

PDTA per i sarcomi dei tessuti molli, delle estremità e del tronco superficiale

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Terminologia e acronimi	2
4	Criteri di ingresso	2
5	Fasi del PDTA.....	3
5.1.	prima visita	3
5.2.	Diagnosi istologica.....	3
5.3.	Stadiazione	3
5.4.	Intervento chirurgico.....	3
5.5.	Radioterapia	4
5.6.	Chemioterapia	5
5.7.	Cure simultanee e Palliative	6
5.8.	Follow up ambulatoriale.....	7
6	Flow chart PDTA.....	8
7	Monitoraggio e revisione del PDTA.....	10
8	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	10
9	Documenti di riferimento	10
10	Specifiche attuale revisione	10

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

I Sarcomi delle Parti Molli sono tumori rari e rappresentano circa l'1% delle neoplasie dell'adulto, con una incidenza di circa 3 casi/100.000 ab anno, che in Italia risulta in circa 2000 nuovi casi/anno. L'incidenza nella regione FVG è stimata in circa 40 nuovi casi/anno. Al CRO-IRCCS di Aviano i sarcomi costituiscono un'area di attività clinica e di ricerca di particolare interesse che nel corso degli anni ha portato ad una osservazione di 100-110 nuovi casi anno, oltre il 50% dei quali provenienti da fuori regione.

I Sarcomi delle Parti Molli possono insorgere in qualsiasi sede anatomica, ma le sedi più frequenti sono rappresentate dagli arti (60% dei casi), retroperitoneo (15%) e tronco superficiale (10%). Relativamente meno frequenti sono le localizzazioni nel distretto del capo-collo (8-10%) e ginecologiche (5%). I sarcomi viscerali, infine, includono le localizzazioni del tratto gastro-enterico (GIST) che costituiscono un gruppo neoplasie di particolare interesse per le più recenti implicazioni diagnostiche e terapeutiche.

2 Scopo e campo di applicazione

Scopo del presente PDTA è di uniformare e chiarire un approccio diagnostico e terapeutico dei Sarcomi delle Parti Molli, che per loro natura è particolarmente complesso e richiede una collaborazione e integrazione multidisciplinare formata e dedicata in questo specifico settore dell'oncologia. Tale approccio è anche in accordo con la raccomandazione più condivisa: riferire queste neoplasie rare e complesse a centri di riferimento con dedicata expertise.

Scopo del presente PDTA è anche di definire i ruoli e i compiti dei singoli professionisti coinvolti e le linee guida di riferimento che sono adottate dal GAMO Sarcomi e Tumori rari del CRO di Aviano.

Il campo di applicazione del presente PDTA è pertanto aziendale e coinvolge tutte le fasi dalla diagnosi, alla terapia con diversi intenti fino alla palliazione. I criteri di inclusione sono una diagnosi sospetta o accertata di sarcoma dei tessuti molli.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
GAMO	Gruppo Aziendale Multidisciplinare Oncologico
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
MMG	Medico di Medicina Generale
MDC	Mezzo di Contrasto
TC	Tomografia Computerizzata
PET	positron emission tomography, tomografia a emissione di positroni

4 Criteri di ingresso

Pazienti con diagnosi (da altra sede) o sospetto di neoplasia mesenchimale.

Pazienti inviati da MMG, altra struttura ospedaliera o consulto occasionale afferiscono all'ambulatorio multidisciplinare sarcomi (oncologia medica, oncologia radioterapica, oncologia chirurgica).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

5 Fasi del PDTA

5.1. prima visita

Durante questa visita il medico raccoglie la storia clinica, l'anamnesi personale e familiare del paziente. Viene quindi eseguita la visita medica collegiale e attivato il PDTA per l'esecuzione degli accertamenti diagnostici e di stadiazione necessari e per la discussione multidisciplinare del caso.

5.2. Diagnosi istologica

Il percorso diagnostico istopatologico si avvale del campionamento della lesione neoplastica mediante biopsia percutanea con ago tranciante, preferibilmente di calibro ≥ 14 -16 G., o biopsia incisionale.

È importante che la biopsia venga eseguita presso il CRO, secondo le regole della chirurgia oncologica per minimizzare il rischio di contaminazione e permettere l'asportazione in blocco, al momento dell'intervento definitivo, sia del tramite biotipico che del tramite dell'eventuale drenaggio.

La diagnosi istologica comprende l'esame morfofenotipico e di immunoistochimica per la caratterizzazione del tipo istologico e del grading.

L'asportazione di lesioni delle parti molli, in assenza di preventiva diagnosi patologica, rappresenta una scelta non raccomandata che può essere accettata solo per lesioni superficiali e di piccole dimensioni (<5 cm), sempre preceduta da adeguata diagnostica strumentale.

Per i pazienti che arrivano all'osservazione con la documentazione istologica eseguita in altra sede, viene richiesta la documentazione con preparati istologici e blocchetti in bianco, per revisione istologica interna (second opinion).

5.3. Stadiazione

L'ecografia permette di misurare le dimensioni della lesione, i rapporti con la fascia profonda, la morfologia, l'ecostruttura (solida, liquida, mista) e, con la tecnica eco-power-doppler, la vascolarizzazione.

La TC del torace e dell'addome con MDC è l'esame di scelta per la stadiazione di malattia.

La RM con MDC, ove fattibile, rappresenta l'esame di scelta per le lesioni degli arti e della parete toracica in quanto permette di definire con precisione le dimensioni, il compartimento, la pseudocapsula ed i rapporti con le strutture ossee, vascolari e nervose.

Non esiste evidenza relativa all'utilità di uno studio TC dell'encefalo, come pure di una PET total body durante la stadiazione al di fuori di uno studio clinico, se non per istotipi particolari (es sarcoma alveolare).

5.4. Intervento chirurgico

Malattia localizzata resecabile

La chirurgia con resezione ampia della neoplasia rappresenta il trattamento standard per tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase localizzata. L'intervento deve essere condotto da una équipe esperta con l'obiettivo di ottenere margini adeguati, cercando nel contempo di ridurre i danni funzionali ed estetici. La qualità della chirurgia effettuata si basa sulla definizione da parte del patologo del margine peggiore (=margine con trancia più sottile di tessuto sano) mediante la marcatura con inchiostro di china sul pezzo di resezione delle aree sospette per marginalità. Si definiscono pertanto adeguati i margini chirurgici radicali o ampi; non adeguati quelli marginali oppure intralesionali. In prossimità di strutture critiche (vasi e nervi) non sacrificabili, anche un margine marginale può essere considerato adeguato se valutato in sede di pianificazione operatoria.

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

La chirurgia ampia deve essere completata dalla radioterapia, preferibilmente preoperatoria, in particolare per i sarcomi di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni >5cm.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

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

In casi estremamente selezionati è però possibile valutare la pianificazione con un margine localmente positivo o marginale nel caso in cui questo non sia migliorabile se non a costo di gravi danni funzionali o estetici come nel caso di contiguità con strutture critiche (vasi o nervi di rilievo). Nelle forme di grado intermedio e alto dopo una chirurgia marginale, non migliorabile, dovrebbe essere sempre eseguita la radioterapia. Invece, nelle forme a basso grado di malignità, si può decidere di non effettuare trattamento radioterapico postoperatorio dopo discussione interdisciplinare che tenga in considerazione le eventuali possibilità di salvataggio chirurgico e le sequele della radioterapia stessa.

La radicalizzazione chirurgica si impone invece in tutti i casi in cui venga eseguito un intervento intralesionale o completamente marginale con possibilità di ampliamento e di bonifica.

Malattia localmente avanzata non resecabile

Viene definita malattia localmente avanzata un tumore non operabile neppure con intervento demolitivo o operabile solo a prezzo di un intervento molto demolitivo. Questi casi possono trarre giovamento da un approccio multidisciplinare che si avvale della chemioterapia sistemica, della radioterapia o dell'approccio concomitante chemio-radioterapico ad intento preoperatorio. La modalità ottimale di associazione è tuttora oggetto di ricerca clinica. In casi selezionati trova indicazione la perfusione d'arto con chemio-ipertermia integrata con chirurgia +/-radioterapia.

5.5. Radioterapia

La disponibilità di modalità avanzate di pianificazione e irradiazione con radioterapia con modulazione di intensità della dose (IMRT – Tomoterapia) e di irradiazione guidata dalle immagini (IGRT) consentono attualmente un notevole miglioramento del rapporto costo/beneficio del trattamento, riducendo le dosi alle strutture critiche.

Malattia localizzata resecabile - Radioterapia preoperatoria

La radioterapia preoperatoria è indicata per favorire un approccio chirurgico più conservativo, preservando la funzionalità motoria, in caso di lesioni di grandi dimensioni, o in caso di lesioni in stretta vicinanza con strutture critiche quali vasi o nervi. L'approccio preoperatorio consente di irradiare volumi più limitati rispetto al trattamento postoperatorio, può ridurre la contaminazione intraoperatoria e determinare l'ispessimento della pseudocapsula reattiva intorno alla neoplasia e la sterilizzazione dei suoi cloni neoplastici. La radioterapia preoperatoria può facilitare l'asportazione chirurgica e ridurre il rischio di recidiva. Il vantaggio di approccio radioterapico preoperatorio è particolarmente evidente in istotipi radiosensibili come il liposarcoma mixoide e il sarcoma sinoviale con la possibilità di ottenere elevate percentuali di necrosi della lesione.

Nei casi in cui è prevedibile una resezione marginale o con margini "close" può essere impiegato un incremento di dose con radioterapia intraoperatoria (IORT). In alternativa, in casi selezionati può essere eseguito un "boost" postoperatorio.

La maggiore limitazione della radioterapia preoperatoria è la maggiore morbidità nella guarigione della ferita chirurgica con una più alta incidenza di deiscenze o di infezioni della cicatrice rispetto alla radioterapia postoperatoria. Questa potenziale limitazione deve essere confrontata, però, con i migliori risultati anatomici e funzionali a più lungo termine. Da queste considerazioni, la radioterapia preoperatoria sta avendo un consenso sempre più condiviso.

La somministrazione concomitante di radio-chemioterapia preoperatoria può aumentare la tossicità attesa e pertanto deve essere eseguita in centri di esperienza dedicata.

La radioterapia postoperatoria

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

La radioterapia postoperatoria non deve essere eseguita dopo una chirurgia inadeguata; in questo caso un reintervento per ottenere margini adeguati è sempre auspicabile.

La radioterapia post-operatoria viene proposta a completamento della chirurgia ampia o marginale non radicalizzabile nei sarcomi di alto grado e di grado intermedio. Può essere omessa, previa valutazione multidisciplinare, in alcune situazioni a basso rischio di ricaduta (dimensione inferiore di 5 cm, basso grado, superficialità della lesione, tumori di basso grado profondi che siano stati operati con chirurgia ampia; alcuni tumori a basso grado sottoposti a chirurgia marginale).

L'approccio postoperatorio è gravato da un aumento delle complicanze a lungo tempo (fibrosi sottocutanea, linfedema, fratture ossee) e pertanto la scelta fra un approccio pre o postoperatorio richiede una attenta valutazione in visita multidisciplinare.

Malattia avanzata non resecabile

La radioterapia esclusiva dei sarcomi degli arti e del tronco superficiale non operabili per estensione locale e/o comorbilità del paziente ricopre un ruolo essenzialmente palliativo.

5.6. Chemioterapia

1) Malattia localizzata suscettibile di terapia integrata

a) Chemioterapia neoadiuvante

La Chemioterapia neoadiuvante è un trattamento proponibile in tutte le presentazioni, anche potenzialmente resecabili ab initio, ma in cui sia consigliato un trattamento preoperatorio per migliorare il risultato chirurgico. Sono esempi la valutazione multidisciplinare di resecabilità dubbia (sarcomi dei tessuti molli delle estremità e del tronco ad alto grado di malignità con dimensioni >5 cm) o nei casi in cui si preveda un intervento marginale. La terapia neoadiuvante ha il vantaggio di valutare in vivo la reale attività dei farmaci, di ridurre la massa tumorale o cambiarne le caratteristiche morfologiche/strutturali per facilitare un intervento conservativo e di sterilizzare gli eventuali microfoci metastatici, causa di ricomparsa della malattia a distanza. L'adozione di un trattamento combinato chemio-radioterapico neoadiuvante deve essere discussa in gruppo multidisciplinare se clinicamente indicato.

b) Chemioipertermia

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

c) Chemioterapia adiuvante

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

2) Malattia metastatica potenzialmente resecabile

Quando localizzazioni secondarie di sarcoma dei tessuti molli si presentano in fase sincrona o metacrona rispetto al tumore primitivo, va presa in considerazione con decisione multidisciplinare la possibilità di resecare le metastasi polmonari. Infatti circa il 20% di questi pazienti è lungo sopravvissuto a 10 anni dopo resezione radicale. La decisione va presa sulla base del numero di metastasi, posizione e dimensioni delle stesse, performance status del Paziente e comorbilità.

Non è dimostrata l'efficacia di una chemioterapia adiuvante dopo resezione.

Non vi sono evidenze di utilità di resezione di metastasi epatiche o ossee o cerebrali.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

3) Malattia avanzata non resecabile o metastatica

La chemioterapia standard in prima linea si basa sull'utilizzo di antracicline. Non vi sono ad oggi evidenze che schemi di associazione determinino un vantaggio in termini di sopravvivenza globale, ma permettono di ottenere un miglior tasso di risposte obiettive e un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia. Gli schemi polichemioterapici più utilizzati sono basati sulle antracicline con o senza ifosfamide (sarcomi con differenziazione adipocitaria, sarcoma sinoviale) o dacarbazina (leiomiomasarcoma). Nei pazienti affetti da angiosarcoma l'impiego dei taxani può rappresentare una buona scelta basata sulla specifica sensibilità di questo istotipo.

4) Malattia avanzata dopo fallimento della prima linea di trattamento sistemico

Il trattamento sistemico di seconda linea si basa sull'istotipo, sulle condizioni generali e sulla richiesta del paziente e su eventuali comorbidità. Ad oggi sono stati approvati in linee successive alla prima i seguenti farmaci: trabectedina, ifosfamide, gemcitabina ± docetaxel, gemcitabina ± dacarbazina e pazopanib. È possibile valutare per questi pazienti l'arruolamento in protocolli clinici sperimentali con nuovi farmaci o combinazioni. Talvolta, a scopo palliativo e antalgico, può essere presa in considerazione la radioterapia su una sede fragile o dolente di malattia nell'ambito di una valutazione multidisciplinare. In pazienti fortemente pretrattati o con un decadimento delle condizioni generali deve essere proposta la terapia di supporto e antalgica esclusiva con continuità assistenziale ospedale-territorio.

5.7. Cure simultanee e Palliative

Integrazione tra Oncologia e Cure Palliative

In Oncologia, le "Cure Palliative" (CP) sono state tradizionalmente intese e identificate con le "CP di fine-vita". Recentemente si è andata, invece, sviluppando una concezione più ampia di CP, che contempla sia le "CP di fine-vita" che le "CP precoci" o "CP simultanee", così definite in quanto spesso erogate in concomitanza ai trattamenti antitumorali.

La comunità scientifica internazionale, a partire dall'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha condiviso questo approccio, producendo una serie di raccomandazioni a favore della integrazione precoce delle CP nel percorso del paziente oncologico, una cui sintesi omnicomprensiva recita:

"Pazienti ricoverati ed esterni con neoplasia avanzata dovrebbero ricevere sia consulenze che servizi dedicati di cure palliative, precocemente lungo il decorso della malattia, contemporaneamente ai trattamenti attivi. Ottimale è che l'invio di pazienti interni ed esterni possa essere effettuato a team interdisciplinari di cure palliative, e i servizi di personale dedicato devono essere complementari ai programmi in atto effettuati dai curanti. L'integrazione con gli operatori di CP dedicati deve essere effettuata precocemente, entro 8 settimane dalla diagnosi di fase avanzata della patologia oncologica. I fornitori di servizi devono organizzare programmi di supporto e indirizzare caregivers, familiari ed amici, con neoplasia in fase precoce o avanzata, ai servizi di cure palliative".

All'interno delle "CP precoci" è stata anche proposta la compresenza necessaria di due livelli: un livello di "CP precoci generaliste" e un livello di "CP precoci specialistiche".

Le prime sono a carico di tutti quei professionisti che si prendono cura sia di pazienti con bisogni di CP, sia di pazienti con altre tipologie di bisogni. Questi sono gli operatori sanitari, quindi, che dedicano alle CP una parte limitata del loro tempo lavoro: medici di medicina generale che possono identificare precocemente pazienti e bisogni di pazienti per i quali iniziare ad avere uno "sguardo" palliativo, oncologi che sappiano identificare e gestire livelli basici di bisogni di cure palliative, e così via.

Le "CP precoci specialistiche", invece, costituiscono il patrimonio di quei professionisti che si dedicano a tempo pieno alle CP, che fanno quindi parte del loro core curriculum e della loro *mission* professionale per il 100% del loro tempo lavoro.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

La valutazione dell'impatto delle CP precoci è di difficile attuazione, in quanto sotto la "etichetta" "CP precoci" possono convivere "modelli di intervento" diversi. In questo ambito, tra i vari modelli organizzativi sviluppatasi negli anni, il modello "integrato", nel quale l'oncologo attiva percorsi sistematici di condivisione delle scelte, o addirittura di passaggio in cura, con il medico di cure palliative, appare il più adatto alle esigenze e all'approccio interdisciplinare che contraddistinguono le patologie oncologiche.

Pazienti eleggibili per le Cure Palliative Precoci

Un punto molto delicato riguarda quali pazienti indirizzare alle CP precoci e come fare lo screening tra tutti i pazienti che afferiscono ad un centro oncologico. Negli studi clinici che riguardano neoplasie con aspettativa di vita dell'ordine di 1 anno, le CP precoci sono, in generale, avviate al momento della diagnosi di stadio IV di malattia. Naturalmente ciò può non essere appropriato in neoplasie in cui la sopravvivenza dei pazienti è notevolmente più prolungata nel tempo.

Criteri maggiori per l'invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni.

Criteri basati sui bisogni

- Severi sintomi fisici (esempio: dolore, dispnea o nausea segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
- Severi sintomi psicologici (esempio: depressione o ansia segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
- Richiesta di accelerazione della morte
- Crisi esistenziale o spirituale
- Necessità di assistenza nel processo decisionale o nella pianificazione anticipata condivisa delle cure
- Richiesta del paziente
- Delirium
- Metastasi cerebrali o leptomeningee
- Compressione della corda spinale o della cauda equina

Criteri basati sul tempo

- Diagnosi di neoplasia avanzata inguaribile con malattia in progressione nonostante una terapia sistemica successiva al trattamento primario.

5.8. Follow up ambulatoriale

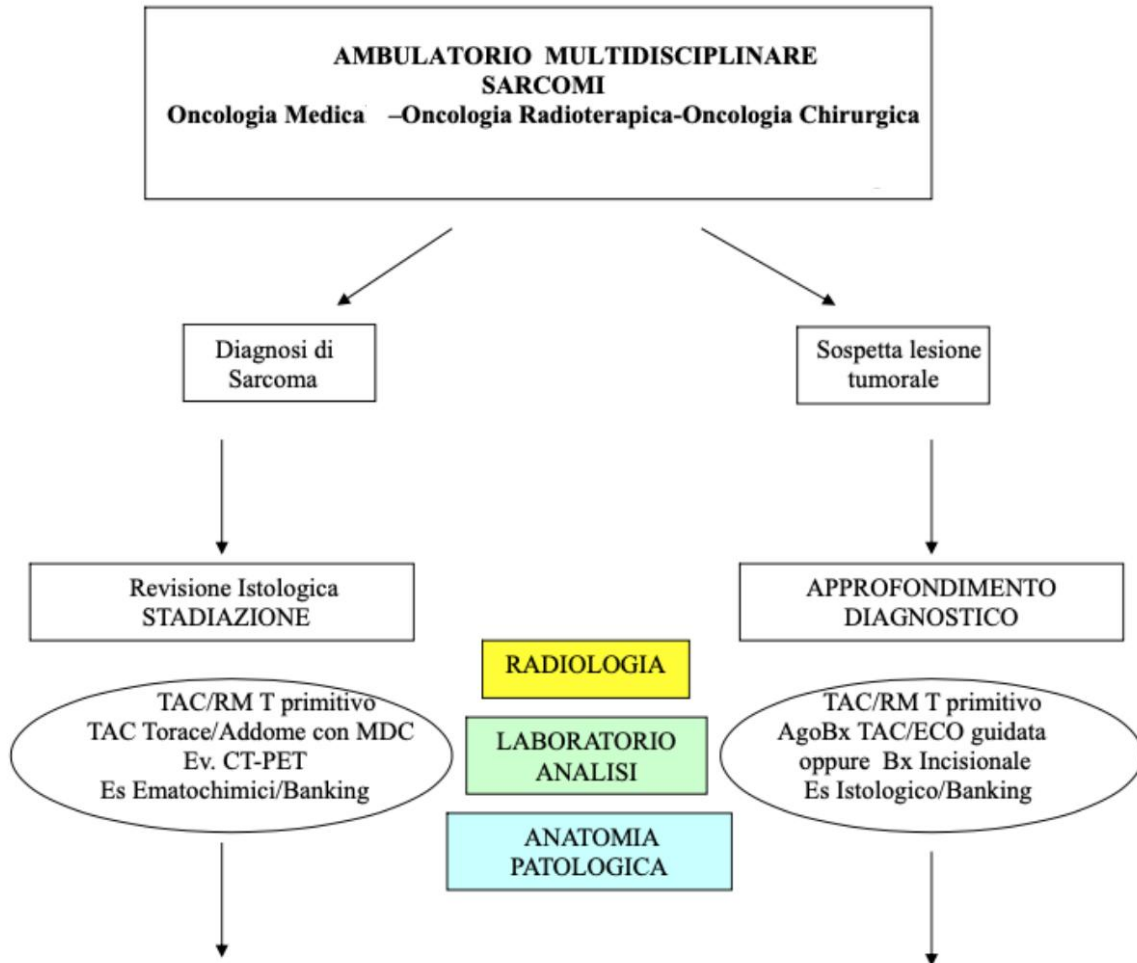
Nel PDTA, completata la fase diagnostica e terapeutica, il paziente viene inviato al follow up a carico dell'ambulatorio multidisciplinare di accesso.

Il follow up include la visita clinica e le indagini strumentali, nell'obiettivo di valutare l'assenza di sintomi o segni di ripresa di malattia. Esso viene effettuato a cadenze periodiche variabili a seconda della distanza dal momento della diagnosi.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

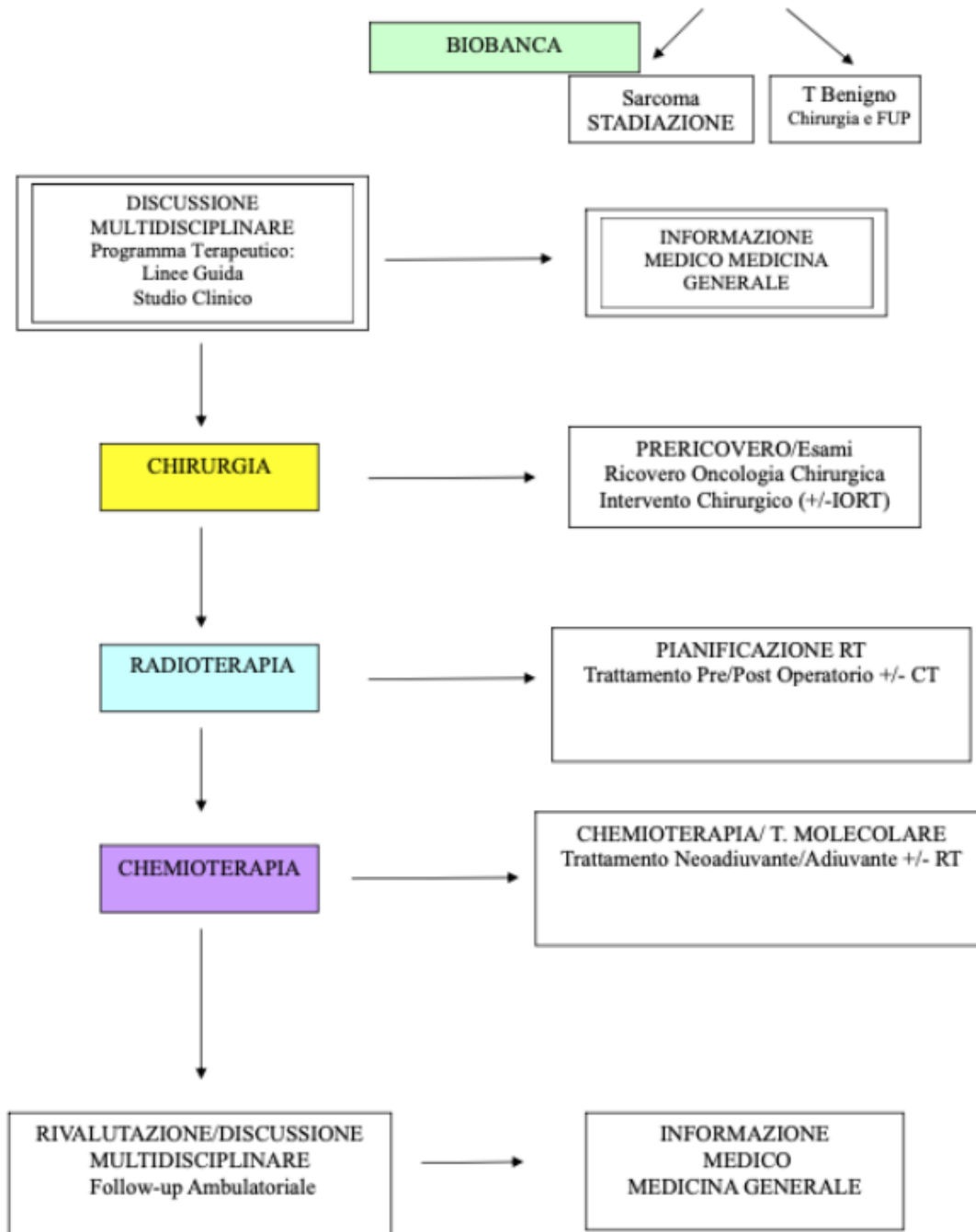
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6 Flow chart PDTA



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

7 Monitoraggio e revisione del PDTA

Pianificazione dei momenti di verifica e riesame

Annualmente, in previsione della revisione del PDTA, vengono misurati, analizzati e discussi gli indicatori di processo ed esito definiti.

Indicatori

% di pazienti sottoposti a biopsia preoperatoria

Numero di agobiopsie diagnostiche

% di pazienti riferiti al meeting multidisciplinare

% pazienti inseriti in un trial clinico

% pazienti che hanno avuto un re-intervento entro 30 giorni dal primo intervento

Tempistica per la revisione del PDTA

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

8 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del presente PDTA sono tutti i professionisti del CRO a vario titolo coinvolti nella diagnosi, cura e follow up del paziente con sarcoma dei tessuti molli, delle estremità e del tronco superficiale.

9 Documenti di riferimento

LINEE GUIDA AIOM, ESMO, NCCN, ASCO

10 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	14/03/2023
Redazione	GAMO SARCOMI E TUMORI RARI
Verifica	BUONADONNA ANGELA
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione formalizzata dalla Direzione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione