la presenza o assenza di invasione vascolare.

Varianti del leiomiomasarcoma sono il leiomiomasarcoma epitelioido ed il leiomiomasarcoma mixoide.

Altre varianti estremamente rare di sarcomi uterini sono il *rabdomiosarcoma ed il pecoma maligno*.

Carcinosarcomi (CS) o tumori mulleriani misti maligni per le loro caratteristiche anatomo-patologiche e cliniche sono oggi considerati non più primitivamente dei sarcomi ma dei carcinomi. In molti studi presenti in letteratura sono ancora però inclusi nella casistica dei sarcomi; peraltro vi faremo riferimento anche in questo caso.

Tumore Muscolare Liscio ad Incerto Potenziale Di Malignità (STUMP); per questo particolare sottoinsieme di neoplasie uterine si rinvia alla nota 15.

Alcuni sarcomi uterini sono sintomatici e si presentano prevalentemente con un sanguinamento uterino anomalo. Quando la neoplasia aggetta nella cavità uterina, la diagnosi può essere posta attraverso indagini mirate alla diagnosi differenziale dei sanguinamenti uterini anomali. Altre volte, e più frequentemente nei casi di leiomiomasarcoma, la neoplasia si manifesta con una tumefazione della parete uterina senza dare un'estrinsecazione endocavitaria. In tali casi la neoplasia può essere trattata in prima istanza come fibroma o fibromatosi uterina.

2. DIAGNOSI ISTOLOGICA SU PEZZO OPERATORIO

Se l'intervento effettuato è quello definitivo di isterectomia, e quindi la diagnosi istologica di sarcoma è solo a posteriori nell'esame istologico definitivo, valgono le considerazioni descritte a nota 7.

Se la diagnosi istologica è stata effettuata dopo intervento conservativo dell'utero, e quindi solo con asportazione del singolo fibroma, va sottolineato che se tale intervento di miomectomia è stato eseguito per via laparoscopica con morcellazione intraaddominale, tale procedura potrebbe essere causa di diffusione intraoperatoria di tessuto neoplastico e quindi andrà segnalata e considerata negli elementi prognostici e nel decision making di terapie adiuvanti.

3. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (chirurgo).

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

4. STADIAZIONE/RISTADIAZIONE

Gli esami di stadiazione nei sarcomi uterini sono mirati ad investigare le possibili sedi secondarie di malattia, visto l'alto potenziale di diffusione sia ematogena (LMS) e linfatica che per contiguità (SI e CS). Generalmente le indicazioni sono di effettuare una TAC toraco-addomino-pelvica ed una RMN della pelvi per valutare la diffusione locale uterina ed in particolare l'entità dell'infiltrazione del miometrio. Sull'utilizzo della TAC-PET si ritiene che questa vada riservata ai casi con sospetto di localizzazioni extrapelviche emergenti dai precedenti esami di imaging. Le stadiazioni da impiegare comprendono AJCC TNM, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e il Surgical Staging System for Uterine Sarcomas, versione 2009 (allegato 1).

5. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità:

ginecologo oncologo, chirurgo, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROV, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise.

Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso data base potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

6. FOLLOW-UP

Non esistono studi clinici sull'efficacia di vari schemi di follow-up. Si riporta quanto suggerito dalle correnti linee guida

- Valutazione clinica generale e ginecologica ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 6-12 mesi
- TAC torace-addome-pelvi ogni 6 mesi per 5 anni
- TAC-PET o RMN se quesiti clinici da chiarire
- Educazione della paziente sui sintomi

7. CHIRURGIA

L'intervento chirurgico standard è rappresentato dall'isterectomia totale con ovaro-salpingectomia bilaterale. In donne giovani, in pre-menopausa con leiomiomasarcoma (LMS) in stadio iniziale l'eventuale preservazione di una o di entrambe le ovaie non sembra modificare la prognosi. Non vi è pertanto indicazione a un ulteriore intervento chirurgico qualora la diagnosi di LMS fosse posta sulla base dell'esame istologico definitivo dopo isterectomia totale con conservazione degli annessi eseguita per presenza di leiomiomi. Va preso in considerazione, invece, l'annessiectomia bilaterale nelle pazienti con SSE di basso grado perché riduce nettamente il rischio di ricadute. L'annessiectomia bilaterale è inoltre raccomandata anche nei casi di CS. La diffusione linfonodale di malattia è più rara nei LMS e SSE e relativamente frequente nei CS. Nelle pazienti con CS è indicata una stadiazione chirurgica intensiva comprendente: citologia peritoneale, l'omentectomia, le biopsie peritoneali, la linfadenectomia pelvica +/- lombo aortica. Nei LMS e SSE l'exeresi linfonodale dovrebbe essere riservata ai casi con linfonodi sospetti. Una citoriduzione chirurgica anche nei casi di diffusione extra uterina può essere indicata nei CS e SSE a basso grado perché può migliorare la possibile risposta alla chemioterapia.

8. TERAPIA COMPLEMENTARE

Il trattamento di queste pazienti, che spesso necessita di una integrazione di chirurgia, chemioterapia e radioterapia, deve essere personalizzato ed ha finalità essenzialmente palliative. La radioterapia esterna pelvica o diretta a residui neoplastici può essere somministrata anche dopo la chemioterapia in pazienti con buone riserve midollari. Le pazienti con CS verranno sottoposte a regimi

di chemioterapia contenenti platino e possono beneficiare di un intervento chirurgico dopo una breve risposta alla chemioterapia anche nei casi con residui neoplastici non radicalizzabili al primo intervento o di un trattamento radioterapico “tumor directed”. Le pazienti con SSE dovrebbero ricevere terapia con progestinici fino a progressione o tossicità. La chemioterapia va adattata alle forme meno ormone-responsive. La terapia chirurgica o la radioterapia dopo regressione al trattamento medico primario possono essere prese in considerazione se vi sono residui neoplastici non radicalizzabili al primo intervento ma con risposta al trattamento medico.

9. TERAPIA ADIUVANTE

La terapia adiuvante può essere indicata dopo discussione multidisciplinare che deve tenere conto di:

- istotipo, stadio patologico e ormone-sensibilità del tumore
- età, performance status ed eventuali altri fattori prognostici della paziente

Nelle pazienti con LMS o SI o SSE di alto grado sono consigliabili almeno 4 cicli di chemioterapia. Nelle pazienti molto anziane o per motivi generali non candidabili a terapia sistemica, può essere considerato il trattamento radiante pelvico o il follow-up d’attesa. La radioterapia pelvica si è dimostrata in grado di ridurre le recidive pelviche ma non a distanza e globalmente non si è dimostrata in grado di migliorare l’overall survival.

Le caratteristiche biologiche, patologiche e cliniche dei CS (presenza relativamente alta di metastasi linfonodali, prevalenza di elementi carcinomatosi rispetto a quelli sarcomatosi nelle lesioni metastatiche, buona sensibilità ai regimi chemioterapici contenenti platino) fanno ritenere queste neoplasie più simili ai carcinomi endometriali scarsamente differenziati. Rispetto ai sarcomi, i regimi di chemioterapia per tale istotipo si rifanno pertanto oggi a quanto impiegato nei carcinomi endometriali.

Esistono consolidate evidenze scientifiche che depongono per una ormone-sensibilità dei SSE di basso grado. Pur non essendo disponibili degli studi clinici randomizzati, stante la rarità della patologia, alcune serie di casi indicano un favorevole impatto nella sopravvivenza impiegando i progestinici come terapia adiuvante.

Le molecole impiegate in questi regimi terapeutici sono state il megestrolo acetato e il medrossiprogesterone acetato, da impiegarsi fino a due anni. Oltre ai progestinici sono state impiegate altre terapie ormonali ad efficacia incerta.

10. CHIRURGIA DI SALVATAGGIO

La chirurgia di salvataggio, sia considerata come una seconda citoreduzione, oppure, dopo terapia complementare, come terapia chirurgica di siti metastatici residui, trae supporto in alcuni report di letteratura in tutte le forme istologiche di sarcoma uterino. In particolare, sono stati descritti benefici da una seconda citoreduzione chirurgica dopo risposta parziale alla chemioterapia, così come nel trattamento di alcuni siti di recidiva, per i CS e SSE. Anche nei LMS può trovare indicazione una seconda chirurgia, come metastasectomia di localizzazioni non resecabili in prima istanza, fermo restando che una citoreduzione con residui neoplastici non ha valore di miglioramento prognostico in tale istotipo.

11. CHEMIOTERAPIA

Sono fortemente raccomandati studi clinici sulla chemioterapia nei sarcomi uterini. Attualmente i farmaci più attivi sia impiegati singolarmente che nei cicli polichemioterapici comprendono (allegato 2):

- Doxorubicina, Epirubicina
- Gemcitabina, Taxotere
- Ifosfamide
- Dacarbazina
- Trabectedina (come seconda linea o in pazienti con controindicazioni all'impiego di Doxorubicina)
- Pazopanib (nei LMS dopo prima e seconda linea)

12. ORMONOTERAPIA

E' descritta una percentuale molto alta di positività recettoriale nei SSE che ha portato al conseguente interesse di usare trattamenti ormonali anche nelle forme avanzate.

Il trattamento ormonale più impiegato è stato quello con progestinici e con altre terapie ormonali ad efficacia incerta. Le serie di letteratura sono comunque piccole, i tassi di risposta possono raggiungere il 27% con punte del 57% delle pazienti che ottengono una stabilizzazione della malattia.

13. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

Il programma di cure simultanee risponde ai seguenti criteri (allegato 3):

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Necessità di ricevere cure continuative in presenza di quadri clinici complessi, quali:
 - Dolore
 - Disfagia
 - Fistolizzazione tracheo-esofagea
 - Occlusione alte vie digerenti e intestinale
 - Carcinomatosi peritoneale
 - "Pelvi congelata"
 - Denutrizione
 - Distress psicologico

14. CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, 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 < a 3 mesi.

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

15. TUMORE MUSCOLARE LISCIO AD INCERTO POTENZIALE DI MALIGNITÀ (STUMP)

Questo sottoinsieme di neoplasie uterine a cellule è dotato di un comportamento clinico di difficile definizione.

Gli studi presenti in letteratura sono molto pochi e data la bassa incidenza di questa neoplasia non si riesce ad avere dati certi per quantificare il rischio di ricorrenza o progressione verso leiomiomasarcoma (stima dal 7% al 13%).

Nella maggior parte dei casi il comportamento è benigno ma non si possono escludere casi di recidiva locale e a distanza.

In caso di diagnosi sia confermata, è necessario pianificare l'iter di trattamento tenendo in considerazione il fatto che molto spesso la diagnosi è posta in pazienti in età fertile sottoposte ad intervento chirurgico conservativo.

Date queste particolari caratteristiche, tutti i casi di STUMP dovrebbero essere sottoposti a revisione dei preparati istologici da un secondo patologo e la condotta clinica è decisa collegialmente da gruppo multidisciplinare, in particolare per casi sottoposti a terapia conservativa sull'utero.

ALLEGATI

1. Leiomiiosarcomi (LS) FIGO 2009

Stadio I Neoplasia confinata all'utero

- IA <5 cm
- IB >5 cm

Stadio II Neoplasia estesa alla pelvi

- IIA Coinvolgimento annessiale
- IIB Estensione a tessuti extrapelvici

Stadio III Invasione dei tessuti addominali

- IIIA Singolo sito di ripetizione
- IIIB Più di un sito di ripetizione
- IIIC Metastasi presenti a livello di linfodoti pelvici e/o para-aortici

Stadio IV - A Coinvolgimento vescicale e rettale

- IVB Metastasi periferiche

2. I due farmaci più studiati e dimostratisi più attivi nei LMS, SI e SSE di alto grado sono la Doxorubicina e l'Ifosfamide. L'Epirubicina ha dimostrato analoga attività alla Doxorubicina. Il Cisplatino ha dimostrato una buona attività nei CS ma non nei LMS. I regimi di chemioterapia nei CS sono spesso modellati dai protocolli impiegati nei carcinomi endometriali scarsamente differenziati, stante le caratteristiche biologiche e cliniche di questa forma di patologia .

3. Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente, con l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il team di cure simultanee è costituito da medico palliativista, oncologo medico, medico nutrizionista, psicologo, infermiere (che funge da case manager). Il database dell'attività svolta potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

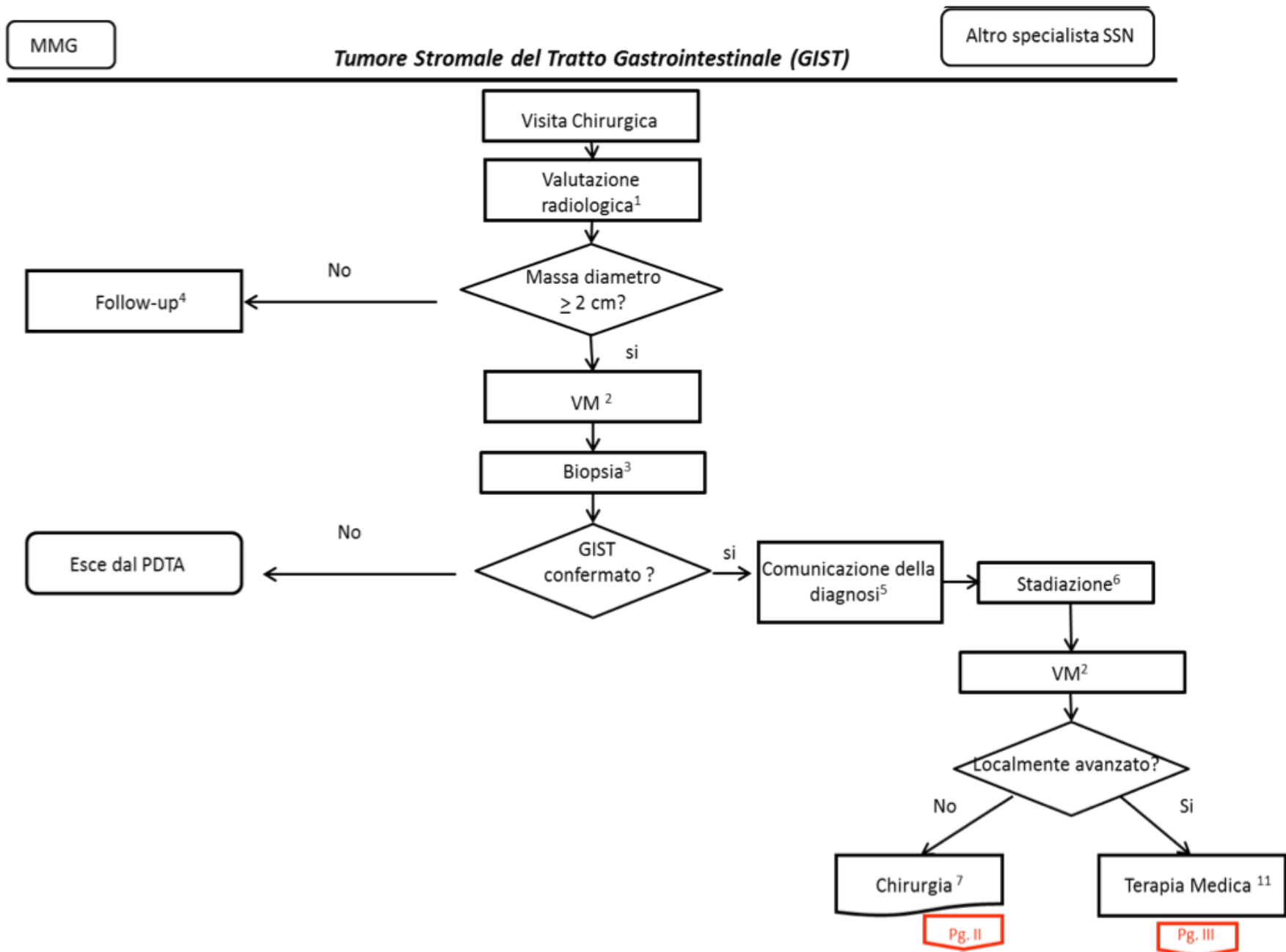
Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative, mentre la decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

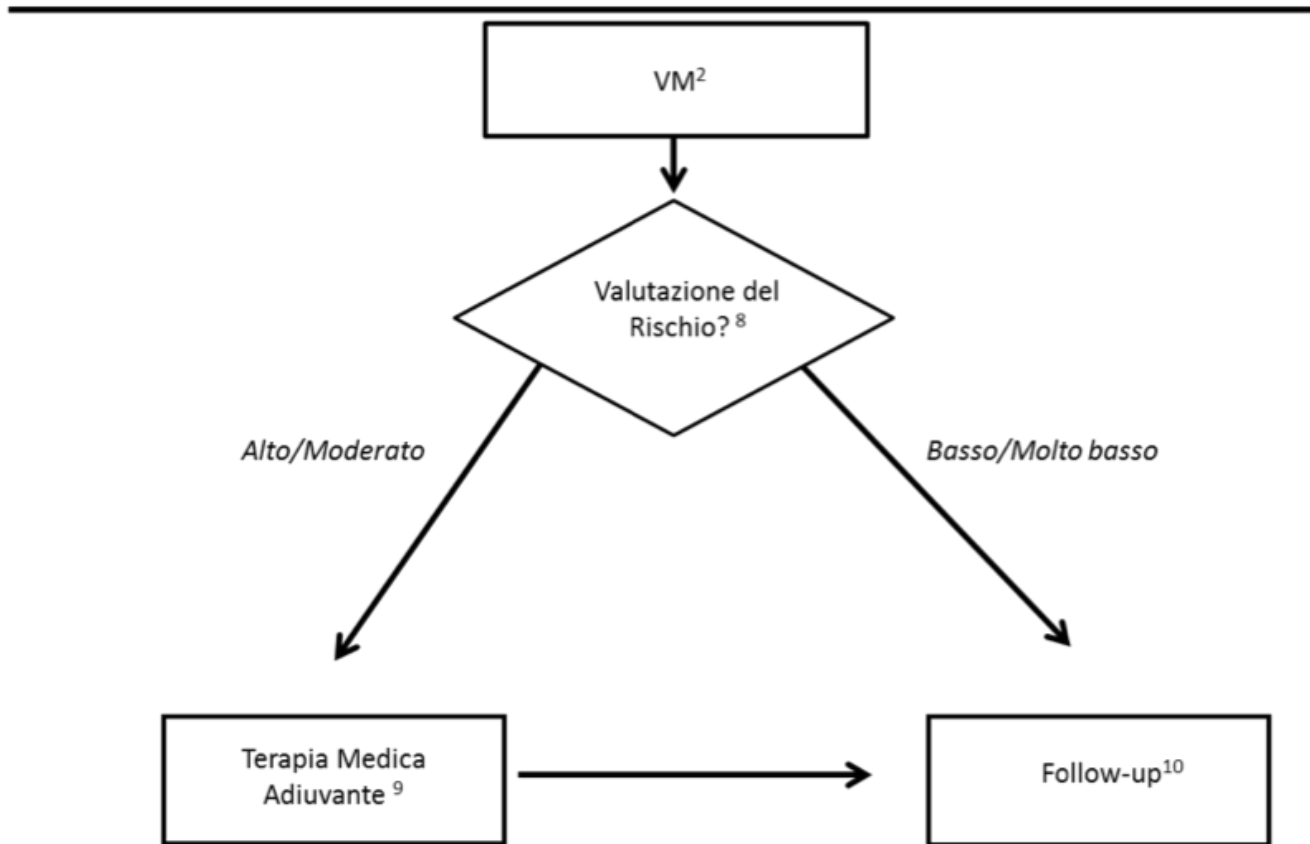
PDTA PER IL TUMORE STROMALE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE (GIST)*

* Si precisa che il presente PDTA va applicato a pazienti adulti (>18 anni).

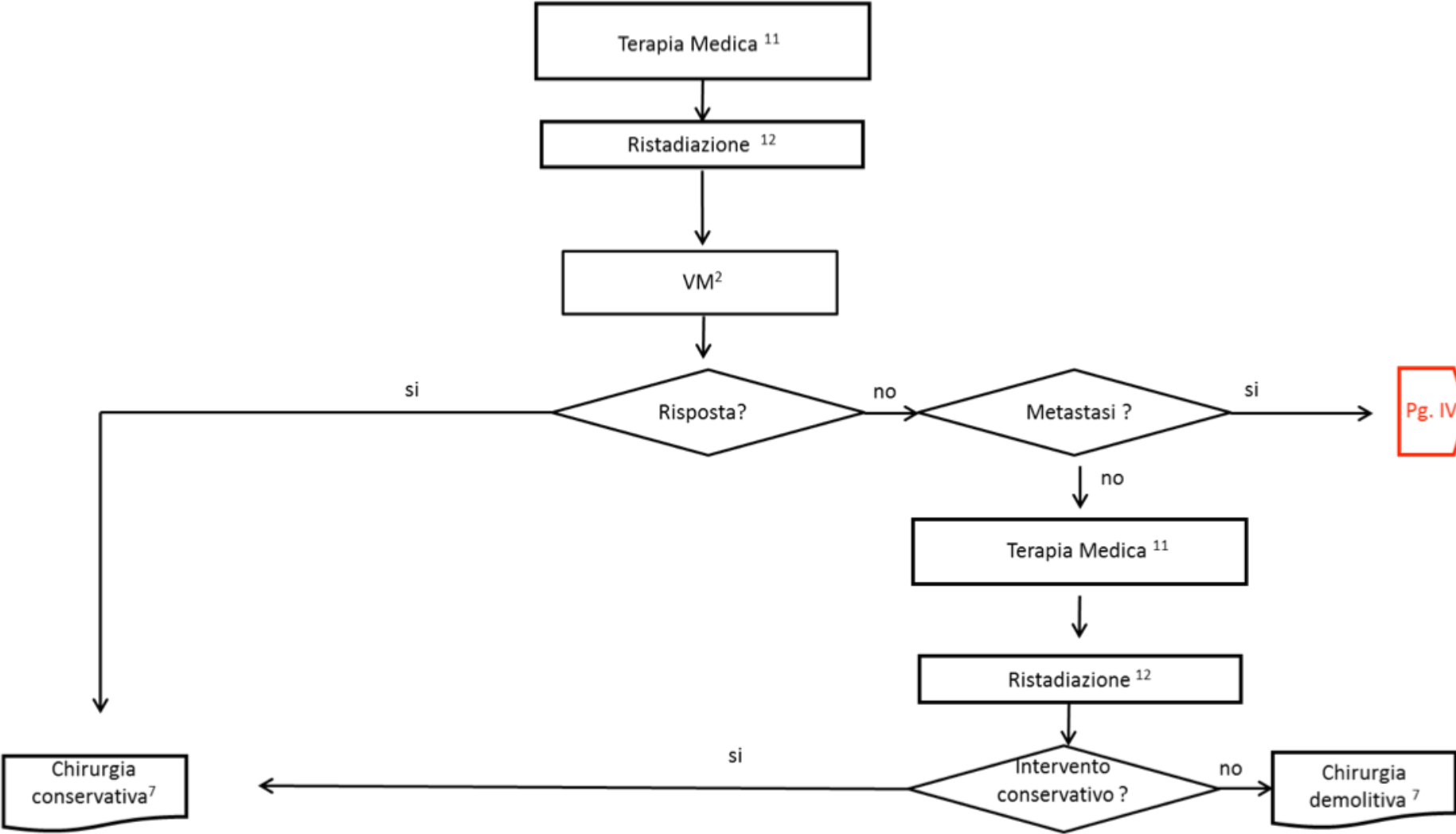
I pazienti in età 0-18 vanno indirizzati alla Rete Oncologica Pediatrica regionale e in particolare si prega di contattare il Centro di Oncologia Pediatrica di Padova, centro di riferimento a livello nazionale per questo tipo di neoplasie.

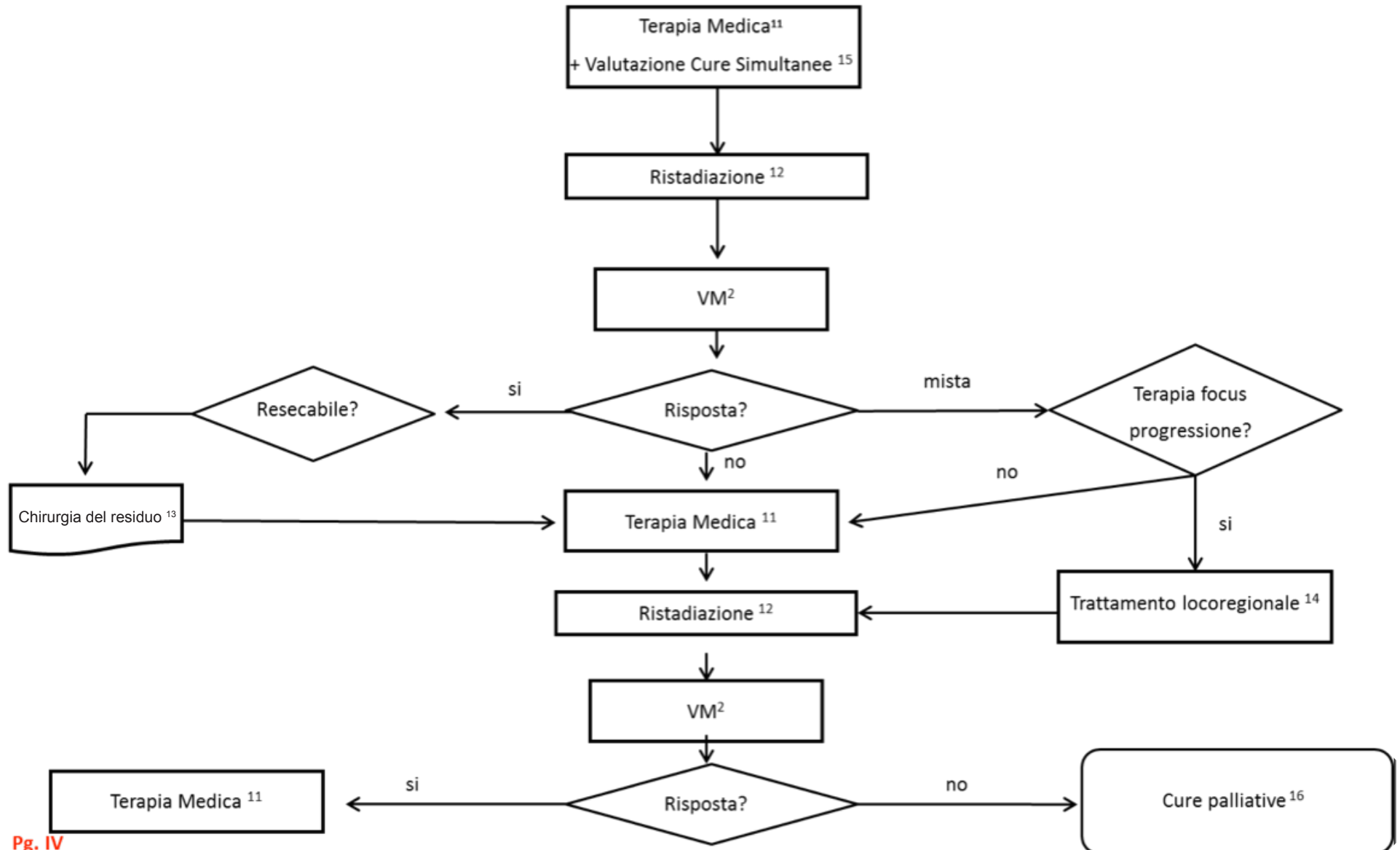
MAPPE





GIST localmente avanzato





NOTE

1. VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Il sospetto diagnostico di GIST (allegato 1) viene posto con un rilievo radiologico di massa di pertinenza gastroenterica o di massa con aree necrotiche a livello addominale.

Essendo molto complessa una biopsia su forme di dimensioni inferiori ai 2 cm, l'approccio standard a questi pazienti è la valutazione con eco-endoscopia (noduli delle alte vie digestive) o con RMN con m.d.c./noduli di altre sedi).

In assenza di un'indicazione basata sull'evidenza, può essere ragionevole rivalutare per la prima volta questi pazienti a 3 mesi e allungare i tempi dei successivi controlli in caso di stabilità.

Nelle masse > 2 cm si esegue la biopsia.

2. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo con esperienza per i GIST, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, case manager.

Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente.

Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROV, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise.

Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare.

Lo stesso data base potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente.

Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

3. BIOPSIA

E' necessaria la caratterizzazione istologica della massa per giungere ad una corretta definizione della strategia terapeutica.

L'esame istologico può essere ottenuto, oltre che con la biopsia endoscopica, anche con l'exeresi diretta della massa per via laparoscopica/laparotomica o con una biopsia transcutanea preoperatoria della stessa con ago tranciante.

La scelta tra la biopsia preoperatoria e la chirurgia deve essere valutata caso per caso, anche in base all'esperienza del gruppo multidisciplinare.

4. FOLLOW-UP

Non vi è consenso sul tipo di follow - up da adottare (v. nota 1).

L'ecoendoscopia è un esame utile per la valutazione/follow-up delle masse parietali dei visceri cavi accessibili.

5. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (chirurgo).

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

6. STADIAZIONE

L'esame di prima scelta è rappresentato dalla TAC addominale con m.d.c. o in alternativa, per sedi particolari (ad es. il retto) è indicata la RMN. Una radiografia standard o la TAC del torace completeranno la stadiazione, in base al rischio (v. nota 8).

La PET-CT può essere utile in caso di quadro dubbio all'imaging morfologico o nei casi in cui si voglia valutare precocemente la risposta al trattamento medico.

7. CHIRURGIA

L'intervento chirurgico consiste nell'asportazione completa della massa con margini liberi.

L'intervento deve essere condotto in modo tale da rendere minimo il rischio di rottura del tumore con contaminazione del peritoneo, dal momento che questo si associa ad una prognosi sfavorevole.

L'intervento per via laparoscopica è sconsigliato per masse di grosse dimensioni, a rischio di rottura intraoperatoria, per le quali è spesso necessaria una resezione multiviscerale (allegato 2).

Ai fini di applicare la chirurgia nel modo più conservativo possibile nei tumori localmente avanzati o localizzati in organi anatomicamente critici (ad es. esofago, retto), può essere utile ricorrere ad un trattamento medico pre-operatorio (v. nota 11).

In casi selezionati prima della chirurgia demolitiva può essere preso in considerazione anche un trattamento RT.

8. VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Il comportamento biologico dei GIST dipende dalla valutazione delle dimensioni tumorali, dell'indice mitotico, della sede della lesione,

della presenza di rottura della massa tumorale, della presenza di mutazioni molecolari (KIT, PDGFRA).

Vi è consenso nel ritenere che i GIST di piccole dimensioni e con basso indice mitotico abbiano un comportamento meno aggressivo, con rischio molto basso di evolutività nel tempo (allegato 3).

9. TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

Nei pazienti affetti da GIST ad alto rischio di ricaduta è indicata la terapia adiuvante con Imatinib alla dose di 400 mg/die, protratta per almeno tre anni.

Questo trattamento può essere indicato anche nei GIST a rischio intermedio di ricaduta.

L'analisi mutazionale dovrebbe essere utilizzata per una migliore definizione dell'indicazione alla terapia adiuvante, in particolare per escludere le mutazioni non sensibili (D842V di PDGFRA) e, probabilmente, i pazienti con GIST wild type.

Per le mutazioni all'esone 9 di KIT la dose di Imatinib dovrebbe essere scalata a 800 mg/die.

10. FOLLOW-UP

Non vi è consenso sul tipo di follow-up da adottare dopo intervento per GIST. I controlli in pazienti liberi da malattia possono prevedere un esame TAC o RM dell'addome ogni 3-6 mesi per i primi 2-3 anni, poi ogni 6 mesi e quindi su base annuale dopo i 5 anni.

La cadenza temporale va comunque orientata sulla base del livello di rischio.

La PET non è esame da utilizzare nel normale follow-up dei GIST, ma può essere utile solo in caso di quadro dubbio all'imaging morfologico o nei casi in cui si voglia valutare precocemente la risposta al trattamento medico.

11. TERAPIA MEDICA

In caso di GIST localmente avanzato, considerato non resecabile radicalmente, vi è indicazione alla citoreduzione con Imatinib.

Una riduzione della massa, con evidenza di resecabilità, comporta la necessaria indicazione alla chirurgia sul residuo di malattia.

Anche i GIST del retto o di altra sede anatomica critica, candidati a chirurgia demolitiva, possono essere trattati preoperatoriamente con Imatinib a scopo citoreducente, programmando la chirurgia dopo adeguata remissione della massa (allegato 4).

La terapia va protratta per circa 6-12 mesi. La risposta tumorale può essere verificata rapidamente con esame PET, oltre che con la ripetizione a breve termine della TAC, in modo da minimizzare il rischio di progressione di malattia sotto terapia farmacologica.

Anche l'analisi mutazionale può orientare nella scelta dei casi in grado di trarre più beneficio dalla citoreduzione (v. nota 7).

In caso di GIST localmente avanzato o metastatico, il trattamento consiste nella somministrazione di Imatinib, alla dose terapeutica (400-800 mg/die).

In circa il 15% dei GIST esiste una resistenza primaria all'Imatinib. La resistenza secondaria, invece insorge dopo almeno 6 mesi di terapia con Imatinib e può essere globale (su tutti i focolai di malattia) o solo su alcuni, o anche su parti delle singole lesioni.

I focolai residui di malattia possono essere trattati con terapia locoregionale (chirurgia, ablazione etc.).

Comunque, il paziente continuerà il trattamento medico.

In presenza di metastasi, il trattamento va protratto fino a progressione di malattia (o a tossicità, la quale comunque deve essere attentamente gestita nell'ambito di un trattamento prolungato) (allegato 5).

In caso di progressione di malattia, vi è indicazione a passare alla terapia con Sunitinib, un inibitore multichinasico con azione su Kit, PDGFR, VEGFR, RET e FLT3. (allegato 6). Sono riportate risposte episodiche, dopo Sunitinib, anche in pazienti già trattati con Imatinib. In terza linea è indicato il trattamento con Regorafenib (allegato 7).

12. RISTADIAZIONE

La valutazione della risposta nei GIST, effettuata con TAC con mezzo di contrasto, può non valersi dei tradizionali criteri RECIST o WHO, che sono basati esclusivamente sulla misurazione dei diametri del tumore.

Il GIST infatti può rispondere anche senza diminuire volumetricamente, andando incontro ad involuzione mixoide, o talora emorragica. E' ben dimostrato che questo tipo di risposta si associa ad un netto miglioramento della sopravvivenza.

Criteri di risposta alternativi ai RECIST, come quelli proposti da Choi et al nel 2004, correlano meglio con l'outcome, ma possono porre problemi di riproducibilità.

Essi prendono in considerazione, oltre alle dimensioni, anche la densitometria delle lesioni alla TAC.

La valutazione della risposta va eseguita dal gruppo multidisciplinare, il quale, oltre alla TAC può avvalersi della PET.

Infatti, la PET è un esame utile per predire precocemente la risposta dei GIST alla terapia medica con Imatinib o in seconda linea con Sunitinib. Qualora la si voglia utilizzare, è necessario acquisire un esame di base da ripetere dopo un mese di terapia.

Generalmente la percentuale di remissioni complete è minima; prevalgono le remissioni parziali o le risposte senza componente dimensionale ma con risposta tissutale.

13. CHIRURGIA DEL RESIDUO

In caso di GIST metastatico, in risposta all'Imatinib, può essere presa in considerazione la chirurgia sul residuo di malattia dopo 6-12 mesi. L'indicazione ha valore qualora sia possibile un'exeresi completa del residuo neoplastico e non siano necessari grossi interventi multiviscerali. Ad oggi non vi è evidenza sull'effettivo beneficio di tale condotta e gli studi pianificati per rispondere al quesito sono falliti. Tale approccio è invece da escludere qualora la malattia sia in progressione generalizzata.

14. TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

Nei casi di GIST metastatici in risposta al trattamento medico, ma in progressione focale (una singola lesione o una parte di una lesione), l'associazione di un trattamento locoregionale sul focolaio di progressione può comportare un intervallo libero malattia più significativo e dunque può essere preso in considerazione.

In questi casi, la chirurgia può essere considerata al pari di altre metodiche ablativo che si pongano gli stessi obiettivi.

15. VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

Il programma di cure simultanee risponde ai seguenti criteri (allegato 8):

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Necessità di ricevere cure continuative in presenza di quadri clinici complessi, quali:
 - Dolore
 - Disfagia
 - Fistolizzazione tracheo-esofagea
 - Occlusione alte vie digerenti e intestinale
 - Carcinomatosi peritoneale
 - “Pelvi congelata”
 - Denutrizione
 - Distress psicologico

16. CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, 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 < a 3 mesi.

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

ALLEGATI

1. I tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) sono tumori rari con una incidenza stimata di circa 1/100.000/anno, ma rappresentano le neoplasie mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico. La sede di insorgenza più frequente è rappresentata dallo stomaco (60%), seguito da piccolo intestino (30%), duodeno (5%), colon retto (5%), esofago (<1%). Sono descritte anche localizzazioni extra-intestinali quali mesentere, omento e retroperitoneo. I GIST sono caratterizzati istologicamente da una morfologia a cellule fusate (70%), epitelioidi (20%) o mista, e immunoistochimicamente dall'espressione di CD117 e/o DOG1.

Circa il 5% dei GISTs sono CD117 negativi.

La prognosi del tumore è correlata alle dimensioni, all'indice mitotico, alla sede e allo stato mutazionale. L'indice mitotico dovrebbe essere valutato come numero di mitosi/5mm² (in sostituzione del numero di mitosi/50HPF).

Con la maggior parte degli attuali microscopi 5 mm² corrispondono a 20HPF.

Tenuto conto del ruolo predittivo-prognostico dello stato mutazionale, le più recenti linee guida ESMO suggeriscono di eseguire l'analisi mutazionale in tutti casi di GIST, con l'eccezione delle forme non rettali <2cm in diametro.

2. Non vi è evidenza certa che una chirurgia con margini positivi microscopici si associ ad una prognosi peggiore. Per questo motivo in caso di chirurgia già effettuata con margini microscopicamente positivi, un secondo intervento di radicalizzazione deve essere valutato in base alla sua fattibilità ed alla eventuale necessità di chirurgia demolitiva.

3. Valutazione della classe di rischio

Sono stati proposti diversi sistemi di valutazione della classe di rischio.

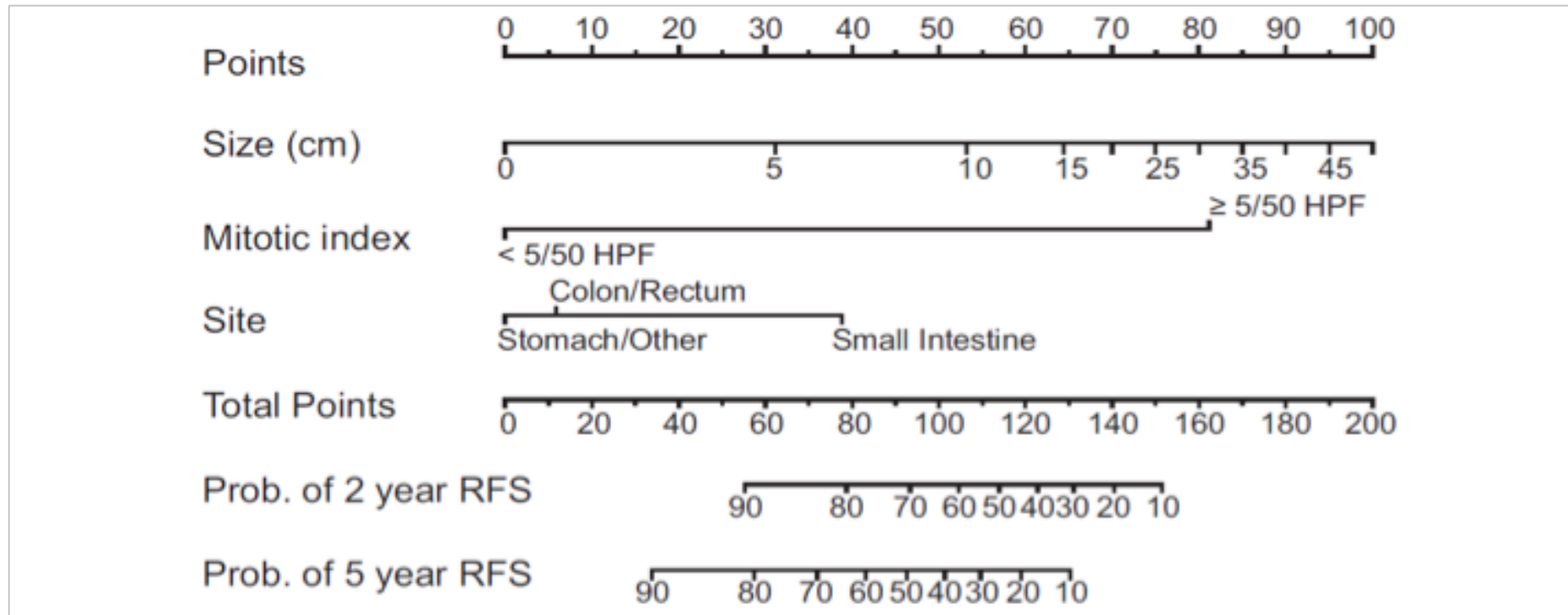
Uno dei più utilizzati è quello proposto dall'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) basato su indice mitotico, dimensioni e sede della neoplasia ed adottato anche da NCCN Task Force Report on GIST.

Gold e coll. hanno sviluppato un nomogramma che utilizza dimensioni, sede ed indice mitotico.

Categorie di rischio NCCN 2007 (la percentuale tra parentesi indica il rischio di progressione di malattia)

Indice mitotico	Dimensioni (cm)	Stomaco	Digiuno/ileo	Duodeno	Retto
≤5/50HPF	≤2	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)
	>2-≤5	Molto basso (1,9%)	Basso (4,3%)	Basso (8,3)	Basso (8,5%)
	>5-≤10	Basso (3,6%)	Moderato (24%)	Dati insuff	Dati insuff
	>10	Moderato (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
>5/50HPF	≤2	Moderato (16%)	Alto(73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
	>2-≤5	Moderato (16%)	Alto(73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
	>5-≤10	Alto (55%)	Alto (85%)	Dati insuff	Dati insuff
	>10	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD et al et al. NCCN Task Force Report: Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 (suppl 2)S1-S29



Nomogramma per predire le probabilità di sopravvivenza libera da recidiva a 2 e 5 anni

Gold JS, Gonen M, Gutierrez a et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045-1052.

4. Terapia neoadiuvante:

Imatinib 400 mg/die per os - durata della terapia: sino a massima risposta.

Terapia adiuvante:

Imatinib 400 mg/die per os - durata della terapia: 3 anni.

In caso di mutazione dell'esone 9, il dosaggio di Imatinib scala a 800 mg/die

5. Terapia di prima linea:

Imatinib 400 mg/die per os

Imatinib 800 mg/die nei gist con mutazioni esone 9
durata della terapia: continuativo sino a progressione o tossicità

6. Terapia di seconda linea

Sunitinib 37,5 mg/die per os
durata della terapia: continuativo sino a progressione o tossicità

7. Terapia di terza linea*

Regorafenib 160 mg/die per os
scheda: 3 settimane seguite da una settimana di pausa
durata della terapia: continuativo sino a progressione o tossicità

8. Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente, con l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il team di cure simultanee è costituito da medico palliativista, oncologo medico, medico nutrizionista, psicologo, infermiere (che funge da case manager).

Il database dell'attività svolta potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative, mentre la decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

INDICATORI

Il Gruppo di lavoro, in ottemperanza al mandato regionale, ha definito un elenco di indicatori di percorso e di qualità per la verifica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei percorsi di cura e del trattamento oncologico per la sicurezza del paziente. Gli indicatori sono strumenti in grado di mostrare (misurare) l'andamento di un fenomeno che si ritiene rappresentativo per l'analisi e sono utilizzati per monitorare o valutare il grado di successo, oppure l'adeguatezza delle attività implementate. Gli indicatori inoltre permettono di valutare l'appropriatezza professionale, la sostenibilità economica, l'equità dell'accesso e la continuità delle cure.

Nel definirli sono state tenute in considerazione tutte le caratteristiche tipiche degli indicatori che sono le seguenti:

1. Metodologiche

- Riproducibile
- Accurato
- Aggiornabile
- Specifico per il fenomeno indagato

2. Legate alla potenziale utilità

- Pertinente
- Scientificamente fondato
- Inserito in un modello decisionale
- Facilmente comprensibile e semplice

3. Legate alla modalità di rilevazione

- Completo: la rilevazione avviene in tutti o quasi gli eventi o soggetti su cui si è deciso di indagare. Si può trattare anche solo di un campione, che ovviamente dovrebbe essere rappresentativo
- Facilmente rilevabile e calcolabile
- Poco costoso da rilevare ed analizzare
- Tempestivo. Rilevabile e rilevato in tempo per le decisioni

Si sottolinea che il gruppo di lavoro ha determinato gli indicatori potenzialmente rilevabili dai flussi sanitari regionali (Flusso SDO, Flusso Specialistica Ambulatoriale, Flusso Farmaceutica Ospedaliero, etc.). Si è ritenuto comunque indispensabile e sostanziale al fine del monitoraggio del percorso e della reale presa in carico del paziente inserire alcuni indicatori che sono estraibili, ad oggi, esclusivamente, dai database interni aziendali. Si elencano di seguito in tabella gli indicatori suddivisi per monitorare le varie fasi del percorso: la diagnosi, il trattamento chirurgico, il trattamento medico ed il follow-up.

	NOME	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
*	1.% di pazienti sottoposti a biopsia preoperatoria con tru-cut	Diagnosi	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Appropriatezza della diagnosi
	2.% di pazienti sottoposti a RMN del tumore primitivo nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Appropriatezza della diagnosi
	3.% di pazienti sottoposti a TC torace/addome del tumore primitivo nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Appropriatezza della stadiazione
*	4. Numero di agobiopsie diagnostiche	Diagnosi	Letteratura	>100 % dei pz	Qualità della biopsia
*	5.% di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Appropriatezza della diagnosi e cura
*	6.% di pazienti con margini positivi dopo resezione del sarcoma	Trattamento chirurgico	Letteratura	<20%	Qualità primo intervento chirurgico
	7.% pazienti che hanno avuto un re-intervento entro 30 giorni dal primo intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	<5%	Qualità del primo intervento
	8.% pazienti sottoposti a re-intervento tra i 30 e 90 giorni dalla resezione del sarcoma	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	0%	Qualità del primo intervento
	9.% mortalità entro trenta giorni dall'intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	< 1%	Qualità del primo intervento
	10. Durata media degenza dopo primo intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	≤ 7 giorni	Qualità del primo intervento
	11. % pazienti sottoposti a radioterapia post-operatoria entro tre mesi dall'intervento	Trattamento medico	Parere degli esperti	>90 %	L'indicatore consente di determinare quanti pz iniziano la terapia in un intervallo di tempo non adeguato
*	12. % pazienti inseriti in un trial clinico	Trattamento medico	Parere degli esperti	Circa 25 %	Qualità e avanzamento delle cure
	13. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento Palliativo	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
	14.% pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso	Trattamento Palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
	15.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento Palliativo	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% dei	Appropriatezza delle cure a fine vita

* *Estraibili esclusivamente da database aziendali*

