

<http://thoracicsurgery.it/>

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEI SARCOMI E DEI GIST

(TRATTO DALLE LINEE GUIDA AIOM 2014)

Guida alle raccomandazioni riportate in questo testo:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

1	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

N.B.: Le forme pediatriche, comprendenti il rabdomiosarcoma embrionale o alveolare ed i sarcomi di Ewing/ pPNET non verranno trattate.

INTRODUZIONE:

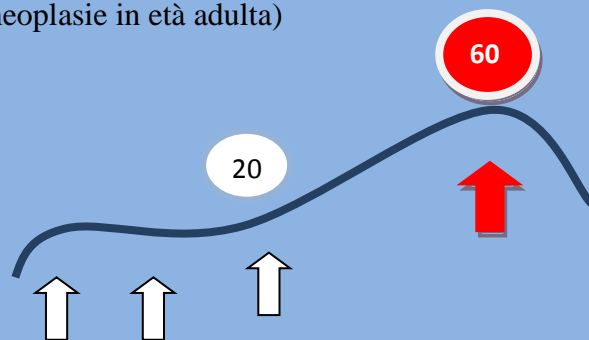
Sarcomi dei Tessuti Molli (STM):

“tumori rari che originano da muscoli, tendini, sinovie, tessuto adiposo e tessuti connettivi in genere”.

Incidenza globale: 3-5 casi/100.000 abitanti/anno. (1% delle neoplasie in età adulta)
Esiste una modesta tendenza all'aumento nelle donne.

In relazione all'età:

- I picco in età pediatrica
- plateau
- Aumento progressivo di incidenza a partire dai 20 anni
- **picco massimo dopo i 60 anni.**



Vengono suddivisi in vari istotipi: (più di 50 tipi istologici diversi)

- Nel bambino prevalgono le forme infantili:
il fibrosarcoma infantile,
il rabdomiosarcoma,
il sarcoma di Ewing/PNET
- Nell'adulto prevalgono:

forme non a piccole cellule (in generale sarcomi delle parti molli di tipo adulto)

La **sede corporea** di insorgenza determina infine un'ulteriore stratificazione (diversa è la prognosi di sarcomi dell'arto da quelli del retroperitoneo)

Sopravvivenza globale a 5 anni: 65%.

Un primo miglioramento sulla sopravvivenza nel solo sottogruppo dei STM degli arti si è verificata dal 1980 ad oggi grazie alla adozione di tecniche chirurgiche rispettose della suddivisione delle aree anatomiche in compartimenti.

EZIOLOGIA:

La maggior parte sono **sporadici**

Cause identificabili:

- infezioni virali da Epstein Barr Virus in pazienti con AIDS e leiomiosarcoma
- sarcomi post-attinici post-trattamento di linfomi, carcinomi di polmone, carcinomi mammari
- il linfedema cronico può associarsi all'angiosarcoma (sindrome di Stewart-Treves)
- malattie genetiche che si associano con STM:

Neurofibromatosi tipo I
(rischio di tumore maligno delle guaine nervose periferiche > 10%)

Sindrome di Li-Fraumeni, (mutazione del gene soppressore p53
(> rischio per sarcomi ossei e dei tessuti molli)

- sostanze chimiche aumentano il rischio di sviluppare un STM:

cloruro di vinile (angiosarcomi epatici);
pesticidi (sarcomi muscolari)

rapporto benigno/maligno di 300:1,

la mancanza di un esame diagnostico di facile applicazione, rende inattuabili i programmi di screening.

di frequente riscontro un ritardo diagnostico, in parte connesso con la rarità della patologia, che porta ad una sottovalutazione delle masse dei tessuti molli e a una errata diagnosi.

Tenendo in considerazione che una chirurgia ottimale è tanto più fattibile quanto minore è il volume del sarcoma, si ritiene opportuno sensibilizzare i Medici di Medicina Generale e gli Specialisti Ambulatoriali sull'esistenza dei STM per evitare ritardi diagnostici e aumentare il numero di diagnosi tempestive.

Vi è consenso tra i Redattori delle presenti Linee Guida nel raccomandare l'approfondimento diagnostico nel caso di massa superficiale dei tessuti molli di diametro maggiore di 5 cm o di masse profonde di qualsiasi dimensione

Classificazione istologica

Fondamentale è la centralizzazione della diagnosi patologica di nuovi casi di STM presso Servizi di Anatomia Patologica provvisti di debita esperienza, o almeno sulla richiesta di una seconda opinione da parte di Patologi meno esperti.

Esiste una discordanza istotipica tra patologi che raggiunge il 30% che influenza la successiva strategia terapeutica.

La diagnosi patologica di STM deve contenere le seguenti informazioni:

- Descrizione macroscopica;
- Stato dei margini, così da consentire la attribuzione dell'intervento chirurgico alle categorie "radicale", "ampio", "marginale", "intralesionale";
- Istotipo secondo WHO 2013;
- Grado di malignità, laddove possibile (sistema FNCLCC) (**Livello di evidenza 4**)

Il grado di malignità fa riferimento alla classificazione della **French Federation of Cancer Centers** (grado 1 basso grado; grado 2 grado intermedio; grado 3 alto grado),

Meno diffuso e raccomandato è il ricorso alla classificazione in 4 gradi (1 e 2 basso grado; 3 e 4 alto grado).

Nel 2002 la WHO ha raccomandato lo schema FNCLCC.

Tale indicazione è stata mantenuta nella versione 2013. Ovviamente al momento del referto l'Istopatologo deve esprimere quale classificazione ha utilizzato.

La classificazione delle neoplasie mesenchimali maligne e di grado intermedio viene desunta dalle due classificazioni in uso per le neoplasie dei tessuti molli (WHO 2013) e della cute (WHO 2006).

Tali classificazioni integrano il dato morfologico, immunofenotipico e genetico.

La classificazione WHO 2013 dei tumori mesenchimali distingue neoplasie benigne, a comportamento biologico intermedio e maligne.

Le lesioni intermedie sono definite come:

- Tumori localmente aggressivi ma non metastatizzanti (es. fibromatosi aggressiva);
- Tumori con tasso di metastatizzazione inferiore al 2%. (es. tumore fibroistiocitario plessiforme).

In questa trattazione si considerano solo lesioni maligne ed intermedie.

Neoplasie a differenziazione adipocitaria

- Tumore lipomatoso atipico/liposarcoma bene differenziato (varianti adipocitico, sclerosante, infiammatorio e a cellule fusate)
- Liposarcoma dedifferenziato
- Liposarcoma mixoide
- Liposarcoma pleomorfo

Neoplasie a differenziazione fibroblastica/miofibroblastica

- Fibromatosi desmoide
- Fibroblastoma a cellule giganti
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Dermatofibrosarcoma protuberans fibrosarcomatoso
- Fibroxantoma atipico
- Tumore fibroso solitario
- Tumore miofibroblastico infiammatorio
- Sarcoma miofibroblastico di basso grado
- Fibrosarcoma infantile
- Myxofibrosarcoma
- Sarcoma fibroblastico infiammatorio
- Sarcoma fibromixoide di basso grado
- Sarcoma epitelioides sclerosante

Neoplasie a differenziazione “fibroistiocitaria”

- Tumore fibroistiocitario plessiforme
- Tumore a cellule giganti delle parti molli

Neoplasie a differenziazione muscolare liscia

- Leiomioma

Neoplasie a differenziazione muscolare striata

- Rhabdomyosarcoma embrionale
- Rhabdomyosarcoma alveolare
- Rhabdomyosarcoma pleomorfo
- Rhabdomyosarcoma a cellule fusate/sclerosante

Neoplasie perivascolari

- Tumore glomico maligno

Neoplasie a differenziazione condro-ossea

- Osteosarcoma extrascheletrico

Neoplasie a differenziazione vascolare

- Emangioendotelioma kaposiforme
- Emangioendotelioma retiforme
- Angioendotelioma papillare intralinfatico
- Emangioendotelioma composito
- Sarcoma di Kaposi
- Emangioendotelioma epitelioidi
- Emangioendotelioma pseudomiogenico
- Angiosarcoma cutaneo
- Angiosarcoma dei tessuti molli

Neoplasie a differenziazione neuroectodermica

- Tumore maligno delle guaine nervose periferiche e varianti
- Tumore maligno delle guaine nervose periferiche a differenziazione eterologa
- Tumore maligno delle guaine nervose periferiche epitelioidi
- Tumore maligno delle guaine nervose periferiche melanotico
- Tumore maligno delle guaine nervose periferiche melanotico psammomatoso
- Tumore a cellule granulari maligno
- Sarcoma di Ewing/PNET

Neoplasie a differenziazione incerta

- Tumore ialinizzante angiectatico delle parti molli
- Istiocitoma fibroso angiomatico
- Tumore fibromixoidi ossificante
- Mioepitelioma
- Tumore mesenchimale fosfaturico
- Sarcoma sinoviale
- Sarcoma epitelioidi
- Sarcoma alveolare delle parti molli
- Sarcoma a cellule chiare
- Condrosarcoma mixoidi extrascheletrico
- Condrosarcoma mesenchimale
- Mesenchimoma maligno
- Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
- Tumore rabdoide extrarenale
- Pecoma
- Sarcoma intinale
- Sarcomi indifferenziati (pleomorfi, a cellule rotonde, epitelioidi, a cellule fusate).

Diagnosi

In caso di massa superficiale dei tessuti molli di diametro maggiore a 5 cm o di massa profonda di qualsiasi dimensione E'RACCOMANDATO L'APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO.

In questo caso si deve fortemente sospettare un STM e porre in atto tutte le misure per una diagnosi adeguata o riferire direttamente il Paziente ad un Centro ad Alta Specializzazione.

Si raccomanda che la diagnosi di STM debba essere sempre radiologica e patologica, quest'ultima indipendentemente dal sospetto clinico radiologico.

La diagnostica radiologica per immagini è fondamentale:

- **Esame ecografico:** (dimensioni, rapporti con la fascia, morfologia, margini, ecostruttura, coinvolgimento delle strutture circostanti),
- **Ecopowerdoppler:** analizza la vascolarizzazione,
- **Ecografia con m.d.c.:** vede aree di neovascolarizzazione, quelle necrotiche, mucoidi o fibrocicatriziali e per selezionare le zone tissutali sulle quali effettuare il campionamento biptico (56 LG ESMO 2012).
- **TC con senza MDC:** lo studio sul piano assiale integrato dalle ricostruzioni multiplanari consente di stabilire esattamente dimensioni, localizzazione, rapporti, dimostra le componenti tissutali come grasso e calcio, l'entità della vascolarizzazione,
- **RM: è da considerare la metodica di scelta.** Valuta dimensioni, morfologia, edema peritumorale, pseudocapsula

La neoplasia, di solito, perfora e supera la pseudo capsula con evidenza, a livello microscopico, di cellule tumorali oltre tali confini sotto forma di digitazioni e satellitosi tumorali.

La RM permette di definire con assoluta precisione il compartimento e 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.

La stadiazione, che fa seguito alla diagnosi definitiva di STM, non può prescindere dalla valutazione del parenchima polmonare con TC, con o senza mezzo di contrasto, essendo questa la sede più frequente di metastatizzazione (44-92%).

La dimostrazione istologica di neoplasia mesenchimale maligna può essere ottenuta mediante:

1) **Biopsia con ago tranciante\ago sottile (agobiopsia):** l'utilizzo alla prima diagnosi per definire la natura e/o l'istotipo non è considerato sufficientemente attendibile.

Vantaggi: → limitata invasività, → possibilità di eseguirla in regime ambulatoriale,

Limiti teorici: → rischio contaminazione → sottostima del grado di aggressività,

→ possibilità di prelevare parti necrotiche del tumore.

2) **Biopsia incisionale:** può essere impiegata tutte le volte che non si ottengano sufficienti informazioni dalla biopsia con ago, **ma solo per le forme degli arti e del tronco superficiale.**

Andrebbe bandita per le forme retroperitoneali ed intra-cavitarie in genere, dato il rischio di contaminazione non recuperabile. **E' importante che tale procedura venga effettuata nello stesso Centro che poi eseguirà la resezione chirurgica definitiva.**

3) Accertamento intraoperatorio al congelatore: non va considerato affidabile per pianificare un intervento adeguato.

4) Esame citologico mediante ago aspirato: ha un impiego limitato (soprattutto nel sospetto di recidive dove è sufficiente la definizione di malignità e non di istotipo per procedere a trattamenti successivi). Ormai utilizzato solo in caso di sospetta recidiva in un'area anatomica già operata

5) Biopsia escissionale da utilizzare in casi molto selezionati ed adeguatamente stadiati in precedenza.

La definizione di biopsia escissionale viene talora applicata ad interventi di asportazione di lesioni delle parti molli, in assenza di preventiva diagnosi patologica; **non è metodica da raccomandare**, se pure può essere accettata per piccole forme superficiali, possibilmente preceduta da adeguata iconografia.

Tutte queste procedure devono essere eseguite solamente dopo aver eseguito un corretto iter diagnostico.

L'integrazione delle immagini radiologiche con il risultato istologico può aggiungere utili informazioni.

La **biopsia con ago tranciante** è oggi considerata la **procedura di scelta** nella maggioranza dei casi dei STM delle estremità qualsiasi sia la sede a patto che sia raggiungibile. **(Livello di evidenza 3; Livello di evidenza 4,)**

Stadiazione

- classificazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)
- Unione Internazionale contro il cancro (UICC).

La Letteratura indica che nei STM localizzati i fattori prognostici più importanti sono:

- grado,
- profondità
- volume del medesimo.
- metastasi

SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI

stadio I → 90%,
stadio II → 70%,
stadio III → 50%
stadio IV → 10%

Chirurgia

Gold standard quando la malattia è in fase locale limitata.
Questa può essere integrata con Radioterapia e Chemioterapia.

La Chirurgia (\pm Radioterapia) ha come scopo il controllo locale della malattia che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni.

I margini chirurgici si definiscono adeguati quando sono radicali o ampi; non adeguati quando sono marginali o intralesionali.

Per margine **radicale** si intende la resezione di tutto il compartimento anatomico sede del tumore; talvolta per ottenere questo margine si rende necessaria l'amputazione dell'arto. Per tale motivo un intervento radicale presenta spesso sequele funzionali invalidanti, e viene generalmente sostituito da un intervento ampio, purché seguito da Radioterapia.

In molti casi peraltro il sarcoma non insorge in compartimenti anatomici definiti e dunque la resezione radicale o compartimentale non è possibile.

In questi casi è necessario ottenere un **margine chirurgico ampio.**

L'intervento si definisce **ampio** quando i margini sono costituiti da tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di strutture critiche non sacrificabili, da tessuto di qualità quale il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, la fasce muscolari, di qualsiasi spessore purché microscopicamente negativo.

Se il sarcoma è di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni >5cm, la chirurgia va completata dalla radioterapia locale.

La Radioterapia non è mai un rimedio per una chirurgia inadeguata, ma va impiegata a completamento di una chirurgia oncologicamente corretta.

Margini inadeguati sono:

- il margine **marginale** (asportazione in blocco del tumore passando attraverso la sua pseudocapsula reattiva periferica) che lascia in situ digitazioni neoplastiche e satellitosi
- Il margine **intralesionale** (asportazione eseguita attraverso la massa tumorale) che lascia in situ parti macroscopiche di tumore.

Un margine marginale va considerato accettabile solo se non migliorabile, per questo motivo può essere accettata una focale marginalità chirurgica solo in contiguità con strutture critiche (vasi o nervi di rilievo).

Una chirurgia marginale:

- può essere considerata sufficiente in alcune forme a basso grado,
- deve essere sempre seguita da Radioterapia nelle forme a grado intermedio ed alto,

Un intervento intralesionale o un intervento completamente marginale non è sanabile con la Radioterapia e va assolutamente radicalizzato.

Radioterapia

La finalità è il **controllo della malattia locale**,

- fase preoperatoria
- fase postoperatoria

La Radioterapia non può mai sanare un intervento chirurgico inadeguato.

La modalità ottimale di associazione tra Chirurgia e Radioterapia non è ancora definita.

La Radioterapia preoperatoria:

- è indicata per garantire un approccio chirurgico più conservativo, preservando quindi 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.
- consente di irradiare volumi ridotti rispetto alla postoperatoria, quando tutti i tessuti manipolati dal Chirurgo devono essere irradiati, compresa la cicatrice chirurgica in tutta la sua estensione, determina tuttavia una maggiore morbidità in termini di guarigione della ferita chirurgica con una maggiore incidenza di deiscenza o di infezione della cicatrice
- Può determinare la formazione di una **pseudo capsula reattiva intorno alla neoplasia** che può facilitare l'asportazione successiva.
- Dopo il trattamento preoperatorio è possibile, se indicata, un'associazione con radioterapia intraoperatoria o brachiterapia perioperatoria la cui utilità rimane oggetto di dibattito.

La Radioterapia post-operatoria: può essere omessa dopo consulto interdisciplinare solamente nei casi di:

- tumori piccoli (< 5 cm), tumori 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.

Per contro 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.

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, ma sono metodiche ad oggi molto poco diffuse per la loro complessità.

La IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy) rappresenta una nuova ma complessa modalità di erogazione di Radioterapia che consente di conformare la dose intorno al volume bersaglio e di ottenere una dose escalation, risparmiando i tessuti sani circostanti il tumore.

La complessità e la scarsa diffusione sul territorio della IMRT, rende comunque ancora sperimentale o limitata a Centri Specialistici la sua applicazione che pertanto non può essere indicata in uso routinario.

Chemioterapia

Convenzionalmente i farmaci ritenuti attivi nei STM sono le Antracicline (Adriamicina e Epirubicina), l'Ifosfamide e la Dacarbazina.

La Chemioterapia adiuvante nei STM, dopo chirurgia radicale, è oggetto di controversia.

la Chemioterapia adiuvante 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.

E' peraltro oggi dimostrato che il trattamento può limitarsi all'erogazione di 3 soli cicli, purchè 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.

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

In generale la Chemioterapia può essere praticata in fase preoperatoria con finalità neoadiuvanti, per migliorare sia il controllo locale che a distanza.

Non vi è consenso che un uso primario della chemioterapia, in forme aggredibili chirurgicamente, possa offrire un vantaggio sia nel controllo locale che a distanza.

Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia localmente avanzata

Si definisce **malattia localmente avanzata**:

- un tumore non operabile neppure con intervento demolitivo
- operabile solo a prezzo di un intervento demolitivo.

Nel primo caso non vi sono alternative ad un intervento citoriduttivo (chemioterapico e/o radioterapico) nel tentativo di ricondurre la malattia ad una resecabilità anche demolitiva.

Nel secondo caso possono essere proposte due strategie:

- a) Intervento demolitivo d'emblée, in grado di risolvere il problema locale in una percentuale molto elevata di casi;
- b) Terapia citoriduttiva (Radioterapia e/o Chemioterapia) seguita dalla Chirurgia.

Le possibili opzioni terapeutiche per giungere alla citoriduzione possono essere la Chemioterapia neoadiuvante, la Radioterapia preoperatoria, l'associazione delle due e la perfusione ipertermico-antiblastica.

Chemioipertemia loco regionale per i STM degli arti

La perfusione ipertermico-antiblastica con TNF (tumor necrosis factor) o con farmaci antiblastici tradizionali, ha come finalità esclusiva la citoriduzione della massa neoplastica primitiva, ma non il controllo degli eventuali foci metastatici. Lo scopo è di ridurre il volume della massa neoplastica e di permettere un intervento conservativo. Non vi sono però evidenze di efficacia da studi clinici controllati, ma solo da studi di fase II.

Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia in fase metastatica

Malattia polmonare operabile

Si raccomanda di considerare un trattamento chirurgico come prima scelta nella malattia polmonare con un numero limitato di metastasi, **senza altre localizzazioni extrapolmonari** e in cui l'intervento possa essere microscopicamente completo e funzionalmente accettabile. **(Livello di evidenza 3)**

oltre al numero di metastasi, vanno considerati anche:

- la posizione nel polmone delle lesioni secondarie,
- il performance status del paziente,
- il tempo alla progressione dopo intervento sul STM primitivo o dopo precedente metastasectomia,
- se le metastasi sono sincrone o metacrone al sarcoma primitivo

Non esiste evidenza che una chemioterapia adiuvante dopo metastasectomia polmonare per metastasi polmonari metacrone porti ad un miglioramento della sopravvivenza (Livello di evidenza 4)

Si è infine concordi sulla utilità di metastasectomie reiterate quando vi sia ulteriore ricaduta di malattia, rispettando sempre i criteri di radicalità e di selezione dei pazienti sopraindicate.

Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare

La malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare determina una prognosi infausta in pochi mesi (sopravvivenza mediana 10-12 mesi).

Non vi sono evidenze che una malattia metastatica solo extrapolmonare pur operabile si giovi di un intervento chirurgico.

In questi pazienti vi è consenso nel proporre una Chemioterapia con finalità palliativa.

Le percentuali di risposta con la monochemioterapia non superano il 20% , con la poli-Chemioterapia possono giungere a 30-35% ma il tempo alla progressione resta di soli di 3-4 mesi.

La polichemioterapia non incide sulla sopravvivenza.

Trattamenti di seconda linea e linee successive

Una Chemioterapia di seconda linea viene in genere richiesta dal paziente o dai familiari nella speranza di prolungare la sopravvivenza.

Al presente, il trattamento più prescritto, se non utilizzato in prima linea, è l'Ifosfamide ad alte dosi (dosi maggiori a 10 g/m² per ciclo) di cui è segnalata una moderata attività anche in pazienti pretrattati con dosi convenzionali dello stesso farmaco. **(Livello di evidenza 1+).**

In specifici istotipi di STM, alcuni farmaci mostrano un'attività antitumorale particolare.

Linee di trattamento oltre la seconda non hanno dimostrato efficacia sul prolungamento della sopravvivenza.

Sarcomi del retroperitoneo

I STM ad insorgenza retroperitoneale si differenziano per le seguenti caratteristiche dai STM degli arti:

1. La ulteriore rarità: rappresentano solo lo 0,2% dei tumori e il 15% dei STM
2. L'indolenza della crescita con diagnosi generalmente tardiva
3. L'epidemiologia dei tipi istologici differente: liposarcoma e leiomiosarcoma sono le forme più frequenti.

4. La impossibilità anatomica ad eseguire interventi ampi o radicali. Per definizione un intervento su un sarcoma del retroperitoneo è marginale.
5. La conseguente elevatissima recidività locale (60-80%), con, al contrario, una minor e più tardiva tendenza alla metastatizzazione
6. La prognosi a lungo termine peggiore (20% di sopravvivenuti a 15 anni)

Diagnosi

Dopo la diagnosi iniziale che nel 40% dei casi è occasionale ed avviene per mezzo dell'ecografia, il quadro clinico va approfondito con:

- TAC torace-addome completo con mdc
- in caso di presentazioni pelviche con RM con tecnica di soppressione del grasso.
- biopsia transcutanea con ago tranciante, quando possibile
- per diagnosi differenziale con tumori delle cellule germinali o con linfomi, la richiesta di marcatori specifici (alfa-fetoproteina, HCG, LDH, alfa 2micro)

Terapia dei STM del retroperitoneo

Chirurgia

I STM del retroperitoneo in fase locale trovano nella Chirurgia il trattamento primario.

La Chirurgia di questi sarcomi non è recuperabile con un secondo intervento e non ci può essere una radicalizzazione.

Il primo intervento è decisivo. La sua corretta esecuzione è lo strumento principale per massimizzare le chance di cura.

La conservazione di alcuni organi (ad es. rene, testa del pancreas, fegato, etc) può essere considerata su base individualizzata ma richiede una esperienza specifica nella cura di queste malattie, per prendere la decisione corretta caso per caso. Lo stesso si applica alla valutazione di quali strutture neurovascolari sacrificare, facendo un bilancio tra rischio di recidiva locoregionale e disfunzione a lungo termine.

L'ottimizzazione del primo approccio riduce drasticamente il rischio di recidiva. Quando però si verifica, una seconda chirurgia viene considerata in una minoranza di pazienti (**Livello di evidenza 4**)

Radioterapia post-operatoria

La Radioterapia post-operatoria è erogata con la finalità del controllo locale, ma presenta importanti problematiche: il trattamento va esteso su vaste aree, con rischio di danni attinici sugli organi circostanti.

Chemioterapia

Non esistono evidenze di una efficacia della Chemioterapia adiuvante nei sarcomi del retroperitoneo diverse da quelle che possono esistere per gli arti ed il tronco superficiale.

E' auspicabile la pianificazione di uno studio controllato ad hoc.

Malattia in fase avanzata, plurirecidiva e metastatica

I Sarcomi del retroperitoneo tendono a recidivare localmente prima di causare metastasi peritoneali, epatiche e polmonari.

Vi è consenso sul fatto che fino a quando sia possibile, una Chirurgia reiterata va consigliata, anche sulle sedi metastatiche.

Giunti alla fase di inoperabilità o di fronte a reiterate recidive, è possibile pianificare una Chemioterapia palliativa secondo le indicazioni già espresse per i STM degli arti. (**Livello di evidenza 4**)

Follow up nei STM di qualsiasi sede

Si ritiene che nei sarcomi ad alto grado il rischio di ricaduta sia massimo nei primi 2-3 anni dopo l'intervento, mentre il rischio di ricaduta sembra più prolungato nel tempo nei sarcomi a basso grado.

Peraltro questi scenari stanno cambiando con l'applicazione della Chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante, con una tendenza anche nelle forme ad alto grado a protrarre nel tempo il rischio di ricaduta.

Non esistono peraltro nei STM delle prove conclusive sull'efficacia del follow up.

Metastasi polmonari diffuse o multiorgano (osso, fegato) non si giovano di un anticipo diagnostico.

- Nei STM a basso grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 4-6 mesi per 5 anni e successivamente ogni 12 mesi fino a 10 anni.
- Nelle forme ad alto grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 3 mesi per 2 anni e poi ogni 4-6 mesi fino al 5° anno. Successivamente la tempistica può essere annuale.

Alcune Istituzioni consigliano invece, soprattutto nelle forme ad alto grado, una TAC torace ogni 3 mesi, nell'ottica di un anticipo diagnostico.

Supporto Psico-Oncologico

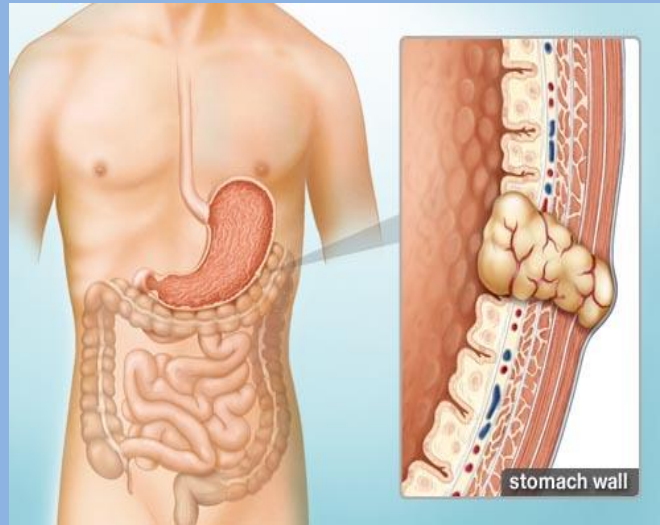
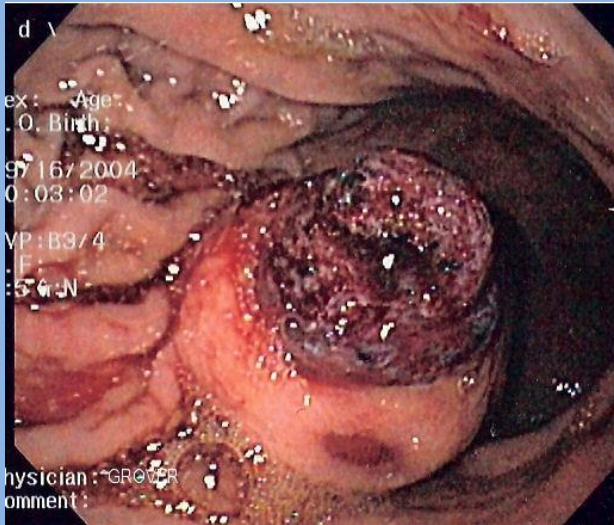
Vi è consenso che alcuni pazienti affetti da STM necessitino di un supporto psico-oncologico offerto sia in ospedale che a domicilio ed esteso, se necessario, anche ai familiari.

Il supporto psicologico è particolarmente importante in questo tipo di patologia perché il numero di pazienti giovani è consistente, con ripercussioni determinate dai trattamenti sulla crescita fisica e funzionale; è importante essere consapevoli dei limiti di efficacia delle terapie e della necessità di tener conto delle esigenze dei pazienti in modo di evitare da un lato l'abbandono del malato o, per contro, l'accanimento terapeutico.

Nel trattamento dei STM il limite tra prestazione efficace ed accanimento terapeutico non è perfettamente definito.

La scelta deve scaturire dal confronto tra Clinici e deve essere proposta considerando anche le esigenze del paziente (**Livello di evidenza 3**).

I Tumori stromali Gastrointestinali: (GIST)



I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono tumori rari e rappresentano 0,1-3% di tutti gastrointestinali, con un'incidenza stimata di 15 / milione di abitanti. Questi tumori sono caratterizzati dalla sovra-espressione del recettore tirosina chinasi KIT (CD117). La mutazione a carico del DNA colpisce l'oncogene c-kit, localizzato sul cromosoma 4.

L'incidenza dei GIST non è nota per tutte le popolazioni; la maggior parte dei dati si riferiscono alle popolazioni industrializzate caucasiche: → picco di incidenza: 60 anni.

Mazur et al. usarono il termine GIST per la prima volta nel 1983 per descrivere una neoplasia non epiteliale del tratto GI con caratteristiche immunoistochimiche di una cellule di Schwann e di cellule muscolari lisce.

L'avvento della microscopia elettronica e della immunoistochimica, ha individuato la sua origine nella cellula pacemaker intestinale (cellula interstiziale di Cajal localizzate nel plesso mioenterico).

Questi tumori sono caratterizzati da:

- **iperespressione del recettore tirosina chinasi KIT (CD117)**
- **localizzazione prevalentemente gastrica** (60% al 70%), e del tenue (25% al 35%),

Rara è l'incidenza nel colon e del retto (5%), esofago (<2%) e l'appendice (< 1%).

In rare occasioni i GIST si sviluppano al di fuori del tratto gastrointestinale nel mesentere, omento, retro peritoneo: vengono chiamati **EGIST** (extra gastrointestinal stromal tumor) sono istologicamente e immunoistochimicamente simili alla loro controparte gastrointestinale, ma hanno un percorso aggressivo simile a piccolo intestino di tumori gastrici stromali.

In rari casi un paziente può avere 2 GIST distinti e localizzati nel tratto gastrointestinale. In questi casi si deve prendere in considerazione l'ipotesi di una forma familiare.

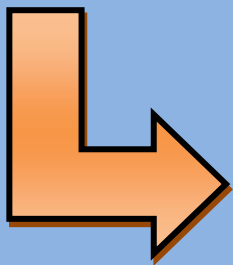
PERCHE' E' UTILE FARE DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA SARCOMA E GIST?

L'identificazione specifica dei GIST è diventata sempre più importante, perché un inibitore Kit selettivo della tirosin-chinasi, Imatinib (Glivec), precedentemente noto come STI571, (Novartis Pharma AG, Basilea, Svizzera), ha mostrato risultati promettenti nel trattamento e nella terapia adiuvante/neoadiuvante.

Nel 2001, Imatinib è stato registrato come terapia di prima linea per GIST non resecabile primitivo/metastatico.

Piccoli GIST (di pochi millimetri di diametro) sono comuni nella popolazione generale adulta. Questi "mini-GIST" sono immunopositivi per KIT ma non progrediscono rapidamente in tumori macroscopici.

Pochi altri tumori mesenchimali Kit-positivi del tratto gastrointestinale sono suscettibili di essere confusi con GIST:



- melanoma metastatico,
- angiosarcoma,
- sarcoma di Ewing,
- neuroblastoma,
- tumore mieloide extramidollare,
- seminoma,
- carcinoma polmonare a piccole cellule

Il trattamento chirurgico è l'unica cura per pazienti con GIST localizzato primitivo

Sintomi:

Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi è sporadica, (il GIST può diventare molto grande prima di produrre sintomi, legati per lo più ad effetto LOS: lesione occupante spazio)

- Un terzo dei pazienti sono **asintomatici** (incidentalomi).

- Sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (50%),
- Dolore addominale (20-50%),
- Ostruzione (20%)
- Disfagia,
- Sazietà precoce

Alcuni pazienti possono presentare un addome acuto (a seguito della rottura del tumore, ostruzione gastrointestinale, o dolore simil-appendicolare).

Studio preoperatorio:

- **L'endoscopia** (EGDS) (tuttavia spesso non rileva le lesioni sottomucose e i GIST extraluminari),
- **Ecografia dell'addome** (con o senza contrasto SONOVUE) e la biopsia ecoguidata (EUS-FNAB)

“Poiché questi tumori tendono a essere morbidi e friabili, la biopsia può causare la rottura del tumore ed essere associata ad un aumentato rischio di diffusione del tumore.”

- **TC con mdc** (purtroppo spesso sottovaluta l'estensione della malattia peritoneale) In genere, GIST è una lesione solido-iperdensa alla CT. Tuttavia, i grandi GIST (> 10 cm) sono spesso più complessi a causa della presenza di una zona centrale necrotica e/o emorragica.

- **RMN**

- **FDG-PET** può essere considerata quando l'esame TC non sia dirimente o risulti in contrasto con i dati clinici.

La biopsia potrebbe essere necessaria se la terapia farmacologica preoperatoria viene presa in considerazione come prima linea, in caso di tumori non operabili o marginalmente resecabili.

Le metastasi epatiche sono comunemente distribuite in entrambi i lobi, spesso precludendo epatectomie standard per resezione completa.

Terapia:

E' difficile prevedere il potenziale metastatico di un GIST: i parametri presi in considerazione ad oggi sono:

- dimensioni del tumore,
- tasso mitotico,
- posizione in correlazione con il potenziale tasso di malignità e di recidiva

La chirurgia rappresenta allo stato attuale delle conoscenze il GOLD STANDARD nel trattamento del GIST resecabile.

Il ruolo preoperatorio di imatinib per il trattamento primario di un GIST localizzato è una questione controversa.

Si definisce **risposta massima del trattamento farmacologico** il miglioramento confermato da 2 TC successive allo stesso, che può richiedere fino a 6 a 12 mesi.

Tuttavia, non è sempre necessario attendere una risposta massima per eseguire un intervento chirurgico.

Normalmente i GIST non infiltrano gli organi limitrofi, tuttavia alcuni possono essere tenacemente adesi alle strutture vicine da richiedere una resezione in blocco dei tessuti adiacenti.

Le metastasi linfonodali sono rare e localizzate; la loro resezione con un chiaro margine di 1 o 2 cm sembra essere un trattamento adeguato.

Il trattamento chirurgico è l'unica possibilità di cura per i pazienti con GIST primario localizzato.

Il ruolo della chirurgia laparoscopica nella resezione dei GIST è in espansione continua.

L'approccio laparoscopico di GIST gastrici offre vantaggi significativi in termini di:

- dolore postoperatorio,
- trauma chirurgico
- ricovero in ospedale

con gli stessi risultati oncologici ottenuti con la chirurgia aperta.

Allo stato attuale la resezione laparoscopica è considerata il gold standard di trattamento solo per piccolo tumore gastrico (< 5 cm diametro maggiore) stromale gastrointestinale.

Il tumore:

- deve essere asportato in blocco senza aprirlo per evitare la successiva semina peritoneale.
- non vi è alcun evidente beneficio nell'ottenere ampi margini di resezione

Oggi esistono 3 metodiche distinte per il trattamento di SMT (sub-mucosal tumor) gastrici:

- approccio esogastrico,
- approccio intragastrico
- resezione transgastrica

- **resezione cuneiforme esogastrica (EWR)** è il metodo più utilizzato ma è ancora considerata irrealizzabile quando i tumori sono vicini alla giunzione gastro-esofagea
- **resezione cuneiforme transgastrica (TWR)** visione diretta della lesione mediante gastrostomia
- **L'approccio intra-gastrico** non può essere applicato a grandi tumori\tumori della parete anteriore.

Attualmente, i metodi EWR e TWR coesistono; tuttavia, un confronto tra queste tecniche non è ancora stato riportato.

La rottura del tumore durante la laparoscopia dovrebbe essere evitata in quanto la semina peritoneale influisce sulla durata del periodo libero da malattia e la sopravvivenza globale.

Il rischio di recidiva della malattia va da basso, intermedio ad alto ed aumenta sulla base di dimensioni della stessa: > 5 centimetri e la conta mitotica > 5 / HPF (campi ad alto ingrandimento).

La resezione endoscopica di piccoli GIST è stata riportata, ma il suo ruolo resta controverso a causa dei rischi per margini positivi e il rischio potenziale di perforazione.

Tutti i GIST 2 cm o più grandi dovrebbero essere asportati.

La gestione di incidentalomi inferiori a 2 centimetri rimane controverso.

la resezione laparoscopica deve essere evitata per grandi GIST a causa delle difficoltà incontrate nell'afferrare la lesione; molti autori sostengono che solamente i GISTs gastrici minori di 5 cm di diametro sono adatti per il trattamento con la chirurgia laparoscopica

chirurgia citoriduttiva in recidiva o GIST metastatico quando eseguirla?

- malattia che è stabile o ha risposto alla terapia con TKI (inibitori di tirosin chinasi)
- cloni isolati in progressione dopo terapia con TKI (indicativa della resistenza ai farmaci) mentre altri siti di malattia rimangono stabili (progressione di malattia limitata);
- emergenze, tra cui emorragia, perforazione, ostruzione, o ascesso

Anatomia Patologica:

Nel 2001, il National Institutes of Health degli Stati Uniti ha tenuto una conferenza di esperti per discutere GIST, la sua diagnosi e trattamento.

Gli esperti preferiscono non usare la parola "benigno" per tutti i GIST. Di tanto in tanto anche molto piccole GIST a basso potenziale di malignità si ripetono o metastatizzano anni dopo essere stato asportato chirurgicamente.

Numerosi autori hanno osservato che il rischio di recidiva sembra variare dalla posizione anatomica del GIST primario, con GIST dello stomaco meno aggressivi di tumori in altre sedi, in particolare l'intestino tenue.

Miettinen et al (2002) ha proposto uno schema di rischio che separava il rischio per i tumori gastrici rispetto intestinali.

Più di recente Miettinen e Lasota (2006) hanno perfezionato la loro tabella di rischio sulla base delle informazioni di follow-up per più di 1900 pazienti con GIST nel corso del tempo.

Questi tumori sono generalmente centrali, sulla parete intestinale, ma possono anche essere formazioni polipoide eso-endo lumenali.

L'ulcerazione della mucosa è spesso associata a sanguinamento gastrointestinale.

Alla presentazione, la massa è tipicamente esofitica, e l'origine può essere difficile da identificare quando questa è molto grande.

Le metastasi possono progredire attraverso l'infiltrazione locoregionale per via ematogena (il più delle volte al fegato), l'omento, e la cavità peritoneale. Metastasi si possono trovare anche nei tessuti molli (come la parete addominale) e raramente nei polmoni, pleura, osso, o linfonodi (rare).

Istologicamente, i tumori sono stati classificati in tre categorie:

- cellule fusate,
- epiteloidi,
- misto

I marcatori diagnostici:

- **CD117 e CD34** sono i marcatori più importanti.
- positività per vimentina (90%),
- CD34 (60%), spesso positivo esofageo
- actina muscolo liscio (SMA, il 30% -40%) più spesso positivo in piccoli tumori intestinali
- proteina S100 (10%) è più comune nei piccoli GIST intestinali che nei GIST gastrici.
- desmina (< 5%) è generalmente negativo

- **DOG1** è una proteina di cloruro di canale recettore attivato calcio-dipendente e sembra essere espresso in GIST indipendente dal tipo di mutazione.

Altri tumori KIT-positivi, come il melanoma, il sarcoma di Ewing, e tumori mieloidi extramidollari, sono costantemente negativi per DOG1.

GIST Wild Type: (10% dei GIST) negativi a mutazioni dei geni KIT e PDGFRA e hanno una prognosi sfavorevole.

GIST KIT-negativo: (5% dei GIST). La loro diagnosi è di estrema importanza perché alcuni tumori KIT-negativi sono sensibili a imatinib.

Triade di Carney:

- GIST gastrici
- paraganglioma
- condroma polmonare

Colpisce meno di 100 pazienti in tutto il mondo.

GIST familiari:

- tipicamente multifocali,
- basso tasso mitotico,
- più comuni nel piccolo intestino

Sindrome di Carney-Stratakis coinvolge 2 delle 3 condizioni richieste per la triade di Carney:

- GIST
- para-ganglioma.

Inoltre GIST è una delle numerose neoplasie che si possono riscontrare nel contesto di **neurofibromatosi (NF-1)** assieme a gliomi e neuro fibromi.

Come si stabilisce il rischio di recidiva?

Fletcher et al. 2002

		Mitotic Count (HPF)		
		< 5/50 HPF	5-10/50 HPF	> 10/50 HPF
Tumor size (cm)	< 2 cm	Very Low	Intermediate	High
	2-5 cm	Low	Intermediate	High
	5-10 cm	Intermediate	High	High
	> 10 cm	High	High	High

www.giststudygroup.it

Come si stabilisce il rischio di recidiva?

Miettinen M. et al. 2006

Size (cm) and mitotic count (/50 HPFs)		Tumor site			
		Stomach	Jejunum/Ileum	Duodenum	Rectum
< 5/50 HPFs	≤ 2 cm	No Risk 0%	No Risk 0%	No Risk 0%	No Risk 0%
	>2 ≤ 5 cm	Very Low 1,9%	Low 4,3%	Low 8,3%	Low 8,5%
	> 5 ≤ 10 cm	Low 3,6 %	Intermediate 24%	High	High
	> 10 cm	Intermediate 12%	High 52%	High 34%	High 57%
> 5/50 HPFs	≤ 2 cm	No Risk	High	Unknown	High 54%
	>2 ≤ 5 cm	Intermediate 16%	High 73%	High 50%	High 52%
	> 5 ≤ 10 cm	High 55 %	High 85%	High	High
	> 10 cm	High 86%	High 90%	High 86%	High 71%

Chemioterapia:

Imatinib:

Imatinib mesilato (Gleevec) è un potente inibitore selettivo di KIT, recettore appartenente ad una famiglia di enzimi tirosin-chinasici coinvolto inoltre nella patogenesi della leucemia mieloide cronica.

In base all'esperienza con imatinib maturata nel trattamento dei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), le dosi ritenute sicure di tale farmaco sono state riportate nello studio denominato B2222.

Quest'ultimo è uno studio randomizzato di pazienti con GIST metastatico o non resecabile che prevede l'assunzione di 2 dosi giornaliere di imatinib, da 400 o 600 mg.

Tuttavia una risposta completa al trattamento con Imatinib si ha in meno del 5% dei pazienti con GIST.

Questo farmaco è ampiamente metabolizzato dal sistema enzimatico del citocromo P450 e in particolare CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di imatinib.

Farmaci che interagiscono con CYP3A4 modificheranno i livelli plasmatici di imatinib (alcuni esempi: ketoconazolo, itraconazolo, succo di pompelmo, melograno aumentano i livelli plasmatici di imatinib).

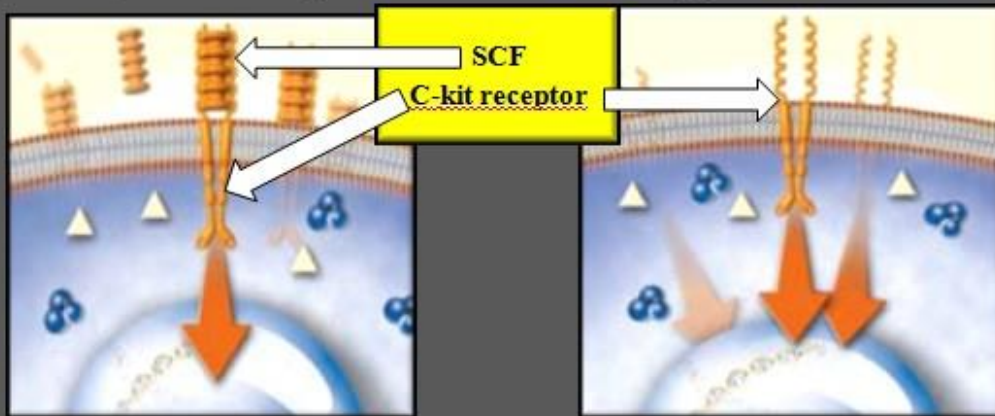
Imatinib è impiegato come:

- terapia adiuvante in casi di rischio intermedio/alto di recidiva dopo resezioni R0/ R1
- trattamento dei GIST metastatici,
- terapia neoadiuvante per ridurre la massa iniziale permettendo una resezione chirurgica

PATOGENESI

KIT, recettore transmembrana del fattore di crescita della cellula staminale, costitutivamente attivo per mutazioni oncogeniche nel 85-90% dei casi a livello dell'esone 9, 11, 13, e 17.

Vengono acquisite molto precocemente nello sviluppo dei GISTs.

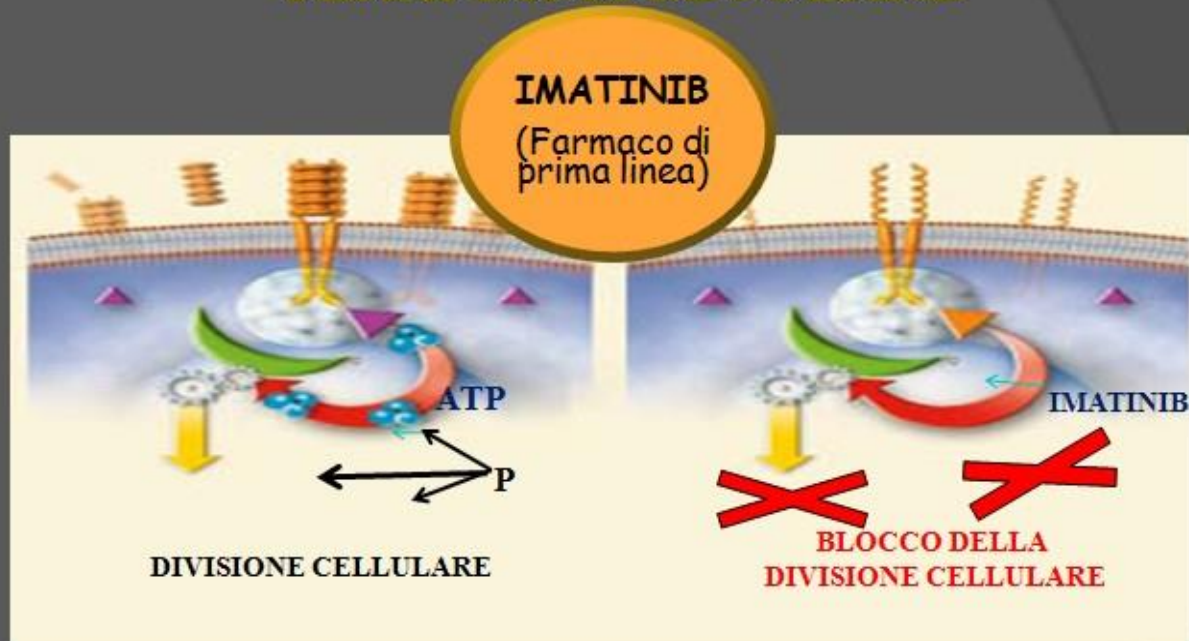


Trasduzione del segnale in
presenza di SCF

Trasduzione del segnale in
assenza del ligando

L'Ag CD117 fa parte del recettore di membrana tirosin-chinasico c-kit
Nell'80-90% l'attivazione costitutiva di c-kit è il risultato di una mutazione.

TERAPIA MOLECOLARE



FARMACI DI NUOVA GENERAZIONE

- ↗ Sunitinib (Sutent®)
- ↗ Nilotinib (Tasigna®)
- ↗ Everolimus (Certican®)
- ↗ Sorafenib

Effetti indesiderati di Imatinib:

- ritenzione idrica,
 - diarrea,
 - nausea\dispepsia,
 - stanchezza,
 - crampi muscolari,
 - dolori addominali
 - eruzioni cutanee
 - rischio di emorragia tumorale (5%) non associata a trombocitopenia (per GIST voluminosi)
- TRATTAMENTO SINTOMATICO PROPOSTO: LOPERAMIDE

Resistenza primaria: in alcuni pazienti Imatinib non sortisce effetto fin dall'inizio.

Altri pazienti presentano inizialmente risposta o stabilizzazione della malattia, ma in seguito sviluppano una malattia progressiva, (**resistenza secondaria**).

Sunitinib:

Sunitinib è un inibitore TKI meno specifico di imatinib mesilato. Oltre a inibire KIT e PDGFR, agisce su recettori endoteliali vascolari (VEGFR1-3), fattore stimolante le colonie (CSF) -1R e RET.

La risposta complessiva della terapia è del 53% (il 13% ha presentato risposte parziali, il 40% una stabilizzazione della malattia).

Gli eventi avversi più comunemente riportati correlati al trattamento sono: diarrea, affaticamento e nausea. Sunitinib è metabolizzato dal CYP3A4. In caso di intolleranza al farmaco o mancata risposta terapeutica, può essere reintrodotta Imatinib.

Farmaci di seconda generazione:

TKIs, come sorafenib, dasatinib e nilotinib, hanno mostrato attività in pazienti con GIST imatinib- e sunitinib-resistente.

- **Sorafenib** inibisce KIT, VEGFR, PDGFR β , e altre chinasi, ed è approvato per il trattamento del carcinoma renale e carcinoma epatocellulare. Esso ha indotto risposta parziale nel 13% dei pazienti e il 58% ha presentato malattia stabile quando viene utilizzato come terza linea nella terapia nei pazienti con GIST non resecabile KIT positivo che hanno manifestato progressione dopo somministrazione di imatinib e sunitinib.

- **Dasatinib** inibisce BCR-ABL, chinasi della famiglia SRC, KIT, EphA2, e PDGFR β ed è approvato per il trattamento di pazienti adulti con LMC resistenti o intolleranti a imatinib.

- **Nilotinib** inibisce BCR-ABL, PDGFR, KIT, CSF-1R, e DDR ed è approvato per il trattamento della LMC in fase accelerata, nei pazienti resistenti o intolleranti alla terapia preventiva con Imatinib.

L'efficacia e la sicurezza di nilotinib come terapia di terza linea per il GIST sono allo studio in un processo in corso di fase II.

Altre terapie mirate, come inibitori di mTOR e delle proteine dello shock termico 90 (HSP90) sono in fase di valutazione.

Mutazioni di BRAF sono stati riportati anche in un piccolo sottoinsieme di GIST intestinali ad alto rischio di mutazioni KIT / PDGFRA (imatinib resistente); questa osservazione delinea un sottogruppo di pazienti che possono beneficiare di inibitori selettivi BRAF come alternativa a imatinib.

Altri approcci terapeutici:

L'ablazione con radiofrequenza (RFA), l'embolizzazione dell'arteria epatica e il trapianto di fegato sono altre opzioni alternative per il trattamento di metastasi epatiche. Le ablazioni percutanee delle lesioni epatiche possono essere prese in considerazione se le MTS sono inferiori a 5 cm.

Follow up

Il follow-up deve essere stratificato in base al rischio. Di solito l'intervento chirurgico dovrebbe essere seguito da una sorveglianza radiologica postoperatoria per recidiva. TAC e la risonanza magnetica sono molto efficaci a delineare l'estensione della malattia. Nei pazienti che sono stati sottoposti a resezione chirurgica dei GIST, la CT dovrebbe essere effettuata ogni 3-6 mesi.

FDG-PET è molto efficace nell'individuare entità ed attività metabolica dei GIST.

Alcuni autori suggeriscono come schema di follow up il seguente:

- gastroscopia,
- TC multistrato con mdc,
- tomografia ad ultrasuoni (EUS), o ad emissione di positroni (PET)

GIST pediatrici

Sono fondamentalmente diverse entità clinico-patologiche e costituiscono circa l'1% e il 2% di tutti i GIST.

Colpiscono prevalentemente le ragazze (tipicamente wild-type GIST con mutazioni KIT / PDGFRA). Questi pazienti spesso presentano noduli multipli nello stomaco. GIST pediatrici hanno un decorso clinico indolente nonostante un alto tasso di recidiva, e sono associati a sopravvivenze più lunghe anche nei casi di malattia metastatica. Poiché i wild-type GIST pediatrici differiscono da quelli degli adulti, non possono essere applicati i medesimi algoritmi di trattamento utilizzati per i pazienti adulti.

I pazienti affetti da GIST pediatrico devono essere indirizzati presso i centri specializzati o trattati nel quadro di studi clinici.

TABELLE AIOM PER I SARCOMI



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Per essere considerata adeguata, la resezione dei STM degli arti deve essere effettuata con margini ampi. Può essere considerata accettabile anche una resezione focalmente marginale, purchè seguita da Radioterapia, qualora l'unica alternativa sia un intervento demolitivo o un danno funzionale grave.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Masse profonde di qualsiasi dimensioni o masse superficiali >5 cm devono essere considerate sospette per sarcoma e trattate come tali o inviate ai Centri di Alta Specializzazione.	Positiva forte
D	Una lesione clinicamente sospetta dei tessuti molli deve essere studiata mediante l'esecuzione di ecografia o di appropriata tecnica per immagini.	Positiva forte
D	I pazienti con lesione potenzialmente maligna devono essere sottoposti a RM o TAC dell'area anatomica interessata dalla massa.	Positiva forte
D	I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli devono essere sottoposti a biopsia diagnostica con ago tranciante, se necessario sotto controllo ecografico o TAC o con biopsia chirurgica incisionale.	Positiva forte
-D	La tecnica bioptica (con ago sotto controllo ecografico o TAC o chirurgica incisionale) deve tener conto dei principi di chirurgia oncologica e deve essere preferibilmente eseguita presso il Centro presso il quale verrà eseguito l'intervento chirurgico.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La Chirurgia del retroperitoneo è per definizione marginale. L'estensione della resezione ai visceri circostanti deve essere considerata come scelta di trattamento per ridurre al minimo il rischio di marginalità e per massimizzare le possibilità di intervento radicale.	Positiva forte
D	La chirurgia del retroperitoneo deve essere pianificata opportunamente perché il primo intervento non è migliorabile da terapie complementari o da chirurgie successive.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	La metastasectomia polmonare in malattia metastatica confinata nel polmone deve essere considerata il trattamento standard, purché l'intervento sia fattibile in maniera completa e funzionalmente accettabile.	Positiva forte
D*	La Chemioterapia complementare alla Chirurgia può essere proposta in base ai fattori di rischio (numero delle lesioni operate ed intervallo libero da pregressi trattamenti). Se ritenuta indicata può essere effettuata almeno in parte prima della Chirurgia, con il potenziale vantaggio di valutare con la risposta tumorale la sensibilità del tumore e di conseguenza di modulare l'ulteriore trattamento.	Positiva debole
D*	Nelle metastasi polmonari metacrone reseccate il beneficio della chemioterapia adiuvante non è dimostrato.	Negativa debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia preoperatoria dovrebbe essere proposta nei sarcomi dei tessuti molli delle estremità e del tronco ad alto grado di malignità e delle dimensioni >5 cm per un miglior controllo locale e sistemico della malattia. Tre cicli neoadiuvanti con antracine e Ifosfamide sono da considerare lo standard.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La Radioterapia deve essere indicata in pazienti con sarcoma di grado intermedio o elevato degli arti e tronco superficiale, con diametro maggiore di 5 cm, sottoposti a Chirurgia con margini ampi, o in tutti i casi di pazienti sottoposti a chirurgia marginale non radicalizzabile indipendentemente dalle dimensioni.	Positiva forte
B	Nei sarcomi a basso grado di malignità degli arti e del tronco superficiale, l'impiego della Radioterapia non è uno standard terapeutico e il suo uso deve essere discusso tra esperti, deve essere individualizzato, adottandolo sulla base dell'istotipo, della presentazione, dei margini chirurgici prevedibili o ottenuti, facendo seguito a discussione collegiale. Le motivazioni della scelta devono essere esplicitate.	Positiva forte

AJCC E UICC: Descrizione di Stadi, Gradi e TNM per i Sarcomi dei Tessuti Molli

Grado e TNM	Descrizione		T1a T1b	T2a	T2b
G1	Ben differenziato	G1 G2	Stadio IA	Stadio IB	Stadio IIA
G2	Moderatamente differenziato	G3 G4	Stadio IIB	Stadio II C	Stadio III
G3	Scarsamente differenziato	N1	Stadio IV	Stadio IV	Stadio IV
G4	Indifferenziato	M1	Stadio IV	Stadio IV	Stadio IV
T1	Tumore < 5 cm in dimensione				
T1a	Superficiale				
T1b	Profondo				
T2	Tumore >5cm in dimensione				
T2a	Superficiale				
T2b	Profondo				
N1	Metastasi linfonodali				
M1	Metastasi a distanza				

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	<p>L'esame istologico di un STM dovrebbe essere riferito o almeno verificato in Servizi di Anatomia Patologica dotati di sufficiente esperienza, o è raccomandabile una seconda opinione patologica.</p> <p>vII livello di raccomandazione e' debole per la scarsita' di studi dedicati. Tale consuetudine sta acquisendo sempre maggiore importanza per la complessità della diagnosi istologica e per le indagini di biologia molecolare che sono essenziali per una corretta condotta terapeutica</p>	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 del tipo istologico e del grado istologico.	Positiva forte