

Rete Hub & Spoke e percorso diagnostico-terapeutico dei tumori  
stromali gastrointestinali (GIST) e dei Sarcomi viscerali

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## 1. Premessa e Razionale

I Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) e i Sarcomi viscerali sono patologie oncologiche rare e complesse nella loro gestione sia sul piano diagnostico sia su quello terapeutico.

L'eterogeneità istologica (vi sono più di 50 sottotipi diversi) si accompagna a quadri clinici e necessità terapeutiche molto specifiche, tali da richiedere l'intervento di più figure professionali fra le quali l'oncologo, il chirurgo, il radioterapista, il patologo, il biologo molecolare, ed altre. Inoltre la già menzionata varietà dei tipi istologici associata alla bassa incidenza di tali patologie comporta difficoltà diagnostiche e terapeutiche relative a:

competenze professionali: le competenze cliniche sui tumori rari non sono diffuse. Linee guida italiane ed europee segnalano la necessità che queste patologie vengano seguite in centri di riferimento dotati delle necessarie competenze e professionalità (Linea guida AIOM per i Sarcomi dei tessuti molli e GIST, Linee Guida ESMO/EURACAN per Osso, Parti Molli e GIST). Due aspetti vanno enfatizzati nell'identificazione di centri di riferimento per il trattamento dei Sarcomi: i volumi di attività e la possibilità di offrire al paziente le competenze multidisciplinari necessarie per un'adeguata cura.

management: la diagnosi molecolare ha acquisito una rilevanza anche sul piano terapeutico nel caso di GIST ed alcuni Sarcomi. E' sempre più frequente la necessità di utilizzare tecniche di diagnostica molecolare complesse e ad alto costo. La cura dei pazienti con Sarcomi presenta aspetti generali comuni ma anche aspetti specifici peculiari di ogni istotipo. E' pertanto necessaria una diagnosi accurata e tempestiva prima dell'intervento chirurgico (Position Paper internazionale "Trans-Atlantic PRS Working Group Ann Surg Oncol 2015"), in quanto il trattamento improprio ab initio di un paziente con GIST e Sarcoma può incidere sfavorevolmente sulla prognosi e richiedere spesso terapie aggiuntive come re-interventi chirurgici "di salvataggio" con conseguente moltiplicazione delle problematiche cliniche e dei costi. Un intervento chirurgico oncologicamente inadeguato si tradurrà facilmente in una recidiva locale e, in particolari istotipi, in una ridotta probabilità di controllo sistemico.

costi: i costi sanitari della diagnosi e della cura di queste patologie sono alti come tutti quelli delle patologie ad alta complessità assistenziale. Pertanto è necessario perseguire strategie in grado di ridurre le prestazioni improprie (non mirate per istotipo) e ottimizzare le risorse ad oggi disponibili.

La gestione clinico-assistenziale di questi pazienti richiede, fin dalle prime fasi della storia clinica della malattia, l'integrazione fra specialisti con specifiche competenze (oncologi, patologi, radiologi, biologi e chirurghi) all'interno

di un percorso diagnostico/terapeutico/assistenziale (PDTA) finalizzato al miglioramento della presa in carico del paziente.

È ormai riconosciuto e consolidato, infatti, che il miglioramento reale dell'outcome del paziente si realizza solamente focalizzando il quadro d'insieme attraverso un'assistenza d'equipe: in tale ottica si configura un modello Hub & Spoke che definisce la struttura organizzativa e delinea un modus operandi individuando le funzioni proprie di ciascuna fase del percorso: dal sospetto diagnostico alla conferma diagnostica, al trattamento, al follow up, alle eventuali cure palliative, in una dialettica di continuo scambio.

Stante la complessità di queste patologie - dovuta alla rarità e alla eterogeneità istologica e clinica - e in considerazione delle continue novità provenienti dal mondo scientifico, lo scopo che si prefigge questo documento non è quello di dettagliare la materia in modo puntuale bensì quello di condividere e definire il percorso clinico-organizzativo del paziente favorendo l'omogeneizzazione dei comportamenti sul territorio regionale.

### 1.1 Dati epidemiologici delle patologie

*GIST: costituiscono la forma più comune di tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale. L'incidenza di queste neoplasie è stimata in circa 1 caso ogni 100.000 abitanti/anno. L'età media in cui la malattia si manifesta è intorno ai 55-65 anni, tuttavia esistono anche casi sporadici ed ancora più rari in età infantile e giovanile (GIST pediatrici). L'incidenza negli uomini è lievemente superiore a quella nelle donne.*

- Le sedi di origine più comuni sono lo stomaco (50%) ed il piccolo intestino (25%). Il colon (10%), il mesentere (7%) e l'esofago (5%) sono siti meno frequenti. La metastatizzazione avviene per lo più in cavità addominale e al fegato, meno frequenti sono l'interessamento polmonare ed extra-addominale. La metastatizzazione linfonodale, evento infrequente per questa patologia, rappresenta una caratteristica peculiare di un piccolo sottogruppo di GIST che colpisce in età giovane-adulta e che si contraddistingue dai restanti GIST non solo per presentazione clinica ma anche per assetto molecolare, non presentando infatti le note mutazioni a carico dei geni KIT e PDGFRA.
- La recente comprensione del meccanismo molecolare alla base dello sviluppo della malattia ha aperto la strada a nuove strategie terapeutiche basate sull'impiego di terapie molecolari mirate che hanno modificato la gestione di questa patologia.
- Il trattamento di scelta dei GIST diagnosticati in forma localizzata (non metastatica) è la chirurgia.
- Il trattamento di scelta dei GIST metastatici è la terapia medica.
- I dettagli della fase diagnostica e terapeutica sono riportati nei paragrafi 4.4 e 4.5.

*SARCOMI: sono una famiglia di tumori che derivano dall'osso o da parti molli e comprendono più di 50 istotipi diversi con differente origine istologica, differente sede di insorgenza, diversa prognosi, diversa diagnosi, diverso trattamento e diverso programma di sorveglianza (Tabella 1; Figura 1). Dal punto di vista anatomico macroscopico, i Sarcomi dei tessuti molli si dividono in due grandi famiglie:*

- *degli arti e dei cingoli (o delle estremità/tronco);*
- *addominali/toracici/viscerali (di seguito per brevità sempre denominati "Sarcomi viscerali").*

*Le competenze professionali, soprattutto chirurgiche, necessarie per la presa in carico dei pazienti con Sarcomi delle estremità e del tronco fanno capo soprattutto all'area ortopedica come per i Sarcomi dell'osso; le competenze professionali, soprattutto chirurgiche, necessarie per la presa in carico dei pazienti con Sarcomi viscerali fanno capo soprattutto all'area della chirurgia generale come per i GIST. Il presente documento prende in esame esclusivamente i sarcomi dei tessuti molli viscerali.*

*Sarcomi viscerali o dei tessuti molli non degli arti e cingoli (con esclusione dei GIST): rappresentano il gruppo più numeroso nell'ambito della famiglia dei Sarcomi con una incidenza media stimata in 4-5 casi ogni 100.000 abitanti/anno. Insorgono prevalentemente nell'adulto, con differenze di età in rapporto alla varietà istologica e in entrambi i sessi. Possono nascere più frequentemente nel retroperitoneo, cioè nell'addome, dietro l'intestino intorno ai reni oppure nella cavità toracica e comunque possono nascere dal tessuto connettivo dei visceri come, non così raramente, da reni, utero, fegato, milza, etc.*

*L'approccio diagnostico-terapeutico è guidato dalla variante istologica e non dalla sede del Sarcoma. I dettagli della fase diagnostica e terapeutica sono riportati nei paragrafi 4.4 e 4.5.*

Figura 1. Suddivisione generale dei sarcomi su base anatomo-patologica

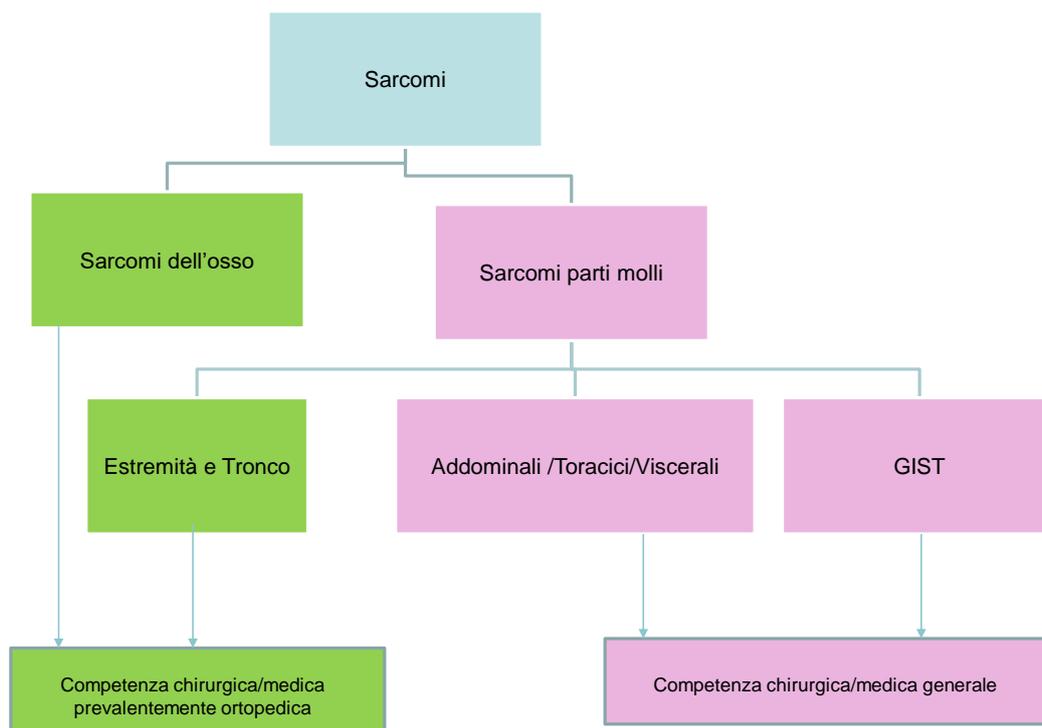


Tabella 1. Classificazione semplificata dei Sarcomi

Fonte: <http://www.airc.it/tumori/sarcoma.asp>

- TUMORI A DIFFERENZIAZIONE ADIPOSITA

Vengono chiamati lipomi se si tratta di forme benigne. I lipoSarcomi sono invece sempre maligni e possono avere origine dovunque nell'organismo ci sia del tessuto adiposo (grasso), anche se la forma più comune si presenta in genere nel retroperitoneo, la parte posteriore della cavità addominale. È più frequente nelle persone tra i 50 e i 65 anni.

- TUMORI A DIFFERENZIAZIONE MUSCOLARE

I leiomiomi sono tumori benigni del tessuto muscolare liscio (sono frequenti, per esempio, a livello dell'utero), mentre i leiomioSarcomi sono i relativi tumori maligni.

- TUMORI A DIFFERENZIAZIONE NERVOSA

I nervi scorrono all'interno di tutto il corpo umano e possono a loro volta essere sede di formazioni tumorali. Le forme benigne prendono il nome di neurofibromi, schwannomi o neurinomi a seconda del tipo di cellule coinvolte. Le forme più aggressive sono i tumori maligni delle guaine nervose periferiche (MPNST, o schwannoma maligno).

- TUMORI DI TIPO VASCOLARE

Emangiomi e linfangiomi sono le forme benigne che originano rispettivamente dai vasi sanguigni e da quelli linfatici. Gli emangiosarcomi e i linfangiosarcomi sono invece forme maligne. Si sviluppano più spesso in parti del corpo sottoposte a radiazioni (per esempio per precedenti forme tumorali). Il Sarcoma di Kaposi è invece un tumore formato da cellule simili a quelle che rivestono i vasi sanguigni. Un tempo molto raro, oggi è associato frequentemente all'infezione da virus HIV ma anche alle terapie immunosoppressive alle quali sono sottoposti i trapiantati, probabilmente perché all'origine del tumore c'è un'infezione da virus. Il trattamento del Sarcoma di Kaposi, soprattutto nella sua forma sporadica, si differenzia da quello dei Sarcomi dei tessuti molli. L'emangioidotelioma è un tumore meno aggressivo dell'emangioSarcoma ma ritenuto comunque una forma maligna. Si sviluppa in genere all'interno degli organi come il fegato o i polmoni.

#### - TUMORI PRIMITIVI DELLO SCHELETRO

- Nella maggior parte dei casi i tumori primari dell'osso sono Sarcomi che si distinguono in osteoSarcomi e condroSarcomi, sulla base della loro origine cellulare: l'osteoSarcoma è uno dei più comuni tumori delle ossa e si sviluppa nel tessuto osseo propriamente detto, mentre il condroSarcoma prende origine dalla cartilagine. Un'attenzione particolare merita inoltre il Sarcoma di Ewing un tumore molto aggressivo che si sviluppa soprattutto nelle ossa di bambini e adolescenti, a differenza del condroSarcoma che colpisce più spesso gli adulti.

#### - ALTRI TUMORI

Il tumore desmoide (o fibromatosi aggressiva tipo desmoide) è una forma intermedia ai tessuti fibrosi di tendini e legamenti che non dà metastasi ma che può invadere i tessuti vicini. Può essere associata alla sindrome di Gardner. Il dermatofibroSarcoma protuberans è un tumore a bassa malignità che si forma a livello della cute, in genere sul tronco o sugli arti. Invade i tessuti circostanti ma raramente metastatizza.

#### - TUMORI ORIGINATI DA TESSUTI NON IDENTIFICABILI

I Sarcomi sinoviali sono circa il 10 per cento di tutti i Sarcomi dei tessuti molli. Sono forme più frequenti nei giovani adulti, ma possono svilupparsi anche in età pediatrica, a carico di un sottile tessuto che ricopre i legamenti chiamato sinovia, che produce il liquido che lubrifica lo scorrimento dei tendini. Il Sarcoma a cellule chiare si sviluppa a livello dei tendini e può essere confuso, talvolta, con il melanoma. Infine il tumore desmoplastico a piccole cellule è un Sarcoma raro che colpisce adolescenti e giovani adulti, localizzato più spesso nell'addome.

### 1.2 Associazioni Tumori rari e malattie rare:

- I Tumori rari sono malattie rare a tutti gli effetti. Inoltre ci sono alcune condizioni cliniche caratterizzate da associazioni tra Tumori rari e malattie rare. Di seguito se ne riportano alcune:

- Sindrome di Gardner e Poliposi Adenomatosa Polipide (FAP) e fibromatosi aggressiva
- Neurofibromatosi-1 e GIST, MPNST (tumori maligni dei nervi periferici) o altri tipi di Sarcomi
- MEN e tumori delle ghiandole endocrine
- Sindrome di Carney-Stratakis (GIST e Paragangliomi) e Triade di Carney (GIST, Condromi polmonari e Paragangliomi)

### 1.3 Bibliografia di riferimento

- Le raccomandazioni prese a riferimento per la strutturazione del percorso sono quelle contenute nel documento di consenso congiunto dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) ed ERN EURACAN integrate dai documenti riportati di seguito, in particolare per l'utilizzo dei nuovi farmaci:

- Classificazione dei sarcomi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità 2013: Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France:IARC Press; 2013
- Linee Guida AIOM dei Sarcomi dei Tessuti Molli e GIST 2017 (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))
- Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv267
- Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv268-iv269
- Position Paper internazionale "Trans-Atlantic PRS Working Group Ann Surg Oncol 2015

## 2. Finalità ed obiettivi

- La strutturazione della rete Hub & Spoke per i tumori stromali gastrointestinali e i Sarcomi viscerali prevede la definizione dei seguenti step:

- individuazione dei nodi della Rete di presa in carico clinica e chirurgica;
  - individuazione dei pazienti target e loro presa in carico da parte di strutture ad elevata esperienza quanto più possibile ab initio;
  - individuazione e condivisione di un percorso diagnostico-assistenziale in linea con gli studi più recenti, le migliori evidenze e le raccomandazioni

delle linee guida nazionali ed europee e previste dalla comunità scientifica della ERN EURACAN;

- miglioramento degli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti al fine di un maggiore coinvolgimento informato nelle decisioni;
- sviluppo delle competenze e dell'expertise di tutti i nodi della rete attraverso la relazione con i nodi Hub e - ove necessaria - adeguata formazione;
- sviluppo di progetti di innovazione e ricerca clinica coerenti con gli obiettivi di miglioramento della qualità dell'assistenza nell'ambito di protocolli standardizzati.
- garanzia della continuità assistenziale fra Ospedale, Territorio e Medicina di base.

### 3. Reti Hub & Spoke

- La rete Hub & Spoke per i tumori stromali gastrointestinali (GIST) e quella per i Sarcomi viscerali sono diversificate in base alla diversa frequenza dei casi, e sono costituite da centri Hub chirurgici e medici individuati sulla base dei volumi di attività, sull'expertise acquisita nel tempo e sulla designazione europea di centro di riferimento (ERN EURACAN), e da centri Spoke chirurgici e medici che garantiscono al paziente la presa in carico territoriale attraverso protocolli diagnostico-terapeutici condivisi e omogenei su tutto il territorio regionale.
- Centro Hub medico e chirurgico per i GIST:
  - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- Centri Spoke medici per i GIST:
  - tutte le UOC di Oncologia delle Aziende Sanitarie
  - Centro di Osteoncologia Tumori Rari e Testa Collo dell'IRST di Meldola
- Centri Spoke chirurgici per i GIST:
  - tutte le UOC di Chirurgia che possiedono i requisiti per il trattamento dei tumori specifici (stomaco, colon, retto)
  - In alcune condizioni specifiche (per esempio GIST non localizzati, GIST operabili metastatici all'esordio, GIST ad alto rischio di rottura, GIST in sedi complesse o con assetti molecolari particolari), si raccomanda che il team multidisciplinare locale prenda preventivamente contatto con l'oncologo del centro Hub
- Centro Hub medico e chirurgico per i Sarcomi viscerali:
  - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna per la parte medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e

Azienda USL di Bologna in team fra loro per la parte chirurgica (chirurgia sopra e sottodiaframmatica)

- Centri Spoke medici per i Sarcomi viscerali:

- tutte le UOC di Oncologia delle Aziende Sanitarie
- SSD Centro di Osteoncologia Tumori Rari e Testa Collo dell'IRST di Meldola

- Centri Spoke chirurgici per i Sarcomi viscerali

- Azienda USL della Romagna, Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì (chirurgia sottodiaframmatica)

L'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST-IRCCS, SSD Centro di Osteoncologia, Tumori Rari e Testa Collo), insieme all'Azienda USL della Romagna, area territoriale di Forlì (Dipartimenti chirurgici), nell'ambito del Comprehensive Cancer Care Network interaziendale IRST-AUSL della Romagna, rappresentano un punto di riferimento per la presa in carico diagnostico-terapeutica dei pazienti della Romagna sia per la parte medica che chirurgica dei Sarcomi viscerali e dei GIST in virtù dell'ampia casistica e dell'identificazione di un percorso multidisciplinare dedicato.

La diagnostica istologica dei GIST e dei Sarcomi viene effettuata nelle UO di Anatomia Patologica individuate in base alla riorganizzazione della rete ospedaliera realizzata in ciascuna Azienda Sanitaria. La diagnosi istologica deve essere effettuata secondo le modalità individuate dalle linee guida di riferimento. Il ricorso alla chirurgia a scopo diagnostico è riservato solo a casi eccezionali, dove non sia possibile l'approccio bioptico o in caso di necessità cliniche. Il centro Hub della Rete è a disposizione in tutti i casi in cui sia necessaria una particolare competenza (Sarcomi molto rari o di morfologia particolarmente complessa) o se ritenuto opportuno a giudizio clinico dell'oncologo sia per la lettura/revisione/conferma sia per l'esecuzione della manovra bioptica.

- La caratterizzazione molecolare dei GIST e di alcuni Sarcomi viscerali particolarmente complessi (es: Mutazioni dei geni KIT e PDGFRA per i GIST; Traslocazioni molecolari per alcuni Sarcomi) è centralizzata presso il centro Hub della Rete (UO di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna) in quanto il dato molecolare guida la scelta terapeutica con conseguente impatto sulla prognosi del paziente.
- Funzioni dei centri Spoke:
  - formalizzare il team dei professionisti di riferimento per ciascuna area clinica coinvolta nel percorso diagnostico-assistenziale e programmare incontri periodici del team al fine di attuare il protocollo definito in stretta collaborazione con il centro Hub;

- garantire l'assistenza ai pazienti in tutte le fasi della malattia (diagnosi, cura, follow-up) sia utilizzando competenze interne, sia attraverso la teleconsulenza (secondo le modalità che verranno individuate a livello nazionale, regionale e aziendale) sia attraverso l'invio dei pazienti al Centro Hub in caso di dubbio diagnostico o di particolare complessità;
- garantire - da parte degli Spoke chirurgici - l'attività chirurgica per quanto attiene ai GIST;
- fornire il counselling ai pazienti e alle famiglie;
- assicurare una corretta comunicazione: è necessario che i medici che comunicano la diagnosi e ogni successiva modifica della condizione clinica siano adeguatamente formati all'utilizzo delle corrette modalità comunicative dagli psicologi del team o da altra figura professionale specializzata, e possibilmente devono essere affiancati dagli stessi nelle fasi della comunicazione;
- partecipare agli eventi formativi/informativi e agli audit clinici organizzati dal Centro Hub;
- mantenere la rete di relazione con le Associazioni dei pazienti e dei familiari e assicurare loro ogni opportuna forma di collaborazione.

- Funzioni del centro Hub:

In aggiunta alle funzioni dei Centri Spoke il Centro Hub provvede a:

- assicurare la diagnosi e la valutazione multidisciplinare dei casi di maggiore complessità dell'intera rete;
- predisporre, validare, mantenere aggiornati e diffondere protocolli diagnostico-terapeutici in collaborazione con i centri Spoke;
- rispondere alle necessità chirurgiche relativamente ai casi di maggiore complessità mantenendo la relazione con le altre chirurgie della rete;
- organizzare audit clinici possibilmente annuali;
- mantenere la rete di relazione con i Centri Spoke, con i Centri ospedalieri che prendono in carico i pazienti a livello territoriale, con i MMG/PLS e con i professionisti dell'assistenza domiciliare, anche mediante l'eventuale utilizzo della teleconsulenza secondo le modalità che verranno individuate a livello nazionale, regionale ed aziendale;
- mantenere informato il competente Servizio della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare sulle attività del Centro e della rete, anche attraverso la partecipazione al tavolo tecnico regionale;

## 4. Descrizione del PDTA

### 4.1 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso

Il PDTA si applica ai pazienti con sospetto clinico e/o diagnostico, radiologico o istologico di GIST o di Sarcoma viscerale.

Scopo del PDTA è garantire la corretta presa in carico del paziente evitando in ogni modo possibile approcci chirurgici (anche finalizzati alla diagnosi) oncologicamente inadeguati, tali da tradursi facilmente in recidive locali e, in particolari istotipi, in una ridotta probabilità di controllo sistemico.

Il PDTA si applica anche a pazienti con diagnosi accertata in quanto già sottoposti ad approcci chirurgici presso altra sede.

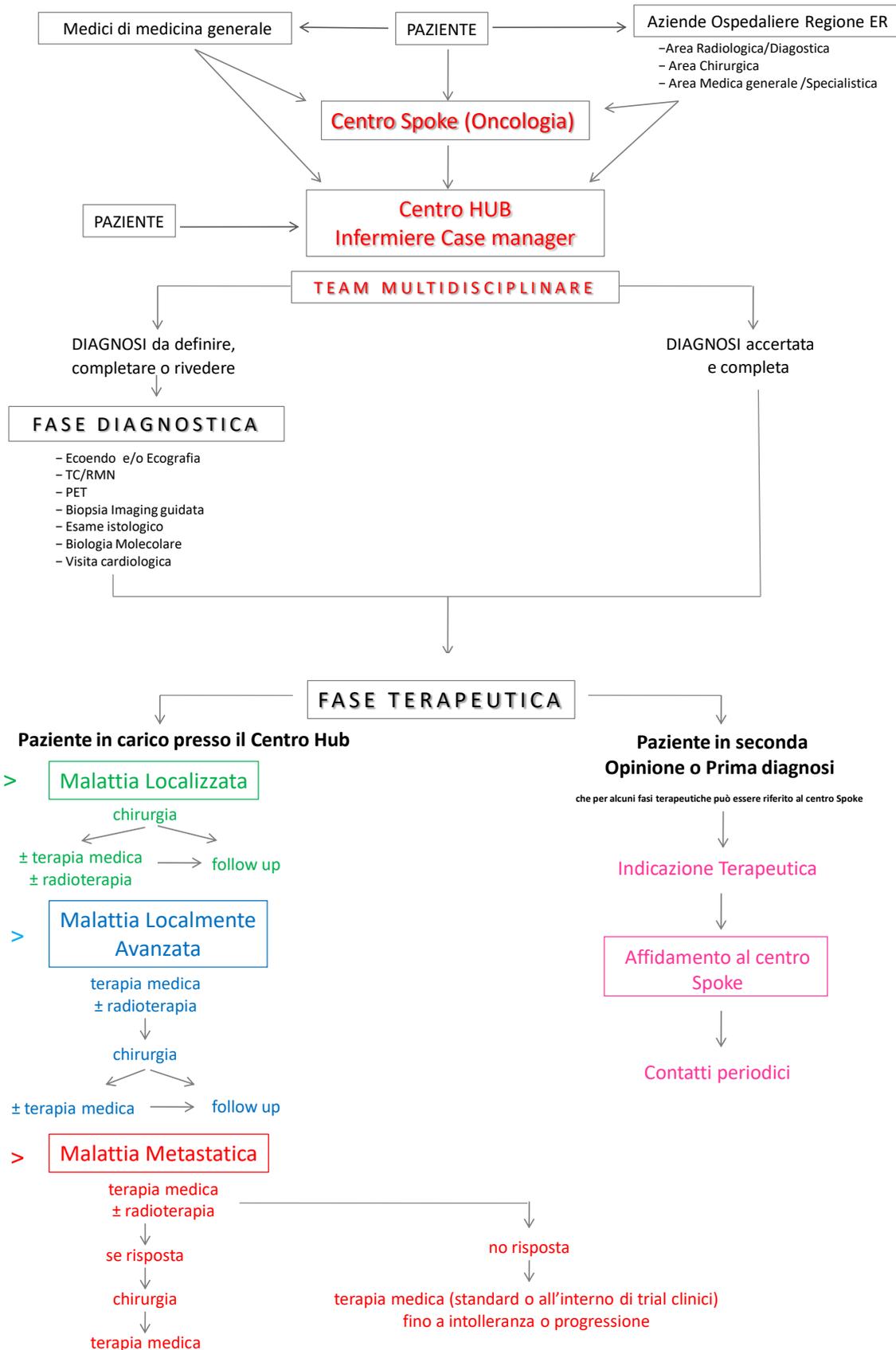
### 4.2 Logigrammi

Il PDTA è suddiviso in sottoprocessi temporali (fasi) in funzione del momento in cui si trova il paziente lungo l'iter diagnostico-terapeutico:

Il disegno organizzativo del PDTA dei GIST e Sarcomi viscerali è rappresentato nel logigramma in Figura 2.

*Figura 2. Logigramma PDTA GIST e Sarcomi viscerali*

## Paziente con sospetto o diagnosi accertata di GIST o Sarcoma Addominale



Nota 1: il paziente può accedere al PDTA su richiesta personale, su indicazione del Centro Hub, del Centro Spoke, del Medico di base (MMG-PLS), di altro specialista o di altri Presidi/Servizi della rete mediante accesso diretto.

Nel centro Hub il primo contatto del paziente con sospetto diagnostico o diagnosi accertata di GIST o Sarcoma viscerale avviene con l'Infermiere Case Manager (ICM). Il tempo di attesa medio per la prima valutazione dell'assetto clinico è il più limitato possibile e comunque mediamente non superiore a 7 giorni. L'ICM programma la visita specialistica iniziale con l'Oncologo e successivamente con tutti gli altri specialisti del team, e segue il paziente in tutte le fasi del suo percorso di diagnosi e cura.

Nei centri Spoke si favorisce la medesima programmazione identificando il team multidisciplinare e una figura di riferimento che coordini il percorso organizzativo del paziente.

Nota 2: il team multidisciplinare definisce l'iter assistenziale del paziente e precisamente:

- FASE DIAGNOSTICO-STADIATIVA
- FASE TERAPEUTICA

Nota 3: fase diagnostico-stadiativa: il paziente viene avviato ad una serie di esami strumentali diagnostici utili per la diagnosi o la conferma di diagnosi.

I dettagli degli esami strumentali utili alla diagnosi e/o alla stadiazione dei GIST e dei Sarcomi viscerali in relazione a tempi di prenotazione, sede di esecuzione, tempi di refertazione e altro sono definiti dalle U.O. individuate quali sede del coordinamento dell'attività dei Centri della Rete in relazione all'urgenza dello specifico caso clinico, mediante il case manager o comunque attraverso una figura di coordinamento.

Come già specificato nella precedente descrizione della rete (punto 3), la diagnostica istologica dei GIST e dei Sarcomi può essere effettuata presso tutti i Centri della Rete; il Centro Hub della Rete ed è a disposizione in tutti i casi in cui sia necessaria una particolare competenza (Sarcomi molto rari, non liposarcomi o leiomiomasarcomi, o di morfologia particolarmente complessa). La diagnosi istologica deve essere effettuata mediante biopsia e prima dell'intervento chirurgico al fine di definire la corretta diagnosi, la prognosi e la terapia più appropriata chirurgica e/o medica e/o radioterapica (vedi bibliografia di riferimento). Il ricorso alla chirurgia a scopo diagnostico è riservato solo ai casi eccezionali dove non è possibile l'approccio bioptico o in caso di necessità cliniche.

La caratterizzazione molecolare dei GIST e di alcuni Sarcomi

viscerali particolarmente complessi (es: Mutazioni dei geni KIT e PDGFRA per i GIST, traslocazioni molecolari per alcuni Sarcomi) è centralizzata presso i competenti Servizi del Centro Hub della Rete (U.O. di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna).

Tenendo conto dell'alta complessità della diagnosi istologica, che comporta un alto rischio di errore diagnostico, il Centro Hub può ritenere opportuna la revisione patologica della malattia su materiale biologico (blocchetto in paraffina e/o fette bianche per indagini immunoistochimiche e/o molecolari) per diagnosi effettuate in altra sede.

L'attività di revisione diagnostica non ha solo lo scopo di centralizzare l'attività nel Centro di maggiore esperienza, ma anche quello di permettere il miglioramento della competenza diagnostica degli altri nodi della rete favorendo la loro formazione attraverso varie metodiche (tra cui la successiva lettura congiunta dei campioni).

Nota 4: quando il paziente ha una diagnosi definita viene stabilito lo stato di malattia (forma localizzata o avanzata) che condiziona e differenzia il successivo iter terapeutico.

Se è necessario procedere all'intervento chirurgico questo è garantito nei tempi più brevi possibili. Le sedi della chirurgia sono differenziate per i due percorsi e specificate nel paragrafo 3.

Nota 5: il team multidisciplinare del Centro Hub, in collaborazione con le U.O. di Oncologia dei Centri Spoke, valuta quali tappe della fase diagnostica e/o terapeutica (chirurgica, medica e farmacologica) possono essere affidate al Centro Spoke medesimo.

Il team multidisciplinare, oltre a pianificare la fase diagnostica e terapeutica, si incontra per l'updating del paziente operato, per la valutazione della risposta alla terapia e per il follow up.

Nota 6: al termine della fase terapeutica si imposta il follow up, che potrà avvenire presso il Centro Hub o presso il Centro Spoke.

#### 4.3 Fase Diagnostico-Strumentale

##### GIST:

La diagnosi di GIST può avvenire in seguito alla comparsa di sintomi aspecifici come dolori addominali, sazietà precoce, distensione addominale, sanguinamento gastrointestinale, astenia legata all'anemia oppure incidentalmente poiché quasi un terzo dei GIST è asintomatico. Nella maggior parte dei casi, il sospetto di GIST è posto da indagini strumentali eseguite per altre patologie.

La diagnosi definitiva di GIST è istologica, immunoistochimica ed eventualmente molecolare su un campione del nodulo sospetto.

L'approccio diagnostico standard varia a seconda della dimensione dei noduli:

- per i noduli di dimensioni inferiori a 2 cm la biopsia endoscopica può essere di difficoltosa esecuzione, di conseguenza l'escissione laparoscopica/laparotomica potrebbe essere l'unica procedura in grado di permettere una diagnosi istologica. Molti di questi noduli però potrebbero avere un comportamento a basso rischio o non essere GIST, pertanto l'approccio standard per questi pazienti prevede la valutazione con endoscopia/ecoendoscopia e il follow up, riservando l'eventuale escissione del nodulo ai pazienti in cui il tumore aumenta di dimensione o diventa sintomatico (ESMO/EURACAN 2018);
- è oggi possibile eseguire biopsie endoscopiche ed ecoendoscopiche anche di lesioni inferiori ai 2 cm, ottenendo un frammento istologico che, nella maggior parte dei casi, risulta adeguato per una valutazione immunoistochimica e per la conta mitotica. In casi selezionati dal team multidisciplinare è possibile prendere in considerazione l'ipotesi dell'asportazione endoscopica della lesione.
- l'approccio standard per i noduli di dimensioni superiori a 2 cm è la biopsia, perché nel caso si tratti di GIST questi possono implicare un rischio più alto. L'approccio standard ai noduli rettali (o del distretto retto-vaginale) è la biopsia dopo una valutazione ecografica senza tener conto della dimensione del tumore, poiché il rischio è più alto e i coinvolgimenti locali nella chirurgia sono più critici. In casi di piccole lesioni, si può optare per una strategia di follow-up, condivisa con il paziente.

Dal punto di vista isto-patologico, la diagnosi di GIST è basata sulla morfologia e sulla immunoistochimica. Gli anticorpi CD117 e DOG-1 sono generalmente positivi, sebbene un numero di GIST (5% dei casi) sia CD117-negativo. La conta mitotica ha un valore prognostico e dovrebbe essere espressa come numero di mitosi per 50HPF. La cellularità e l'invasività locale sono parametri da considerare nel contesto complessivo della valutazione anatomicopatologica, il pannello immunoistochimico deve comprendere in primis CD117, DOG1 mentre sono accessori (importanti nella DD in caso di negatività CD117/DOG-1), ACML, Desmina, Proteina S-100.

Dal punto di vista molecolare, l'analisi mutazionale per i geni KIT e PDGFRA può essere utile per confermare la diagnosi di GIST solo in via eccezionale ovvero in casi dubbi (specie in casi di sospetto GIST CD117-DOG-1 negativo) mentre svolge un ruolo essenziale come bio-marcatore predittivo di risposta alla terapia biologica mirata. Infine, l'analisi mutazionale ha anche un valore prognostico, per cui è fortemente raccomandata nell'iter diagnostico e terapeutico di tutti i GIST. In caso di assenza di mutazioni a carico dei recettori KIT e PDGFRA, è consigliabile eseguire lo studio del complesso SDH mediante test immunoistochimica in primis e/o poi l'analisi mutazionale.

I parametri e le informazioni utili contenute nel referto anatomico-patologico definitivo sono i seguenti:

1. sede anatomica del tumore
2. dimensioni macroscopiche del tumore
3. tipo di cellularità (cellule fusate, epitelioidee, misto)
4. conta mitotica - indice di attività proliferativa (numero mitosi/50 HPF)
5. presenza di necrosi
6. presenza di pleomorfismo
7. stato dei margini
8. presenza di perforazione/rottura
9. immunofenotipo (CD117/DOG1)
10. valutazione del rischio (tra i vari schemi, quello di Miettinen è da preferire)
11. stato delle mutazioni: gene KIT (esoni 11, 9, 13, 17), gene PDGFRA (esoni 12, 14, 18) in referto molecolare separato
12. stato di SDH in caso di pazienti con KIT e PDGFRA non mutato
13. presenza e localizzazione delle metastasi
14. valutazione della risposta patologica secondo Antonescu, in caso di neoadiuvante

#### Sarcomi viscerali:

Per i Sarcomi viscerali, come per tutti i Sarcomi dei tessuti molli, è importante effettuare un'accurata diagnosi istologica all'esordio mediante biopsia e prima dell'intervento chirurgico al fine di definire il corretto istotipo, la prognosi e la terapia più appropriata chirurgica e/o medica e/o radioterapica. La diagnosi può avvenire in seguito alla comparsa di sintomi aspecifici come dolore, sazietà precoce, distensione addominale, sub occlusione intestinale, astenia, massa palpabile; oppure sintomi specifici in relazione dell'organo di insorgenza (esempio metrorragia in caso di sarcomi dell'utero, aritmia cardiaca o dolore toracico in caso di sarcoma del cuore, nodulo palpabile cutaneo o sotto-cutaneo in caso di sarcomi della cute); oppure, più raramente, incidentalmente poiché la malattia può essere asintomatica. Il ricorso alla chirurgia a scopo diagnostico è riservato solo a casi eccezionali dove l'approccio bioptico non è possibile o in caso di necessità cliniche.

Il referto anatomico-patologico definitivo di Sarcoma viscerale deve contenere la descrizione macroscopica de: il sottotipo di Sarcoma, la sede, le dimensioni, l'indice di proliferazione, lo stato dei

marginii, il grading di differenziazione, la presenza di necrosi tumorale e la caratterizzazione molecolare se prevista per quel sottotipo.

Gli esami strumentali più importanti per la fase diagnostico-stadiativa dei GIST e dei Sarcomi viscerali sono:

- Ecoendoscopia: esami ecografici del tratto gastroenterico eseguiti durante l'endoscopia. Nei GIST è particolarmente indicata per la caratterizzazione di masse sottomucose della parete del tubo digerente, permette di definire il grado di infiltrazione loco-regionale e di eseguire biopsie eco guidate delle lesioni del tubo digerente.
- TC addominale e pelvica: (con mdc) rappresenta il gold standard per lo studio della massa tumorale (dimensioni, sede, rapporti con organi vicini) e per indagare la presenza di metastasi a distanza nelle sedi più frequenti (fegato e peritoneo) e meno frequenti (polmone: TC torace). E' l'esame di scelta per staging e follow up.
- Risonanza Magnetica Nucleare (RM): addominale può essere richiesta ove la TC non offra tutte le informazioni necessarie per definire l'iter terapeutico o in caso di allergia o controindicazione al mezzo di contrasto. La RM risulta la metodica di scelta per lo studio dei rapporti della massa tumorale di alcune regioni in cui la pianificazione chirurgica risulta particolarmente complessa, come ad esempio la regione anorettale quando l'eco endorettale non permette la definizione della profondità e dell'infiltrazione degli organi circostanti.
- TC-PET è utile soprattutto nella valutazione della risposta metabolica delle terapie mediche mirate. E' poco utilizzata in fase diagnostica se non in casi particolari da valutare nell'ambito del team multidisciplinare. Ad esempio, le informazioni ottenute con la PET possono essere utili per altri scopi: migliore pianificazione delle biopsie (identificando aree del tumore con attività metabolica), valutazione delle metastasi, follow up delle lesioni trattate.
- Biopsia: può essere eseguita sotto guida ecoendoscopica, ecografica o TC, a seconda della sede della malattia, e per tale motivo richiede il coinvolgimento di Unità Operative differenti (Gastroenterologia in caso di biopsia per via ecoendoscopia, Radiologia in caso di biopsia sotto guida ecografica o TC). La biopsia consente il prelievo di materiale mediante un ago adeguato all'ottenimento di frustoli di tessuto per l'analisi istologica ed immunoistochimica. La quantità di materiale deve essere

consistente al fine di ottenere informazioni sulla struttura architetturale del tessuto. La citologia non è sufficiente a fare una diagnosi corretta soprattutto nei Sarcomi. La biopsia è di particolare importanza e necessaria nel sospetto di un Sarcoma in quanto a seconda della tipizzazione istologica l'approccio terapeutico può differire.

- Esame istologico e immunoistochimico: sono indagini necessarie per la diagnosi e la definizione anatomo-clinica (terapia) della malattia.
- Caratterizzazione molecolare: analisi molecolare dei recettori KIT o PDGFRA in caso di GIST; analisi molecolare di altre molecole in caso di Sarcomi variabili a seconda dell'istotipo;

#### 4.4 Trattamento

##### GIST:

Il trattamento dei GIST può essere chirurgico o farmacologico in funzione della presentazione clinica e della estensione della malattia al momento della diagnosi.

Il trattamento chirurgico rappresenta ad oggi l'unico trattamento che ha dimostrato di influenzare in modo significativo la sopravvivenza: è il trattamento d'elezione del GIST localizzato e rappresenta anche il primo approccio qualora la malattia esordisca con segni clinici di urgenza (emorragia, perforazione, occlusione intestinale). Lo scopo dell'intervento chirurgico è quello di eseguire una resezione completa della neoplasia senza dissezione dei linfonodi clinicamente negativi. A differenza di altre patologie neoplastiche, per le caratteristiche biologiche di questa malattia, si può e si deve ottenere una radicalità chirurgica anche con un intervento di tipo conservativo. L'intervento dovrebbe ottenere sempre la negativizzazione dei margini operatori ma, qualora non fosse raggiunto l'intento, l'eventuale re-intervento e radicalizzazione devono essere valutati in ambito multidisciplinare

La scelta del tipo d'intervento chirurgico da attuare è determinata da differenti fattori ed è pertanto sempre necessario che venga concordata fra il chirurgo e l'oncologo specialista di riferimento. Durante l'intervento chirurgico particolare accortezza deve essere posta nel manipolare la massa neoplastica in considerazione della facilità di rottura e quindi di attecchimento delle cellule neoplastiche libere in peritoneo. La rottura della massa tumorale condiziona la prognosi del paziente in quanto modifica lo stato di malattia da localizzato a immediatamente metastatico.

Il trattamento chirurgico potrà essere una opzione considerata anche in un GIST localmente avanzato o metastatico dopo un periodo di trattamento farmacologico neoadiuvante, in presenza di

riduzione o stabilità di malattia. In presenza di metastasi epatiche e in presenza di recidive peritoneali sarà comunque valutata la possibilità di un intervento chirurgico integrato con la terapia medica.

La terapia farmacologica è stata rivoluzionata nell'ultimo decennio con l'introduzione di farmaci inibitori dei recettori KIT e PDGFRA, gli inibitori tirosinchinasici. L'utilizzo di questi farmaci richiede particolari competenze in relazione ai diversi aspetti della presentazione clinica e delle caratteristiche molecolari della malattia. È importante, infatti, eseguire l'analisi delle specifiche mutazioni di KIT e PDGFRA nei GIST, in quanto studi clinici hanno mostrato che il tipo di mutazione può, ad esempio, suggerire diversi dosaggi farmacologici. I protocolli di terapia medica sia per la malattia metastatica che nella fase pre-operatoria e post-operatoria, ovvero l'utilizzo sequenziale dei diversi inibitori tirosinchinasici già oggi disponibili in pratica in clinica e l'introduzione di eventuali protocolli farmacologici futuri, vengono condivisi e periodicamente revisionati dai professionisti della Rete in relazione alle innovazioni scientifiche, seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali, le indicazioni AIFA e le raccomandazioni dei gruppi interaziendali regionali (GREFO). La valutazione di risposta alla terapia medica richiede competenze particolari che spesso integrano criteri RECIST e criteri CHOI.

Il paziente viene sempre valutato per l'eventuale inserimento in trial clinici nazionali o internazionali.

I GIST possono dare metastasi anche dopo molti anni dal primo intervento chirurgico, è pertanto necessario un periodico follow-up secondo le raccomandazioni delle linee guida ESMO/UEACAN 2018.

#### Sarcomi viscerali:

La chirurgia rappresenta la terapia cardine per i Sarcomi viscerali purché eseguita con finalità radicali sul piano oncologico: è quindi indicata nei Sarcomi localizzati o resecabili. Poiché questi interventi spesso coinvolgono molti organi, necessitano di una competenza dedicata e pertanto devono essere centralizzati. La radioterapia e la chemioterapia sono terapie complementari alla chirurgia e si possono inserire prima o dopo la chirurgia.

In generale, il trattamento di elezione della maggior parte dei Sarcomi è l'asportazione chirurgica in blocco. Tuttavia, la pianificazione chirurgica dipende sia dall'istotipo, da qui la necessità di biopsia pre-operatoria, che dalla sede. Per quanto riguarda i Sarcomi retroperitoneali, lo spazio retroperitoneale non consente una chirurgia compartimentale e sono rari i casi in cui l'asportazione del tumore può essere effettuata rispettando margini ampi su tutta la periferia, a meno di non coinvolgere organi e strutture contigue. In caso di Sarcomi ben differenziati, soprattutto liposarcomi, un intervento chirurgico ampio

multiviscerale condiziona favorevolmente il rischio di recidiva e quindi la prognosi del paziente. Quando non è possibile ottenere una resezione ampia, è consigliabile l'associazione con radioterapia e/o chemioterapia in caso di neoplasia ad alto grado di malignità. Quindi la radioterapia neoadiuvante o pre-operatoria può essere proposta ai pazienti in buone condizioni generali con Sarcoma ad alto grado inoperabile, nel tentativo di raggiungere l'operabilità. I pazienti con Sarcoma retroperitoneale non operabile possono essere trattati con radioterapia e/o chemioterapia, da sole o associate, chirurgia palliativa o di "debulking" in caso di necessità clinica, terapie di supporto o anche con la semplice osservazione se il paziente è asintomatico.

La chemioterapia post-operatoria per diminuire il rischio di recidiva è ancora oggi controversa e non completamente definita. In genere, la sua indicazione tiene conto di diversi fattori di rischio e viene discussa con il paziente.

La sede di recidiva può essere locale o a distanza, con diffusione di malattia più frequentemente a livello polmonare ed epatico. In caso di recidiva addominale è possibile prendere in considerazione in prima istanza un intervento chirurgico, specialmente quando il precedente non sia stato oncologicamente radicale. Le metastasi polmonari ed epatiche vengono trattate anch'esse, a seconda dei casi, con la chirurgia e/o con la chemioterapia o radioterapia stereotassica. Le metastasi in altre sedi (come lo scheletro, il fegato, le parti molli a distanza) vengono in genere trattate con la chemioterapia. La scelta dei farmaci è dipendente dal sottotipo istologico. I protocolli di terapia medica sia per la malattia metastatica che nella fase pre-operatoria e post-operatoria, ovvero l'utilizzo in monoterapia o in combinazione dei farmaci già oggi disponibili in pratica in clinica e l'introduzione di eventuali protocolli farmacologici futuri, vengono periodicamente revisionati dai professionisti della Rete seguendo le innovazioni scientifiche, le indicazioni delle linee guida internazionali, le indicazioni AIFA e le raccomandazioni dei gruppi interaziendali regionali (GREFO).

La radioterapia può essere utile a scopo palliativo (in particolare per le lesioni dello scheletro).

Il paziente viene sempre valutato per eventuale inserimento in trial clinici nazionali o internazionali.

*I Sarcomi possono dare metastasi anche dopo molti anni dal primo intervento chirurgico, pertanto è necessario un periodico follow-up secondo le raccomandazioni della consensus conference linee guida ESMO/UEERACAN 2018.*

#### 4.5 Seconda opinione per conferma terapeutica

*Vista la rarità e la eterogeneità istologica e molecolare dei GIST e Sarcomi viscerali spesso è ritenuta utile la seconda opinione. In caso di richiesta di seconda opinione sull'adeguatezza della strategia terapeutica, il team multidisciplinare del Centro Hub rilascia al paziente (o al professionista di riferimento) una*

*relazione clinica finale con la descrizione dell'iter terapeutico consigliato accompagnata dai referti di eventuali revisioni diagnostiche. Il paziente può successivamente essere riaffidato al Centro Spoke che resta in contatto con il Centro Hub. Il paziente può eseguire il trattamento e il follow up anche presso un Centro che non appartiene alla rete H&S se il Centro Hub o il Centro Spoke di riferimento lo ritengono possibile e previo mantenimento di un contatto costante con i medesimi.*

#### 4.6 Follow-Up

I GIST ed i Sarcomi viscerali possono presentare recidive nel tempo e necessitano quindi di follow up: non essendoci dati di letteratura consolidati su un programma ottimale è consigliabile seguire le raccomandazioni delle linee guida ESMO/UEACAN 2018. In particolare i GIST possono dare metastasi anche dopo molti anni dal primo intervento chirurgico, è pertanto molto importante un follow-up prolungato.

GIST: per GIST ad alto rischio è consigliabile eseguire visite cliniche ravvicinate con TC addome-pelvi s/c mdc o RMN addome ed esami di laboratorio ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ovvero in corso di terapia adiuvante, poi ogni 3 mesi per i primi 2 anni dal termine della terapia adiuvante, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni totali dalla fine della terapia adiuvante ed infine annualmente per altri 5 anni; per GIST a basso rischio o a rischio intermedio è consigliabile TC addome-pelvi s/c mdc o RMN addome ogni 6 mesi per 5 anni. In casi selezionati ci si avvale di ecoendoscopia, TC torace e TC-PET.

Sarcomi viscerali: per Sarcomi ad alto rischio di recidiva sono consigliate visite cliniche con una TAC torace addome-pelvi, esami di laboratorio di routine e visita clinica ogni 3-4 mesi per i primi 2-3 anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni e poi annualmente. Per Sarcomi a basso rischio sono prescritte una TAC torace addome-pelvi, esami di laboratorio di routine ogni 6 mesi fino a 5 anni, poi annualmente.

Il protocollo di follow up viene periodicamente revisionato dai professionisti della Rete ed avviene seguendo le innovazioni scientifiche, e le indicazioni delle linee guida internazionali.

#### 4.7 Gestione dei sintomi, Continuità assistenziale e Cure palliative

La gestione dei sintomi dei GIST e Sarcomi viscerali richiede un'attenta personalizzazione ed è raccomandabile che avvenga in maniera adeguata e tempestiva; ad esempio il dolore, che è uno dei sintomi più frequenti, richiede un trattamento immediato. Per raggiungere questo obiettivo l'attività del Centro Hub deve necessariamente essere integrata da quella del Centro Spoke più vicino al territorio di vita del paziente o anche da un Centro che non appartiene alla rete H&S, e un ruolo fondamentale deve essere svolto dal Medico di base che affianca il paziente nella sua

quotidianità.

A tal fine è necessario che fra Centro Hub, Centro Spoke e Medico di base si sviluppi un contatto e si crei una collaborazione attiva.

Ai pazienti in stadio avanzato deve essere offerto un programma di cure palliative che devono, con intensità adeguata ai bisogni del paziente e della famiglia, integrare tutto il percorso di cura della malattia. L'Oncologo si deve confrontare con il medico Palliativista della rete delle cure palliative (dell'adulto o pediatriche) e condividere con lui il percorso palliativo del paziente e dei suoi familiari. E' inoltre necessaria una condivisione d'intenti fra i Medici specialistici e il Medico di base al fine di capire chiaramente le esigenze del paziente ed offrirgli risposte univoche.

Le cure palliative simultanee e/o precoci rappresentano un modello organizzativo mirato a garantire la presa in carico globale del malato oncologico attraverso un'assistenza continua, integrata e progressiva fra terapie oncologiche e cure palliative.

Le finalità sono:

- ottimizzare la qualità di vita in ogni fase della malattia, attraverso una meticolosa attenzione agli innumerevoli bisogni fisici, funzionali, psicologici, spirituali e sociali del malato e della sua famiglia
- garantire una continuità di cura attraverso una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni e dei servizi
- evitare il senso di abbandono nella fase avanzata e terminale.

## 5. Integrazione della Ricerca nell'ambito dell'assistenza sanitaria

*L'attività di Ricerca e di Assistenza in ambito sanitario sono assolutamente imprescindibili. Questa integrazione garantisce una migliore qualità della diagnosi e cura del paziente nonché dell'outcome. Si auspica che i centri Hub siano dotati di infrastrutture per la ricerca, siano inseriti in reti collaborative nazionali e internazionali e siano in grado di coordinare l'attività di ricerca a livello regionale.*

*Vanno promossi protocolli di ricerca di qualità che includano anche sperimentazioni di fase 1 e 2, nel rispetto della normativa regionale e nazionale vigente.*

*Va sostenuta l'implementazione dei risultati della ricerca nell'ambito dell'organizzazione dei servizi.*