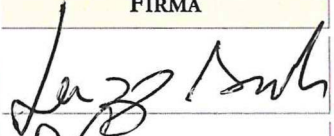
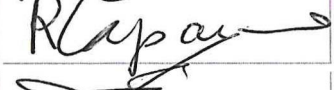
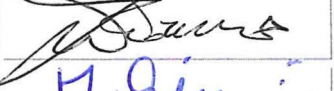
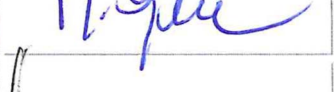
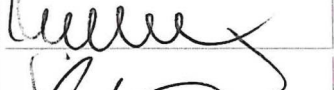


Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSEO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 1 di 35
----------------------------	--	---

PDTAA 22
SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM)
E SARCOMI DELL'OSSEO

APPROVATO CON SPECIFICA DELIBERA AZIENDALE*

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDATTO	Dott. L. Andreani	Referente PDTAA	26 05 2021	
VERIFICATO	Prof. R. Capanna	Direttore UO Ortopedia e Traumatologia 2	01 06 21	
	Dott. M. Santini	Direttore DAI	01/06/21	
	Dott. M. Giraldi	Direttore UO Direzione Medica di Presidio	01 06 21	
APPROVATO	Dott.ssa G. Luchini	Direttore Sanitario	11 06 2021	
EMESSO	Dott. S. Giuliani	Direttore UO Accreditamento e Qualità	15 06 2021	

*** DELIBERA AZIENDALE N. 567 DEL 09 06 2021**

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 2 di 35
------------------------------------	--	---

Il presente documento è stato redatto a cura di:

● Dott. Lorenzo Andreani, Referente PDTAA, dirigente medico UO Ortopedia e Traumatologia 2
con la collaborazione della dott.ssa Federica Marchetti, IFC UO Accreditamento e Qualità e dott.ssa Giulia Gemignani, dirigente medico UO Direzione Medica di Presidio

Revisione editoriale a cura di:

- Dott. Mauro Giraldi, Direttore UO Direzione Medica di Presidio
- Professoressa Marta Mosca, Coordinatrice Aziendale Rete Clinica Malattie Rare, Coordinatore ERN ReCONNET, Direttore UO Reumatologia U.
- Dott.ssa Mojgan Azadegan, Coordinatrice Aziendale Direzione Sanitaria Malattie Rare
- Prof. Gaetano Privitera, Clinic Risk Manager AOUP
- Dott. Alberto Tulipani, dirigente medico, Cabina di Regia Ambulatoriale – Direzione Sanitaria
- Dott. Massimo Santini, Direttore DAI Emergenza e Accettazione e Direttore UO Medicina d’Urgenza e Pronto Soccorso Osp
- Prof. Rodolfo Capanna, Direttore UO Ortopedia e Traumatologia 2 Univ.
- Prof.ssa Gloria Raffetà, Responsabile SOD Riabilitazione Ortopedica Osp.
- Dott. Andrea Michelotti, Direttore ff UO Oncologia 1 Osp.
- Prof. Alfredo Falcone, Direttore UO Oncologia 2 Univ.
- Prof.ssa Fabiola Paia, Direttore UO Radioterapia Univ.
- Dott.ssa Gabriella Casazza, Direttore UO Oncoematologia Pediatrica Osp.
- Prof. Davide Caramella, Direttore UO Radiodiagnostica 1 Univ.
- Dott.ssa Annalisa De Liperi, Direttore ff UO Radiodiagnostica 2 Osp.
- Prof. Emanuele Neri, Responsabile SOD Radiodiagnostica 3 Univ
- Dott. Roberto Cioni, Direttore DAI Diagnostica e Immagini e direttore UO Radiologia Interventistica Osp.
- Dott. Michele Tonerini, Direttore ff UO Radiodiagnostica Pronto Soccorso Osp.
- Prof. Duccio Volterrani, Direttore UO Medicina Nucleare Univ.
- Prof. Giuseppe Naccarato, Direttore UO Anatomia Patologica 1 Univ.
- Prof. Ugo Boggi, Direttore UO Chirurgia Generale e dei Trapianti Univ..
- Prof. Emanuele Cigna, Responsabile SOD Chirurgia Plastica e Microchirurgia Universitaria
- Prof. Mauro Ferrari, Direttore DAI Cardio Toraco Vascolare e Direttore UO Chirurgia Vascolare Univ.
- Prof. Marco Lucchi, Direttore UO Chirurgia Toracica
- Dott. Fabio Guarracino, direttore DAI Anestesia e Rianimazione e Direttore UO Anestesia e Rianimazione CTV
- Prof. Giandomenico Luigi Biancofiore, Direttore UO Anestesia e Rianimazione Trapianti
- Dott.ssa Manuela Nicastro, Responsabile SOD Anestesia e Rianimazione Ortopedia e Centro Ustioni
- Dott. Francesco Menichetti, Direttore UO Malattie Infettive Osp.
- Prof.ssa Liliana Dell’Osso, Direttore UO Psichiatria 1 Univ.
- Prof. Guido Perugi, Direttore UO Psichiatria 2 Univ.
- Prof. Angelo Gemignani, Direttore UO Psicologia Clinica Univ.
- Dott.ssa Adriana Paolicchi, Responsabile SOD Analgesia e Terapia del Dolore Osp.
- Dott.ssa Domenica Mamone, Direttore UO Farmaceutica e Gestione dei Dispositivi Medici
- Dott.ssa Maria Adelaide Caligo, Responsabile SOD Laboratorio di Genetica Molecolare Osp.
- Dott.ssa Benedetta Toschi, Responsabile SOD Genetica Medica
- Dott. Gaetano Liberti, Direttore ff UO Neurochirurgia Osp.
- Dott. Simone Lapi, Direttore UO Biobanche Appartenenti a CF
- Dott. Luigi De Simone, responsabile SOD Anestesia e Rianimazione Materno-Infantile e Santa Chiara
- Prof. Tommaso Simoncini, Direttore UO Ostetricia e Ginecologia 1
- Dott. Vito Cela, responsabile Percorso Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita

La UO Accreditamento e Qualità, in ottemperanza alla PA 01: ‘Gestione documentazione qualità’, ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- l’attivazione ed il coordinamento della ‘revisione editoriale’
- la convalida e l’attribuzione della codifica e la raccolta delle firme per l’approvazione
- l’emissione e diffusione, con definizione lista di distribuzione
- l’archiviazione e la conservazione.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 3 di 35
------------------------------------	---	---

I N D I C E

1. PREMESSA	4
1.1 AOUP - UO ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA 2: CENTRO HUB RETE TUMORI RARI EUROPEA ERN-EURACAN	9
2. SCOPO ED OBIETTIVI	10
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	10
4. RESPONSABILITÀ.....	10
5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE.....	11
6. MODALITÀ OPERATIVE.....	12
6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO	12
6.2 ACCESSO AL PERCORSO	15
6.3 FASI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE-ASSISTENZIALI.....	16
6.3.1 FASI DIAGNOSTICHE	16
6.3.1.1 DEFINIZIONE DIAGNOSTICA PER LESIONE CLINICAMENTE SOSPETTA PER SARCOMA.....	16
6.3.1.2 LA STADIAZIONE	18
6.3.1.3 DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE DEL CASO E DELL’ITER TERAPEUTICO IN SEDE DI GOM E COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E DEL PERCORSO AL PAZIENTE	19
6.3.1.4 SARCOMI E SINDROMI GENETICHE.....	19
6.3.2 FASI TERAPEUTICHE	20
6.3.2.1 CHIRURGIA	20
6.3.2.2 RADIOTERAPIA	21
6.3.2.3 CHEMIOTERAPIA	21
6.3.2.A FASI TERAPEUTICHE SPECIFICHE PER STM (SECONDO LINEE GUIDA AIOM 2017)	22
6.3.2.B FASI TERAPEUTICHE SPECIFICHE PER I SARCOMI DELL’OSSO (SECONDO LINEE GUIDA ESMO 2018).....	25
6.3.3 FASI ASSISTENZIALI POST-OPERATORIE.....	27
6.4 USCITA DAL PERCORSO ED EVENTUALE FOLLOW UP.....	28
6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO	30
7. DIAGRAMMA DI FLUSSO	31
7.1 DIGRAMMA 1: LESIONI INCIDENTALI DELL’OSSO.....	31
7.2 DIGRAMMA 2: FRATTURE PATOLOGICHE	32
7.3 DIGRAMMA 3: NEOFORMAZIONE DEI TESSUTI MOLLI.....	32
7.4 DIGRAMMA 4: SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI.....	33
8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ	33
9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI.....	33

ALLEGATI

DOCUMENTI VARI: DV	
DV01/PDTAA 22 rev.00 del 26/05/2021	Brochure informativa

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 4 di 35
----------------------------	---	---

1. PREMESSA

I sarcomi rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori rari di origine mesenchimale, che possono insorgere ubiquitariamente; ne sono stati identificati oltre 70 sottotipi istologici, ascrivibili a due categorie principali:

- i sarcomi dei tessuti molli (STM)
- i sarcomi dell'osso

La loro incidenza, secondo Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute, è approssimativamente di 3,4 casi/100.000 abitanti/anno anche se è verosimilmente sottostimata, con 11930 nuovi casi l'anno di STM e 2970 nuovi casi l'anno di sarcomi dell'osso. Si riscontra una leggera preponderanza maschile (1,4:1) e un'età mediana alla diagnosi di 59 anni, con una distribuzione bimodale, un picco alla quinta decade e uno alla ottava.

Si stima che fino al 40% dei pazienti affetti da sarcoma vada incontro a diagnosi errate e che un paziente su quattro intraprenda quindi un trattamento non adeguato(1-2).

In Italia i sarcomi hanno un tasso di incidenza annuale di 6 casi/100.000 persone ed ogni anno si verificano 5883 nuovi casi stimati (2015). Questi casi sono suddivisi in (3):

N° NUOVI CASI STIMATI (2015)	TIPOLOGIA SARCOMI	SOTTOGRUPPI	
5384	SARCOMI TESSUTI MOLLI STM	tra cui si evidenziano:	
		386	Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST)
		927	Sarcomi di Kaposi
499	SARCOMI OSSEI		

Il Sarcoma Policy Checklist Expert Group, stilando il documento “L’agenda strategica sul sarcoma” nel Febbraio 2017, ha posto in evidenza le due principali criticità relative alla gestione di questa patologia: **eterogeneità istologica ed interessamento di qualsiasi distretto anatomico.**

Di conseguenza, anche in ragione della **bassa incidenza** del sarcoma:

- ✓ gli operatori sanitari difficilmente acquisiscono una formazione specialistica;
- ✓ la diagnosi è spesso tardiva o errata;
- ✓ l'accesso alle cure specialistiche è spesso limitato;
- ✓ è difficile trovare trattamenti specifici per ogni tipo di sarcoma;
- ✓ la spesa per il sistema sanitario è elevata a causa della qualità variabile delle cure.

I **SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM)** rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto e il 12% dei tumori pediatrici.

Gli STM coinvolgono soprattutto gli arti (12% arti superiori, 28% arti inferiori) in particolar modo la coscia, sede del 44% degli STM delle estremità; nel 16% dei casi la localizzazione è retro peritoneale; nel 10% riguarda il tronco; nel 12% dei casi il distretto testa collo; nel 22% dei casi la localizzazione è viscerale, includendo i GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) ed i leiomiomasarcomi uterini.

La forma istologica più frequente è il liposarcoma (20-25 %); altre forme frequenti sono il leiomiomasarcoma (14%) ed il sarcoma pleomorfo indifferenziato (14%); nel bambino il rabdomiosarcoma rappresenta il 40% degli STM (4).

Pur esistendo alcune correlazioni con fattori ambientali e genetici, l'eziologia dei sarcomi rimane sconosciuta.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 5 di 35
------------------------------------	---	---

La prognosi è strettamente legata all'istotipo, alla dimensione e alla profondità (sovra o sottofasciale) della neoformazione e, ovviamente, alla presenza di metastasi alla diagnosi:

- ✓ circa il 58% dei sarcomi si presenta sotto forma di sarcoma localizzato. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per le persone con sarcoma localizzato è dell'80%.
- ✓ circa il 18% dei sarcomi si presenta in una fase regionale. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per le persone con lo stadio regionale del sarcoma è del 54%.
- ✓ circa il 14% dei sarcomi si trova in uno stadio metastatico. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per le persone con sarcoma metastatico è del 16%. (5)

I SARCOMI DELL'OSSO sono molto più rari, risultando essere <0,2% dei tumori maligni registrati sul database EUROCARE (European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients). Ciascun sottotipo ha pattern di incidenza differenti ed ognuno di essi ha un'incidenza che non supera lo 0,3 casi/100000 per anno; l'età media alla diagnosi è di 15 anni; i più comuni sono l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing, che per altro può riguardare anche soggetti adulti. (6-7)

L'**osteosarcoma** è il più comune tumore primitivo dell'osso; l'incidenza è maggiore in età adolescenziale e c'è una lieve prevalenza maschile (1,4:1). La localizzazione di malattia riguarda soprattutto gli arti; la localizzazione a livello dello scheletro assile aumenta all'aumentare dell'età. Esistono diverse varianti istologiche, anche a basso grado di malignità, ma quella che ricorre più frequentemente è la forma centrale ad alto grado di malignità, che costituisce circa l'80% di tutti i casi di osteosarcoma.

Il **sarcoma di Ewing** è il terzo per incidenza tra i tumori primitivi dell'osso; l'età media alla diagnosi è 15 anni (ma può riguardare anche soggetti adulti), è stimata una certa prevalenza maschile (1.5:1) ed è più frequente nei soggetti caucasici rispetto alle altre popolazioni. Può riguardare tutti i distretti ossei e non è infrequente anche la localizzazione nei tessuti molli, specialmente nei soggetti adulti.

Il **condrosarcoma** è il più comune sarcoma dell'osso in età adulta; l'età media alla diagnosi è tra i 30 e i 60 anni e non si identifica prevalenza di sesso. Colpisce prevalentemente lo scheletro assile, con il cingolo pelvico e le coste che rappresentano le sedi più comuni. Possono essere ad alto o a basso grado di malignità istologica, correlato con il rischio di diffusione del tumore. I sottotipi istologici più comuni sono il convenzionale, quello a cellule chiare ed il dedifferenziato.

Altri tumori come il **sarcoma pleomorfo**, il **fibrosarcoma** ed il **leiomiomasarcoma** rappresentano forme estremamente rare di tumori primitivi dell'osso, riguardano prevalentemente i soggetti anziani e le sedi coinvolte sono simili a quelle dell'osteosarcoma.

I **cordomi** sono tumori maligni più rari rispetto ai precedenti avendo un'incidenza di 0,5/milione per anno e le localizzazioni più comuni riguardano il sacro; si tratta di neoplasie ad alta malignità locale, ma la metastatizzazione a distanza è un'evenienza rara, così come il **tumore gigantomielocellulare** dell'osso che riguarda invece le metafisi delle ossa lunghe, in particolare a livello del ginocchio. (8-9-10-11)

Non esistono evidenze di efficacia di un programma di screening nei sarcomi per la loro difformità di presentazione, la diffusione ubiquitaria nelle diverse aree anatomiche e la mancanza di un esame diagnostico di massa efficace. Vi è comunque consenso all'interno della comunità scientifica nel ritenere che una diagnosi tempestiva migliori le possibilità terapeutiche locoregionali.

La diagnosi precoce ed il trattamento chirurgico di escissione radicale sono quindi fondamentali nel determinare la sopravvivenza di pazienti affetti da questi tumori rari. La varietà delle sedi coinvolte, l'aggressività locale che determina sconfinamento dei compartimenti e la prossimità con strutture anatomiche nobili, richiede spesso *skills* di competenza di vari specialisti chirurgici (quali chirurghi generali e del distretto retroperitoneale, chirurghi vascolari, chirurghi toracici, ecc) per ottenere una

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 6 di 35
------------------------------------	---	---

escissione radicale. La radicalità chirurgica può essere accompagnata da importanti sequele, tali da richiedere specifica chirurgia ricostruttiva (chirurgia plastica, microchirurgia e chirurgica dei nervi, chirurgica vascolare, graft e transfer di nervi o tendini, lembi liberi e peduncolati, trapianti ossei).

Altra problematica di rilievo nella gestione di questi pazienti è l'incidenza di infezioni postoperatorie, che, negli interventi di escissione degli STM, è stimata tra il 5 e il 13%, con un range di gravità che va dalle celluliti alla perdita dell'arto e alla sepsi, richiedendo quindi terapie infettive specifiche (12); nel trattamento chirurgico dei tumori dell'osso il tasso di incidenza di infezioni varia tra l'8 e il 15 %. In caso di impianto di megaprotesi è stimata un'incidenza tra lo 0 ed il 33% (13), che raggiunge il 43% nei casi di revisione di impianto (14-15).

I sarcomi sono stati inseriti tra le patologie oggetto di **reti europee di riferimento** (ERN - European Reference Network) per i tumori solidi dell'adulto (ERN EURACAN), costituite da centri di riferimento/eccellenza appartenenti agli Stati membri.

EURACAN è la ERN per i tumori solidi rari degli adulti ed è coordinata dal Centre Léon Bérard con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza per tutti i cittadini europei affetti da tumori rari, garantendo nel contempo che in tutti gli stati membri della UE siano erogati assistenza ottimizzata e omogenea e accesso all'innovazione.



Vista la rarità, la mortalità e la correlazione di morbidità e mortalità con l'accuratezza e precocità diagnostica e con l'adeguatezza terapeutica, è infatti importante che la patologia venga centralizzata per diagnosi e trattamento in **centri hub**, all'interno di una rete capillare che mantenga un elevato sospetto diagnostico ed interagisca con i centri hub per la gestione del paziente nelle varie fasi del proprio percorso. In tale modello organizzativo:

I CENTRI HUB:

- si fanno carico della fase diagnostica;
- sono deputati a decidere e condividere la strategia clinica relativamente al trattamento iniziale e, quando necessario, in corrispondenza dell'avvio di ogni nuova fase terapeutica;
- si fanno carico della diagnosi istopatologica compreso eventuali revisioni di prelievi eseguiti negli centri spoke, al fine del completamento diagnostico necessario;
- si fanno carico di programmare e di eseguire il trattamento chirurgico locale della patologia;
- si fanno carico del trattamento medico, quando necessario, particolarmente quando integrato con il trattamento chirurgico locale;
- fanno sì che siano aperti in Italia gli studi clinici nazionali ed internazionali promossi da EURACAN più promettenti, così da garantire ai pazienti italiani un accesso veloce ai nuovi trattamenti;
- garantiscono la possibilità di gestire i casi estremamente complessi in collaborazione con gli altri centri di riferimento europeo inclusi in EURACAN;
- organizzano corsi formativi per i centri spoke;
- producono materiale informativo per i pazienti relativamente alla patologia ed al sistema di referral previsto tramite la rete tumori rari/rete regionale.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 7 di 35
------------------------------------	---	---

I CENTRI SPOKE:

- possono essere coinvolti nella fase diagnostica, offrendo un servizio di valutazione del sospetto di sarcoma, evitando di sovraccaricare i centri hub di patologie non maligne, avvalendosi della revisione patologica in rete, lì dove abbiano concordato con il centro Hub l'esecuzione della biopsia;
- possono essere coinvolti nella terapia medica, soprattutto quando non integrata ad un trattamento locale, secondo linee guida e/o in contatto con un centro hub;
- sono coinvolti nei controlli clinico-strumentali periodici, eventualmente in contatto con centri hub;
- sono coinvolti nei programmi di ricerca clinica sui sarcomi, direttamente o indirettamente, in modo da favorire il riferimento dei Pazienti con sarcoma verso gli studi clinici aperti in Italia e quelli internazionali.

ELEMENTI CHE CARATTERIZZANO IL CENTRO HUB

1. Presenza di un **team multidisciplinare dedicato alla patologia dei sarcomi**, con documentati meeting cadenzati, costituito da un core di professionisti appartenenti alle seguenti discipline:

- chirurgia ortopedica oncologica e ricostruttiva
- oncologia medica
- oncologia pediatrica,
- radioterapia,
- radiologia,
- anatomia patologica (comprensiva degli approfondimenti specifici di biologia molecolare).

Sono inoltre accessibili anche altri professionisti, lì dove ritenuti necessari alla discussione di specifici casi clinici, afferenti alle seguenti discipline:

- chirurgia plastica
- chirurgia vascolare
- chirurgia toracica,
- medicina nucleare,
- neurologia,
- psicooncologia,
- preservazione della fertilità maschile e femminile
- genetica molecolare,
- genetica medica,
- fisiatria e riabilitazione,
- terapie palliative (per cure palliative precoci o simultanee o della fase avanzata).

È inoltre auspicabile che al team multidisciplinare partecipi un infermiere case manager, per il coordinamento del percorso che ogni singolo paziente dovrà poi effettuare.

E' inoltre garantita la possibilità di confronto con il pool di medici anestesisti di sala operatoria per far emergere le criticità generali del singolo paziente, confrontarsi sulle eventuali insidie intraoperatorie, e quindi poter al meglio organizzare la seduta chirurgica (ottimizzare la preospedalizzazione, richiedere opportune valutazioni specialistiche preoperatorie, allertare il centro trasfusionale per specifiche necessità, attivare posti di monitoraggio intensivo postoperatorio,

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSEO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 8 di 35
------------------------------------	---	--

valutare le necessità relative agli accessi vascolari periferici e alla loro gestione, impostare la terapia antalgica postoperatoria, etc).

2. Un adeguato **volume di pazienti** osservati e presi in carico. A livello europeo sono state stabilite le soglie minime di nuovi pazienti presi in carico ogni anno dal gruppo multidisciplinare per definire un centro hub:
 - 100 nuovi pazienti affetti da STM;
 - 50 nuovi pazienti affetti da sarcomi dell'osso.
3. Disponibilità di un **percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)** codificato coerente con le linee guida nazionali ed internazionali.
4. Disponibilità di un **servizio di biologia molecolare per supportare la diagnosi patologica**.
5. Disponibilità di **strumentazione radiologica** adeguata, al minimo costituita da:
 - Ecografia con ecocolor-doppler ed eco-contrasto
 - TC multi detettore da almeno 16 strati (auspicabile 64), con iniettore automatico e possibilità di ricostruzione di immagini 3D
 - RM da almeno 1,5 Tesla, con iniettore automatico
 - Radiologia Interventistica con sala angiografica.
 - PET TC con TC torace basale integrata
6. Disponibilità di una **strumentazione radioterapica** adeguata, al minimo costituita da:
 - Radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o ad archi (IMAT) o elicoidale (Tomoterapia)
 - Radioterapia stereotassica e conformazionale
 - Sistemi di immobilizzazione personalizzata
 - Sistemi di controllo online per la verifica del piano di cura
 - Sistemi di controllo di qualità
 - Accesso anche presso altro centro a radioterapia con particelle pesanti, quando necessario
 - Esperienza nel bambino e giovane adulto.
7. Presenza di una **unità di terapia intensiva** in grado di farsi carico dei trattamenti a maggior impegno per il paziente e delle loro relative complicanze; presenza di una unità di terapia intensiva anche pediatrica o posti adibiti a paziente pediatrico in una terapia intensiva generale, in grado di farsi carico dei trattamenti a maggior impegno per il paziente pediatrico e delle loro relative complicanze.
8. Presenza dello **specialista in oncologia pediatrica** referente clinico oncologo sarcomi, collegato alla rete nazionale dell'Italian Sarcoma Group (ISG) e della Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia pediatrica (AIEOP) e alla Rete Nazionale Tumori Rari.
9. Presenza dello **specialista in psico-oncologia** collegato alla rete regionale e nazionale della SIPO (Società Italiana di PsicoOncologia)
10. **Collegamento** nella Rete Nazionale Tumori Rari agli altri centri hub italiani ed ai centri spoke, oltre che dal collegamento nelle European Reference Networks agli altri centri hub europei.
11. Presenza di un **data base istituzionale prospettico** dedicato alla patologia.
12. Collegamento alla **Rete Locale di Cure Palliative**, che si articola nei 4 Nodi: Ospedale (consulenza specialistica), Ambulatorio, Domicilio (UCP di base e specialistiche), Hospice che attraverso modalità operative formalizzate e condivise, individua, per i pazienti in fase avanzata di malattia, il timing (cure palliative precoci, simultanee, della fase avanzata) e il setting assistenziale

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 9 di 35
------------------------------------	---	---

più adeguato, per garantire continuità di cura ed evitare il senso di abbandono nel passaggio da una fase attiva di terapia alle cure palliative (come da documento specifico).

13. Presenza di uno specialista ginecologo esperto in Medicina della Riproduzione del Percorso Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita, per preservare la fertilità maschile e femminile con la criconservazione di spermatozoi ed ovociti o la crioconservazione di tessuto gonadico o con interventi ginecologici adeguati.

ELEMENTI CHE CARATTERIZZANO IL CENTRO SPOKE

1. Presenza di un **Oncologo medico e/o Radioterapista Oncologo** connesso nell'ambito della Rete Tumori Rari ai centri Hub in grado di coordinare le attività di competenza sopradescritte.
2. Presenza di un **servizio di Radiologia e/o Radioterapia Oncologica** adeguati, in grado di collaborare con l'Oncologia medica ed eventualmente anche – quando necessario – con altri specialisti alle necessità di competenza sopradescritte.
3. Possibilità di avere la consulenza di uno **psico-oncologo** in sede o nell'ambito della Rete Nazionale Tumori Rari, in ogni caso collegato alla rete regionale e nazionale della SIPO.
4. Collegamento alla **Rete Locale di Cure Palliative**.

1.1 AOUP - UO ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA 2: CENTRO HUB RETE TUMORI RARI EUROPEA ERN-EURACAN

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, grazie all'attività svolta dalla UO Ortopedia e Traumatologia 2 in stretta collaborazione con tutte le altre strutture aziendali necessarie, possedendo tutti i requisiti sopra esplicitati e previsti per questa tipologia di centri, ha chiesto il riconoscimento come centro Hub all'interno della rete tumori rari Europea ERN-EURACAN per il trattamento dei tumori muscolo-scheletrici.

All'interno dell'AOUP vengono infatti attualmente trattati volumi superiori a quelli richiesti nelle soglie richieste per i centri hub afferenti alla rete.

Per quanto riguarda la patologia oncologica pediatrica, la UO Ortopedia e Traumatologia 2 ha in essere un rapporto di consulenza attiva in favore dell'IRCS Pediatrico Gaslini di Genova sia per quanto riguarda la chirurgia oncologica pediatrica che per le prestazioni di anatomia patologica¹.

Inoltre l'attività oncologica medica in campo pediatrico è inserita nell'ambito del CROP (Centro Regionale per Oncoematologia Pediatrica - Ospedale Meyer).

Nell'anno 2020 l'AOUP ha preso in carico 300 nuovi pazienti affetti da sarcoma, garantendo il superamento delle rispettive soglie di volume individuate per il STM e per i sarcomi ossei. Parimenti sono state effettuate nello stesso anno un numero di procedure superiore alla relativa soglia, ovvero 700 procedure con una soglia minima prevista di 180 procedure/anno.

¹ Delibera Aziendale n.30 del 20 01 2021

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 10 di 35
------------------------------------	---	--

2. SCOPO ED OBIETTIVI

Scopo del presente PDTA è quello di dettagliare il percorso diagnostico-terapeutico offerto in AOUP per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli e dei sarcomi dell'osso, nella funzione di centro hub per tali patologie.

Gli obiettivi che si intendono raggiungere sono:

- garantire elevati standard clinico-assistenziali, assicurando una gestione multi professionale e multidisciplinare della patologia attraverso il coinvolgimento di tutte le strutture aziendali implicate nella gestione di tale patologia;
- consentire una diagnosi precoce e terapie appropriate per tali patologie;
- garantire lo specifico follow-up per il monitoraggio della patologia e delle complicanze anche a lungo termine;
- l'aderenza alle relative e più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali;
- ridurre l'incidenza di complicanze intra e post operatorie;
- ridurre l'incidenza di recidive e di metastasi;
- aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita, sia relativamente alla risoluzione di malattia che nei pazienti con malattia residua;
- garantire la più efficiente interazione con i centri spoke della rete, così come con gli altri centri hub laddove sia necessario per il percorso del paziente.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso deve essere applicato dal personale (medico, infermieristico, tecnico sanitario) della UO Ortopedia e Traumatologia 2, nonché dai referenti di altre specialistiche, individuati nella tabella riportata al paragrafo 6.1, ogniqualvolta vi è la necessità di gestire un paziente con STM e sarcomi dell'osso, sia in regime ambulatoriale che di ricovero.

4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità delle singole attività verranno indicate di volta in volta nelle varie fasi.

Si specifica che il Referente del Percorso:

- è responsabile dell'individuazione di tutte le fasi del percorso
- coordina gli specialisti al momento dell'accesso del paziente
- segue l'iter di valutazione diagnostica terapeutica e assistenziale
- diviene il punto di riferimento per i contatti successivi.

Ogni specialista ed ogni figura professionale avrà la responsabilità dell'attività di sua competenza, ma dovrà garantire anche la continuità degli scambi di informazione con gli altri specialisti al fine di consentire al paziente di acquisire una migliore conoscenza della patologia con una ottimizzazione dell'assistenza.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 11 di 35
------------------------------------	--	---

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

ADI	Assistenza Domiciliare Infermieristica
AWD	Alive With Disease
CS	Condrosarcoma
CT	Chemioterapia
ERN	European Reference Network
EURACAN	European Network for Rare Adult Solid Cancer
MDC	Mezzo Di Contrasto
MMG	Medico di Medicina Generale
MTS	Metastasi
OS	Osteosarcoma
PET-TC	Tomografia ad Emissione di Positroni
RM	Risonanza Magnetica
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SE	Sarcoma di Ewing
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
STM	Sarcoma dei tessuti molli
TC	Tomografia Computerizzata
TGC	Tumore gigantomocellulare

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 12 di 35
------------------------------------	--	--

6. MODALITÀ OPERATIVE

6.1 STRUTTURE ORGANIZZATIVE E PERSONALE COINVOLTO

STRUTTURA	UBICAZIONE	PERSONALE COINVOLTO*	TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE
UO Ortopedia e Traumatologia 2 Direttore Prof. Rodolfo Capanna	Edificio 3, Cisanello	Ortopedico Referente PDTAA Dott. Lorenzo Andreani	Presa in carico del paziente dalla diagnosi, esecuzione biopsia, intervento chirurgico, e follow-up. Partecipazione al GOM
UO Oncoematologia Pediatrica Direttore Dott. Gabriella Casazza	Edificio 1, Santa Chiara	Referente clinico sarcomi Dott. Luca Coccoli (Oncoematologo pediatrico)	Partecipazione al GOM per p.ti pediatrici e giovani adulti, dalla diagnosi al follow up a lungo termine Presa in carico dei pazienti pediatrici e giovani adulti con indicazione a terapia adiuvante e/o neoadiuvante
SOD Riabilitazione Ortopedica Responsabile Prof.ssa Gloria Raffaetà	Edificio 3, Cisanello	Fisiatra, Fisioterapista	Partecipazione al GOM. Presa in carico del paziente dal punto di vista fisiatrico e riabilitativo, durante il ricovero con indicazione ed integrazione ospedale/territorio. Eventuale consulenza fisiatrica per discussione percorso riabilitativo durante ricovero ortopedico e/o, se attivazione ACOT, valutazione idoneo setting post dimissione.
UO Oncologia 1 e UO Oncologia 2 Direttore ff. Dott. Andrea Michelotti e Direttore Prof. Alfredo Falcone	Edificio 22, Santa Chiara	Oncologo Dott.ssa Antonella Romanini	Partecipazione al GOM Presa in carico dei pazienti con indicazione a terapia adiuvante e/o neoadiuvante
UO Radioterapia Direttore Prof.ssa Fabiola Paiar	Edificio 18, Santa Chiara	Radioterapista	Partecipazione al GOM Presa in carico dei pazienti con indicazione a trattamento radioterapico e trattamenti concomitanti radiochemioterapici
SOD Anestesia e Rianimazione Ortopedia e Centro Ustioni Responsabile Dott.ssa Manuela Nicastro	Edificio 3, Cisanello	Anestesista Dr.ssa E. Dimitri Dr.ssa C. Massoli Dr.ssa S. Nardi Dr.ssa S. Ricalzone	Partecipazione al GOM Gestione anestesiológica pre-, intra- e post-chirurgica Ricovero postoperatorio in fase intensiva Terapia antalgica peroperatoria

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PD TAA 22 Rev.00 Pag. 13 di 35
------------------------------------	--	---

STRUTTURA	UBICAZIONE	PERSONALE COINVOLTO*	TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE
SOD Anestesia e Rianimazione Materno Infantile e Santa Chiara Responsabile Dott. Luigi De Simone	Edificio 15, Santa Chiara	Anestesista e Rianimatore Dott.ssa Beate Kuppers Dott.ssa Brita De Lorenzo	Gestione congiunta anestesiológica per i casi pediatrici complessi Ricovero postoperatorio in fase intensiva Terapia antalgica perioperatoria per i pazienti pediatrici
UO Anestesia e Rianimazione CTV Direttore Dott. Fabio Guarracino	Edificio 10, Cisanello	Anestesista e Rianimatore	Gestione anestesiológica pre-, intra- e post-chirurgica Ricovero postoperatorio in fase intensiva Terapia antalgica perioperatoria.
UO Anestesia e Rianimazione Trapianti Direttore Prof. Giandomenico Luigi Biancofiore	Edificio 6, Cisanello	Anestesista e Rianimatore	Gestione anestesiológica pre-, intra- e post-chirurgica Ricovero postoperatorio in fase intensiva Terapia antalgica perioperatoria.
SD Analgesia e Terapia del Dolore Responsabile Dott.ssa Adriana Paolicchi	Edificio 30, Cisanello	Palliativisti e terapisti del dolore	Terapia antalgica Posizionamento e gestione accessi vascolari centrali a permanenza
UO Radiodiagnostica 1 Direttore Prof. Davide Caramella	Edificio 30 A, Cisanello	Radiologo Dott.ssa Virna Zampa	Ecografia c/s mdc RMN ad alto campo TC a strato sottile (>64 strati)
UO Radiodiagnostica 2 Direttore ff Dott.ssa Annalisa De Liperi	Edificio 6, Cisanello	Radiologo	Ecografia TC a strato sottile (>64 strati)
SOD Radiodiagnostica 3 Responsabile Prof. Emanuele Neri	Edificio 18, Santa Chiara	Radiologo	Ecografia TC a strato sottile (>64 strati)
UO Radiologia Interventistica Direttore Dott. Roberto Cioni	Edificio 30 A, Cisanello	Radiologo interventista Dott.ssa Elena Bozzi Dott.ssa Carla Cappelli Dott.ssa Orsola Perrone Dott.ssa Rossella Scandiffio	Agobiopsia eco- o TC-guidata Embolizzazioni vascolari
UO Radiodiagnostica Pronto Soccorso Direttore ff. Dott. Michele Tonerini	Edificio 31 C, Cisanello	Radiologo	Rx Ecografia TC a strato sottile (>64 strati)
UO Medicina Nucleare Direttore Prof. Duccio Volterrani	Edificio 31, Santa Chiara	Medico Nucleare	PET-TC Scintigrafie
UO Anatomia e Istologia Patologica 1 Direttore Prof. Giuseppe Naccarato	Edificio 200, Cisanello	Anatomo Patologo Prof. A. Franchi	Esame istologico completo di definizione molecolare

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 14 di 35
------------------------------------	--	--

STRUTTURA	UBICAZIONE	PERSONALE COINVOLTO*	TIPOLOGIA DI PRESTAZIONI EROGATE
SOD Laboratorio di Genetica molecolare Responsabile Dott.ssa Maria Adelaide Caligo	Edificio 57, Santa Chiara		Analisi genitiche per le forme familiari
SOD Genetica medica Responsabile dott.ssa Benedetta Toschi	Edificio 12, Santa Chiara	Medico Genetista esperto in malattie rare	Consulenza/visita di genetica medica
UO Ostetricia e Ginecologia 1 Direttore Prof. Tommaso Simoncini Percorso Infertilità e PMA Responsabile Dott Vito Cela	Edificio 2, Santa Chiara	Ginecologo del percorso infertilità e PMA – Referente Dott Vito Cela	Preservazione spermatozoi, preservazione ovociti con stimolazione ormonale o prelievo ovociti chirurgicamente
UO Chirurgia Generale e dei Trapianti nell’Uremico e nel Diabetico Direttore Prof. U. Boggi	Edificio 6, Cisanello	Chirurgo Generale	Chirurgia addominale combinata
SOD Chirurgia Plastica e Microchirurgia Univ Responsabile Prof. Emanuele Cigna	Edificio 15, Santa Chiara	Chirurgo Plastico	Chirurgia ricostruttiva dei tessuti molli e microchirurgia
UO Chirurgia Vascolare Direttore Prof. Mauro Ferrari	Edificio 10, Cisanello	Chirurgo Vascolare	Gestione chirurgica dell’interessamento vascolare
UO Chirurgia Toracica Direttore Prof. Marco Lucchi	Edificio 10, Cisanello	Chirurgo Toracico	Asportazione chirurgica dei sarcomi primitivi e/o metastatici ad interessamento toracico
UO Neurochirurgia Direttore ff. Dott. Gaetano Liberti	Edificio 31 B, Cisanello	Neurochirurgo	Interventi combinati sugli interessamenti vertebrali
UO Malattie Infettive Direttore Prof. Francesco Menichetti	Edificio 13, Cisanello	Infettivologi	Gestione delle complicanze infettive
UO Psichiatria 1 e UO Psichiatria 2 Direttore Prof.ssa Liliana Dell’Osso e Direttore Prof. Guido Perugi	Edificio 3 e 4, Santa Chiara	Psichiatri	Consulenze psichiatriche
SOD Psicologia Clinica Responsabile Prof. Angelo Gemignani	Edificio 5, Santa Chiara	Psicologi	Terapia psicologica
UO Farmaceutica e Gestione dei Dispositivi Medici Direttore Dott.ssa Domenica Mamone	Edificio 39-41, Santa Chiara	Farmacista	Approvvigionamento delle protesi
UO Biobanche Direttore Dott. Simone Lapi	Edificio 2, Cisanello	Immunoematologo	banca di tessuti

***Al percorso partecipa il personale infermieristico, tecnico e di supporto delle strutture sopraelencate.**

Gli specialisti coinvolti si incontreranno periodicamente in GOM per la discussione dei casi.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 15 di 35
----------------------------	---	--

6.2 ACCESSO AL PERCORSO

Data l'importanza della precocità della diagnosi e del conseguente iter terapeutico, a livello dell'intera rete deve essere mantenuto elevato il sospetto diagnostico di queste rare patologie.

In particolare:

- **per i sarcomi dei tessuti molli (STM) propriamente detti:** secondo le linee guida AIOM 2017 ogni tumefazione superficiale degli arti o del tronco di diametro >5 cm o profonda di qualsiasi dimensione deve essere ritenuta sospetta per un sarcoma e quindi sottoposta ad un accertamento istologico prima di programmare qualsiasi procedura terapeutica; l'accertamento istologico deve avvenire indipendentemente dal sospetto clinico-radiologico (16);
- **per i sarcomi dell'osso:** qualsiasi lesione scheletrica dolente, litica o addensante, caratterizzata da pattern radiologici suggestivi per ossificazioni intralesionali, lesioni corticali, sconfinamento nei tessuti molli, e qualsiasi frattura spontanea o verificatasi per traumi a bassa energia in soggetti altrimenti in apparente buona salute, deve far sospettare un sarcoma dell'osso e necessita quindi di essere accertata istologicamente prima di qualsiasi procedura terapeutica (17).

Tali indicazioni devono essere diffuse e condivise con tutti i medici di medicina generale ed con tutti i centri diagnostici, nonché resi noti a tutte le associazioni di pazienti eventualmente presenti sul territorio, in modo che i pazienti possano essere indirizzati correttamente sin dall'inizio del loro percorso; questo in accordo anche con gli obiettivi delle reti europee sui tumori rari (EURACAN).

L'accertamento istologico deve essere effettuato obbligatoriamente nel centro hub di riferimento deputato poi al trattamento della malattia in oggetto.

Primo accesso:

Il paziente con sospetto di sarcoma può accedere al percorso secondo le seguenti modalità:

➤ **accesso ambulatoriale per pazienti esterni:**

- presso lo Stabilimento di Cisanello - Edificio 3 - piano terra - Ambulatorio 5 è presente un ambulatorio dedicato di secondo livello, denominato l'Ambulatorio Osteoncologico. L'ambulatorio è attivo il martedì e mercoledì mattina dalle 8 alle 14. La visita si prenota telefonicamente allo 050/996521 o 050/992042, mediante impegnativa del SSN rilasciata da Medico Specialista dell'AOUP (medico oncologo, radioterapista etc). E' auspicabile che il paziente giunga a visita avendo già eseguito accertamenti di laboratorio e imaging di primo livello.

➤ **accesso tramite attivazione di consulenza osteoncologica:**

- i Medici di Medicina Generale, i centri spoke e gli specialisti ospedalieri e del territorio possono richiedere consulenza osteoncologica mediante le seguenti modalità:
 - o **teleconsulto:** gli specialisti del team osteoncologico della UO Ortopedia e Traumatologia 2, contattati sia dai Medici di Medicina Generale, che dagli specialisti delle strutture AOUP o extra AOUP via fax allo 050/993415 o via telefono allo 050/993415 o via mail all'indirizzo ortopediaoncologica@ao-pisa.toscana.it, eseguono, laddove possibile, attività di teleconsulto in relazione all'imaging, sia per l'inquadramento diagnostico iniziale che per il follow up;
 - o **consulenza in presenza:** i Medici di Medicina Generale, i centri spoke, gli specialisti ospedalieri e del territorio, possono inviare i pazienti a visita presso l'Ambulatorio Osteoncologico previo tele consulto per presentazione del caso, prenotando la prestazione via fax allo 050/993415 o via telefono allo 050/993415.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 16 di 35
------------------------------------	---	--

➤ **accesso mediante ricovero:** vi è la possibilità di ricovero diretto/trasferimento da altro ospedale presso la degenza della UO Ortopedia e Traumatologia 2 o presso la degenza della UO Oncoematologia Pediatrica in casi selezionati e discussi con il referente PDTA e referente clinico sarcomi pediatrici; il ricovero è riservato in particolare a:

- pazienti pediatrici,
- pazienti con fratture patologiche o paziente con intercorse complicanze meritevoli di trattamento urgente,
- pazienti con patologie richiedenti interventi considerabili salvavita o di necessità.

Il ricovero può avvenire mediante:

- ✓ accesso al PS per urgenze/complicanze intercorrenti,
- ✓ accesso diretto in struttura per ricovero urgente
- ✓ accesso per ricovero programmato, dopo essere stato inserito in lista d’attesa con priorità assegnata secondo linee guida regionali
- ✓ trasferimento da altra struttura ospedaliera

6.3 FASI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE-ASSISTENZIALI

6.3.1 FASI DIAGNOSTICHE

Al momento dell’accesso del paziente al PDTA, sia in **regime ambulatoriale che di ricovero**, lo **specialista ortopedico** o oncoematologo pediatra procede a:

- raccogliere l’anamnesi del Paziente,
- eseguire l’esame obiettivo specialistico
- raccogliere i dati anagrafici e di imaging per inserimento in database dedicato (disponibile in formato elettronico all’interno del server aziendale ed all’interno dei sistemi di imaging aziendali) e accessibile a tutti i componenti del team afferenti al GOM.

Tutti i dati clinici vengono raccolti tramite cartella elettronica Pleiade.

In base al quadro clinico rilevato ed alle informazioni raccolte, si rende necessario procedere all’esecuzione di specifiche prestazioni diagnostiche così come di seguito dettagliato.

6.3.1.1 DEFINIZIONE DIAGNOSTICA PER LESIONE CLINICAMENTE SOSPETTA PER SARCOMA

In caso di lesioni sospettate clinicamente e già indagate senza giungere a definizione diagnostica, lo **specialista ortopedico** procede a richiedere i necessari esami diagnostici, di seguito elencati, usufruendo di posti riservati nei servizi di radiologia individuati in tabella al paragrafo 6.1 (UO Radiodiagnostica 1, 2 e 3, Radiologia Interventistica, Medicina Nucleare) e fornendo direttamente al paziente gli appuntamenti con le relative richieste:

- **ecografia della lesione:** 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; l’indagine ecografica viene completata con studio con m.d.c. per distinguere le aree di neovascolarizzazione da quelle necrotiche, mucoidi o fibrocicatrizziali e per selezionare le zone tissutali sulle quali effettuare il campionamento biotico (18);

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 17 di 35
------------------------------------	---	--

- **TC con mezzo di contrasto:** lo studio del distretto anatomico d'interesse sul piano assiale integrato dalle ricostruzioni multiplanari consente di stabilire esattamente le dimensioni, la localizzazione rispetto a punti di repere chirurgici e i rapporti con gli assi vascolo-nervosi della lesione. La TC è inoltre in grado di dimostrare la presenza di componenti tissutali come grasso e calcio e l'entità della vascolarizzazione. Tale esame rappresenta inoltre l'esame di scelta per la stadiazione della regione toracica (sede di più frequente metastatizzazione);
- **RM con mezzo di contrasto:** ove fattibile, rappresenta l'esame di scelta per le lesioni degli arti (19) e della parete toracica, in quanto permette di definire con precisione le dimensioni, il compartimento, la presenza di pseudocapsula ed i rapporti con le strutture vascolari e nervose; l'utilizzo del mezzo di contrasto, in modalità statica e dinamica, può contribuire alla caratterizzazione e, con alcune limitazioni, alla differenziazione benigno/maligno; laddove il coinvolgimento è osseo permette di visualizzare la diffusione di malattia intramidollare e l'area di edema perilesionale, informazioni fondamentali per il planning di resezione. La sezione anatomica in esame dovrebbe sempre comprendere il segmento in toto (arto) per poter valutare le eventuali skip lesions, il coinvolgimento articolare e dei tessuti molli circostanti (20);
- **PET-TC total body:** non esiste evidenza relativa all'utilità di uno studio PET-TC total body (21) durante la stadiazione di un STM al di fuori di uno studio clinico; tale esame può comunque essere utilizzato per rivelare la trasformazione di lesioni benigne in maligne (come ad esempio nel neurofibroma plessiforme che degenera in tumore maligno delle guaine nervose) e apportare importanti informazioni stadiative; nei pazienti pediatrici e giovani adulti con sarcomi maligni ossei è l'esame di prima scelta, anche per la possibilità di eseguire contestualmente Tc torace basale con riduzione di tempi, stress e radiazioni totali.
- **Scintigrafia ossea:** in merito ai sarcomi dell'osso, la scintigrafia ossea risulta essere tuttora esame di prima scelta per la stadiazione, essendo questa in grado di evidenziare metastasi ossee a distanza; il ruolo della PET TC come sostituto della scintigrafia ossea in merito a maggiore sensibilità e specificità e alla migliore tolleranza in particolare nei piccoli pazienti, sta assumendo una importanza crescente (22-23-24)
- **Esami ematochimici specifici:** non esistono markers ematochimici specifici per STM o per sarcomi dell'osso; la valutazione dei valori sierici di fosfatasi alcalina e lattico deidrogenasi può avere un valore prognostico (25).

Nel caso in cui la diagnostica per immagini sopraelencata non fosse dirimente per giungere a esclusione di sarcoma, è imperativo prevedere anche una **biopsia ossea o delle parti molli**.

La biopsia ossea o delle parti molli fa necessariamente parte dell'iter diagnostico e deve essere eseguita nello stesso centro che eseguirà l'intervento definitivo laddove non già effettuata in precedenza o già eseguita ma con risultato dubbio (anche al second look) o con risultato non diagnostico.

Tale biopsia può essere eseguita secondo diverse modalità:

- o **Needle biopsy (ago biopsia) ecoguidata o radioguidata** (condotta da specialista ortopedico o specialista radiologo in presenza di specialista ortopedico presso Sale Operatorie della UO Ortopedia e Traumatologia 2 o presso sale di radiologia interventistica della UO Radiologia Interventistica);
- o **Needle biopsy (ago biopsia) Tc guidata** (condotta da specialista ortopedico o specialista radiologo in presenza di specialista Ortopedico presso sale di radiologia interventistica della S.D. Radiologia Interventistica);
- o **Biopsia incisionale** (condotta da specialista ortopedico presso Sale Operatorie della UO Ortopedia e Traumatologia 2);

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 18 di 35
------------------------------------	---	--

- **Biopsia escissionale** (condotta da specialista ortopedico presso Sale Operatorie della UO Ortopedia e Traumatologia 2 (26).

L'anestesista del team sarà responsabile della anestesia e sedo-analgesia della procedura.

L'anatomopatologo del team sarà coinvolto nella diagnosi estemporanea (se richiesta) e definitiva, istologica e immunoistochimica.

L'ortopedico dovrà supervisionare la procedura per assicurarsi dell'adeguatezza della sede di prelievo in prospettiva della futura chirurgia, riducendo al minimo il rischio di "whoops surgery" (27); deve inoltre seguire le regole della chirurgia oncologica per minimizzare la possibile contaminazione e permettere là dove possibile, l'asportazione in blocco nella neoplasia, del tramite biotico e del tramite del drenaggio al momento dell'intervento definitivo (16).

In base ai risultati ottenuti dalle indagini eseguite e in base alle caratteristiche specifiche del caso clinico vengono interpellati altri specialisti del team, quali genetisti, oncologi, pediatri, chirurghi, ecc.

6.3.1.2 LA STADIAZIONE

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Sistema di grading: non è universalmente condiviso. I sistemi più diffusi sono il French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) and National Cancer Institute (NCI). Entrambi i sistemi distinguono tre gradi, basti sull'indice di mitosi, di necrosi e di differenziazione cellulare. L'NCI è un sistema più dettagliato nella descrizione cellulare, nonostante le difficoltà di determinazione oggettiva. L'utilizzo del sistema FNCLCC è il più raccomandato dalla Letteratura.

Sistema di staging: è diviso tra la classificazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e l'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC).

La Letteratura indica che nei STM localizzati i fattori prognostici più importanti sono il grado, la profondità di manifestazione del tumore e il volume del medesimo. La presenza di metastasi è un altro ovvio fattore prognostico.

La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I è circa il 90%, per lo stadio II 70%, per lo stadio III 50% e 10% per lo stadio IV.

La classificazione e la caratterizzazione dei STM si basa sull'integrazione di morfologia, immunoistochimica e genetica. Informazioni sulla genetica possono migliorare la diagnosi, confermando rapporti tra sottotipi morfologici, comportamenti biologici e risultati clinici.

Il rischio di sviluppare metastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni > 15 cm.

SARCOMI DELL'OSSO

Sistema di grading: non esiste un sistema di grading dedicato, ma viene nella maggior parte dei casi utilizzato un sistema paragonabile alla classificazione di Broder dei tumori squamocellulari in 4 gradi (da ben differenziato ad anaplastico); le figure mitotiche e il grado di necrosi sono ulteriori parametri valutati.

Sistema di staging: i più utilizzati risultano essere l'American Joint Commission on Cancer (AJCC) e il Musculo Skeletal Tumor Society (MSTM) score (o Ennekin score); si identificano quindi tumori maligni a basso grado (I) ad alto grado (II) e metastatici (III), ciascuno caratterizzato per la localizzazione intra (T1) o extracapsulare (T2)

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 19 di 35
------------------------------------	---	--

6.3.1.3 DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE DEL CASO E DELL'ITER TERAPEUTICO IN SEDE DI GOM E COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E DEL PERCORSO AL PAZIENTE

Una volta giunti a diagnosi e stadiazione del sarcoma, così come nei casi in cui l'iter diagnostico non risultasse ancora dirimente, il caso viene discusso nello specifico Gruppo Oncologico Multidisciplinare; in questa sede viene individuato l'iter terapeutico per ogni caso in accordo con le linee guida nazionali e internazionali specifiche per patologia (o l'ulteriore iter diagnostico necessario), la struttura di successiva presa in carico del paziente e il professionista deputato alla comunicazione al paziente della diagnosi e dell'iter terapeutico, come riportato nel referto del GOM.

In linea generale ed in particolare per i casi più complessi, data l'importanza della radicalità chirurgica, e di conseguenza la sua aggressività, assume particolare rilievo il contributo dell'anestesista nell'approccio multidisciplinare a tale patologia. Ciò in particolare si esplica nell'assistenza anestesiológica agli interventi complessi e talora multidisciplinari, di lunga durata, previa attenta valutazione preoperatoria; nella terapia antalgica perioperatoria; nel ricovero postoperatorio in fase intensiva; nelle terapie palliative laddove indicate.

In tutti i pazienti pediatrici e giovani adulti è prevista la figura dello psicologo clinico e l'offerta della presa in carico della famiglia da parte della Associazione Genitori Bambini Affetti da Leucemie e Tumori.

A tutti i pazienti di sesso femminile < 40 anni e di sesso maschile in cui vi è possibilità di allungare la sopravvivenza, viene offerta la possibilità di preservare la fertilità, all'interno del Percorso Infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita, tramite la crioconservazione degli ovociti o degli spermatozoi. Può essere inoltre offerta la possibilità di crioconservare il tessuto gonadico.

6.3.1.4 SARCOMI E SINDROMI GENETICHE

Molte condizioni genetiche possono predisporre allo sviluppo di sarcomi dei tessuti molli e/o osteosarcomi. Pertanto, una volta effettuata la diagnosi di questo tipo di neoplasia (escluso il sarcoma di Ewing e il sarcoma di Kaposi) è sempre opportuno considerare la possibilità di effettuare una consulenza genetica oncologica. In particolare, la giovane età di insorgenza (<45 anni), l'associazione con altre problematiche cliniche (disturbo del neurosviluppo, malformazioni, retinoblastoma, patologia dermatologica...), la presenza di familiarità per tumori e/o la presenza di tumori multipli nello stesso soggetto, sono indicazioni all'invio alla consulenza genetica.

In occasione della consulenza genetica, il medico genetista effettuerà un'accurata anamnesi familiare e personale e verificherà, per quanto possibile, le diagnosi riferite. Se sussistono i criteri per il sospetto di una specifica condizione di predisposizione oncologica geneticamente determinata o di una condizione sindromica, verrà richiesta l'indagine genetica specifica previa compilazione di consenso informato.

Una volta concluso il percorso di consulenza genetica, il medico genetista, in base ai dati a sua disposizione, indirizzerà il paziente verso strategie di sorveglianza specifiche per il rischio ereditario individuato (oltre quello specifico correlato al sarcoma) e proporrà il coinvolgimento dei familiari a rischio.

La consulenza genetica sarà programmata con tempistiche e modalità adeguate alla situazione clinica del paziente, previo accordi con gli specialisti di riferimento.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 20 di 35
------------------------------------	--	--

6.3.2 FASI TERAPEUTICHE

Una volta chiarita la diagnosi ed eseguita la stadiazione, il paziente accede al percorso terapeutico così come definito in sede di GOM, venendo avviato a terapia chirurgica e/o radioterapia e/o chemioterapia.

6.3.2.1 CHIRURGIA

L’obiettivo della chirurgia è l’escissione radicale di malattia, ma in questo ambito il salvataggio dell’arto (limb-sparing) rappresenta la più grande sfida per il chirurgo.

Terapie adiuvanti, megaprotesi, protesi customizzate, trapianti alloplastici, lembi di copertura e terapie adiuvanti rivestono un ruolo fondamentale nel raggiungimento del controllo locale di malattia con il minimo danno anatomico-funzionale possibile.

Il successo della chirurgia limb-sparing dipende da tre fattori: la resezione, che segue i principi della chirurgia oncologica, la ricostruzione scheletrica e il transfer dei tessuti molli per copertura e funzionalità d’arto.

Il limb-sparing risulta avere lo stesso tasso di sopravvivenza, un più alto livello di soddisfazione per il paziente, un minore dispendio energetico per camminare e un minor costo effettivo per la comunità rispetto all’amputazione dell’arto.

Il planning chirurgico è multidisciplinare, coinvolge i vari specialisti del team, si basa sullo studio di imaging (Tc con mdc e ricostruzioni 3D, RMN, angiografia) e può avvalersi di tecniche computer assistite. Vista l’aggressività di alcuni istotipi, è di fondamentale importanza che l’acquisizione delle immagini diagnostiche sia il più possibile prossima alla data dell’intervento chirurgico.

La chirurgia computer assistita, può ottimizzare l’accuratezza della ricostruzione, la preparazione preoperatoria alla ricostruzione (sia biologica che non biologica) e, ovviamente, la resezione intraoperatoria. In particolare, per quanto riguarda la chirurgia del sacro e della pelvi, l’utilizzo di sistemi di navigazione migliora l’accuratezza della resezione, riduce le perdite ematiche, i tempi operatori e l’incidenza di resezioni intralesionali. Anche l’ausilio della “realtà aumentata” offre un aiuto fondamentale alla chirurgia demolitiva e ricostruttiva, semplificando il processo di registrazione delle immagini del paziente, riducendo gli eventuali artefatti di movimento e rendendo il modello anatomico ricostruito di immediata interpretazione per l’operatore.

In linea generale, i tumori benigni vengono adeguatamente trattati mediante procedura intralesionale primitivi dell’osso vengono trattati mediante escissione ampia; le metastasi ossee vengono trattate in base allo stato clinico generale: se la metastasi è singola, viene considerata come un sarcoma primitivo dell’osso; se la lesione ossea fa parte di una localizzazione disseminata, il trattamento è palliativo e l’escissione può essere intralesionale.

La fase demolitiva prevede l’escissione della neoformazione dalle strutture circostanti e l’eventuale resezione ossea fino all’amputazione d’arto; può prevedere il sacrificio di strutture vascolari, tendinee e nervose e non è scevra da complicanze più o meno inattese, per cui deve essere eseguita in team.

La fase ricostruttiva si può avvalere di lembi di rotazione e lembi liberi, trapianti ossei alloplastici (per cui è di fondamentale importanza l’accesso a banca dell’osso e dei tessuti, impianto di protesi da resezione). Vengono utilizzati inoltre devices per sintesi di eventuali fratture patologiche e di rinforzo in caso di perdita ossea.

Per quanto riguarda le resezioni articolari, nella fase ricostruttiva possono essere utilizzate protesi da resezione, protesi composite, protesi espansibili, trapianti massivi con o senza apparati ligamentosi, autologhi o alloplastici e protesi *custom made*. Questi *devices* di sostituzione articolare, così come quelli di fissazione di trapianti e di sostituti ossei, o quelli utilizzati nella stabilizzazione di fratture patologiche, sono spesso “paziente specifici”. L’approvvigionamento di tali dispositivi e del materiale impiantabile

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 21 di 35
------------------------------------	---	--

viene quindi ad essere gestito in stretta collaborazione con la UO Farmaceutica Dispositivi Medici e con la Banca di Cellule e Tessuti, in considerazione del ruolo fondamentale che la customizzazione e la tempestività del trattamento chirurgico hanno in questi pazienti.

La chirurgia ortopedica oncologica, per migliorare la radicalità di escissione e ridurre il rischio di recidive locali, si avvale di tecniche adjuvanti, la cui scelta è generalmente determinata dall’esperienza personale del chirurgo; tra queste tecniche le più utilizzate sono la crioterapia, il cemento acrilico, addizionato o meno ad antibiotico, l’elettrocoagulazione ad argon, l’etanolo, il fenolo ed il perossido di idrogeno.

Il trattamento chirurgico viene eseguito ad opera degli specialisti ortopedici della UO Ortopedia e Traumatologia 2, avvalendosi laddove necessario di specialisti chirurgi vascolari, plastici, generali etc. a seconda dei diversi quadri clinici. I pazienti candidati alla chirurgia sono generalmente ricoverati presso la UO Ortopedia e Traumatologia 2 o, in alternativa, presso la struttura chirurgica a maggior impatto clinico. L’intervento viene eseguito presso il Blocco operatorio di riferimento della struttura di ricovero del paziente, così come la relativa degenza post-operatoria sia nel *setting* intensivo che ordinario.

6.3.2.2 RADIOTERAPIA

La radioterapia adjuvante, neoadjuvante e intraoperatoria viene applicata in base ai protocolli nazionali ed internazionali o ai trial clinici. La responsabilità della gestione del trattamento radioterapico e dei trattamenti concomitanti radiochemioterapici è di competenza della UO Radioterapia, discussa in GOM ed attivata dallo specialista Radioterapista che deciderà anche la modalità di gestione del paziente (ricovero o trattamento ambulatoriale).

6.3.2.3 CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia adjuvante, neoadjuvante ed elettrochemioterapia viene applicata in base ai protocolli nazionali ed internazionali o ai trial clinici. La responsabilità della gestione del trattamento chemioterapico è di competenza della UU OO Oncologia 1 e 2 o della UO Oncoematologia Pediatrica a seconda dell’età del paziente, previa discussione in GOM. La presa in carico del paziente avviene al momento del ricovero oppure attraverso gli ambulatori dedicati presenti all’interno delle diverse UU OO coinvolte (Oncologia 1 e 2 ed Oncoematologia Pediatrica).

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 22 di 35
------------------------------------	---	--

6.3.2.A FASI TERAPEUTICHE SPECIFICHE PER STM (SECONDO LINEE GUIDA AIOM 2017)

In base alla stadiazione della malattia si delineano i seguenti percorsi:

A. MALATTIA LOCALIZZATA SUSCETTIBILE DI TRATTAMENTO CHIRURGICO: la chirurgia è il trattamento standard per tutti i pazienti affetti da **sarcoma dei tessuti molli in fase localizzata**.

L'intervento deve essere condotto da una equipe esperta con l'obiettivo di ottenere margini adeguati, cercando nel contempo di ridurre le conseguenze funzionali e complicanze intra e postoperatorie. 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. Un'escissione è definita a margini ampi quando vi è tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di strutture critiche non sacrificabili, tessuto di qualità (=resistente all'infiltrazione neoplastica), quale il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, le fasce muscolari, di qualsiasi spessore purché microscopicamente negativo. Nei casi in cui il sarcoma insorga in aree anatomiche non compartimentali, dove la resezione radicale non sia possibile, è necessario ottenere un margine chirurgico ampio. La chirurgia ampia deve essere completata dalla radioterapia locale se il sarcoma è di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni >5cm.

Interventi marginali (asportazione in blocco del tumore passando attraverso la sua pseudocapsula reattiva periferica) che possono lasciare in sede digitazioni neoplastiche e satellitosi 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 alla pianificazione un margine positivo o marginale nel caso in cui questo non sia migliorabile se non a costo di gravi danni funzionali come nel caso di contiguità con strutture critiche (vasi o nervi di rilievo).

Nelle forme a grado intermedio ed alto dopo una chirurgia marginale dovrebbe essere sempre eseguita la radioterapia. Invece, nelle forme a basso grado di malignità, si può decidere di non effettuare trattamento radiante adiuvante dopo un'attenta discussione interdisciplinare (GOM) che tenga in considerazione 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. In termini centimetrici non c'è in letteratura unanimità riguardo ai margini di sicurezza.

B. MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE NEPPURE CON INTERVENTO DEMOLITIVO O RESECABILE SOLO A PREZZO DI UN INTERVENTO MOLTO DEMOLITIVO: questi casi possono trarre giovamento da un approccio multidisciplinare che si avvale della chemioterapia, della radioterapia o dell'approccio concomitante chemio-radioterapico preoperatorio. La modalità ottimale di associazione tra chirurgia, chemioterapia e radioterapia non è ancora univoca e sono attualmente in corso studi randomizzati per definire quale sia la strategia terapeutica migliore in questo gruppo di pazienti.

C. MALATTIA METASTATICA POTENZIALMENTE RESECABILE: quando le localizzazioni secondarie di STM si presentano in fase sincrona o metacrona rispetto al tumore primitivo, va presa in considerazione con decisione multidisciplinare (GOM) la possibilità di resecare le metastasi polmonari. Infatti circa il 20% di questi pazienti è lungo sopravvissuto a 10 anni dopo resezione radicale. La

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 23 di 35
------------------------------------	---	--

decisione va presa sulla base di numero di metastasi, posizione e dimensioni delle stesse, performance status del paziente e comorbidità. 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. Nei casi non resecabili considerare un trattamento radioterapico stereotassico ablativo.

D. MALATTIA AVANZATA NON RESECABILE O METASTATICA: la chirurgia non viene presa in considerazione. 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 (leiomiosarcoma). Nei pazienti affetti da angiosarcoma l'impiego dei taxani può rappresentare una buona scelta basata sulla specifica sensibilità di questo istotipo. La Radioterapia può avere un ruolo quale trattamento sintomatico/palliativo sulla lesione primitiva o sulle metastasi

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Viene applicato con la finalità di ottenere controllo locale della malattia; non può mai essere considerato la soluzione ad un intervento chirurgico inadeguato.

- **La radioterapia neoadiuvante** è indicata per garantire 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 ridotti rispetto al trattamento postoperatorio e potrebbe ridurre l'inseminamento intraoperatorio e determinare l'ispessimento della pseudocapsula reattiva intorno alla neoplasia e la sua sterilizzazione da cloni neoplastici. La radioterapia sembrerebbe facilitare l'asportazione chirurgica e ridurre il rischio di recidiva. L'irradiazione di volumi più limitati e dosi di irradiazione inferiori rispetto alla radioterapia postoperatoria riducono il rischio di sequele tardive (fibrosi, edema, rigidità articolare e fratture ossee). Il vantaggio di approccio radioterapico neoadiuvante sarebbe particolarmente evidente in istotipi radiosensibili quali il liposarcoma mixoide, con possibilità di ottenere elevate percentuali di necrosi della lesione. La dose consigliata è di 50 Gy/25 frazioni. Dai dati di letteratura emerge che la radioterapia neoadiuvante causi una maggiore morbidità nella guarigione della ferita chirurgica con una più alta incidenza di deiscenza o di infezione della cicatrice. Viene pertanto consigliato un intervallo di 3-6 settimane fra la fine della radioterapia e la chirurgia (29). La morbidità della radioterapia preoperatoria è però significativamente diminuita, nelle più recenti esperienze, con l'impiego delle più moderne tecniche di trattamento (30-31).
- **La radioterapia adiuvante** completa la chirurgia ampia o la chirurgia marginale non migliorabile nei sarcomi di grado intermedio o elevato, soprattutto se di diametro maggiore di 5 cm o situati in sedi profonde. Può anche essere proposta nei sarcomi a basso grado, di grosso volume, soprattutto se ad insorgenza in sedi critiche o profonde, o con margini non radicalizzabili.

Può essere omessa dopo consulto interdisciplinare (GOM) nei casi di:

- tumori piccoli ≤ 5 cm, di basso grado, superficiali;
- tumori basso grado profondi di dimensioni anche superiori a 5 cm che siano stati operati con chirurgia ampia (margine di 1-2 cm o contenuti entro la fascia muscolare);
- alcuni tumori a basso grado se pur sottoposti a chirurgia marginale.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 24 di 35
----------------------------	---	---

- **La brachiterapia** (posizionamento intraoperatorio di cateteri guida con trattamento perioperatorio), così come **la radioterapia intraoperatoria (IORT)**, rappresentano procedure tramite le quali è possibile ottenere una dose escalation, da associare alla radioterapia a fasci esterni per migliorare il controllo locale della malattia.
- **La IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy)** statica, ad arco ed elicoidale, rappresenta una complessa modalità di trattamento radioterapico che consente di conformare la dose intorno al volume bersaglio e di ottenere una dose escalation, risparmiando i tessuti sani circostanti il tumore. Applicata in fase preoperatoria consente di ridurre l'incidenza delle complicanze già elencate (32).

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

Nonostante l'elevato numero di farmaci approvati o in trials ad oggi per il trattamento dei singoli sottotipi istologici, la doxorubicina, l'ifosfamide e la dacarbazina rimangono i capisaldi della terapia sei STM, come lo sono sin dagli anni '70.

- **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 pluridisciplinare 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. Generalmente viene utilizzata un'associazione, per 3 cicli, di un'antraciclina con l'ifosfamide. L'adozione di un trattamento combinato chemio-radioterapico neoadiuvante deve essere discussa in gruppo multidisciplinare (GOM) se clinicamente indicato.
- **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 (GOM) e richiede una specifica attrezzatura ed una adeguata expertise degli operatori (33).
- **Chemioterapia adiuvante:** ha un impiego controverso. Può essere proposta al paziente con STM ad alto rischio informandolo dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili. Si definisce ad alto rischio un STM ad alto grado, di dimensioni superiori a 10 cm se superficiale o a 5 cm se profondo. Il rischio di sviluppare metastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni >15 cm. È peraltro oggi dimostrato che il trattamento può limitarsi all'erogazione di 3 soli cicli, purché a dosi piene. Si può in questo modo concentrare la tossicità in un periodo più breve e massimizzare il bilancio tra effetti collaterali e beneficio del trattamento (34).
- **Elettrochemioterapia** può rappresentare un trattamento miniminvasivo sicuro ed efficace per raggiungere un controllo locale di malattia; può essere utilizzato in casi selezionati a scopo palliativo e/o adiuvante (35).

Una Chirurgia condotta in maniera errata non può essere sanata da una Chemioterapia adiuvante.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PD TAA 22 Rev.00 Pag. 25 di 35
----------------------------	---	---

I **trattamenti chemioterapici di II livello** ossia di 2° linea o sperimentali vengono proposti dai medici oncologi e valutati collegialmente anche in base alle richieste specifiche del paziente.

6.3.2.B FASI TERAPEUTICHE SPECIFICHE PER I SARCOMI DELL'OSSO (SECONDO LINEE GUIDA ESMO 2018)

- Osteosarcoma:** il trattamento curativo dell'osteosarcoma è rappresentato dalla chirurgia associata alla chemioterapia; paragonato al solo trattamento chemioterapico, aumenta la probabilità di sopravvivenza libera da malattia dal 10-20% al 60% (36-37). La RT ha solo un ruolo palliativo; altra applicazione può essere quella del trattamento delle metastasi (soprattutto polmonari), non resecabili.

Il ruolo della chirurgia è quello di rimuovere in modo sicuro la neoplasia, preservando allo stesso tempo la migliore funzionalità d'arto possibile e ottenendo margini di resezione microscopicamente negativi.

Il trattamento chemioterapico è solitamente sia pre- che postoperatorio; la sopravvivenza può essere predetta in base alla risposta istologica alla chemioterapia preoperatoria (38). Il protocollo MAP (doxorubicina, cisplatino, high-dose methotrexate) è il più utilizzato nei pazienti under 40 anni (45); nei pazienti sopra i 40 anni il protocollo può escludere il methotrexate. In linea generale i protocolli prevedono un trattamento preoperatorio, che ha lo scopo di facilitare il trattamento chirurgico locale e quello di testare la risposta tumorale, e un trattamento postoperatorio. E' universalmente raccomandato che la somministrazione della terapia avvenga in centri specializzati e con larga esperienza in oncologia medica e pediatrica. Nei pazienti poor responder sulla base della necrosi, può essere utilizzata ifosfamide e mifamurtide.

La chemioterapia di seconda linea non risulta ancora ben definita; vengono presi in considerazione ciclofosfamide, ifosfamide in infusione continua, etoposide, carboplatino, gemcitabina, docetaxel, e farmaci angiogenetici.
- Sarcoma di Ewing:** il trattamento del Sarcoma di Ewing è rappresentato da una combinazione di chirurgia, RT e CT; con la sola chirurgia o RT, non associata a CT, si stima una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10%; con l'aggiunta della CT la sopravvivenza a 5 anni sale al 60-75% in caso di malattia localizzata e al 20-40 % in caso di malattia metastatica (39).

I recenti trials prevedono un trattamento iniziale di 3-6 cicli di CT, quindi il trattamento chirurgico locale, e dunque altri 6-10 cicli di CT, solitamente applicati con 2-3 settimane di intervallo, per un trattamento complessivo di 10-12 mesi. I farmaci implicati includono vincristina, antracicline (come doxorubicina e actinomicina D), agenti alchilanti (come la ciclofosfamide e l'ifosfamide) in combinazione con inibitori delle topoisomerasi (come l'etoposide e il topotecan), irinotecan con temozolomide, o gemcitabina e docetaxel, o ifosfamide ad alte dosi, o carboplatino con etoposide (46). Nei pz poor responder e nei pz metastatici è consigliato eseguire una terapia ad alte dosi con busulfano e melphalan con rescue con cellule ematopoietiche autologhe, eseguibile presso la sezione trapianti della UO di Oncoematologia Pediatrica.

La RT come trattamento singolo, in un range tra i 45 e i 60 Gy in base alla sede, può essere applicata in quei casi in cui la escissione chirurgica radicale non risultasse possibile. La RT postoperatoria può essere utilizzata in quei casi in cui i margini siano risultati non adeguati o in cui la risposta alla terapia nel campione istologico risultasse scarsa (41).
- Condrosarcoma:** il trattamento dipende dal grado istologico. Un condrosarcoma localmente avanzato, di alto grado, metastatico ha una prognosi negativa (40).

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PD TAA 22 Rev.00 Pag. 26 di 35
------------------------------------	---	---

I tumori cartilaginei atipici vengono trattati con curettage e terapia adiuvante con ottimi risultati; i condrosarcomi periferici a basso grado devono essere escissi chirurgicamente con lo scopo di rimuovere tessuto sano attorno al tumore; i condrosarcomi ad alto grado della pelvi o dello scheletro assile devono essere escissi con margini ampi; se questo non è possibile, deve essere presa in considerazione l'amputazione.

Nei condrosarcomi di istotipo mesenchimale, per la maggioranza degli autori è indicata la CT adiuvante e neoadiuvante secondo protocollo Ewing-type (47); nei condrosarcomi dedifferenziati il trattamento chemioterapico viene adattato all'età del paziente (48). I protocolli più utilizzati prevedono una combinazione di doxorubicina, cisplatino, metotrexate e ifosfamide; altri protocolli prevedono inoltre una combinazione di gemcitabina e docetaxel (49).

In questi tumori la RT non trova utilizzo, se non come palliativo in rari casi di condrosarcomi del cranio non resecabili come tentativo palliativo, in quanto si tratta di tumori scarsamente radiosensibili. Recentemente sta trovando impiego la adroterapia e le altre tecniche di high RT (42).

- **Sarcomi pleomorfi/a cellule fusate:** il trattamento prevede la resezione en bloc della malattia comprendente anche i tessuti molli circostanti, associata a CT la cui sensibilità è scarsamente nota e dipende dalla specifica istologia; la CT ha un ruolo sia adiuvante che neoadiuvante. La RT ha un ruolo palliativo.
- **Tumore gigantomucinoso:** il trattamento prevede la resezione en bloc e/o un curettage intralesionale associato o meno a terapia adiuvante intraoperatoria.
Trova un largo impiego la terapia con l'anticorpo monoclonale Denosumab; vi è una crescente evidenza che, se usato in fase preoperatoria e prima del curettage, la chirurgia viene eseguita meglio dopo alcuni mesi di trattamento, poiché altrimenti potrebbe verificarsi un'ossificazione estensiva, rendendo difficile la definizione dell'estensione della lesione.
La RT (43) può consentire un controllo della malattia locale (80% a 5 anni); poiché la RT si associa al rischio di trasformazione del tumore gigantomucinoso in sarcoma ad alto grado e può rendere difficoltosa la revisione chirurgica, il suo utilizzo deve essere discusso in team multidisciplinare (GOM) e limitato a casi particolari in cui la chirurgia causerebbe una morbidità inaccettabile o il trattamento con Denosumab fosse risultato inefficace o controindicato.
- **Cordoma:** quando la localizzazione è sacrale, il trattamento prevede la resezione en bloc R0, laddove le sequele siano ben accettate dal paziente; in tal caso l'aspettativa di vita senza recidiva locale a 5 anni è pari al 50%; quando la resecabilità en bloc non sia attuabile, la RT adiuvante o come unico trattamento deve essere presa in considerazione.
La RT adiuvante può essere considerata in quei casi di lesione in cui i margini chirurgici non fossero risultati adeguati nel post-operatorio; può inoltre essere presa in considerazione come unico trattamento qualora la neoplasia fosse non resecabile o comunque la chirurgia fosse associata ad elevata morbidità. In questi casi un ruolo fondamentale è rappresentato dalla RT con particelle ad alto peso (44) e la adroterapia.
La CT non è generalmente raccomandata. Esistono studi, di scarsa evidenza, riguardo ad un certo beneficio della terapia con Imatinib e Sorafenib in termini di ritardo di progressione nella malattia avanzata, e sporadici dati sull'impegno di target therapy (50).

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 27 di 35
------------------------------------	---	--

6.3.3 FASI ASSISTENZIALI POST-OPERATORIE

Nell'immediato postoperatorio, il Paziente viene preso in carico dalla UO che ha eseguito l'intervento chirurgico (o che vi ha contribuito per la maggior complessità ed impegno del paziente, in caso di interventi multidisciplinari); nella maggior parte dei casi ciò avviene direttamente nella UO Ortopedia e Traumatologia 2. L'eventuale monitoraggio intensivo postoperatorio viene deciso dall'anestesista che ha assistito il paziente in sala operatoria; il compito di verificare la disponibilità e la fruibilità di posti di terapia intensiva adeguati risulta di pertinenza della Direzione Sanitaria mediante la UO ISAP e l'ufficio di programmazione chirurgica.

Il Paziente viene assistito al bisogno durante la degenza; per quanto riguarda il Paziente pediatrico, verrà riservata una camera singola, in modo da permettere un'adeguata presenza di un genitore durante la degenza. E' auspicabile il rafforzamento di un sistema di foresteria per i familiari, soprattutto in considerazione del "turismo sanitario" che l'attività di un Centro di Alta Specializzazione comporta. Ai pazienti pediatrici e giovani adulti con le loro famiglie viene offerta la presa in carico da parte della Associazione Genitori Bambini Affetti da Leucemie e Tumori, sia per quanto riguarda la foresteria, sia per la terapia ricreativa. Presso la UO di Oncoematologia Pediatrica sono presenti servizi come la scuola in ospedale, dalla materna alle scuole superiori con possibilità di sostenere l'esame di 3° media e la maturità; è presente la clownterapia e giocoleria, una area e un percorso dedicato per adolescenti e giovani adulti (Teen Freedom), con iniziative anche extra-ospedaliere.

Il chirurgo ortopedico, in base all'intervento chirurgico eseguito, può attivare un appropriato percorso fisioterapico secondo le modalità previste dalla PA 115 (vedi modulo il T01/PA115), richiedendo, se necessario, consulenza fisiatrica. Il fisiatra ed il personale fisioterapista coinvolto sono responsabili del progetto riabilitativo individualizzato che viene iniziato durante la degenza ospedaliera e di cui si faranno poi carico al momento della dimissione dalla struttura di ortopedia, allocando il paziente all'interno del setting riabilitativo più adeguato.

La terapia antalgica post operatoria di base viene impostata e gestita dal team di anestesisti della UO Anestesia e Rianimazione Ortopedia e Centro Ustioni; al bisogno viene interpellato il team della SD Analgesia e Terapia del Dolore sia per quanto riguarda la gestione della terapia antalgica che per quanto riguarda la disponibilità ed il mantenimento di accessi periferici adeguati alle terapie endovenose previste.

Lo Psicologo Oncologo viene interpellato al bisogno al letto del Paziente; particolare attenzione riguarda in tal senso il Paziente pediatrico e la famiglia; lo psicologo fa parte del team della UO Oncoematologia Pediatrica e interviene su tutti i pazienti pediatrici e giovani adulti e le loro famiglie fin dalla comunicazione della diagnosi, oltre che al bisogno; un percorso dedicato al Paziente amputato sarebbe auspicabile (51-52).

Per garantire la continuità delle cure e dell'assistenza ospedale-territorio, se necessario, il paziente verrà tempestivamente segnalato all'ACOT dall'UO Ortopedia 2, per garantire una presa in carico concordata ed organizzata del paziente prossimo alla dimissione (secondo PAV 004).

In caso di attivazione ACOT con indicazione alla riabilitazione verrà richiesta consulenza fisiatrica per valutare l'idoneo setting riabilitativo post dimissione.

Le reti ACOT territoriali regionali ed extraregionali, vengono interpellate dal personale medico, infermieristico e fisioterapico della UO Ortopedia e Traumatologia 2 per il decorso post dimissione; in tal senso saranno coinvolti in prima linea i MMG per attivazione di ADI, di degenza in presidio di cure intermedie o di eventuale degenza in hospice, con attivazione di percorsi di fine vita.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 28 di 35
------------------------------------	---	--

6.4 USCITA DAL PERCORSO ED EVENTUALE FOLLOW UP

- I pazienti trattati per **sarcomi dei tessuti molli** devono essere seguiti in follow up per almeno 10 anni, differenziando il calendario ed il tipo di esame sulla base dell'istotipo e del grado istologico. Gli esami proposti e la tempistica dei medesimi provengono da esperienze limitate e non da studi randomizzati. Vi è comunque evidenza che l'asportazione con chirurgia radicale di recidive locali o di metastasi polmonari possa prolungare la sopravvivenza del paziente. Al contrario, metastasi polmonari diffuse o multiorgano (osso, fegato) non si giovano di un anticipo diagnostico.

Nei sarcomi dei tessuti molli ad alto-medio grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 3-4 mesi nei primi 2-3 anni, quindi ogni 6 mesi fino al 5° anno e poi una volta all'anno, secondo alcune linee guida fino al 10° anno (53). Nelle forme a basso grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 4-6 mesi nei primi 3-5 anni e quindi annualmente fino al 10° anno.

Per il follow up del tumore primitivo si raccomanda l'effettuazione di una visita clinica supportata dalla ecografia e/o dalla RM della sede anatomica (47). Recenti studi, dimostrano come la RMN possa individuare un numero significativo di recidive locali altrimenti clinicamente non individuabili.

Per quanto riguarda il follow up di sedi sistemiche di malattia è necessario un imaging del torace. Non vi è attualmente accordo su quale sia la metodica da preferire tra TC e radiografia. Nel caso venga impiegata la radiografia del torace, la TC viene considerata esame di approfondimento in caso di dubbio. Alcune istituzioni consigliano invece, soprattutto nelle forme ad alto grado, l'esecuzione della TC torace sempre con l'obiettivo di individuare precocemente lesioni metastatiche potenzialmente operabili in modo radicale.

- I pazienti trattati per **sarcomi dell'osso**, devono essere seguiti in follow up al fine di ridurre il rischio di recidive locali o localizzazioni a distanza, oltre alla valutazione dei possibili effetti collaterali a lungo termine. Nei sarcomi dell'osso ad alto grado è raccomandato un follow up, a termine della CT, approssimativamente ogni 3 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 4 mesi per altri due anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 2-3 anni, ogni 6-12 mesi per i successivi 5-10 anni. Nelle forme a basso grado è raccomandato un follow up ogni 6 mesi nei primi 2 anni, quindi annualmente. Non esiste un consenso sulle tempistiche di uscita dal follow up, ma supera i 10 anni. In merito al follow up/diagnosi precoce delle localizzazioni polmonari, può essere utilizzata la metodica RX torace o TC torace a bassa dose, in considerazione della tendenzialmente giovane età dei pazienti. Nell'osteosarcoma, pur non esistendo uniformità di pensiero, la PET TC può essere un utile strumento per la diagnosi di metastasi a distanza (23). Nel Sarcoma di Ewing, vista la possibilità di metastasi ossee, la scintigrafia ossea o la PET TC o PET RMN, possono essere utilizzate nel follow-up (55). Non è infine da tralasciare il follow up a distanza in pazienti sopravvissuti ai sarcomi dell'osso, per il rischio di tumori secondari, soprattutto legati al trattamento radiante e chemioterapico, in particolare la leucemia mieloide acuta e tumori del seno; importante la valutazione delle tossicità tardive a carico di cuore, funzione uditiva, renale, epatica, auxologica, endocrinologica, della fertilità. Anche nel follow up è prevista la figura dello psicologo. Questo vale anche per i pazienti pediatrici e giovani adulti con sarcomi tessuti molli che siano stati sottoposti a chemioterapia.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 29 di 35
------------------------------------	--	---

Il team Ortopedico si fa carico del follow up chirurgico precoce, della valutazione e medicazione delle ferite chirurgiche fino alla guarigione, dell’individuazione e gestione delle complicanze relative alla ferita chirurgica, alle infezioni e alle complicanze meccaniche dei dispositivi impiantati. La cadenza dei controlli clinici e radiografici viene stabilita sulla base dell’intervento eseguito; i controlli si svolgono su appuntamenti rilasciati via via telefonicamente al paziente, presso l’Ambulatorio Osteoncologico e Ambulatorio Day Surgery o con sistema di Televisita tramite servizio offerto dalla Regione Toscana via web al sito <https://televisita.sanita.toscana.it>, tracciando il tutto all’interno dei sistemi informatici aziendali (Pleiade e GSA). Tutti i dati clinici vengono riportati nella Cartella Clinica Elettronica Pleiade.

L’indicazione, l’organizzazione, la gestione e il coordinamento dei successivi percorsi di follow up sono di pertinenza del Medico Oncologo e dell’Oncoematologo Pediatrico, che si avvarrà dei percorsi CORD.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 30 di 35
------------------------------------	--	---

6.5 INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

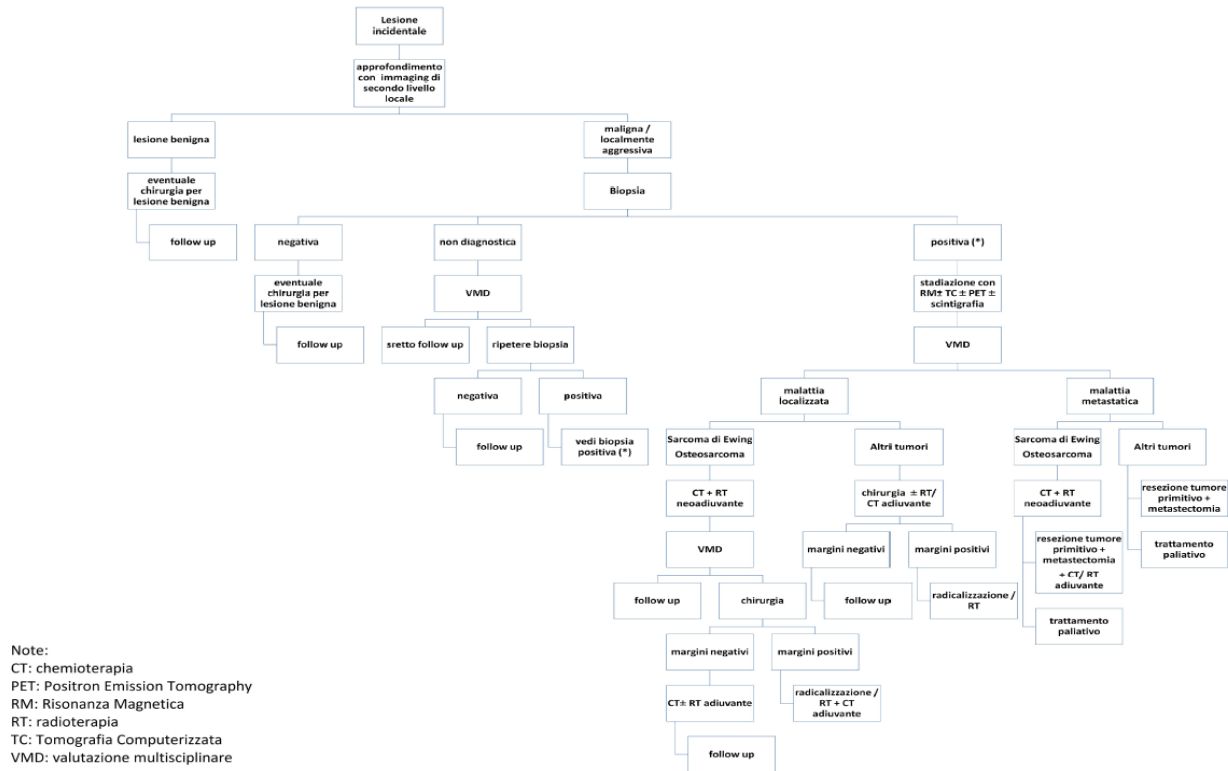
INDICATORI DI PROCESSO						
Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
procedure diagnostiche-terapeutiche-assistenziali-riabilitative sui pazienti arruolati nel PDTAA	Numero di procedure diagnostiche-terapeutiche-assistenziali-riabilitative sui pazienti arruolati nel PDTAA per anno	=>180	Referente PDTA	Database interno collegato al Registro Malattie Rare	annuale	Referente PDTA
Volume procedure chirurgiche oncologiche ortopediche	<i>Numero interventi chirurgici oncologici ortopedici per anno</i>	20-50	Referente PDTA	Ormaweb	Annuale	Referente PDTA
Nuovi pazienti	Numero nuovi pazienti per anno	100	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA
Trattamenti radioterapici	Numero trattamenti radioterapici per anno	20-50	Referente UO Radioterapia Prof. Paiar	ARIA	annuale	Direttore UO radioterapia Prof Paiar
Volumi procedure anatomia patologica	Numero procedure anatomia patologica per anno	250	Referente UO Anatomia Patologia 1- Prof. Franchi	Winsap	annuale	Referente UO Anatomia 1 Prof Franchi
Procedure di oncologia medica pediatrica	Numero procedure Oncoematologo pediatra	50	Referente UO Oncoematologia Pediatrica Dr L. Coccoli	Database	annuale	Direttore UO Oncoematologia Pediatrica Dott.ssa G. Casazza
Procedure di oncologia medica	Numero procedure Oncologo medico	50	Referente UO Oncologia 2 - Prof. Falcone	Database	annuale	Referente UO Oncologia 2 - Prof. Falcone
Volumi procedure medicina nucleare	Numero procedure medicina nucleare	10-50	Referente UO Medicina Nucleare- Prof. Volterrani	Ris-pacs	Annuale	Referente UO Medicina Nucleare- Prof. Volterrani
Volumi procedure medicina fisica e riabilitativa	Numero procedure medicina fisica e riabilitativa	9-100	Referente SOD Fisiatria -Prof. Raffaetà	Pleiade	Annuale	Referente SOD Fisiatria -Prof. Raffaetà
Volumi procedure anestesologiche/ICU	Numero procedure anestesologiche/ICU	20-50	Referente SOD AR Ortopedia e centro Ustioni-Dott.ssa Nicastro	Ormaweb e Pleiade	Annuale	Referente SOD AR Ortopedia e centro Ustioni-Dott.ssa Nicastro
Volumi procedure chirurgia plastica e ricostruttiva	Numero procedure chirurgia plastica e ricostruttiva	20-30	Referente SOD Chirurgia Plastica- Prof. Cigna	Ormaweb	Annuale	Referente UO Chirurgia Plastica- Prof. Cigna
Partecipazione GOM	Percentuale pazienti inseriti nel GOM	>95%	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA
Esecuzione biopsia	Percentuale di pazienti sottoposti a biopsia preoperatoria tru-cut	>80%	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTA 22 Rev.00 Pag. 31 di 35
---	--	--

INDICATORI DI ESITO						
Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
Infezioni post chirurgiche	% di infezioni post chirurgiche per anno	Raccolta del dato	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA
Follow-up	% di pazienti che aderiscono al follow-up	>80%	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA
Recidive locali	% di pazienti che presentano recidive locali	Raccolta del dato	Referente PDTA	Databasse	Annuale	Referente PDTA
Comparsa di metastasi	% di pazienti che presentano metastasi (specificare sede metastasi)	Raccolta del dato	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA
Complicanze mediche	% di pazienti che presentano complicanze mediche (specificare tipologia)	Raccolta del dato	Referente PDTA	Database	Annuale	Referente PDTA

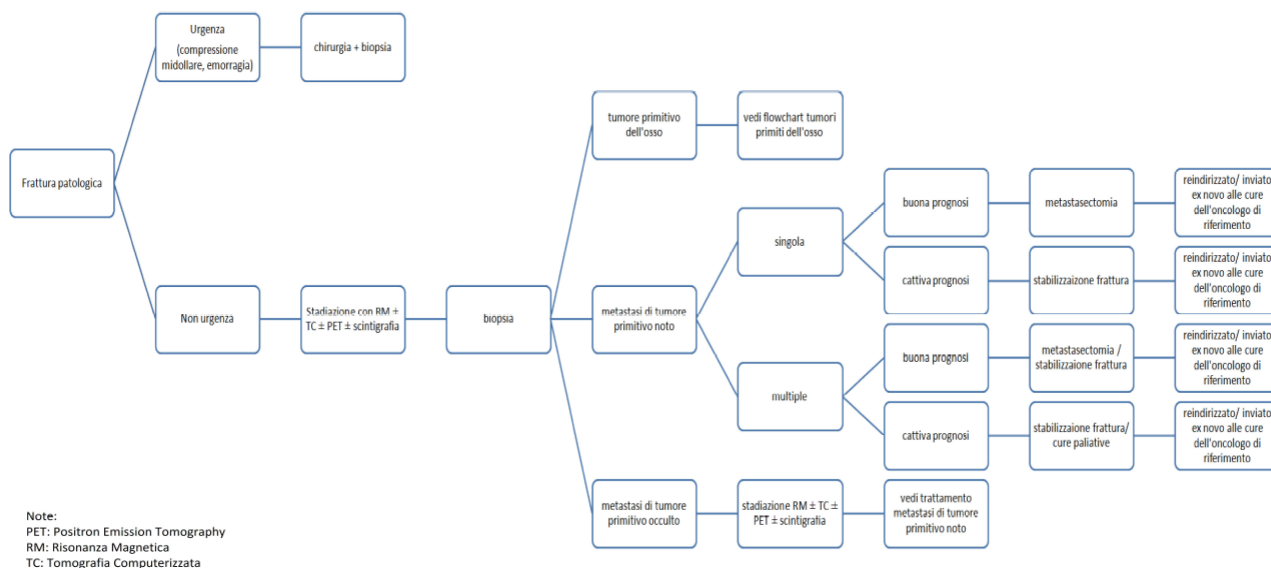
7. DIAGRAMMA DI FLUSSO

7.1 DIGRAMMA 1: LESIONI INCIDENTALI DELL'OSSO

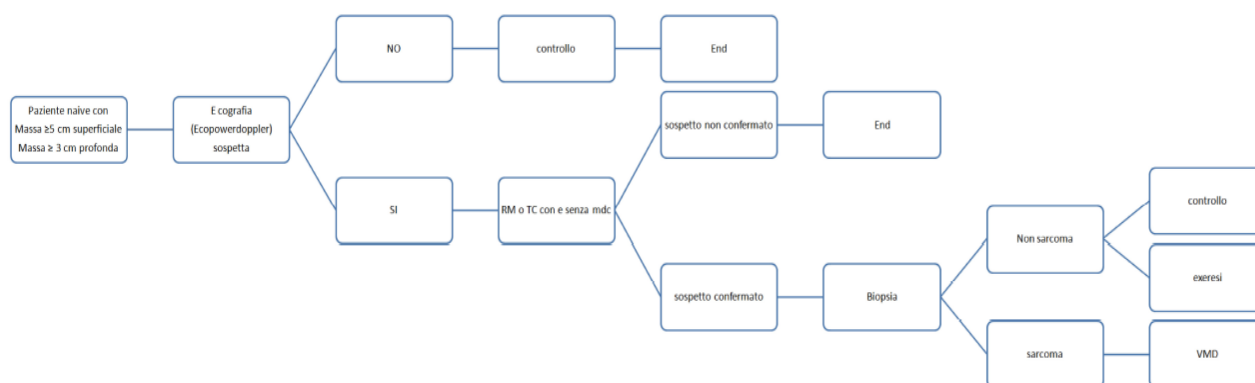


Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 32 di 35
------------------------------------	--	---

7.2 DIGRAMMA 2: FRATTURE PATOLOGICHE

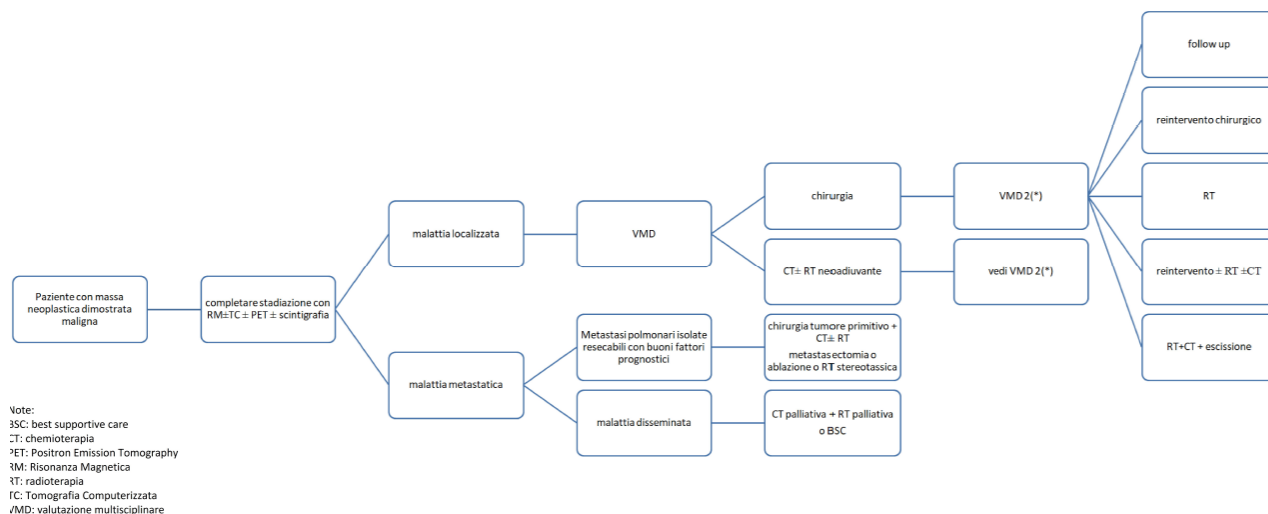


7.3 DIGRAMMA 3: NEOFORMAZIONE DEI TESSUTI MOLLI



Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 33 di 35
------------------------------------	---	--

7.4 DIGRAMMA 4: SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI



8. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali. Si precisa che, ad ogni modo, la revisione va effettuata almeno ogni 3 anni.

9. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. WHO Classification of Tumours, 2013:468.
- Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. European Journal of Cancer 2013;49(3):684-95.
- Busco S, Buzzoni C, Mallone S, et al. Italian cancer figures report 2015: The burden of rare cancers in Italy. Epidemiologia&Prevenzione 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
- Surg Clin North Am. 2016 Oct;96(5):901-14. doi: 10.1016/j.suc.2016.05.005. Epidemiology and Etiology of Sarcomas Hui JY1.
- American Cancer Society's (ACS) publication, Cancer Facts & Figures 2017: Special Section – Rare Cancers in Adults, and the ACS website (January 2018)
- Clin Cases Miner Bone Metab. 2012 May-Aug; 9(2): 92–95. Published online 2012 Sep 30. PMID: 23087718 Epidemiology and classification of bone tumor Alessandro Franchi
- Whelan J, McTiernan A, Cooper N et al. Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979-2007. Int J Cancer 2012; 131: E508–E517.
- Valery PC, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. Cancer Causes Control 2015; 26: 1127–1139.
- Van den Berg H, Kroon HM, Slaar A, Hogendoorn P. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration “PALGA”. J PediatrOrthop 2008; 28: 29–35.
- Pakos EE, Grimer RJ, Peake D et al. The ‘other’ bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. J Bone Joint Surg Br 2011; 93: 1271–1278.
- Liede A, Bach BA, Stryker S et al. Regional variation and challenges in estimating the incidence of giant cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am 2014; 96: 1999–2007.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL'OSSO	PDtaa 22 Rev.00 Pag. 34 di 35
------------------------------------	---	--

12. Behnke, N. K., Alamanda, V. K., Song, Y., Archer, K. R., Halpern, J. L., Schwartz, H. S., & Holt, G. E. (2013). Does postoperative infection after soft tissue sarcoma resection affect oncologic outcomes? *Journal of Surgical Oncology*, 109(5), 415–420.
13. Int J ImmunopatholPharmacol. 2010 Oct-Dec;23(4):1005-13. Infection following bone tumor resection and reconstruction with tumoral prostheses: a literature review. Graci C, Maccauro G, Muratori F, Spinelli MS, Rosa MA, Fabbriani C.
14. Capanna R, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection oftumoursofthe distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 178-86.
15. Orthopedics. 2017 Jan 1;40(1):e11-e16Epub 2016 Dec 7. Risk Factors for Perimegaprosthetic Infections After Tumor Resection. De Gori M, Gasparini G, Capanna R.
16. Lineeguidaaiom 2017
17. Blay JY, Soibinet P, Penel N et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *AnnOncol* 2017; 28: 2852–2859.
18. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol*. 25, Suppl3:ii102-ii112,2014.
19. BiblioEurRadiol. 2018 Nov 9. doi: 10.1007/s00330-018-5817-0. [Epub ahead of print] Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration. Hong JH1,2, Jee WH3, Jung CK4, Jung JY1, Shin SH5, Chung YG5.
20. The current status of MRI in the pre-operative assessment of intramedullary conventional appendicular osteosarcoma. Saifuddin A, Sharif B, Gerrand C, Whelan J. *Skeletal Radiol*. 2018 Oct 4
21. PET Clin. 2018 Oct;13(4):609-621. doi: 10.1016/j.cpet.2018.05.011. PET in the Diagnostic Management of Soft Tissue Sarcomas of Musculoskeletal Origin. Katal S1, Gholamrezanezhad A2, Kessler M3, Olyaei M1, Jadvar H4.
22. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 August ; 63(8): 1381–1386. doi:10.1002/pbc.26014.
23. Comparison of 18F-FDG-PET-CT and bone scintigraphy for evaluation of osseous metastases in newly diagnosed and recurrent osteosarcoma Caitlin Hurley, MD1, M. Beth McCarville, MD2, Barry L. Shulkin, MD2, Shenghua Mao, PhD3, Jianrong Wu, PhD3, FaribaNavid, MD1, Najat C. Daw, MD4, Alberto S. Pappo, MD1, and Michael W. Bishop, MD, MS1,5
24. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in the Staging and Assessment of Response to Chemotherapy in Children With Ewing Sarcoma.Ruggiero A, Lanni V, Librizzi A, Maurizi P, Attinà G, Mastrangelo S, Giordano A, Riccardi R. *J PediatrHematolOncol*. 2018 May;40(4):277-284
25. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J SurgOncol* 2009; 35: 1030–1036.
26. Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *Br J Surg* 77: 756-758; 1990
27. *J Am AcadOrthop Surg*. 2016 Mar;24(3):150-9. Unplanned Resection of Sarcoma. Tedesco NS1, Henshaw RM.
28. *Indian J Surg Oncol*. 2011 Dec; 2(4): 302–308. Published online 2012 Apr 3. doi: [10.1007/s13193-012-0134-6] PMID: PMC3338140 PMID: 23204786Curent Concepts in Pathology of Soft Tissue Sarcoma NuzhatHusain and NidhiVerma
29. *Chin Clin Oncol*. 2018 Aug;7(4):37. doi: 10.21037/cco.2018.08.10. Surgical margins in the management of extremity soft tissue sarcoma. Endo M1, Lin PP2.
30. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, Poulsen JP, Seddon B, Wang D. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 84(3):572-80, 2012
31. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al.Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Terapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espaniol de Investigation en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J ClinOncol* 33: 3628-34, 2015
32. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 25, Suppl 3:ii102-ii112,2014.
33. Issels RD, Lindner LH et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):561-70.
34. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentrerandomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, Vol. 13 No. 10 pp 1045-1054, 2012.
35. *World J Surg*. 2014 Apr;38(4):813-22. doi: 10.1007/s00268-013-2321 Electrochemotherapy treatment of locally advanced and metastatic soft tissue sarcomas: results of a non-comparative phase II study. Campana LG1, Bianchi G, Mocellin S, Valpione S, Campanacci L, Brunello A, Donati D, Sieni E, Rossi CR.
36. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1030–1036.

Az. Osp. – Univ. Pisana	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE AZIENDALE SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI (STM) E SARCOMI DELL’OSSO	PDTAA 22 Rev.00 Pag. 35 di 35
------------------------------------	---	--

37. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high- grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J ClinOncol* 2002; 20: 776–790.
38. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy- induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosar- coma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699–2705.
39. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing’s sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J ClinOncol* 1990; 8: 1664–1674.
40. Italiano A, Mir O, Cioffi A et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2013; 24: 2916–2922.
41. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177
42. Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Radiotherapeutic factors in the man- agement of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004; 55: 1252–1260; discussion 1260–1262.
43. Shi W, Indelicato DJ, Reith J et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Am J ClinOncol* 2013; 36: 505–508.
44. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P et al. Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. *Ann Oncol* 2017; 27: 1230–1242.
45. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv79–iv95, 2018 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
46. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E et al. Response to high-dose ifosfa- mide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 581–584.
47. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 374–381.
48. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A et al. Dedifferentiated chondrosar- coma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2060–2065.
49. Fox E, Patel S, Wathen JK et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012; 17: 321.
50. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 914–920.
51. *Giornale Italiano di Psico-Oncologia* Vol. 17 - N. 1/2015 Adolescenti e giovani adulti oltre l’esperienza di malattia oncologica: tracce emotive e immagine corporea S. BELLINI1,2, G. ZUCCHETTI1,2, E. ROCCIA1,2, T. GEUNA1,2, C. PEIROLO1,2, E. BIASINI2, M. BERTOLOTTI1,
52. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007; 9(4): 303–308 Reactions to Amputation: Recognition and Treatment Chaya G. Bhuvaneswar, M.D., Lucy A. Epstein, M.D., and Theodore A. Stern, M.D.
53. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy096 Published online 28 May 2018 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
54. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Oct 16. pii: S0748-7983(18)31426-4. Doi 10.1016/j.ejso.2018.08.032. [Epub ahead of print] MRI surveillance for local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. Park JW1, Yoo HJ2, Kim HS3, Choi JY2, Cho HS4, Hong SH2, Han I5.
55. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B et al. UK guidelines for the man- agement of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2016; 6: 7