

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Ottobre 2004

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta all'indirizzo: <http://www.reteoncologicapiemontese.it/lineeguida.asp> e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it/lineeguida.htm>

Progetto grafico e revisione editoriale: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

Impaginazione e stampa: Visual Data s.n.c. - Torino

Finito di stampare: Dicembre 2004

PRESENTAZIONE

Presento con sincera soddisfazione questa quarta Linea Guida della Regione Piemonte su un problema oncologico, prodotta attraverso una stretta collaborazione tra la Commissione Oncologica Regionale ed il CPO Piemonte.

Le precedenti Linee Guida avevano riguardato i tre tumori a più elevata rilevanza epidemiologica: il carcinoma del colon retto, il carcinoma della mammella ed il carcinoma del polmone. La presente Linea Guida riguarda invece tumori a bassa incidenza: i sarcomi dei tessuti molli delle estremità e del retroperitoneo dell'adulto. Questo gruppo di tumori, piuttosto rari perché hanno un'incidenza intorno a 2-3 casi ogni 100.000 abitanti per anno, costituiscono un problema a parte nel già complicato mondo dell'oncologia, per i pazienti, le famiglie, i clinici e le istituzioni.

Infatti un tumore raro si connota spesso per le scarse conoscenze sulla sua eziologia, sulla validità delle metodiche diagnostiche e sull'efficacia dei trattamenti. Per questi tumori, di riscontro occasionale nella pratica clinica, possono essere più frequenti gli errori e i ritardi diagnostici, e le disomogeneità di trattamento.

Prima della costituzione del gruppo di esperti che ha elaborato le presenti Linee Guida, il Piemonte conosceva una pesante migrazione di pazienti affetti da sarcomi delle parti molli verso altre regioni o nazioni dotate di istituzioni sanitarie con esperienza consolidata al riguardo. Ora l'emigrazione è nettamente diminuita ed è invece aumentata l'attrazione verso il Piemonte di pazienti provenienti da altre regioni.

Se è ormai largamente condiviso che in oncologia un approccio corretto richieda una stretta collaborazione tra diverse discipline, nei sarcomi dei tessuti molli tale modello assistenziale è vitale: diagnosi radiologica, anatomopatologica, terapia chirurgica, radiante e medica non possono essere patrimonio di una sola persona, ma derivano dalle conoscenze di ognuno messe a servizio dei colleghi, ma soprattutto del paziente e della famiglia.

I tumori rari, e i sarcomi in particolare, costituiscono anche un'importante sfida per le istituzioni deputate a dirigere e coordinare la Sanità in ambito regionale, e occasione importante per consolidare il funzionamento della Rete Oncologica. Infatti le patologie rare pongono due alternative nell'organizzazione: diffondere capillarmente le competenze con gruppi multidisciplinari distribuiti in tutta la Regione, oppure concentrare i casi in uno o due Istituti. La Regione Piemonte ha scelto una terza via, che sembra essere la più idonea per la nostra realtà: diffondere la cultura nel riconoscimento di queste patologie e nell'esecuzione degli esami di primo livello, ma concentrare i casi sicuramente maligni o di difficile approccio metodologico in poche strutture sanitarie dotate di maggiore esperienza. Le Linee Guida sui sarcomi dei tessuti molli dell'adulto sono un importante passo avanti nel miglioramento dell'assistenza di questi pazienti: confido che siano diffuse e presentate capillarmente, divenendo in tal modo non solo un documento scientifico di qualità per l'aggiornamento professionale, ma anche un utile strumento di lavoro per gli operatori della sanità della nostra Regione, per assicurare un'assistenza più razionale ed equa a questi pazienti e alle loro famiglie.

Ringrazio tutti gli esperti che hanno contribuito a questa realizzazione e assicuro l'impegno dell'Assessorato nella prosecuzione dell'interessante progetto di produzione ed utilizzo di buone linee guida, come strumento importante per dare sempre più concretezza alla Rete Oncologica Regionale.

Dott. Valter Galante
Assessore alla Sanità della Regione Piemonte

GRUPPO DI LAVORO SARCOMI DELLE PARTI MOLLI DELLA COMMISSIONE ONCOLOGICA REGIONALE CHE HA CURATO L'ELABORAZIONE DEL DOCUMENTO ORIGINALE:

Comandone Alessandro (presidente) - SCDO Oncologia Medica, Ospedale Gradenigo - Torino

Calderini Paolo (past president) - Primario Chirurgo Emerito, Ospedale S. Giovanni Antica Sede Dipartimento Oncologico - Torino

Brach del Prever Elena Maria (segretario) - I Clinica Ortopedica Università di Torino, Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Centro Traumatologico Ortopedico - Torino.

Aglietta Massimo - Divisione di Oncologia Medica ed Ematologia, IRCC - Candiolo (Torino)

Boidi Trotti Alessandro - SCDO Radioterapia 2, Dipartimento Oncologico, Ospedale S. Giovanni Antica Sede, ASO S. Giovanni Battista - Torino

Boglione Antonella - SCDO Oncologia Medica, Ospedale Gradenigo - Torino

Brach del Prever Adalberto - Divisione di Pediatria Oncologica, Dipartimento di Oncoematologia e Immunoinfettivologia Ospedale Infantile Regina Margherita, ASO OIRM, S. Anna - Torino

Bussone Riccardo - I Divisione Chirurgica, Dipartimento Oncologico, Ospedale S. Giovanni Antica Sede, ASO S. Giovanni Battista - Torino

Dallera Alessandro - I Clinica Ortopedica Università di Torino, Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Centro Traumatologico Ortopedico - Torino

De Simone Michele - già III Divisione Universitaria di Chirurgia, ASO S. Giovanni Battista Torino

Faletti Carlo - Radiologia Centro Traumatologico Ortopedico - Torino

Forni Marco - Anatomia Patologica Ospedale Infantile Regina Margherita ASO OIRM - S. Anna - Torino

Gino Giancarlo - Istituto Chirurgico Ortopedico Maria Adelaide - Torino

Grignani Giovanni Enrico - Divisione di Oncologia Medica ed Ematologia, IRCC - Candiolo (Torino)

Linari Alessandra - Anatomia Patologica Ospedale Infantile Regina Margherita ASO OIRM - S. Anna - Torino

Rampino Monica - SCDU Radioterapia, ASO S. Giovanni Battista - Torino

Tseroni Vassiliki - SCDO Radioterapia 2, Dipartimento Oncologico, Ospedale S. Giovanni Antica Sede, ASO S. Giovanni Battista, Torino

Vineis Paolo - SCDU Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista -Torino, CPO- Piemonte e Università di Torino

PER L'ELABORAZIONE DEL PRESENTE DOCUMENTO HANNO INOLTRE CONTRIBUITO:

Berardengo Ester - Anatomia Patologica, Dipartimento Oncologico, Ospedale S. Giovanni Antica Sede - Torino

Ninno Vito - UO Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova

Palestro Giorgio - Anatomia Patologica, Università di Torino

Picci Piero - Laboratorio di Ricerca Oncologica, Istituti Ortopedici Rizzoli - Bologna

Lauro Danilo - I Divisione Chirurgica, Dipartimento Oncologico, Ospedale S. Giovanni Antica Sede - Torino

Stella Maurizio - Chirurgia Plastica Grandi Ustionati, Centro Traumatologico Ortopedico - Torino

Bellò Marilena - Medicina Nucleare, ASO S. Giovanni Battista - Torino

Bertoldo Ugo - Chirurgia Vascolare, Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Università di Torino, Centro Traumatologico Ortopedico - Torino

Ricardi Umberto - SCDU Radioterapia, ASO S. Giovanni Battista - Torino

Torta Riccardo - Servizio di Psico-oncologia, ASO S. Giovanni Battista - Torino

HANNO CONTRIBUITO ALL'ELABORAZIONE DELLA LINEA GUIDA:

Gelormino Elena - SCDU Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte

Ceccarelli Manuela - SCDU Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte

Pagano Eva - SCDU Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte

Ciccone Giovannino - SCDU Epidemiologia dei Tumori, ASO S. Giovanni Battista - Torino e CPO - Piemonte

RINGRAZIAMENTI:

Ghisleni Micaela, Dipartimento di Filosofia e ISI Foundation - Torino, per i commenti sugli aspetti bioetici.

Si ringrazia la Compagnia di San Paolo per il contributo alla realizzazione delle Linee Guida attraverso il finanziamento del progetto "Qualità in oncologia".

LEGENDA

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

- A** Raccomandazione di grado A
- B** Raccomandazione di grado B
- C** Raccomandazione di grado C
- D** Raccomandazione di grado D
- E** Raccomandazione di grado E
- ✓** Note di buona pratica clinica
- i** Indicatore

ABBREVIAZIONI

- COR** Commissione Oncologica Regionale
- CT** Chemioterapia
- DRG** Diagnosis Related Groups
- GIC** Gruppo Interdisciplinare di Cure
- ICD9-CM** International Classification of Diseases 9 – Clinical Modification
- LG** Linea Guida
- m.d.c.** Mezzo di contrasto
- MMG** Medico di Medicina Generale
- PET** Tomografia ad Emissione di Positroni
- RMN** Risonanza Magnetica Nucleare
- RT** Radioterapia
- SDO** Scheda di Dimissione Ospedaliera
- TC** Tomografia Computerizzata

INDICE

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1.	INTRODUZIONE	9
	1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI REGIONALI	9
	1.2 PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI	12
	1.3 DEFINIZIONE, DESTINATARI ED OBIETTIVI DELLE LINEE GUIDA	13
	1.4 ARGOMENTI TRATTATI	14
2.	METODI	15
	2.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE	15
	2.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI	16
	2.3 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA	17
	2.4 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA	17

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1.	ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI	19
2.	COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE	21
	2.1 INFORMAZIONE AL PAZIENTE	21
	2.2 CONSENSO INFORMATO	22
	2.3 SUPPORTO PSICONCOLOGICO	23
	2.4 LIMITI DELLE TERAPIE	24
3.	DIAGNOSI E STADIAZIONE	25
	3.1 PRINCIPI GENERALI	25
	3.2 VALUTAZIONE INIZIALE	28
	3.3 STADIAZIONE	30
4.	TRATTAMENTO	37
	4.1 PRINCIPI GENERALI	37
	4.2 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE	41
	4.3 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA	46
	4.4 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA RECIDIVANTE O METASTATICA ALL'ESORDIO	48
5.	FOLLOW-UP	51

6.	SINOSSI DEL TRATTAMENTO INTEGRATO DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	53
7.	BIBLIOGRAFIA	55
	ALLEGATI	57
	1. CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI CON LE LINEE GUIDA SELEZIONATE	57
	2. DIAGNOSI DIFFERENZIALI	61
	3. TECNICHE ANATOMOPATOLOGICHE	63
	4. CLASSIFICAZIONE IN STADI DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	65
	5. BARRIERE ANATOMICHE	67
	6. STADIAZIONE E STRATEGIA TERAPEUTICA	68
	7. NOTE TECNICHE DI RADIOTERAPIA	69

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1. INTRODUZIONE

1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI REGIONALI

I tumori maligni dei tessuti molli, denominati in genere “sarcomi”, sono rari ed a prognosi grave. Sono caratterizzati da una bassa incidenza (1% di tutte le neoplasie maligne in età adulta), da una grande eterogeneità istopatologica, dalla ubiquitarietà anatomica e da comportamenti che differiscono in rapporto alla sede di insorgenza ed all'età.

Nel periodo 1997-1999 il Registro Tumori Piemonte, che rileva l'incidenza di neoplasie maligne tra i residenti della città di Torino, ha registrato un tasso di incidenza standardizzato di sarcomi dei tessuti molli di 2,3 casi per 100.000/anno tra gli uomini e di 2,7 casi tra le donne (tabella 1). L'andamento dell'incidenza è piuttosto stabile nel tempo, pur con una modesta tendenza all'aumento nelle donne. L'andamento dell'incidenza in relazione all'età (dati non presenti in tabella) evidenzia un primo picco in età pediatrica, poi una tendenza all'aumento dell'incidenza piuttosto costante con l'età a partire dai 20 anni, con differenze minime tra uomini e donne.

Nella Regione Piemonte si registrano in media circa 50 decessi l'anno e si stimano intorno ai 100-120 nuovi casi all'anno.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi, per i casi incidenti nel periodo 1995-1998, è stata intorno al 50%, con valori un pò migliori nei maschi. Nel complesso la sopravvivenza è piuttosto stabile nel periodo considerato (tra il 1985 e il 1998).

La prevalenza di popolazione per questo tipo di neoplasia si aggira intorno ai 15-20 casi per 100.000.

I dati ricavabili dall'archivio regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per l'anno 2003 rappresentano una fonte di informazioni utile per una descrizione del volume e della tipologia di prestazioni di ricovero erogate a pazienti con sarcomi dei tessuti molli.

Nel corso dell'anno 2003 sono stati ricoverati da strutture della rete ospedaliera regionale 472 soggetti con diagnosi di sarcoma dei tessuti molli, per un totale di 917 ricoveri in regime di degenza ordinaria e/o di day hospital (tabella 2). Tali ricoveri sono stati identificati in base al codice della diagnosi principale o di una delle diagnosi secondarie (ICD9-CM = 171.0-171.9). Considerando i soli ricoveri chirurgici di pazienti residenti in Piemonte (28.3%), si computano 225 soggetti.

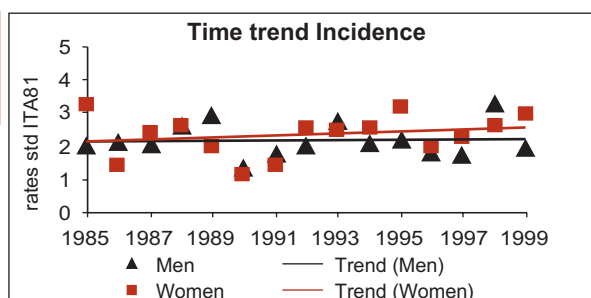
I ricoveri classificati con DRG chirurgico sono pari al 23.8% del totale dei ricoveri e sono avvenuti per lo più in regime ordinario. I ricoveri per chemioterapia invece sono molto numerosi (40.2% del totale dei ricoveri) ed erogati per lo più in regime di ricovero ordinario (65%). I trattamenti di radioterapia in regime di ricovero sono rarissimi (essendo il trattamento erogato in regime ambulatoriale nella maggior parte dei casi).

Analizzando la sola attività chirurgica (con esclusione di 26 ricoveri con DRG non correlato alla diagnosi principale), sul totale degli istituti di ricovero della rete ospedaliera regionale, tre effettuano un numero di interventi annuo superiore o uguale a 20 e l'insieme dell'attività da essi erogata corrisponde al 62% del totale dei ricoveri chirurgici. Negli anni 2001 e 2002 le 3 strutture che eseguivano 20 o più interventi/anno coprivano una percentuale inferiore di interventi (pari al 43% e al 45%, rispettivamente), indicando una tendenza nell'ultimo anno alla concentrazione dei trattamenti chirurgici in poche strutture regionali.

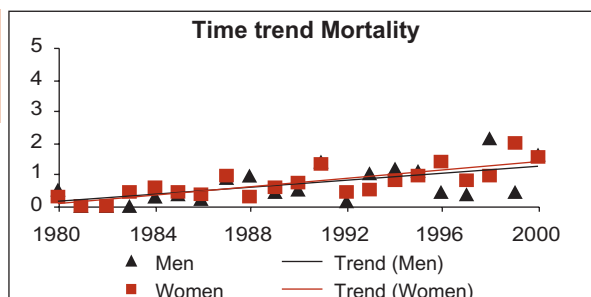
I dati sulla mobilità tra regioni registrano nel corso degli ultimi 3 anni una inversione di tendenza. In particolare, i ricoveri chirurgici di residenti in Piemonte avvenuti in altre regioni sono stati il 18.7%, il 13.3% e il 8.9% nel 2001, 2002 e 2003, rispettivamente. Nel 2003 il saldo è in parità mentre nel 2001 era nettamente in passivo.

Tabella 1. Sarcomi dei tessuti molli: incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza per tra i residenti nel comune di Torino. (Fonte: RTP, dati consultabili sul sito CPO: <http://www.cpo.it/dationcoologici/171tessutimolli.pdf>).

INCIDENCE Last Update: 1997-1999			
	MEN	WOMEN	
N° (average/annual)	13	16	
RATES	Crude	2.9	3.3
	Age adj (ITA81)	2.3	2.7
	Age adj (WORLD)	2.0	2.5



MORTALITY Last Update: 1997-2000			
	MEN	WOMEN	
N° (average/annual)	6	8	
RATES	Crude	1.4	1.7
	Age adj (ITA81)	1.1	1.3
	Age adj (WORLD)	0.9	1.0



SURVIVAL Last Update: 1995-1998 (f.u. 2003)		
	MEN	WOMEN
N° of cases	36	44
1 year observed	66.7	68.2
1 year relative	68.5	70.2
5 year observed	52.4	45.5
5 year relative	59.8	49.4

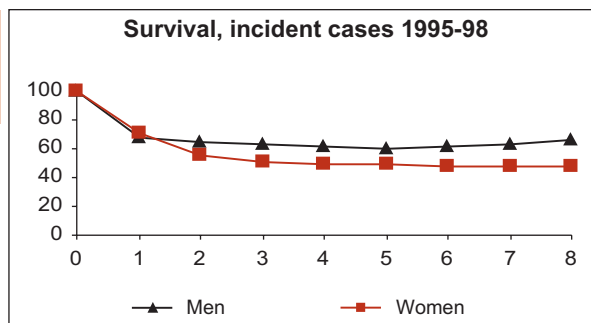


Tabella 1. Continua

SURVIVAL Complete data: 1985-1998 (f.u. 2003)		
	MEN	WOMEN
N° of cases	138	137
10 year observed	42,5	34,5
10 year relative	56,7	39,2
15 year observed	34,2	24,7
15 year relative	52,4	31,3

5 yrs Relative Survival TRENDS (f.u. 2003)		
	MEN	WOMEN
1985-1989	58,5	38,7
1990-1994	48,3	50,0
1995-1998	59,8	49,4

PREVALENCE N° of case x 100.000		
	MEN	WOMEN
observed (since 1985)	15,8	13,7
overall (estimated)	20,1	19,2

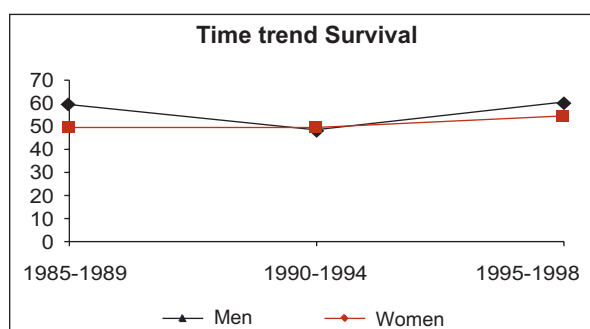
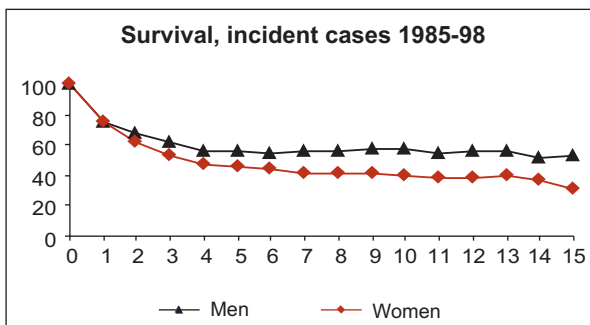


Tabella 2. Ricoveri per Sarcomi dei tessuti molli nella rete ospedaliera regionale. Piemonte, 2003.
(Fonte: elaborazioni CPO-Piemonte).

Diagnosi principale di dimissione (tipo di ricovero)	Regime di ricovero				Totale	
	Day-Hospital		Ordinario		N	% colonna
	N	%	N	%		
Sarcomi t. molli (ICD9-CM:171):						
- Sarcomi t. molli (DRG medici)	76	44.2	96	55.8	172	18.8
- Sarcomi t. molli (DRG chirurgici)	66	30.3	152	69.7	218	23.8
Radioterapia (*)	2	22.2	7	77.8	9	1.0
Chemioterapia (*)	129	35.0	240	65.0	369	40.2
Localizzazioni secondarie (*)	9	33.3	18	66.7	27	2.9
Altre diagnosi principali (*)	33	27.0	89	73.0	122	13.3
TOTALE	315	34.4	602	65.6	917	100.0

(*) Con diagnosi secondaria di Sarcoma dei tessuti molli

Tabella 3. Distribuzione dei ricoveri chirurgici di pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli, nella rete ospedaliera regionale, secondo il numero di casi operati nel corso dell'anno dalla struttura. Ricoveri ordinari e day hospital (eccetto DRG 468, 476, 477, 481). Piemonte, 2003. (Fonte: elaborazioni CPO-Piemonte).

Volume di interventi/anno	N° istituti	N° interventi	%
≥ 20	3	123	62.1
5 - 19	3	21	10.6
<5	26	54	27.3
TOTALE REGIONE	38	198	100.0

1.2 PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI

Attraverso una ricognizione della letteratura e sulla base delle esperienze dei componenti il gruppo di lavoro, i maggiori problemi clinici ed organizzativi da affrontare per una gestione appropriata dei pazienti con sarcomi delle parti molli riguardano:

- la frequenza elevata di diagnosi tardive;
- la difficoltà di classificazione istologica;
- la dispersione dei casi e l'elevata variabilità diagnostico-terapeutica;
- la frequente inappropriatazza di trattamenti chirurgici iniziali;
- la relativa scarsa efficacia dei trattamenti per le forme più avanzate.

Le conseguenze di una diagnosi ritardata o errata e di un trattamento inadeguato sono infatti molto rilevanti per il paziente, sia per la vita che per la funzione. Molti pazienti che giungono ad un centro specialistico per un sarcoma dei tessuti molli, sono già stati trattati in modo inadeguato in precedenza. Spesso questi devono essere rioperati, spesso amputati o disarticolati.

Per affrontare adeguatamente questi problemi si ritiene necessario:

- assicurare un approccio multidisciplinare da parte di specialisti con elevata esperienza fin dalle prime fasi della storia clinica, attraverso l'individuazione di centri regionali ad elevata specializzazione e di un solido collegamento con le strutture della Rete Oncologica;
- garantire attraverso le linee guida un approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo coerente con le migliori evidenze scientifiche e con l'esperienza;
- porre maggiore attenzione agli aspetti relazionali, migliorando la comunicazione col paziente ed il suo coinvolgimento nelle decisioni, in particolare quando si pongano scelte su interventi invalidanti, con importanti conseguenze psicologiche, sociali e sulla qualità della vita.

1.3 DEFINIZIONE, DESTINATARI ED OBIETTIVI DELLE LINEE GUIDA

Secondo il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG), “le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche” [<http://www.pnlg.it>]. Questa definizione permette di distinguere le linee guida da altri strumenti proposti per migliorare la pratica clinica, come i protocolli, generalmente usati in contesti di ricerca e maggiormente vincolanti, o i percorsi diagnostico-terapeutici, che dovrebbero rappresentare la traduzione operativa in una specifica struttura assistenziale delle raccomandazioni delle linee guida.

Le LG non sono direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente. L'unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare le motivazioni, di tipo clinico, organizzativo o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta. In questo quadro le LG si pongono come uno strumento che promuove una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti.

L'esigenza di elaborare linee guida a livello regionale deriva sia dalla constatazione che tra i numerosi documenti in circolazione etichettati come LG sono pochi quelli che rispondono ai requisiti metodologici richiesti dal PNLG [Shaneyfelt 1999; Grilli 2000], sia dalle caratteristiche dei documenti elaborati da organismi centrali (spesso di altri paesi), che non possono essere semplicemente trasferiti in un contesto specifico, perché non affrontano problemi di tipo organizzativo e di maggior dettaglio come richiesto da un documento regionale.

Attraverso un uso responsabile di LG di buona qualità, gli operatori sanitari possono contribuire ad una razionalizzazione dell'assistenza in grado di assicurare non solo efficienza, ma anche un miglioramento dell'efficacia, dell'appropriatezza e dell'equità.

Una considerazione a parte è necessaria per le raccomandazioni contenute nella LG a forte contenuto organizzativo. È evidente che la realizzazione di questi obiettivi è spesso largamente al di fuori delle possibilità e delle competenze degli operatori sanitari. Per questo tipo di raccomandazioni sono infatti i responsabili della sanità regionale, a tutti i livelli, i principali destinatari delle LG e da loro dipende largamente la possibilità di raggiungere effettivamente questo tipo di obiettivi.

Destinatari

I principali destinatari della linea guida sono:

- i coordinatori e gli organizzatori della rete oncologica;
- gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza dei pazienti;
- i medici di medicina generale.

Obiettivi

Gli obiettivi principali possono essere così sintetizzati:

- fornire a livello regionale uno strumento utile alla programmazione dell'attività dei servizi assistenziali coinvolti nella diagnosi e nel trattamento in diverse fasi della malattia;
- favorire una maggiore tempestività ed appropriatezza dell'iter diagnostico e terapeutico e supportare l'attività di valutazione della qualità;
- favorire l'accesso di tutti i pazienti di nuova diagnosi (e in occasione di rivalutazione delle scelte terapeutiche) a strutture in grado di assicurare una valutazione interdisciplinare e trattamenti integrati (chirurgia, chemio e/o radioterapia);
- favorire una partecipazione più consapevole e attiva dei pazienti e dei familiari alle scelte di trattamento.

Per alcuni tratti del percorso di cura sono stati inseriti specifici indicatori, per misurare l'applicazione delle raccomandazioni contenute nella linea guida.

1.4 ARGOMENTI TRATTATI

In considerazione della notevole eterogeneità istologica, delle specificità rappresentate dall'età d'insorgenza e dalla sede interessata, si precisa che in questa linea guida sono stati affrontati in specifico i sarcomi dell'adulto ad istotipo fusocellulare con localizzazione agli arti.

Intendiamo con tumori maligni delle parti molli, o sarcomi, tutte le formazioni maligne di pertinenza delle strutture non scheletriche a carico di muscoli, tendini, fascio vascolo-nervoso e tessuto connettivale di sostegno che siano apprezzabili palpatariamente o che si rendano manifeste per una tumefazione delle strutture sovra o circostanti.

Sono anche inquadrati i sarcomi del retroperitoneo, mentre non sono stati affrontati i sarcomi di distretti particolari (es. mediastinici o del distretto capo e collo) o ad insorgenza in età pediatrica, che richiedono procedure e competenze specifiche.

I sarcomi del retroperitoneo sono costituiti dagli stessi istotipi presenti nelle altre parti del corpo, la frequenza relativa è simile, ma presentano maggiori difficoltà diagnostiche e terapeutiche. La sintomatologia è quasi sempre aspecifica e tardiva, a causa della sede di insorgenza profonda, dotata di notevole tolleranza anatomica

2. METODI

2.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE

La presente linea guida ha utilizzato come base di partenza il documento elaborato dal sottogruppo della Commissione Oncologica Regionale sui sarcomi delle parti molli.

Questo documento è stato quindi modificato per esigenze di aggiornamento scientifico e di adeguamento al contesto organizzativo della rete oncologica regionale e per assicurare una metodologia di elaborazione e una struttura standard adottata per questo tipo di documenti dalla Regione Piemonte. Il gruppo di lavoro finale risulta costituito dai componenti del sottogruppo della COR, ampliato coinvolgendo alcune competenze e punti di vista non presenti originariamente, con un coordinamento operativo che ha seguito l'organizzazione del lavoro e la revisione periodica del documento. Inoltre il gruppo di coordinamento ha curato gli aspetti metodologici, l'elaborazione di dati epidemiologici e sui ricoveri in regione, la valutazione delle implicazioni economiche e organizzative e la messa a punto di alcuni indicatori per monitorare l'applicazione di parti della linea guida.

La linea guida è stata sviluppata nella sua versione più recente tenendo conto degli analoghi documenti nazionali ed internazionali (si veda anche al proposito la tabella per la comparazione fra linee guida). Le linee guida prese in considerazione sono:

- ACR Appropriateness Criteria Soft tissue masses 1999;
- CNR-MIUR Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i sarcomi dei tessuti molli dell'adulto 2002;
- NCI Adult soft tissue sarcoma 2003;
- NHS-PRODIGY Guidance-Sarcoma-Suspected 2003;
- START-onco Soft tissue sarcoma 2003;
- NCCN Sarcoma (Soft Tissue Extremity) 2003.

Per verificare l'aggiornamento della letteratura e coprire alcuni argomenti non trattati nelle linee guida di riferimento sono state condotte ricerche bibliografiche di revisioni sistematiche e metanalisi sulle seguenti banche dati:

- COCHRANE LIBRARY (versione su CD, vol. 3-2004);
- Database del CRD (Centre for Review and Dissemination, <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>);
- MEDLINE (versione PUBMED).

La ricerca di studi primari è stata limitata a pochi quesiti non adeguatamente coperti con la strategia sopra descritta. In questi casi non sono state condotte revisioni sistematiche originali. Ulteriori studi sono stati forniti dagli specialisti del gruppo di lavoro.

Gli argomenti per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati sottoposti al parere degli esperti. In questo caso ogni argomento è stato dapprima valutato dagli specialisti del settore e quindi sottoposto a discussione del gruppo multidisciplinare.

In assenza di motivazioni particolari, una verifica della necessità di aggiornare questa linea guida è programmata per il 2007.

2.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la classificazione delle evidenze e del grado delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) ed adottato dal Piano Nazionale Linee Guida.

La qualità delle prove è classificata secondo uno schema in 6 livelli, in base alla qualità metodologica del disegno di studio utilizzato.

Livello delle Prove di Efficacia

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Il grado delle raccomandazioni tiene conto di due fattori principali:

- il livello delle prove scientifiche disponibili;
- la rilevanza che viene attribuita dagli operatori a quella determinata decisione nell'ambito delle scelte possibili.

Il grado delle raccomandazioni è classificato secondo uno schema in 5 livelli che va da "A" a "E", dove "A" indica una raccomandazione positiva, che di norma deve essere applicata ("si deve utilizzare sempre una determinata procedura/intervento") ed "E" una raccomandazione negativa ("non si deve mai utilizzare una determinata procedura/intervento").

Grado delle Raccomandazioni

A	Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	La procedura o l'intervento non è raccomandato.
E	Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.

La logica di questo schema è che la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura/intervento dipenda da diversi fattori. La qualità delle prove scientifiche a favore o contro è certo una dimensione fondamentale, ma non è l'unica che deve essere considerata, soprattutto in situazioni dove la disponibilità di studi randomizzati e controllati è limitata (per rarità della condizione o per scarsa fattibilità di studi sperimentali). Vanno infatti considerati altri fattori come, per esempio il peso assistenziale di uno specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento, le preferenze ed i valori sociali e culturali percepiti. Tutti questi elementi sono assai difficilmente quantificabili, uno ad uno e per ogni raccomandazione, e fanno comunemente parte del giudizio applicato alla realtà concreta del paziente da parte di ogni operatore. Tutti questi elementi vengono sintetizzati in un unico concetto di "rilevanza clinica", che ciascun componente del gruppo di lavoro ha assegnato ad ogni raccomandazione, in modo indipendente dagli altri componenti. Una riunione conclusiva è stata dedicata alla discussione delle poche raccomandazioni sulle quali il grading era piuttosto discordante, per giungere ad un consenso.

2.3 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA



Alcune parti del documento sono state evidenziate come "Norme di buona pratica clinica". Esse comprendono suggerimenti, basati sull'esperienza degli esperti che hanno elaborato il documento, per il miglioramento di tecniche specifiche. In questi paragrafi il dettaglio con cui sono affrontati gli argomenti è maggiore.

2.4 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA

Coerentemente con l'impostazione della Rete Oncologica Regionale, finalizzata a garantire l'appropriatezza del percorso di diagnosi e cura e la continuità assistenziale, questa linea guida prende in considerazione tutto il percorso assistenziale seguito dai pazienti, a seconda dello stadio di malattia alla diagnosi, cercando di affrontare i diversi aspetti del problema (medici, psicologici, organizzativi).

La struttura della linea guida segue l'articolazione per stadi di malattia ed ogni capitolo è preceduto da un algoritmo che cerca di chiarire i principali processi decisionali (di tipo clinico ed organizzativo).

Ogni capitolo della linea guida comprende:

- una flow chart che descrive i percorsi possibili del paziente;
- una breve descrizione dell'argomento e delle evidenze scientifiche di maggior rilievo disponibili;
- le raccomandazioni conseguenti ed il loro grado;
- quando ritenuto appropriato, gli indicatori utili ai fini di valutazione.

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

La rarità di queste neoplasie e la necessità di sottoporre i pazienti con sospetto di sarcoma delle parti molli ad un corretto iter diagnostico e a successivi trattamenti combinati, principalmente di tipo chirurgico e radioterapico, stabiliti attraverso valutazioni multidisciplinari, ha indotto diversi paesi alla creazione di strutture specialistiche di riferimento regionale o nazionale.

In Scandinavia uno studio retrospettivo ha evidenziato un numero di operazioni e un tasso di recidive locali più elevato nei pazienti non riferiti ad un centro specialistico o inviati solo dopo l'intervento [Gustafson 1994].

L'inadeguatezza del trattamento somministrato è stata identificata come fattore positivamente associato alle recidive locali, insieme alla profondità della lesione (cutanea, subcutanea e intramuscolare) [Wiklund 1996]. Seppure non vi siano evidenze conclusive circa l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti, è opinione condivisa che la multidisciplinarietà e l'adeguatezza del trattamento siano meglio garantite da parte di centri specializzati che trattano un numero adeguato di casi [Singer 2000].

La letteratura, ormai ampiamente concorde rispetto a tale orientamento organizzativo, raccomanda il momento dell'invio del paziente al centro specialistico prima dell'effettuazione della biopsia [Rydholm 1997]. Gli svantaggi derivanti dalla effettuazione di una biopsia presso una chirurgia non specialistica sono stati infatti documentati chiaramente e principalmente identificati in errori, complicanze e variabilità del percorso terapeutico e prognostico, rispetto a quanto registrato presso i centri specialistici [Mankin 1996].

L'invio prima dell'effettuazione della biopsia comporta tuttavia l'inclusione di lesioni benigne tra i casi sospetti. Poiché il rapporto tra tumori benigni e sarcomi in letteratura è stimato intorno a 1/200, è necessario definire strategie razionali per l'identificazione dei casi da inviare agli accertamenti specialistici.

In Piemonte, basandosi sulle sole prestazioni erogate in regime di ricovero ospedaliero (ordinario o di day-hospital), il rapporto tra sarcomi dei tessuti molli e casi benigni risulta essere di circa 1/20. Tale rapporto, probabilmente dovuto al frequente ricorso a trattamento ambulatoriale per la maggior parte delle lesioni benigne, può essere considerato una buona approssimazione dell'ammontare di soggetti con massa dei tessuti molli che verrebbero inviati al centro specialistico per gli accertamenti diagnostici (circa 2500).

In Svezia, la dimensione della massa (superiore a 5 cm) e la localizzazione profonda sono stati identificati quali criteri di selezione dei pazienti da inviare ad un centro regionale ad elevata specializzazione, nel tentativo di individuare una strategia efficace per la centralizzazione dei trattamenti [Rydholm 1997].

La Regione Piemonte, nel tentativo di ridurre accessi impropri ai servizi ospedalieri e disagio per i pazienti, ha definito i criteri, condivisi a livello multidisciplinare, per il riferimento dei pazienti con lesione sospetta di malignità, così come espressi nel cap. Diagnosi.

I pazienti che venissero sottoposti ad intervento in sedi periferiche con un referto istologico sospetto di malignità o francamente maligno devono essere inviati quanto prima a centri con adeguata specializzazione ed esperienza che abbiano attivato un gruppo interdisciplinare di cure (GIC) specifico per queste patologie.

Componenti del GIC

Il gruppo di lavoro multidisciplinare che prende in carico i pazienti dovrebbe essere formato da:

- chirurghi specialisti per la patologia (oncologici, ortopedici, plastici, vascolari);
- radiologi;
- anatomo-patologi;
- oncologi medici;
- radioterapisti;
- fisiatristi.

Il caso deve essere discusso multidisciplinariamente ed in base al quadro clinico e strumentale, si definisce la diagnosi, la stadiazione loco-regionale e generale e, d'accordo con il paziente, la strategia terapeutica.

La necessità di una decisione multidisciplinare rende indispensabile il trattamento presso centri ad elevata specializzazione.

L'opportunità di trattare i pazienti in centri specialistici è conseguente anche alla maggiore propensione ad operare in conformità alle linee guida da parte di gruppi multidisciplinari specialistici [Ray-Coquard 2004]; la presenza di gruppi multidisciplinari, il trattamento dei pazienti presso centri specialistici e l'organizzazione in rete dei servizi oncologici sono infatti considerati predittivi di una buona adesione alle linee guida.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere trattati in centri specialistici in cui vengono adottate le LG; queste dovrebbero essere diffuse sul territorio e dovrebbero essere assicurati ed intensificati i canali di comunicazione con i centri periferici.

A **I pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli devono essere trattati presso centri specialistici con adeguata esperienza (livello V).**

- i** • Numero di pazienti affetti da sarcoma trattati in centri con meno di 20 casi anno

2. COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

2.1 INFORMAZIONE AL PAZIENTE

In ogni fase descritta da queste Linee Guida, il paziente e i parenti stretti, previo consenso del paziente stesso, devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita, così da poter partecipare attivamente alle decisioni per il trattamento della malattia.

L'applicazione di questo principio richiede di essere di volta in volta adattata al paziente, tenendo conto che è tutt'altro che infrequente riscontrare pazienti privi di una corretta informazione relativamente alla loro patologia o prognosi. In molti casi, la comunicazione diagnostica e/o pronostica, pur fornita adeguatamente, non vengono recepite dal paziente, per una interferenza emozionale sulla capacità cognitiva che si attiva nelle prime fasi di una comunicazione vissuta come infausta. Esiste poi frequentemente una resistenza da parte dei familiari ad una piena comunicazione della diagnosi: va ricordato, a tale proposito, che il rapporto clinico e terapeutico investe primariamente il paziente e che qualsiasi decisione medica che lo riguarda non può essere assunta dai familiari. Sul versante psiconcologico poi la cosiddetta "congiura del silenzio", dove sia i pazienti che i familiari sanno ma, reciprocamente, fanno finta di non sapere, determina una profonda e negativa alterazione dei rapporti intrafamiliari che, alla fine, nega a tutti una più empatica condivisione del problema di malattia mentre costringe a logoranti recite.

Infine non deve essere ignorato che anche il diritto a non sapere, quando dichiarato, deve essere rispettato.

Una buona comunicazione fra paziente e medico non solo riduce parte della componente emozionale legata alla malattia, ma pone le basi per una migliore collaborazione del paziente al progetto terapeutico. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente. Il paziente, inoltre, dovrebbe avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitegli.

Elementi fondamentali affinché la comunicazione fra sistema sanitario e paziente esiti in una migliore qualità delle cure e della vita della persona sono il coordinamento e la coerenza fra i messaggi dei diversi responsabili dell'assistenza (ad esempio fra gli appartenenti al centro ad elevata specializzazione ed il medico di famiglia), per evitare eventuali ambiguità e/o contraddizioni soprattutto nei momenti di comunicazione della diagnosi, delle opzioni terapeutiche, della prognosi.

Occorre assicurarsi, inoltre, che anche pazienti che hanno un livello di istruzione modesto o una conoscenza insufficiente della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), abbiano compreso appieno le informazioni e partecipino attivamente alle decisioni. Particolare attenzione deve essere prestata alle modalità di comunicazione e provvedere, qualora necessario, ad un mediatore culturale o ad un interprete. I membri del centro ad elevata specializzazione devono illustrare chiaramente al paziente la strategia terapeutica preferibile, specificando la sequenza dei vari momenti terapeutici nel caso sempre più fre-

quente di trattamenti combinati, e la possibilità di variazioni di programma in rapporto alla sua risposta "in itinere". Le informazioni fornite devono essere equilibrate e realistiche.

I principali momenti del percorso di diagnosi e cura in cui il paziente deve ricevere un'adeguata informazione sono:

- alla manifestazione di primi segni e sintomi, ai fini di una pronta diagnosi;
- da parte del medico di famiglia al momento dell'accesso al servizio, al momento della prescrizione di esami diagnostici, al momento dell'invio ad un centro ad elevata specializzazione;
- durante la fase investigativa, sia diagnostica, sia di stadiazione, rispetto agli esami prescritti;
- al momento della comunicazione della diagnosi;
- rispetto alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze;
- al momento dell'impostazione del follow-up e durante lo stesso;
- in fase avanzata, con particolare attenzione alla comunicazione dei problemi che possono accompagnare tale fase e sulle loro possibili soluzioni.

B È opportuno che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita (livello VI).

2.2 CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è definito dalla letteratura come l'accettazione volontaria e non forzata di un intervento medico da parte di un paziente, dopo un'adeguata rivelazione da parte del medico tanto della natura dell'intervento, dei suoi rischi e benefici, quanto delle alternative, coi loro rischi e benefici.

Il consenso può essere infatti considerato sotto un duplice aspetto etico: come consenso effettivo-legale, e come autorizzazione autonoma-morale. [Faden 1986].

Secondo il Codice di Deontologia Medica del 1998 il corretto utilizzo del consenso informato:

- può servire a tutelare il medico in caso di disputa legale successiva a eventuali danni derivanti al paziente dalle procedure applicate;
- mira a preservare il malato dal rischio di veder violato il proprio diritto all'autodeterminazione.

Nel primo caso viene inteso solamente da un punto di vista legale come un evento pro-forma, come l'assenso da parte del paziente alle proposte fatte dal medico, tuttavia si corre il rischio di ridurlo ad una procedura puramente burocratica. Nel secondo caso invece viene interpretato come un processo all'interno del quale il medico e il paziente ragionano insieme. In tal modo, mediante uno scambio reciproco di informazioni, è possibile al medico offrire le migliori opzioni diagnostico-terapeutiche, praticabili per il paziente stesso nella sua particolare situazione ed al paziente compiere una scelta ragionata, alla luce delle informazioni mediche pertinenti [Anderson 1995].

In realtà il più importante significato del consenso informato risulta essere quello di stabilire una alleanza terapeutica con un paziente che, avendo assimilato una corretta ed adeguata comunicazione, sia in grado di condividere attivamente col curante un percorso diagnostico e terapeutico.

L'informazione, per essere adeguata e corretta, dovrebbe avere entrambe le seguenti caratteristiche [Comitato Nazionale Bioetica 1992]:

- corretta e completa circa la diagnosi, la terapia, il rischio, la prognosi;
- adatta al singolo paziente, in relazione alla sua cultura e alla sua capacità di comprensione da un lato e al suo stato psichico dall'altro.

Molte volte, infatti, i tempi dei medici dedicati alla comunicazione della diagnosi e della prognosi od alla richiesta del consenso informato non tengono conto dei diversi tempi "interni" dei pazienti: questi ultimi, pur in grado di comprendere cognitivamente, risultano coartati dal vissuto emotivo che impedisce loro una adeguata decodificazione ed elaborazione del messaggio ricevuto.

Lo standard soggettivo di comunicazione delle informazioni mediche è volto a dare al paziente l'opportunità dell'esercizio informato di una scelta, riconoscendo l'individualità dei bisogni informativi dei pazienti a seconda dei loro specifici problemi di salute, delle loro particolari credenze, dell'unica storia personale e familiare.

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso alle manovre diagnostiche e terapeutiche di maggiore rilevanza, sulla base di idonea e accurata informazione. Il medico deve fornire informazioni su: aspetti tecnici di manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze. Il paziente deve essere sempre coinvolto attivamente nelle scelte. L'utilizzo di particolari mezzi (opuscoli, audiovisivi) può essere utile per alcuni pazienti, ma negativo per quelli con una cattiva prognosi; pertanto è necessario che tali strumenti non siano utilizzati di routine come sostitutivi del colloquio, ma costituiscano esclusivamente un supporto all'attività informativa da parte del medico e siano da questi somministrati al paziente sulla base di una attenta valutazione di opportunità.

B **Quando è richiesto un consenso informato al paziente, il medico richiedente deve informare in modo chiaro ed esauriente il paziente e deve fornire adeguate risposte alle domande (livello II).**

2.3 SUPPORTO PSICONCOLOGICO

In alcune fasi può essere necessario un supporto psiconcologico, offerto sia in ambiente ospedaliero che a domicilio, per i pazienti e i loro familiari. Tale intervento, sia psicologico che farmacologico, mira non solamente a contenere l'impatto emozionale verso la malattia, in qualsiasi fase della stessa, ma anche a mantenere una buona qualità di vita. Inoltre il poter aiutare il paziente a mettere in campo una migliore strategia di confronto (coping) verso la malattia, non solo riduce i livelli di stress, ansia e depressione, ma anche influenza positivamente la stessa prognosi della patologia oncologica.

Il supporto psicologico è particolarmente importante in quanto il tipo di patologia riguarda pazienti in genere giovani, in cui sono fondamentali le ripercussioni determinate dai trattamenti sulla crescita fisica e funzionale; di difficile gestione possono essere le conseguenze psicologiche che tale malattia oncologica scatena nei genitori.

Nonostante che le tecniche chirurgiche conservative abbiano ridotto in maniera significativa il numero degli interventi mutilanti, sorprendentemente la valutazione della qualità di vita e l'adattamento psicologico alle limitazioni secondarie e alla chirurgia (demolitiva o conservativa) non hanno portato a riscontrare variazioni significative nella capacità di por-

tare a termine gli studi e di collocarsi nell'ambito lavorativo, così come nei rapporti psicosociali e nell'incidenza delle patologie emozionali.

Il processo di comunicazione richiede preparazione e può essere fonte di stress per il personale medico e infermieristico; su questo aspetto può essere necessario prevedere attività specifiche di formazione.

B **Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori (livello VI).**

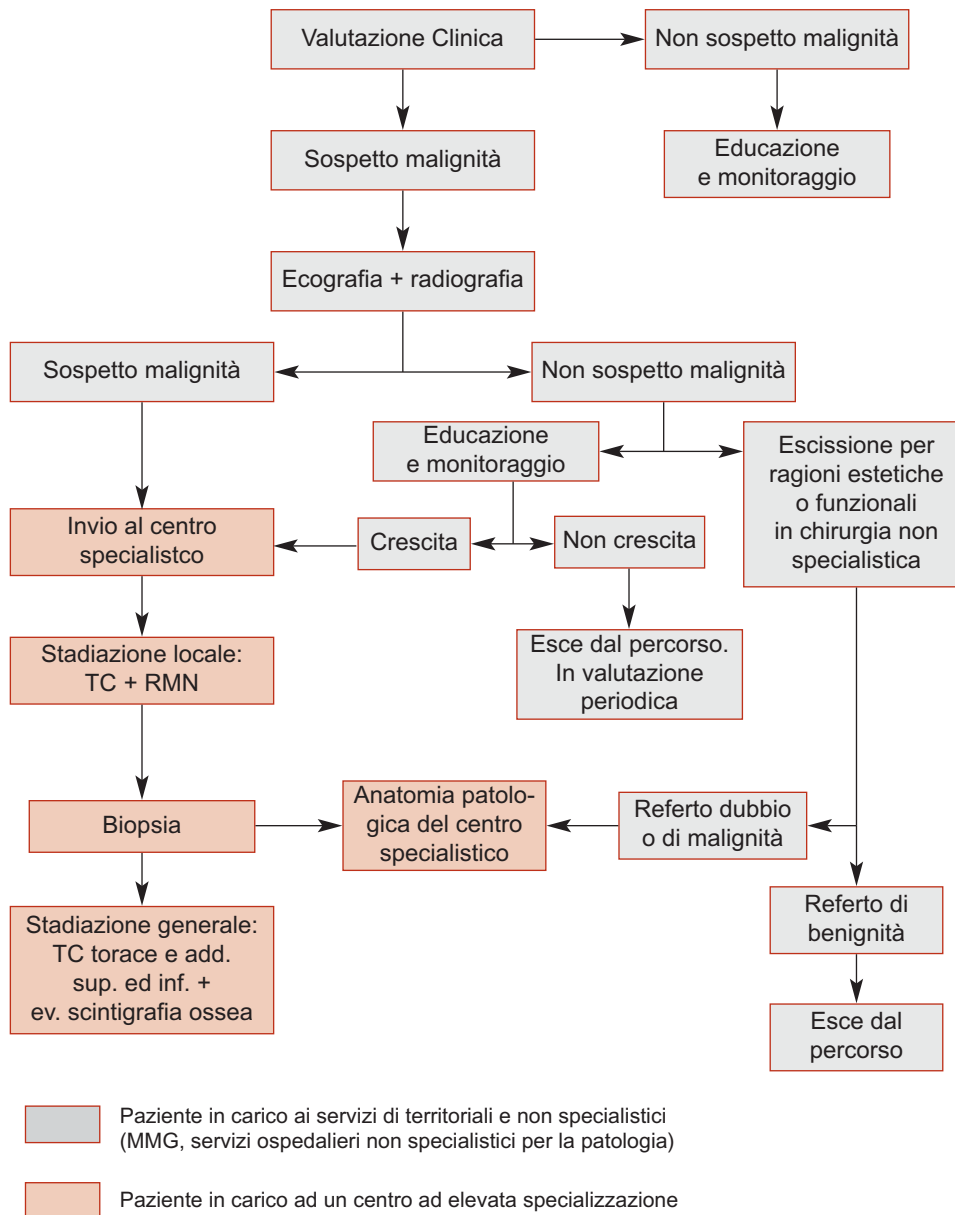
2.4 LIMITI DELLE TERAPIE

Soprattutto nei momenti di comunicazione con il paziente è importante essere consapevoli dell'esistenza di limiti nell'efficacia delle terapie, e della necessità di tener conto delle esigenze dei pazienti per evitare accanimenti terapeutici.

Dal punto di vista etico sono fondamentali una corretta e accurata comunicazione con il paziente, l'impostazione di una terapia palliativa efficace, la rinuncia a interventi medico-chirurgici quando le prove di efficacia siano assenti e il paziente desideri sottrarsi ad essi.

Il limite tra prestazioni efficaci (ai fini della prognosi e della qualità di vita) e accanimento terapeutico spesso non è perfettamente definito; il problema deve essere identificato come un problema etico, deve divenire oggetto di discussione tra clinici e deve essere affrontato considerando le preferenze dei pazienti.

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE



3.1 PRINCIPI GENERALI

La linea guida tiene conto di una suddivisione in prima fase diagnostica, effettuabile dal medico di famiglia con il supporto dei centri periferici, e in seconda fase (stadiazione locale e generale), effettuabile in centri specialistici che possano eseguire in modo celere e corretto le indagini necessarie ai fini della biopsia.

Spesso vi è un lungo periodo di latenza tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi perché il paziente richiede tardivamente l'assistenza del medico di famiglia, sottovalutando la

massa che, pur continuando a crescere, nella maggior parte dei casi non provoca dolore. Frequentemente il paziente attribuisce la massa a traumi insignificanti, frutto di esercizio fisico. Il medico ha difficoltà nel sospettare la malignità della lesione, a causa della rarità di questa patologia a fronte delle lesioni benigne, sia neoplastiche che post-traumatiche, molto più frequenti.

Il ritardo della diagnosi, cui si accompagna la crescita della neoplasia, è correlato ad una prognosi peggiore, perché la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli richiede l'escissione chirurgica in blocco con margini radicali o ampi, cioè l'asportazione anche dei muscoli circostanti apparentemente sane; l'aumento delle dimensioni richiede l'asportazione di masse muscolari maggiori. Spesso l'aumento delle dimensioni è accompagnato dal coinvolgimento del fascio vascolo-nervoso, che durante l'intervento chirurgico deve essere sezionato e ricostruito, con aumento della morbidità e della limitazione funzionale. Talvolta l'estensione non permette più il salvataggio dell'arto, obbligando all'amputazione o alla disarticolazione.

È stata osservata, in alcuni casi, la progressione del sarcoma da basso grado ad alto grado, con maggiori probabilità di metastatizzazione. Tale evenienza può presentarsi nella stessa lesione o, più spesso, nelle recidive.

È importante anche non sottovalutare gli ematomi, che possono essere presenti in un sarcoma. Non esistono ematomi muscolari primitivi. Se il paziente non riferisce una contusione diretta importante, o una distrazione muscolare, o una patologia della coagulazione, una massa dei tessuti molli che appare simile ad un ematoma è probabilmente un sarcoma con raccolta emorragica.

Il razionale della diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini risulta fondamentale sia nelle fasi iniziali di diagnosi che in quelle di stadiazione.

L'esame radiografico della regione in due o più proiezioni, sia per lo scheletro, sia per le parti molli, evidenzia l'eventuale partenza dall'osso adiacente (esostosi con ematomi organizzati o borsiti per microtraumi ripetuti, osteomieliti, osteolisi per lesioni ossee similneoplastiche, localizzazione extraossea di una neoformazione a partenza dall'osso, ecc), rileva l'eventuale coinvolgimento secondario dell'osso (interruzioni della corticale, osteolisi) da parte della massa, valuta la densità della massa, evidenzia la presenza di addensamenti (calcificazioni e/o ossificazioni) nel contesto della massa, l'aspetto e la morfologia delle stesse (per esempio la presenza di fleboliti nell'emangioma).

L'esame ecografico permette di misurare le dimensioni della massa, ne evidenzia i rapporti con la fascia, rileva la forma, i margini (regolari, irregolari, con o senza pseudocapsula), l'ecostruttura (solida, liquida, mista, simil adiposa, fibrosa), rileva il coinvolgimento delle strutture circostanti, valuta la vascolarizzazione della massa, la morfologia e l'entità della vascolarizzazione (solo con Eco Power Color Doppler).

La tomografia computerizzata, senza e con mezzo di contrasto (meglio se spirale con tecnica multifasica) del segmento corporeo consente di ottenere informazioni aggiuntive alla radiografia e all'ecografia: permette di calcolare le dimensioni della massa e l'estensione, definisce il compartimento anatomico interessato, i rapporti con il fascio vascolo-nervoso e la distanza da punti anatomici facilmente reperibili in sala operatoria (dati fonda-

mentali per il protocollo chirurgico). Essa consente la delimitazione della neoplasia rispetto alla componente edematosa peritumorale e l'eventuale interessamento della componente scheletrica.

La TC spirale multibanca ha migliore definizione e rapidità di esecuzione, legata alla tecnica di acquisizione delle immagini, rispetto alla TC spirale.

Essa deve essere eseguita in un centro specialistico dotato di apparecchiature idonee.

La risonanza magnetica nucleare definisce la morfologia e le dimensioni della massa; essa, in particolare, mostra dove termina la massa patologica ed inizia il tessuto apparentemente sano (le misure di estensione devono anche essere riferite a reperi anatomici chirurgici, cioè a sedi che il chirurgo in sala operatoria riesce facilmente ad identificare mantenendo la tecnica oncologica per eseguire, ove possibili, resezioni con margini ampi), evidenzia il compartimento coinvolto dalla massa ed i rapporti con le strutture vascolonervose, rileva l'area di displasia rappresentativa per guidare la biopsia, permette una prima ipotesi di natura della lesione, dell'aggressività locale, della vascolarizzazione (che richieda l'eventuale embolizzazione preoperatoria) e sulla compartimentalità.

Deve essere eseguita in un centro specialistico dotato di apparecchiatura RMN total body ad alto campo o comunque, con densità di gradienti che possano consentire uno studio con plurime sequenze e panoramicità.

Il razionale dell'anatomia patologica

Nei sarcomi delle parti molli la diagnosi è difficile per diverse ragioni.

- La malignità non viene sospettata: la sintomatologia scarsa e la bassa frequenza dei sarcomi rispetto alla grande diffusione dei tumori benigni, come i lipomi, inducono di solito a sottovalutare una tumefazione dei tessuti molli. Spesso la tumefazione viene asportata con una diagnosi presunta di lipoma, e talvolta non esaminata istologicamente.
- Le caratteristiche anatomo-patologiche sono complesse. È stato calcolato che vi è una discordanza del 26% nella diagnosi istologica dei casi revisionati nei centri ad elevata specializzazione rispetto alla diagnosi eseguita dal centro che ha trattato la tumefazione; il 10% di questi casi non era da considerare sarcoma ed il 16% era classificato erroneamente. Questi dati consigliano la revisione dei preparati istologici presso centri di raccolta e riferimento qualificati per questo tipo di patologia.

Il sospetto di malignità di una tumefazione è correlato alle dimensioni, profondità e velocità di crescita.

La prognosi, la strategia terapeutica, la classificazione e la stadiazione sono fra loro strettamente correlate. Tra i vari schemi proposti, quello dell'American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) e dall'Union International Contre le Cancer (UICC) identifica in modo completo i fattori prognostici (allegato 4); per l'implicazione terapeutica, è usata la stadiazione di Enneking (1980), basata sulla definizione di compartimento (allegato 5 e 6).

I sarcomi delle parti molli sono un gruppo assai eterogeneo di neoplasie, classificate in base al tessuto adulto che producono.

Il termine sarcoma è usato in senso lato e non indica con sufficiente precisione il comportamento biologico, come la modalità e la rapidità di metastatizzazione: ad es. il dermatofibrosarcoma protuberans raramente metastatizza, a differenza dei rhabdomyosarcomi o dei sinovialsarcomi.

Esistono inoltre lesioni borderline in cui è difficile stabilire il potenziale di malignità, così come esistono lesioni neoplastiche benigne e lesioni non neoplastiche che morfologicamente possono simulare caratteristiche di malignità pur seguendo un decorso clinico benigno (i cosiddetti pseudosarcomi).

L'incidenza è di difficile definizione in quanto l'inquadramento clinico ed istologico dei sarcomi è ancora discretamente recente rispetto agli altri tipi di neoplasia.

Il razionale della diagnostica di laboratorio

Non vi sono esami ematologici indicativi di sarcoma dei tessuti molli.

3.2 VALUTAZIONE INIZIALE

Un sarcoma delle parti molli degli arti o del tronco si manifesta come una tumefazione dei tessuti molli.

Soggettivamente il paziente spesso non riferisce né dolore né sensazione di tensione perché la massa, pur crescendo anche molto, ha spazio ove infiltrarsi e disloca i nervi senza comprimerli. Nella maggior parte dei casi il paziente riferisce un aumento più o meno rapido delle dimensioni: spesso l'aumento avviene in pochi mesi, ma talvolta anche in anni; è anche possibile un aumento quasi improvviso della massa, correlabile al sanguinamento della neoplasia con la formazione di una parte emorragica interna, simile ad un ematoma. Talvolta il paziente riferisce un cambiamento della consistenza.

All'esame obiettivo un sarcoma appare solitamente come una massa di consistenza duro-elastica (a differenza della minore consistenza dei lipomi), poco mobile sui piani superficiali e/o su quelli profondi e, raramente, con fenomeni infiammatori perilesionali. Agli arti, quando la massa comprime i vasi venosi, è possibile che si verifichi un edema simil-flebotico.

B Una tumefazione dei tessuti molli superficiale soprafasciale di diametro uguale o superiore a 5 cm, oppure una tumefazione profonda sottofasciale uguale o superiore a 3 cm, deve essere considerata sospetta di malignità (livello V).

Dal punto di vista semeiotico, una formazione soprafasciale benigna è mobile sui piani sottostanti e viene compresa in una plica cutanea. Una formazione sottofasciale è meno mobile e pone per questo maggiori problemi di diagnosi differenziale.

Molte patologie possono manifestarsi con una massa dei tessuti molli, ma nella maggior parte dei casi l'anamnesi e l'esame obiettivo permettono di identificare la patologia corretta non sarcomatosa (nell'allegato 2 si riportano le cause più frequenti di massa, con alcuni dati anamnestici ed obiettivi utili per la diagnosi differenziale).

Se con l'anamnesi e l'esame obiettivo vi è il sospetto che una massa possa essere un sarcoma, il medico deve richiedere la radiografia del segmento osseo sottostante e l'ecografia della massa.

B Una lesione clinicamente sospetta deve essere studiata mediante l'esecuzione di radiografia ed ecografia (livello VI).

- Percentuale di pazienti inviati al centro ad elevata specializzazione con ecografia e radiografia correttamente eseguite

La radiografia del segmento osseo non richiede competenze specialistiche e può essere eseguita in qualsiasi struttura fornita di apparecchiatura radiologica.

Se è eseguita con tecnica di radiologia digitale vi è maggiore duttilità nell'elaborazione dell'immagine ed è possibile l'archiviazione agevole delle immagini con rapida consultazione a distanza o in caso di controlli successivi.

Anche l'ecografia può essere eseguita in un centro non specialistico. Il referto deve essere completo e costituire la base delle indagini successive quando se ne ravveda la necessità.

- ✓ L'esame ecografico dovrebbe essere eseguito in strutture fornite di apparecchiatura ecografica idonea, meglio se dotato di Eco Power Color Doppler (sonde da 7.5 - 10 oppure 10 - 13 Mhz) (ecodoppler con migliore risoluzione spaziale legata alla acquisizione assiale con eventuali ricostruzioni multiplanari e 3D.)

B Il referto dell'ecografia di una massa dei tessuti molli deve riportare le dimensioni, la sede (in particolare i rapporti con la fascia), i margini, l'ecostruttura, la vascolarizzazione (nel caso di Eco Power Color Doppler) (livello V).

In caso di sospetta lesione maligna, è opportuno inviare il paziente ad un centro ad elevata specializzazione per eseguire lo studio strumentale adeguato e la biopsia diagnostica.

B È preferibile che i pazienti con lesione sospetta di malignità alle metodiche diagnostiche di primo livello vengano inviati ad un centro regionale ad elevata specializzazione per ulteriori accertamenti (livello V).

- Rapporto tra casi maligni e casi sospetti tra i pazienti inviati ad un centro specialistico

Se la lesione non è sospetta di malignità, è necessario che il medico di fiducia:

- informi il paziente che è possibile la trasformazione della massa benigna in una patologia aggressiva anche a distanza di molti anni (sono infatti stati osservati per esempio lipomi trasformati in liposarcomi anche dopo 15 anni);
- educi il paziente a rilevare l'eventuale aumento di grandezza (e talvolta di consistenza) ed a recarsi in questo caso prontamente dal medico di fiducia per un controllo.

C I pazienti con lesione non sospetta di malignità all'esame clinico anamnestico e alle eventuali metodiche diagnostiche di primo livello dovrebbero essere educati a riconoscere le modificazioni della massa nel tempo (aumento di volume e, talvolta, di consistenza) e recarsi dal medico di fiducia quando queste si verificano (livello VI).

In caso di modifica dei caratteri della lesione (aumento di volume o di consistenza, patognomonicamente di evoluzione) è necessario eseguire una radiografia ed una ecografia e, sulla base dei referti, decidere il riferimento al centro.

Nel caso in cui il paziente venga operato in un centro non specialistico per una lesione non sospetta, è obbligatorio inviare sempre tutta la massa asportata chirurgicamente all'esame istologico, che deve essere eseguito secondo il protocollo. Nel caso in cui l'anatomopatologo del servizio non specialistico diagnosticasse una lesione maligna, il paziente deve essere invitato a recarsi presso un centro ad elevata specializzazione con i vetrini del pezzo prelevato e tutta la documentazione disponibile.

A **Un paziente con patologia sarcomatosa trattato inizialmente in un servizio non specialistico, deve essere inviato ad un centro ad elevata specializzazione con tutta la documentazione disponibile (livello V).**

i • Percentuale di pazienti inviati al centro specialistico con diagnosi anatomopatologica di lesione maligna

3.3 STADIAZIONE

Stadiazione locale

Lo studio con diagnostica per immagini dei sarcomi delle parti molli necessita di una precisa codificazione al fine di consentire da un lato la diagnosi più circostanziata possibile e dall'altro la riduzione di esami inutili o tempi di attesa troppo lunghi.

È consigliabile l'esecuzione della stadiazione locale presso un centro ad elevata specializzazione.

Essa permette di valutare l'estensione locale della patologia e le caratteristiche generali. Si ottiene innanzitutto mediante tomografia computerizzata.

B **I pazienti con lesione potenzialmente maligna agli esami di primo livello devono essere sottoposti a tomografia computerizzata senza e con mezzo di contrasto (livello VI).**

La seconda componente del processo di stadiazione locale è la risonanza magnetica nucleare, senza e con gadolinio, dell'intero segmento corporeo dove è situata la massa.

✓ La tecnica minima proposta per l'esecuzione della risonanza magnetica nucleare è la seguente:

- sequenze Spin Echo T1 senza e con m.d.c. su almeno due piani dello spazio, di cui uno trasverso
- sequenza Spin Echo T2 sul piano trasverso con spessore di strato ed avanzamento identici alla T1 (se iconograficamente più utile si può condurre la sequenza sull'altro piano adottato in T1)
- sequenza STIR a soppressione del grasso sul piano adottato in T1, diverso dalla trasversa, prima e dopo m.d.c.
- spessore di strato variabile in base alle dimensioni della massa da mm 5 a 10 con avanzamento di mm 0.5 a 1

B I pazienti con lesione potenzialmente maligna agli esami di primo livello devono essere sottoposti a risonanza magnetica, senza e con gadolinio, dell'intero segmento corporeo in cui è situata la massa (livello VI).

Allo stato attuale dell'arte, entrambe le metodiche TC ed RMN sono necessarie in quanto spesso complementari alla corretta stadiazione della neoformazione e alla valutazione locoregionale.

Dall'uso delle due metodiche combinate derivano informazioni sulla aggressività locale, sulla presenza di aree necrotiche nel contesto della neoformazione e sull'infiltrazione delle strutture circostanti, per una pianificazione bioptica e chirurgica.

Qualora il sospetto diagnostico di sarcoma sia confermato con la stadiazione locale, è necessario eseguire un prelievo di tessuto dalla lesione per definire la diagnosi istologica e quindi la strategia terapeutica.

La biopsia deve individuare nel modo più preciso possibile l'istotipo e il grado della neoplasia in modo da permettere il trattamento più appropriato del caso.

Essa può essere eseguita con ago tranciante sotto controllo di ecografia e/o TC, o mediante incisione chirurgica (biopsia incisionale).

Le biopsie con ago tranciante possono dare materiale diagnostico sufficiente, ma talvolta è scarso e non permette di applicare tutte le tecniche diagnostiche ancillari (vedi sotto).

Le biopsie chirurgiche permettono una migliore valutazione dell'istologia coniugata alla possibilità di eseguire tutte le tecniche complementari.

La scelta tra le due metodiche dipende da molti fattori, tra cui l'esperienza del radiologo, del chirurgo e del patologo, la sede ed il tipo di lesione, la volontà del paziente. In qualunque modo venga eseguita, la biopsia deve seguire le regole della chirurgia oncologica per permettere l'asportazione chirurgica corretta ed adeguata del sarcoma quando la diagnosi e la stadiazione permettono la scelta della terapia. Si sottolinea che anche l'agobiopsia deve essere eseguita per la stessa via d'accesso della biopsia incisionale in modo da permettere l'asportazione in blocco, con il tumore, del tragitto bioptico.

Le biopsie ad ago sottile sono sconsigliate per la diagnosi iniziale di queste neoplasie in quanto è molto difficile con questa metodica distinguere i sarcomi ben differenziati dalle lesioni benigne pseudosarcomatose.

A I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica (chirurgica o con ago tranciante) (livello VI).

C È preferibile che il prelievo bioptico di sospette lesioni sarcomatose non sia eseguito mediante biopsia con ago sottile (livello VI).



In generale:

- scegliere la sede della biopsia in base a due parametri: 1) le caratteristiche della diagnostica per immagini (bisogna identificare il compartimento anatomico, escludendo le zone necrotiche e/o emorragiche, e privilegiando le zone le cui caratteristiche siano tipiche del tessuto idoneo e rappresentativo); 2) la sede anatomica, che tenga conto della via d'accesso e dell'intervento chirurgico definitivo, del compartimento chirurgico laddove esiste, e della possibilità di dover successivamente asportare la sede della biopsia in blocco con il tumore
- eseguire la biopsia mantenendosi intracompartimentali, ove esista il compartimento

Per la biopsia incisionale:

- sezionare a "tutto fondo" i piani soprastanti senza scollare per evitare la contaminazione
- asportare in modo "atraumatico" con pinza e bisturi il frammento bioptico, dimensione di almeno 1 cm³
- inviare al patologo il frammento bioptico, se possibile "a fresco", insieme ai dati clinici e strumentali necessari ed indispensabili per la diagnosi istologica, secondo il protocollo anatomo-patologico. In caso di dubbio, richiedere l'esame al congelatore per definire l'idoneità del tessuto prelevato
- eseguire un'emostasi accurata in modo che non si formi un ematoma postoperatorio che, oltre ai comuni problemi, possa contaminare con cellule tumorali i tessuti circostanti; se necessario, usare spugne o reti emostatiche e/o acqua ossigenata
- posizionare il drenaggio solo se necessario e in modo che rimanga intracompartimentale, nella direzione e vicino all'incisione; all'intervento definitivo il tragitto ed il tramite cutaneo saranno considerati "sede di biopsia" e dovranno essere asportati adeguatamente
- suturare per piani a punti "fitti" e stretti per evitare la contaminazione
- controllare con cura la guarigione della ferita per permettere l'inizio delle terapie seguenti
- non eseguire un'incisione chirurgica trasversa agli arti: all'intervento definitivo tutta la sede bioptica dovrà essere asportata con grave ed esteso sacrificio di tessuti che avrebbero potuto essere salvati con un'incisione longitudinale
- la biopsia non deve essere eseguita nel punto più sporgente della massa, che può essere sotto tensione per una zona emorragica o di colliquazione
- la biopsia non deve essere eseguita con una incisione troppo stretta: i tessuti stirati si necrotizzano, non c'è la possibilità di asportare in modo atraumatico il frammento bioptico

A La tecnica bioptica (chirurgica o con ago tranciante sotto controllo eco/TC) deve tenere conto dei principi di chirurgia oncologica (livello VI).

In caso di sospetta malignità non è corretto eseguire subito la biopsia per abbreviare i tempi, senza eseguire la stadiazione strumentale completa. Infatti, se si eseguisse una biopsia con ago o incisionale, si potrebbe non essere né intracompartimentali né accedere alle zone più significative; se si eseguisse una biopsia escissionale, l'escissione chirurgica potrebbe essere marginale oppure intralesionale, mentre la decisione terapeutica si deve basare sulla diagnosi istologica, sulla sede (sarcoma intra o extracompartimentale) e sulla possibilità di terapie neoadiuvanti o adiuvanti associate all'asportazione chirurgica, la cui estensione può essere limitata per salvaguardare la funzione dell'arto.

E La biopsia (con ago, incisionale o escissionale) non deve essere eseguita come primo atto diagnostico-terapeutico in caso di sospetta malignità (livello VI).

I • Percentuale di pazienti sottoposti a biopsia a seguito di stadiazione con TC e RMN

Per quanto concerne la necessità di indagini aggiuntive per metodiche speciali, va ricordato che è compito esclusivo del patologo decidere, in base alle dimensioni del campione in esame, se è possibile effettuarle o meno, privilegiando sempre l'aspetto diagnostico.

Il patologo deve essere informato dal chirurgo sul caso e ricevere la richiesta di esame istologico accuratamente compilata. Il campione dovrebbe essere inviato, quando possibile, "a fresco" ed in condizioni di sterilità per avere la possibilità di eseguire studi biologici.

✓ Le condizioni di invio al servizio di Anatomia Patologica devono essere tali da evitare l'essiccamento, specie per le piccole biopsie.

Il pezzo può essere avvolto in garza sterile imbibita di fisiologica.

L'invio al servizio di anatomia patologica dovrebbe avvenire entro 15'-20' circa dal prelievo.

Se il tempo di trasporto supera i 15-20 minuti e il materiale è a fresco, è necessario che venga posto in contenitore refrigerato adeguatamente: si consiglia borsa termica o scatola in polistirolo espanso con sacchetto di ghiaccio o altri refrigeranti. Il campione, in queste condizioni, non deve congelare, ma mantenersi a temperatura minima non inferiore a 4°, al massimo per un tempo di 4 ore.

Sul frammento bioptico il patologo deve definire il tipo ed il grading istologico dichiarando la classificazione internazionale usata.

Per quanto concerne la necessità di indagini aggiuntive per metodiche speciali, va ricordato che è compito esclusivo del patologo decidere, in base alle dimensioni del campione in esame, se è possibile effettuarle o meno, privilegiando sempre l'aspetto diagnostico.

A Il referto istologico bioptico deve definire l'istotipo e, possibilmente, il grado della neoplasia, specificando il sistema classificativo usato (Costa, FNCLCC oppure Coindre-Trojani) (livello VI).

B In caso di malignità, ed in particolare in caso di dubbio diagnostico, qualora il campione venga esaminato da un centro non specialistico di anatomia patologica, è consigliabile la consulenza di un servizio con elevata esperienza (livello V).

È altresì prevedibile che il servizio di anatomia patologica specialistico regionale riferisca l'esame dei casi ad un centro nazionale, sia per la più precisa diagnosi dei casi complessi, sia per la costituzione di una casistica nazionale che permetta attività di confronto scientifico e di ricerca.

Stadiazione generale

Per la decisione terapeutica il paziente deve essere sottoposto alle metodiche per la stadiazione generale. Essa permette di valutare il coinvolgimento generale di organi bersaglio. Si ottiene mediante TC torace-addome (superiore ed inferiore); in alcuni casi è indicata anche la scintigrafia ossea total body.

La tomografia computerizzata del torace senza e con mezzo di contrasto permette di escludere o diagnosticare localizzazioni viscerali profonde e linfonodali. L'esecuzione di tomografia computerizzata dell'addome superiore ed inferiore deve essere presa in considerazione qualora le condizioni del paziente ne evidenzino la necessità.

A I pazienti affetti da sarcoma delle parti molli devono essere sottoposti a tomografia computerizzata del torace senza e con mezzo di contrasto (livello VI).

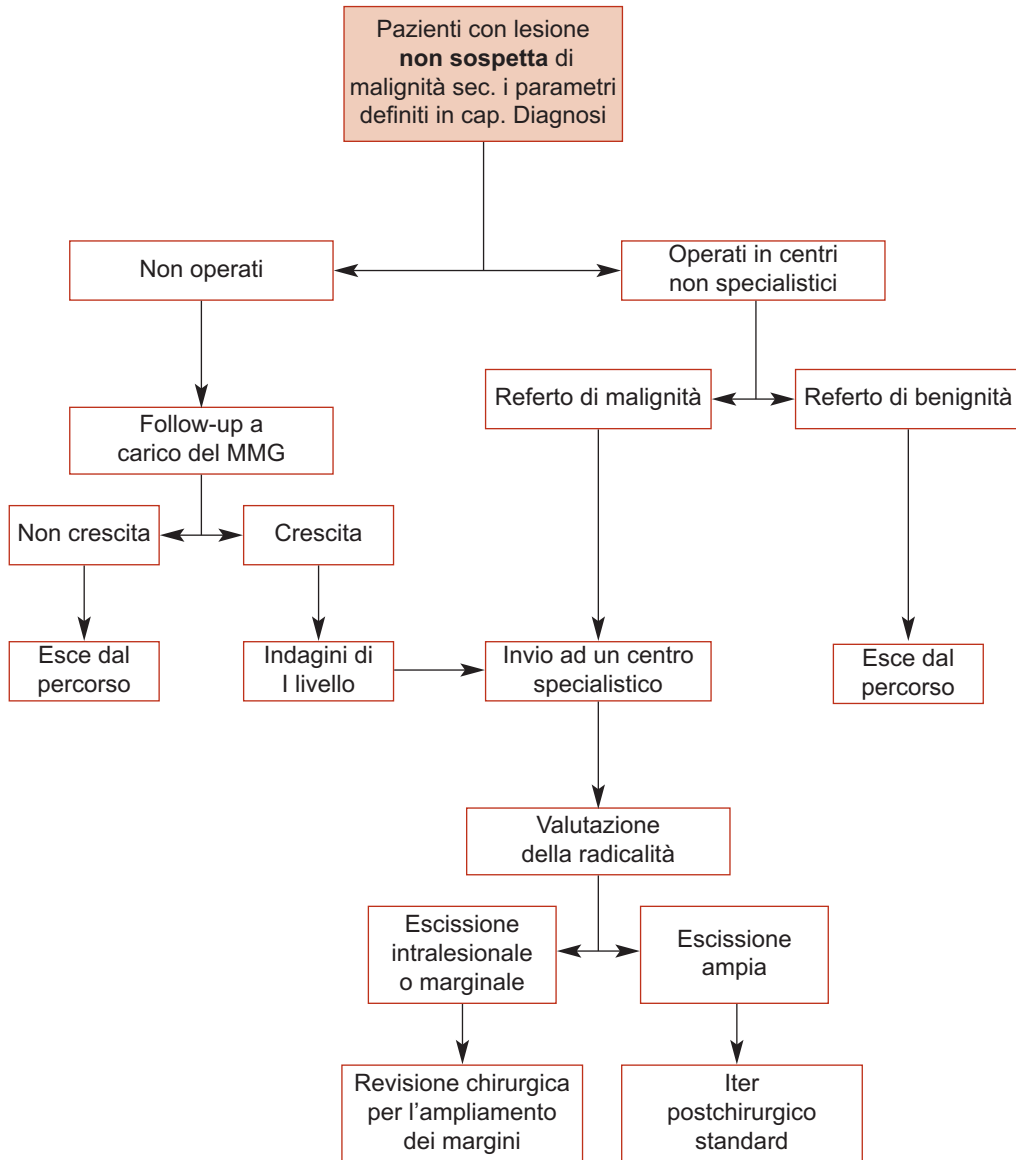
La scintigrafia ossea total body evidenzia l'eventuale captazione dell'osso in caso di contiguità e/o invasione, valuta l'attività metabolica della lesione ed evidenzia eventuali altri focolai nello scheletro.

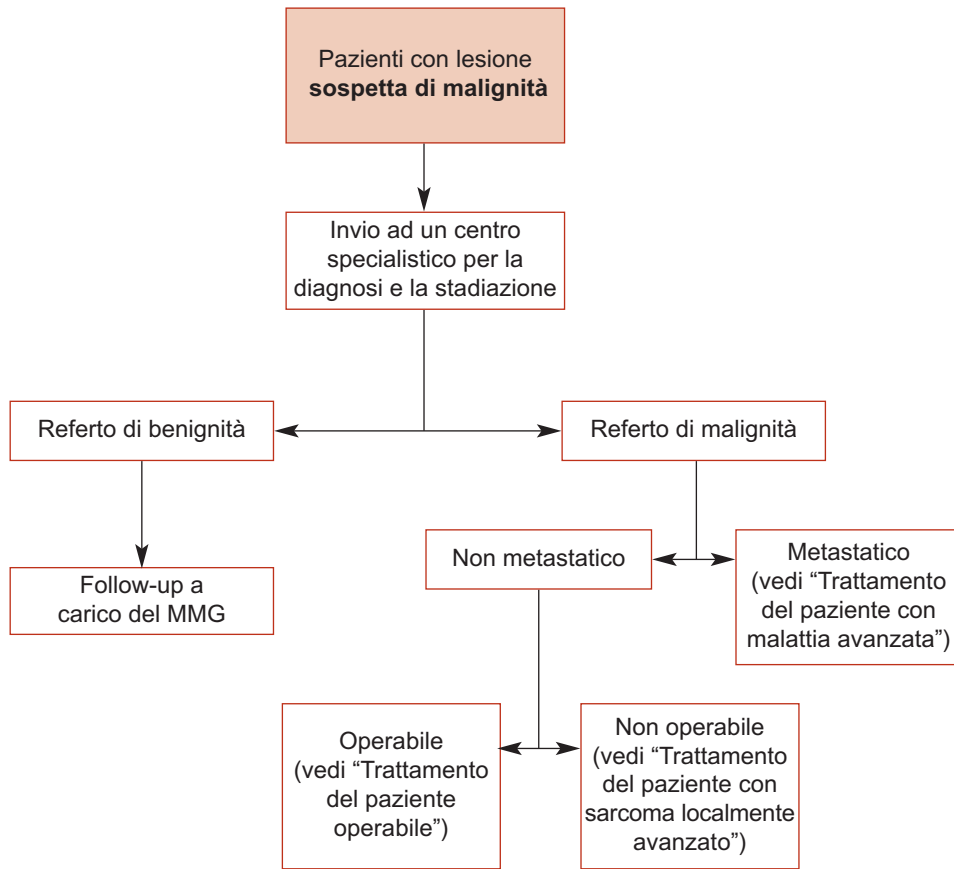
C I pazienti affetti da sarcoma delle parti molli con alterazione dell'osso adiacente o da sarcoma contiguo all'osso possono essere sottoposti a scintigrafia ossea total body (livello VI).

La tomografia ad emissione di positroni (PET) sembra in grado di discriminare le lesioni benigne da quelle ad alto grado di malignità [Bastiaanet 2004] e di evidenziare le lesioni viscerali [ASR Emilia Romagna 2003]; minore è la capacità di distinguere lesioni benigne da lesioni maligne a basso grado [loadinnis 2003]. Non sono chiare le implicazioni diagnostiche e terapeutiche di questi risultati. In questa fase non ci sono indicazioni definitive all'uso della PET e della PET-TC nella pratica diagnostica.

La Regione Piemonte sta attivando servizi di tomografia ad emissione di positroni. L'utilizzo di queste metodiche per pazienti con sospetto sarcoma delle parti molli dovrebbe avvenire nell'ambito di programmi di ricerca mirati.

Al termine del capitolo Diagnosi e Stadiazione le popolazioni possibili di pazienti sono:





4. TRATTAMENTO

4.1 PRINCIPI GENERALI

Il razionale della chirurgia

I sarcomi possono essere intracompartimentali o extracompartimentali.

Il compartimento anatomico è un distretto delimitato da strutture che agiscono da barriera alla diffusione del tumore. Le barriere naturali possono essere efficaci, relativamente efficaci ed inefficaci (o a rischio) (allegato 5). Sono definite “barriere” le seguenti strutture: l'osso corticale, la cartilagine articolare, la capsula articolare, i setti fibrosi intermuscolari, i legamenti ed i tendini. Negli arti, sulla base delle indicazioni di Enneking, sono stati individuati distretti compartimentali ed extracompartimentali, riportati nell'allegato 5.

Il trattamento di elezione della maggior parte dei sarcomi è l'asportazione chirurgica in blocco. L'escissione chirurgica è definita *intralesionale*, *marginale*, *ampia*, *radicale* in base ai margini di resezione chirurgica oppure *marginale-ampia-radicale contaminata* in base ai margini ed all'eventuale contaminazione per l'apertura accidentale della pseudocapsula (allegato 6).

Si parla di **escissione intralesionale** quando il taglio viene condotto all'interno della massa neoplastica cosicché parti macroscopicamente visibili di tessuto sarcomatoso rimangono in sede.

L'**escissione marginale** è l'asportazione in blocco attraverso la pseudocapsula reattiva della neoplasia (con questa escissione, nei tumori maligni si lasciano in sede delle aree residue microscopiche, quali cellule isolate oppure digitazioni neoplastiche nello spessore della pseudocapsula; rimangono in sede le eventuali lesioni a distanza).

L'**escissione ampia** è l'asportazione del tumore circondato da tessuto sicuramente sano, non reattivo, ma all'interno del compartimento anatomico di origine (la qualità del margine è più importante dello spessore: una fascia o un'avventizia rappresentano un margine chirurgico migliore rispetto ad alcuni centimetri di tessuto adiposo o muscolare - 1 mm di fascia è più efficace di 2 mm di muscolo, si veda efficacia delle barriere naturali, allegato 5).

La **resezione radicale o compartimentale** è l'asportazione in blocco di tutto il compartimento anatomico o di tutti i compartimenti anatomici interessati dal tumore.

In base a queste definizioni, si comprende che anche interventi demolitivi, come amputazioni e disarticolazioni, possano non essere interventi radicali.

La scelta del margine si basa sulla stadiazione del sarcoma, sulla funzione residua, sulle possibilità ricostruttive, sull'efficacia delle terapie adiuvanti. La strategia terapeutica, in base alla stadiazione, è riportata nell'allegato 6.

Alcuni pazienti con tumore verosimilmente benigno vengono inviati ad un reparto periferico di chirurgia per l'asportazione chirurgica; questa situazione è spesso legata a condizioni particolari del paziente (problemi estetici, ansia, localizzazioni particolarmente fastidiose). In questi casi l'escissione deve comunque essere preceduta da una corretta valutazione radiologica preoperatoria.



Ogni intervento chirurgico per la rimozione di masse dei tessuti molli deve essere preceduto da una corretta valutazione radiologica (livello VI).

Nel caso in cui un paziente portatore di neoplasia delle parti molli venga operato in un centro non specializzato per la patologia deve essere posta grande attenzione al rischio di asportare una massa considerata benigna, con una tecnica non oncologicamente corretta. Gli errori più comuni in questo genere di interventi agli arti eseguiti in servizi non specialistici sono: la scelta di una via d'accesso chirurgica differente da quella necessaria per l'asportazione di un sarcoma, l'utilizzo di vie d'accesso trasversali che obbligano a grandi sacrifici di cute e tessuti molli e l'infiltrazione con anestetici locali di tutti i tessuti circostanti, con contaminazione grave ed estesa.

A Tutti i servizi di chirurgia che operino pazienti portatori di massa delle parti molli devono attenersi alle regole della chirurgia oncologica (livello VI).

Il fibroma desmoide extraddominale, pur non essendo un sarcoma, è caratterizzato da una importante aggressività locale, con facilità alla recidiva locale e disseminazione nei tessuti adiacenti. Il trattamento chirurgico di elezione è la resezione chirurgica ampia, seguendo le stesse regole del trattamento dei sarcomi.

Il razionale della radioterapia

L'amputazione, che era tradizionalmente considerata il trattamento locale standard dei sarcomi delle estremità, nonostante i buoni risultati in termini di controllo locale, comporta gravi conseguenze sulla qualità di vita del paziente. I risultati di diversi studi clinici, tra i quali un trial randomizzato condotto nel 1982 presso il National Cancer Institute, hanno affermato l'equivalenza delle opzioni terapeutiche amputazione/chirurgia con ampi margini + radioterapia, inducendo il passaggio ad un approccio conservativo ed evidenziando il ruolo della radioterapia, pur nel contesto di una patologia ritenuta tradizionalmente poco radiosensibile.

Infatti, sebbene le cellule sarcomatose siano classicamente considerate radioresistenti, nel 1985 Tepper e Suit dimostrarono che con dosi di radioterapia superiori a 65 Gy si ottiene il controllo locale in circa il 43% dei pazienti. Ciò è ovviamente proporzionale alle dimensioni del tumore: se il diametro è < 5 cm, il controllo atteso è dell'88%, se è fra 5 e 10 cm del 53%, se > 10 cm del 33%.

La radioterapia può essere somministrata in fase pre-operatoria, post-operatoria, esclusiva.

La modalità ottimale di associazione fra chirurgia e radioterapia non è ancora definita. Infatti, non è stata dimostrata mediante studi randomizzati una differenza statisticamente significativa fra l'approccio pre e quello postoperatorio per ciò che riguarda controllo locale, incidenza di metastasi a distanza e sopravvivenza.

La radioterapia preoperatoria consente:

- di irradiare volumi ridotti rispetto alla postoperatoria. Infatti, il Clinical Target Volume è mediamente più limitato nel caso del trattamento preoperatorio, ove comprende la massa tumorale e l'area di interessamento subclinico, rispetto a quello postoperatorio, in cui tutti i tessuti manipolati dal chirurgo devono essere irradiati, compresa la totale estensione della cicatrice chirurgica. Inoltre è molto meglio definibile un volume ottimale di irradiazione su una malattia macroscopica presente rispetto ad una irradiazione da eseguirsi su un volume virtuale corrispondente al letto operatorio
- di utilizzare dosi totali inferiori rispetto alla RT post-operatoria (50 Gy in 25 frazioni rispetto ad una dose minima post-operatoria di 60 Gy in 30 frazioni)

- di eseguire, nella maggior parte dei pazienti, un approccio chirurgico più conservativo
- di prevenire l'eventuale disseminazione locale ed ematogena dovuta alle manovre chirurgiche
- di consentire un' eventuale associazione con un tempo di brachiterapia intra-perioperatoria.

Tuttavia, l'approccio preoperatorio può ostacolare o rallentare la cicatrizzazione ed è gravato da una più alta percentuale di complicanze (deiscenza della ferita, ematoma, sieroma, infezione, ecc.).

Poiché il trattamento preoperatorio è gravato da una maggiore morbilità in termini di guarigione della ferita (31% vs. 8%; $p=0.0014$) rispetto a quello post-operatorio, si ritiene opportuno riservare la radioterapia preoperatoria alle sole lesioni inizialmente non operabili [O'Sullivan 2002]. La radioterapia pre-operatoria viene proposta nei pazienti con buon performance status, portatori di lesioni estese e/o così prossime a strutture critiche da porre il dubbio di resecabilità con margini ampi o almeno marginali se non con interventi demolitivi. Si veda al proposito il capitolo "Trattamento del paziente con malattia localmente avanzata".

La radioterapia postoperatoria rappresenta la più convenzionale modalità di associazione alla chirurgia. La radioterapia completa la chirurgia ampia nei sarcomi ad alto grado, particolarmente se di diametro elevato (> 5 cm) e nelle recidive locali di qualunque grado e dimensione. Anche nei sarcomi a basso grado la radioterapia può completare la chirurgia a giudizio clinico, soprattutto in relazione alle dimensioni della massa, alla marginalità della chirurgia ed altri eventuali fattori di rischio. Essa viene eseguita su un "clinical target volume" comprendente il letto operatorio e la cicatrice chirurgica, con dosi totali maggiori o uguali a 60 Gy.

La tossicità acuta della radioterapia postoperatoria è inferiore a quella della radioterapia preoperatoria in termini di complicanze a carico della ferita chirurgica. Al contrario, in termini di tossicità tardiva (fratture ossee, fibrosi dei tessuti, linfedema), la radioterapia postoperatoria ha una tossicità superiore a quella della radioterapia preoperatoria.

L'irradiazione ad alte dosi non sembra compromettere gli innesti cutanei, usati per la ricostruzione dopo chirurgia, purché la radioterapia venga eseguita dopo un tempo di almeno 3 settimane, ritenuto necessario per la cicatrizzazione [Ballo 2004].

La brachiterapia interstiziale, che si realizza mediante il posizionamento di cateteri plastici caricati con sorgenti radioattive (a basso o ad alto rateo di dose), consente di somministrare dosi elevate in tempi relativamente brevi ed a volumi ben definiti, limitando al massimo l'irradiazione di tessuti sani. La deiscenza della ferita è la più frequente complicanza della brachiterapia ma può essere nettamente ridotta (dal 22% al 14%) posticipando l'inizio dell'irradiazione al VI giorno postoperatorio.

La brachiterapia offre eccellenti risultati in termini di controllo locale ed abbrevia la durata della terapia in modo assai significativo rispetto alla radioterapia transcutanea.

La brachiterapia, purché geometricamente fattibile, può essere considerata parte integrante del protocollo di trattamento, poiché aumenta nettamente le percentuali di controllo locale a condizione che venga programmata nell'ambito della decisione multidisciplinare preoperatoria.

Studi pilota suggeriscono che l'associazione di radioterapia transcutanea e brachiterapia come sovradosaggio su volumi ridotti può aumentare le percentuali di controllo locale senza incrementare la tossicità, in particolare modo nel caso di chirurgia con margini non adeguati [Alekhteyar 1996]. In tal caso il tasso di controllo locale sarebbe del 90% rispetto al 59% ottenibile con brachiterapia sola ($p=0.08$), senza un aumento della tossicità.

B **Nel caso di margini chirurgici non adeguati e non radicalizzabili, la brachiterapia potrebbe essere associata alla radioterapia transcutanea in centri con verificata esperienza (livello III).**

La radioterapia esclusiva è utilizzata nei casi inoperabili per caratteristiche della lesione e/o condizioni cliniche del paziente. Si veda al proposito il capitolo "Trattamento del paziente con malattia localmente avanzata".

Per le note tecniche di radioterapia si veda l'allegato n. 7.

Il razionale della chemioterapia

La chemioterapia nei sarcomi dei tessuti molli svolge un ruolo complementare, perché la terapia di elezione è la chirurgia.

La terapia con antiblastici può essere un trattamento esclusivo solo nelle forme avanzate non operabili, con evidente funzione palliativa.

Diversamente, quale complemento alla chirurgia, la chemioterapia può essere utilizzata in fase preoperatoria per rendere più facilmente aggredibile la massa neoplastica e sterilizzare foci micrometastatici (terapia primaria o neoadiuvante) oppure in fase postoperatoria per cercare di ridurre il rischio di recidiva locale o a distanza (terapia adiuvante applicabile negli alti gradi).

Nei suddetti ruoli neoadiuvante e adiuvante, interessante, anche se non completamente esplorata, è l'interazione con la radioterapia.

Una precisa definizione dell'attività della chemioterapia nei sarcomi dei tessuti molli è purtroppo resa complessa dai seguenti fattori:

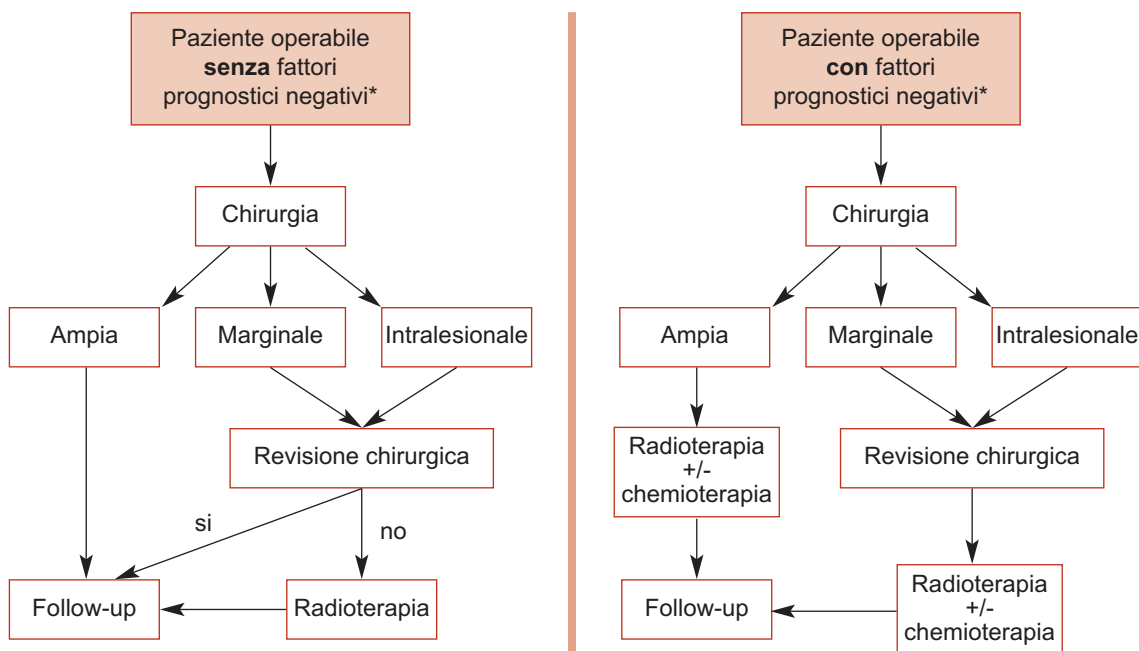
- a) rarità della patologia
- b) differenti istotipi dotati di diversa chemiosensibilità
- c) differente sensibilità alla chemioterapia dei distretti anatomici in cui si può sviluppare un sarcoma
- d) mancanza o rarità di studi randomizzati multiistituzionali di buona qualità e di dimensioni adeguate in grado di fornire indicazioni chiare sull'efficacia e sui rischi dei trattamenti
- e) difficoltà ad interpretare i numerosi studi di fase II sviluppati su casistiche piccole, disomogenee e sovente mono o pauciistituzionali
- f) l'esiguo numero di farmaci attivi disponibili.

Attualmente sono quattro le molecole sicuramente, seppur modestamente, attive nelle forme metastatiche: l'Adriamicina (25% di risposte obiettive), la 4-epidoxorubicina (22%), l'Ifosfamide (20%), il Deticene (16%). L'Ifosfamide praticata ad alte dosi (12-16 g/mq) può reindurre risposte in pazienti pretrattati. In tale trattamento l'infusione continua per più giorni può migliorare la tolleranza dei pazienti ma non il numero di risposte.

L'associazione polichemioterapica tra Adriamicina o Epidoxorubicina e Ifosfamide sembra offrire migliori risultati in termini di risposte obiettive (35-40%), senza purtroppo prolungare in modo significativo la sopravvivenza. Un regime con i tre farmaci attivi (MAID) non offre migliori risultati e aumenta la tossicità, riducendo la possibilità di una seconda linea efficace.

Molti sono i quesiti che attendono ancora una risposta sul ruolo della chemioterapia nei sarcomi dei tessuti molli: attività della chemioterapia adiuvante, confronto nelle forme localmente avanzate tra chemioterapia sistemica e locoregionale, confronto nelle forme metastatiche tra chemioterapia e terapia di supporto.

4.2 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE



* Presenza di almeno due dei seguenti fattori prognostici:

- alto grado di malignità
- diametro > 5 cm
- localizzazione sottofasciale

Chirurgia

L'asportazione chirurgica in blocco del sarcoma è il trattamento di elezione nella maggior parte dei casi.

In casi specifici, in cui l'obiettivo non possa essere raggiunto per sede e dimensioni, la scelta del tipo di escissione intralesionale/marginale deve essere pianificata con i limiti delle tecniche di imaging in base alla stadiazione, alla funzione residua, alle possibilità ricostruttive, all'efficacia delle terapie adiuvanti e alla volontà del paziente.

A I pazienti portatori di sarcoma delle parti molli operabili devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione in blocco con margini radicali o ampi, sulla base della stadiazione, della funzione residua, delle possibilità ricostruttive, dell'efficacia delle terapie adiuvanti e della volontà del paziente (livello VI).

Il chirurgo deve descrivere l'intervento chirurgico eseguito, evidenziando in particolare se vi è stata o vi è il sospetto di possibile contaminazione dei margini di resezione, ed elencare le masse muscolari asportate.

Il chirurgo, in sala operatoria, deve orientare la massa asportata segnalando (per esempio con inchiostro di china o con punti di sutura o altri reperi) i margini sospetti ed inviare la massa intera al patologo senza sezionarla.

La sezione del tumore è un atto che deve essere svolto dal patologo e non dal chirurgo in sala operatoria; un taglio non corretto può alterare i rapporti delle parti marginali, ed il patologo potrebbe non avere più i punti di reperi necessari per definire i margini di escissione. È altrettanto scorretto sezionare la massa asportata ed inviare separatamente frammenti differenti a patologi diversi.

E Il chirurgo non deve mai sezionare il campione in sala operatoria per non compromettere i reperi sui margini di resezione (livello VI).

Modalità di invio della massa al servizio di anatomia patologica

Per il miglior risultato del trattamento chirurgico è indispensabile un buon livello di collaborazione e coordinamento fra le sale operatorie ed il servizio di anatomia patologica. La data dell'intervento dovrebbe essere concordata fra i due servizi.

Il patologo deve essere informato dal chirurgo sul caso e ricevere la richiesta di esame istologico accuratamente compilata.

✓ Il campione dovrebbe essere inviato, quando possibile, "a fresco" (entro 15–30 minuti) ed in condizioni di sterilità per avere la possibilità di eseguire studi biologici. Le condizioni di invio devono evitare l'essiccamento: il pezzo può essere avvolto in garza sterile imbibita di fisiologica.

Nei casi in cui, per ragioni di forza maggiore, il tempo di trasporto superi i 15-20 minuti e il materiale sia a fresco, è necessario che venga posto in contenitore refrigerato adeguatamente: si consiglia borsa termica o scatola in polistirolo espanso con sacchetto di ghiaccio o altri refrigeranti. Il campione, in queste condizioni, non deve congelare, ma mantenersi a temperatura minima non inferiore a 4°, al massimo per un tempo di 4 ore.

Qualora tutto ciò non sia possibile si consiglia la fissazione del campione operatorio in toto in sala operatoria.

In genere la diagnosi è già stata definita con la biopsia. È tuttavia utile non solo confermare l'istotipo, ma anche verificare che non esistano aree di grado più elevato. Inoltre, in questa fase dell'iter diagnostico, l'anatomopatologo deve verificare la qualità dei margini della resezione (intralesionale, marginale, ampio, radicale, eventuale contaminazione) con l'analisi combinata macroscopica e microscopica.

L'individuazione microscopica di aree di marginalità e/o contaminazione della resezione assume infatti un significato fondamentale soprattutto nelle escissioni cosiddette allarga-

te, laddove l'atto chirurgico ha già asportato tutto ciò che le caratteristiche anatomiche e compartimentali permettevano.

A tal scopo, l'anatomopatologo deve tenere conto dei reperi identificati dal chirurgo e deve contrassegnare, con inchiostro di china o altro, tutti i punti in cui la neoplasia appare marginale o dubbia. Il patologo deve segnalare se il pezzo è giunto inciso o aperto.

Durante la processazione macroscopica, è necessario valutare il più accuratamente possibile i margini di resezione chirurgica e gli eventuali contrassegni, descriverli ed eseguire prelievi mirati nelle aree sospette o chiaramente marginali.

L'esame microscopico dei margini di resezione da parte dell'anatomopatologo, eseguita nel modo più accurato possibile, garantisce la definizione precisa dei margini di resezione e condiziona direttamente la condotta terapeutica successiva all'intervento.

A Tutte le masse asportate chirurgicamente, anche le masse presunte benigne, devono essere esaminate dal patologo per la diagnosi istologica (istotipo e grading) e la definizione microscopica dei margini di resezione (livello VI).

Per le procedure anatomopatologiche di valutazione macroscopica, campionamento, microscopia ottica, elettronica e di congelamento suggerite per i servizi di anatomia patologica della Regione Piemonte si veda l'allegato n. 3.

Valutazione post-operatoria

A causa dell'alta probabilità di recidive locali dei sarcomi delle parti molli, dopo l'intervento e la diagnosi istologica (istotipo, grading e margini di resezione), bisogna richiedere una ecografia e/o RNM e/o TC del segmento corporeo operato per:

- 1) escludere l'eventuale residuo di malattia
- 2) avere un esame basale da confrontare con i successivi esami di follow-up. Si veda al proposito il capitolo "Follow-up".

B Dopo l'intervento chirurgico, a guarigione della ferita, è necessario sottoporre a diagnostica per immagini il segmento corporeo operato (livello VI).

Radioterapia

La radioterapia post-operatoria è indicata nel caso di escissione ampia quando siano presenti almeno due dei seguenti fattori prognostici negativi (in accordo con le direttive CNR):

- alto grado di malignità
- diametro > 5 cm
- localizzazione sottofasciale

e nei casi con margini intralesionali, marginali o ampi contaminati, qualora sia impossibile o funzionalmente improponibile un ampliamento o una radicalizzazione.

Nei sarcomi di basso grado (STADI IA, IB secondo Enneking), il trattamento standard è l'escissione in blocco con margini ampi o radicali, ma, anche dopo una resezione ampia, permane un rischio di recidiva locale del 20-30%.

Sebbene il potenziale di controllo locale mediante sola radioterapia sia nettamente inferiore rispetto alla chirurgia, si riportano percentuali di controllo del 30% in gruppi selezionati di pazienti: su tali dati si basa il razionale dell'utilizzo della radioterapia preoperatoria e/o postoperatoria nei sarcomi a basso grado di malignità.

La radioterapia post-operatoria è solitamente indicata nel caso in cui i margini siano marginali o ampi contaminati, e non sia proponibile un ampliamento dei margini o una radicalizzazione, che comporterebbe un grave deficit funzionale, o qualora le condizioni cliniche del paziente la controindichino o il paziente la rifiuti. In questi casi, la radioterapia post-operatoria sembra ridurre in modo significativo l'incidenza di recidive post-chirurgiche; essa, tuttavia, non influenza l'incidenza di metastasi a distanza, né la sopravvivenza.

Nel caso di lesioni di diametro inferiore a 5 cm, sottoposte a resezione con margini ampi, molti autori non ritengono utile l'irradiazione post-operatoria.

E **Le lesioni di basso grado con diametro inferiore a 5 cm e sottoposte a resezione con margini ampi non devono essere trattate con radioterapia (livello V).**

Nei sarcomi a basso grado trattati con chirurgia adeguata, la radioterapia adiuvante può essere proposta solo in presenza di lesioni > 5 cm sottofasciali.

C **I sarcomi di basso grado di malignità degli arti in cui è stata eseguita una chirurgia marginale o ampia contaminata ed in cui non è proponibile la revisione chirurgica con margini almeno ampi, possono essere sottoposti a radioterapia postoperatoria transcutanea (livello V).**

Nei sarcomi ad alto grado (stadi IIA, IIB secondo Enneking) la radioterapia è in grado di diminuire l'incidenza di recidiva pur senza modificare la comparsa di metastasi, né la sopravvivenza [Yang 1998].

B **I sarcomi di alto grado di malignità degli arti asportati con margini ampi devono essere trattati con radioterapia postoperatoria, se superiori a 5 cm o localizzati in sede sottofasciale (livello II).**

A **La radioterapia post-operatoria è indicata nei pazienti con sarcoma di alto grado in cui sia stata eseguita una chirurgia marginale o si siano avuti margini ampi contaminati ed in cui non è possibile o è improponibile l'ampliamento o la radicalizzazione (livello II).**

Il trattamento radiante deve essere iniziato in tempi ragionevoli dopo la guarigione della ferita chirurgica [Ballo 2004] e l'attecchimento degli innesti cutanei utilizzati per la ricostruzione chirurgica. Non esistono evidenze scientifiche certe sull'intervallo ottimale fra chirurgia ed inizio della radioterapia postoperatoria, anche nel caso in cui sia necessario posticipare in modo significativo l'inizio della radioterapia postoperatoria per consentire un sicuro attecchimento degli innesti cutanei.

In casi particolari, selezionati secondo presentazioni di malattia non compatibili con una sicura radicalità chirurgica, può essere presa in considerazione una radioterapia pre-operatoria.

Chemioterapia

Praticata subito dopo l'intervento chirurgico di escissione in blocco con margini radicali o ampi definiti istologicamente, dovrebbe distruggere le micrometastasi, riducendo l'incidenza di recidive locali e di metastasi a distanza. A livello locale può associarsi alla radioterapia.

Una revisione sistematica ha analizzato 14 studi randomizzati di chemioterapia adiuvante. Uno soltanto utilizzava una Antraciclina (4-epidoxorubicina) in associazione alla Ifosfamide, tutti gli altri impiegavano l'Adriamicina in monochemioterapia a dosi differenti o lo schema CYVADIC (Ciclofosfamide, Vincristina, Adriamicina, Deticene) [SMAC 2003].

La revisione analizza:

- due studi che hanno dimostrato un beneficio, sia nella sopravvivenza libera da malattia, sia nella sopravvivenza globale, rispetto ai controlli
- 7 studi nei quali si è registrata una migliore sopravvivenza libera da malattia, ma nessuna differenza nella sopravvivenza globale
- 6 studi nei quali non si è infine dimostrato alcun vantaggio rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia.

Uno studio multicentrico italiano, non incluso nella revisione perché realizzato successivamente, indica un beneficio nei pazienti con malattia ad alto grado di malignità anche in termini di sopravvivenza [Frustaci 2001].

Un recente studio di coorte su 674 pazienti, di cui il 50% trattato con chemioterapia adiuvante, non ha confermato vantaggi dopo 1 anno dall'inizio del trattamento [Cormier 2004].

E Nei sarcomi delle estremità a basso grado di malignità asportati chirurgicamente in blocco con margini radicali o ampi non è indicata la chemioterapia adiuvante (livello I).

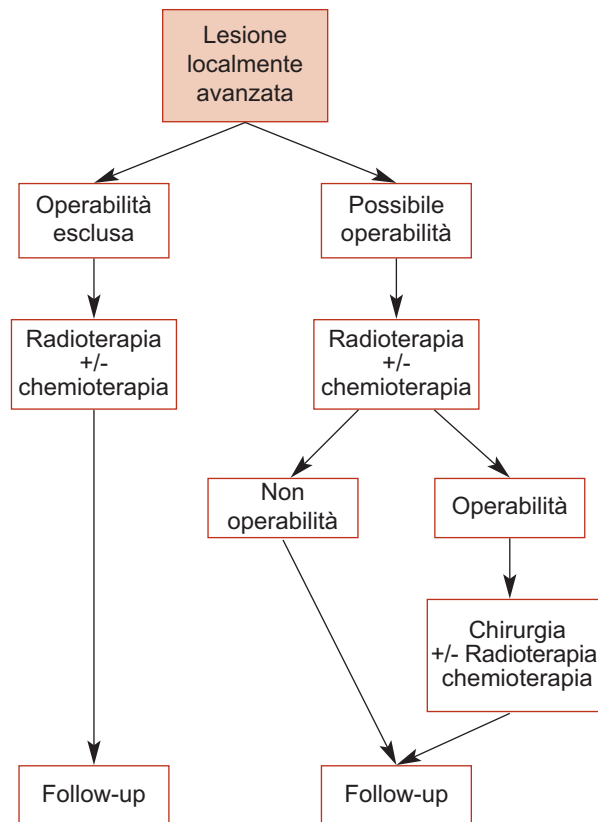
C Nei sarcomi delle estremità ad alto grado di malignità, localizzati in sede profonda e/o dimensioni > 5cm, asportati chirurgicamente in blocco con margini radicali o ampi, può essere effettuata la chemioterapia adiuvante con Adriamicina o 4-epidoxorubicina +/- Ifosfamide (livello I).

Sarcomi retroperitoneali

I sarcomi retroperitoneali operabili seguono gli stessi principi di trattamento dei sarcomi degli arti. Lo spazio retroperitoneale non consente una chirurgia compartimentale e sono assai rari i casi in cui l'asportazione del tumore possa essere effettuata rispettando margini ampi su tutta la periferia, a meno di non coinvolgere organi e strutture contigue.

Qualora sia possibile la resezione ampia, si consiglia l'associazione con radioterapia in caso di neoplasia ad alto grado di malignità.

4.3 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA



Il presente capitolo è dedicato al trattamento di quei sarcomi delle parti molli che, per dimensioni, sede ed estensione (posizione multicompartimentale o extracompartimentale, multicentricità) non permettano un intervento chirurgico di asportazione in blocco con margini radicali o ampi, talvolta neppure con un intervento demolitivo.

Radioterapia

Si possono individuare due distinte situazioni cliniche.

- 1) Le lesioni in cui non è possibile esprimere un sicuro giudizio di operabilità sono candidate ad un trattamento radioterapico pre-operatorio a scopo citoreducente. In alcuni studi viene proposta la chemioterapia preoperatoria (con un tasso di risposte del 30-40%) o varie associazioni radiochemioterapiche, anche se solo il 20% dei pazienti non è poi sottoposto ad intervento demolitivo. Può essere considerato un risultato soddisfacente ricondurre le lesioni ad una resecabilità anche solo "marginale", soprattutto quando sia possibile associare della radioterapia post-operatoria.
- 2) Le lesioni inoperabili per dimensione, multicentricità, posizione multicompartimentale o extracompartimentale possono essere trattate con radioterapia radicale o associazioni radiochemioterapiche o con tecniche perfusionali chemioterapico-ipertermiche ancora sperimentali.

La radioterapia pre-operatoria, eseguita a scopo citoriduttivo al fine di ricondurre alla operabilità, viene proposta nei pazienti con buon performance status, portatori di lesioni estese e/o così prossime a strutture critiche da imporre interventi demolitivi.

Si precisa che alcuni centri prediligono questo approccio di principio in tutte le lesioni di diametro superiore a 5 cm. Poiché, tuttavia, il trattamento preoperatorio è gravato da una maggiore morbilità in termini di guarigione della ferita (31% vs. 8%; $p=0.0014$) rispetto a quello post-operatorio, si ritiene opportuno riservarlo alle sole lesioni inizialmente non operabili [O'Sullivan 2002].

B **La radioterapia preoperatoria può essere proposta ai pazienti in buone condizioni generali con sarcoma ad alto grado inoperabile, nel tentativo di raggiungere l'operabilità (livello II).**

La radioterapia esclusiva è indicata nei sarcomi giudicati non resecabili, prevede la somministrazione di dosi fino a 75 Gy. I tessuti che ricevono più di 60 Gy sono comunque limitati al letto tumorale con un piccolo margine.

L'associazione chemioradioterapica non è supportata da forti evidenze scientifiche e rimane da proporsi a casi selezionati, possibilmente nell'ambito di protocolli di ricerca.

I pazienti con sarcoma retroperitoneale non operabile possono essere trattati con radioterapia e chemioterapia, da sole o associate, chirurgia palliativa o di "debulking", terapie di supporto o anche la semplice osservazione se il paziente è asintomatico.

Chemioterapia

Si vogliono comprendere nel termine stadio II - III localmente avanzato quei sarcomi degli arti di alto grado che per le loro dimensioni e/o per la loro posizione multicompartmentale o extracompartmentale o multicentricità siano candidati ad intervento demolitivo.

In questi pazienti la somministrazione di chemioterapia preoperatoria ha la finalità di ridurre la massa tumorale per facilitare e rendere meno mutilante l'intervento chirurgico (stadio II localmente avanzati) e, nei pazienti metastatici, sterilizzare i foci micrometastatici, causa delle ricadute a distanza.

La chemioterapia può essere praticata per via sistemica e per via locoregionale. In quest'ultimo caso la funzione sulle micrometastasi non è possibile.

Il tasso di risposte sulla massa primitiva varia tra il 30 e il 40%, ma solo nel 20% dei casi si giunge ad interventi meno mutilanti.

Non esistono studi comparativi randomizzati che confrontino l'efficacia della CT sistemica con la CT locoregionale. L'applicazione della terapia neoadiuvante non deve essere considerata pratica di routine ed è attualmente da riservarsi a studi clinici controllati. I pazienti potranno essere inclusi in trials clinici che prevedano l'esecuzione, prima dell'intervento chirurgico, di una perfusione isolata d'arto con citostatici in ipertermia ed ossigenazione.

D **La chemioterapia neo-adiuvante e il trattamento perfusionale non sono indicati come trattamento standard, e dovrebbero essere limitati a pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche (livello V).**

Anche nel caso di malattia localmente avanzata nel retroperitoneo, quando cioè non è possibile un intervento radicale, si consiglia di far seguire alla chirurgia marginale un ciclo di radioterapia adiuvante.

4.4 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA RECIDIVANTE O METASTATICA ALL'ESORDIO

Attualmente non esiste un trattamento standard per le recidive locali di sarcomi delle parti molli.

In generale si ritiene di dover proporre ai pazienti con ripresa locoregionale una ristadiatione e una rivalutazione multidisciplinare delle ulteriori possibilità terapeutiche.

Chirurgia

I pazienti con malattia recidivante o metastatica all'esordio possono essere suscettibili di intervento chirurgico locale con resezione secondo i principi della chirurgia già esposti. La chirurgia è palliativa per il "debulking" delle masse retroperitoneali.

I pazienti con metastasi polmonari operabili possono essere sottoposti ad interventi, anche iterativi, di chirurgia polmonare, in considerazione delle condizioni generali del paziente e della sua volontà.

I fattori prognostici (numero e bilateralità dei nodi, tempo di raddoppiamento, intervallo libero) sono significativi per la selezione dei casi operabili.

La chemioterapia postoperatoria in questi casi non viene raccomandata come pratica standard, mentre è possibile suggerire la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante con l'obiettivo di convertire le metastasi in nodi operabili.

Chemioterapia

La chemioterapia ha uno scopo puramente palliativo, per il miglioramento dei sintomi legati alla malattia.

Viene considerato standard il trattamento con Adriamicina o 4-epidoxorubicina in monochemioterapia o in alternativa Adriamicina o 4-epidoxorubicina + Ifosfamida a dosi convenzionali (6000-9000mg/mq). Le percentuali di risposta variano dal 20 al 40% con durate mediane di 8 mesi [Bramwell 2004].

Non sono mai stati condotti studi comparativi randomizzati che pongano a confronto la chemioterapia con la sola terapia di supporto.

A **Nei pazienti con malattia metastatica inoperabile è raccomandabile una chemioterapia di prima linea comprendente un'antraciclina (livello I).**

Poiché nella malattia metastatica, dopo aver indotto una remissione, la ripresa evolutiva è la normalità, in questi ultimi anni ci si è posti il quesito sulla efficacia e sulla utilità di una CT di seconda linea.

Le conoscenze attuali sembrano condurre alle seguenti conclusioni:

- l'Ifosfamida ad alte dosi (12-16 g/mq) in infusione sembra reindurre risposte nel 20% dei casi, ma la durata della risposta è breve (3- 4 mesi).
- lo studio di nuovi farmaci è ammesso, vista la povertà dell'armamentario terapeutico, ma in pazienti con buon performance status, che abbiano dato il loro consenso e che siano inseriti all'interno di studi controllati ed approvati dai Comitati Etici.

C **Ai pazienti con malattia metastatica in ricaduta è proponibile un trattamento di seconda linea con ifosfamide (livello V).**

Poiché in termini di risposta obiettiva nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto è dimostrata una correlazione diretta tra dose di farmaco e numero di risposte, l'uso di terapie ad alte dosi di chemioterapici con supporto di cellule staminali, costituisce un campo di indagine stimolante per valutare sia il numero di risposte obiettive che l'effetto sulla sopravvivenza. La complessità delle tecniche, il costo del trattamento, la tossicità del medesimo obbligano a trattare con tale terapia solo pazienti in buone condizioni generali, consenzienti alla terapia sperimentale, inseriti in studi clinici controllati, trattati in pochi Centri dotati di elevata esperienza. I risultati di studi preliminari sono purtroppo poco incoraggianti. Nei pazienti con metastasi polmonari il solo intervento chirurgico conduce a sopravvivenza a 5 anni del 20% dei pazienti.

La chemioterapia adiuvante dovrebbe migliorare tale percentuale, prevenendo le ricadute. Due studi randomizzati disegnati per valutare l'efficacia sono falliti per mancato reclutamento di pazienti. Non esistono dunque evidenze di efficacia della chemioterapia adiuvante post-metastasectomia.

Radioterapia

Il trattamento delle recidive dipende dalla presentazione iniziale della malattia, dal protocollo terapeutico primario eseguito, dall'eventuale trasformazione di grado della recidiva, dalla sede ed estensione, dalla situazione generale: il razionale della radioterapia pre e postoperatoria è lo stesso delle lesioni primarie.

Attualmente non esiste un trattamento radioterapico standard per le recidive locali di sarcomi delle parti molli.

5. FOLLOW-UP

Per follow-up si intende l'esecuzione di controlli periodici in pazienti affetti da patologia a lunga evoluzione nel tempo.

Gli scopi del follow-up sono la raccolta di informazioni circa l'evoluzione della neoplasia e il rilevamento di ricadute di malattia o degli esiti delle terapie al fine di poter intervenire tempestivamente con ulteriori misure terapeutiche.

Si deve distinguere un follow-up condotto durante studi clinici controllati che ha cadenze, numero di esami e costi economici molto elevati, dovendo monitorare sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, tossicità o sequele delle terapie, dal follow-up della pratica clinica il cui scopo esclusivo è la diagnosi precoce di una ripresa di malattia, per attuare misure terapeutiche atte a migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

Nel presente documento si farà riferimento esclusivamente al follow-up della pratica quotidiana.

A differenza di altre neoplasie, nei sarcomi dei tessuti molli non esistono prove conclusive sull'efficacia del follow-up.

Gli esami proposti, le tempistiche degli stessi provengono da esperienze limitate e da studi non randomizzati.

Le situazioni che possono giovare dei controlli periodici sono le recidive locali ancora operabili e le metastasi polmonari di numero e dimensioni limitate.

Di nessuna utilità è l'anticipo diagnostico delle metastasi ossee, viscerali e cerebrali. La rivalutazione accurata strumentale nel postoperatorio (ecografia e/o RNM e/o TC) che escluda un residuo di malattia permette il confronto con i successivi esami di follow-up.

In letteratura si tende a distinguere la tempistica di follow-up tra sarcomi dei tessuti molli a basso grado di malignità dalle forme ad alto grado, entrambi trattati con escissione chirurgica con margini radicali o ampi; nel basso grado di solito i controlli sono più distanziati nel tempo. Un follow-up più ravvicinato potrebbe identificare precocemente le recidive con conseguente migliore operabilità e possibilità di migliore funzione postoperatoria. Questa considerazione è alla base del follow-up scelto dal Progetto strategico Oncologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche e del Ministero Istruzione Università e Ricerca pubblicato ad aprile 2002. Si tratta di un consenso ottenuto con metodologia accurata, ma è l'opinione di esperti. Queste linee guida si adeguano a quanto identificato dal progetto strategico oncologia di cui sopra, sottolineando che il follow-up indicato è l'obiettivo a cui tendere, non è una strategia da applicare rigidamente. La strategia di follow-up va modulata in base alle caratteristiche individuali del paziente, l'età, l'istotipo, la sede; pertanto nello schema riportato anziché una cadenza fissa si esprime una periodicità indicativa ed è necessaria ulteriore ricerca clinica per valutare se sia necessario un follow-up così intenso.

Esistono esami di primo livello (radiografia del torace in 2 proiezioni, ecografia dell'area operata con sonde idonee di 7-10 mHz e con possibilità di controllo ecocolordoppler) e di secondo livello (TC o RM della regione operata, TC del torace).

Nei sarcomi dei tessuti molli non vi sono marker tumorali sierologici utili per la diagnosi di ripresa di malattia.

- ✓ Si propone il seguente calendario di follow-up per i pazienti con diagnosi di sarcoma dei tessuti molli degli arti di **basso grado** di malignità operati con escissione in blocco con margini ampi/radicali:
 - 1° e 2° anno: ogni 4-6 mesi visita clinica + Eco (se il caso RMN/TC) dell'area operata + Rx torace 2P (ev. TC torace)
 - dal 3° al 5° anno: ogni 6-12 mesi visita clinica + Eco (se il caso RMN/TC) + Rx torace 2P (ev. TC torace)
 - dal 6° al 10° anno: ogni anno visita clinica + Eco (se il caso RMN/TC) + Rx torace 2P (ev. TC torace)
 - RMN/TC dell'area operata come esame di 2° istanza solo su dubbio clinico o ecografico
 - TC torace come esame di 2° istanza se dubbio clinico o strumentale
 - Tempo di follow-up: 10 anni

- ✓ Si propone il seguente calendario di follow-up per i pazienti con diagnosi di sarcoma dei tessuti molli degli arti di **alto grado** di malignità operati con escissione in blocco con margini ampi/radicali:
 - 1° e 2° anno: ogni 3-4 mesi visita clinica + Eco (ev. RMN/TC dell'area operata) + Rx torace (ev. TC torace)
 - dal 3° al 5° anno: ogni 4-6 mesi visita clinica + Eco (se il caso RMN/TC) + Rx torace (ev. TC torace)
 - dal 6° al 10° anno: ogni anno visita clinica + Eco (se il caso RMN/TC) + Rx torace (ev. TC torace)
 - RMN/TC dell'area operata come esame di 2° istanza solo su dubbio clinico o ecografico
 - TC torace come esame di 2° istanza se dubbio clinico o strumentale
 - Tempo di follow-up: 10 anni

C I pazienti trattati per sarcoma delle parti molli devono essere seguiti per almeno dieci anni, secondo il calendario di indagini secondo le linee guida regionali (livello VI).

Per potere eseguire un follow-up dei pazienti con sarcoma retroperitoneale corretto è necessario eseguire una TC dell'addome dopo l'intervento chirurgico per avere una valutazione basale da comparare con gli esami di follow-up.

I pazienti sottoposti ad una asportazione chirurgica di sarcoma retroperitoneale sono seguiti con visita clinica ed esame TC addome e torace periodici. Non esistono studi di follow-up che consentano di raccomandare una strategia precisa. Tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica dei membri del Gruppo di Lavoro, si suggerisce che una lesione con basso grado istologico sia controllata ogni 6 mesi, una lesione ad alto grado ogni 4 mesi.

- ✓ Sarcomi dei tessuti molli retroperitoneali
 - Basso grado: visita e TC addome e torace ogni 6 mesi
 - Alto grado: visita e TC addome e torace ogni 4 mesi

6. SINOSSI DEL TRATTAMENTO INTEGRATO DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

SARCOMI DEGLI ARTI DI BASSO GRADO - STADIO IA, IB [Enneking 1980]

TRATTAMENTO STANDARD: asportazione chirurgica in blocco con margini ampi/radicali

TRATTAMENTI PER SITUAZIONI PARTICOLARI:

1. Revisione chirurgica con ampliamento/radicalizzazione dei margini in caso di precedente chirurgia intralesionale o marginale
2. radioterapia postoperatoria nei casi in cui è stata eseguita una chirurgia marginale (oppure margini non esaminati) ed in cui non è proponibile la revisione chirurgica con margini ampi/radicali

SARCOMI DEGLI ARTI DI ALTO GRADO - STADI IIA e IIB secondo Enneking

TRATTAMENTI STANDARD:

- 1) Asportazione chirurgica in blocco con margini radicali
- 2) Asportazione chirurgica in blocco con margini ampi + radioterapia post-operatoria

TRATTAMENTI PER SITUAZIONI PARTICOLARI:

1. Revisione chirurgica con radicalizzazione dei margini in caso di precedente chirurgia intralesionale o marginale o nel caso di margini ampi contaminati ed in cui è possibile il reintervento
2. Revisione chirurgica con ampliamento dei margini + radioterapia post-operatoria per casi in cui è già stata eseguita una chirurgia marginale o si siano avuti margini contaminati ed in cui è possibile il reintervento
3. Radioterapia post-operatoria per casi in cui è già stata eseguita una chirurgia marginale o si siano avuti margini contaminati ed in cui non è possibile o è improponibile il reintervento

OPZIONE:

- Brachiterapia eventualmente associata alla radioterapia trans-cutanea
- Chemioterapia adiuvante sistemica solo in studi controllati o in casi ad alto rischio
- Associazione radiochemioterapica preoperatoria in studi clinici controllati

SARCOMI DEGLI ARTI LOCALMENTE AVANZATI

OPZIONI:

- 1) Radioterapia pre-operatoria nel tentativo di raggiungere l'operabilità
- 2) Chemioterapia sistemica neoadiuvante nel tentativo di raggiungere l'operabilità
- 3) Chemio-radioterapia preoperatorie nel tentativo di raggiungere l'operabilità
- 4) Perfusioni isolate degli arti con citostatici in ipertermia ed ossigenazione prima dell'eventuale intervento chirurgico (solo in trial controllati)

SARCOMI DEGLI ARTI CON METASTASI POLMONARI – STADIO III

TRATTAMENTO STANDARD

Localmente trattamento chirurgico, se possibile, di escissione secondo i criteri chirurgici dei sarcomi di alto grado. Le metastasi polmonari possono essere trattate chirurgicamente. I fattori prognostici (numero e bilateralità dei nodi, tempo di raddoppiamento, intervallo libero) sono significativi per la selezione dei casi operabili. Sono possibili interventi iterativi

Radioterapia stereotassica

Chemioterapia post-operatoria: solo a scopo di studio o in casi particolari

Casi non operabili: chemioterapia nel tentativo di convertire le metastasi in nodi operabili

SARCOMI RECIDIVATI

Localmente trattamento chirurgico, se possibile, di escissione secondo i criteri chirurgici dei sarcomi di alto grado

SARCOMI RETROPERITONEALI

TUMORI RESECABILI

Resezione ampia (+ radioterapia postoperatoria se alto grado)

Resezione marginale + radioterapia post-operatoria

Associazione chemioradioterapica in studi clinici

TUMORI NON RESECABILI - SARCOMATOSI PERITONEALI E RECIDIVE

Per i pazienti con una lesione non resecabile possono essere prese in considerazione più opzioni terapeutiche in base all'età ed alle condizioni generali: chemioterapia e radioterapia da sole o associate, chirurgia palliativa e di "debulking", terapie di supporto ed anche la semplice osservazione se il paziente è asintomatico

Nei sarcomi recidivi, solo in trials clinici controllati, si può eseguire la chemioipertermia intraperitoneale

7. BIBLIOGRAFIA

- Alekhteyar KM, et al. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 321-4.
- Anderson RM, Funnell MM, Butler PM, et al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18(7): 943-9.
- ASR Emilia Romagna. Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia. Dossier 81-2003.
- Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5): 1461-7.
- Bastiaant E, Groen H, Jager PL. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30: 83–101.
- Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. [Systematic Review] *Cochrane Gynaecological Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2004.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.
- Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy - associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4567-74.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop* 2003; 415: 4-18.
- Faden R. e Beauchamp T. *A History and a Theory of Informed Consent*, Oxford University Press, NewYork-Oxford, 1986.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1238-47.
- Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355(9198): 103-6.
- Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; 65(1): 47-50.
- Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; 44(5): 717-24.
- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(5): 656-63.

- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2235-41.
- PNLG – Piano Nazionale Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. 2002.
- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004; 15(2): 307-15.
- Rydholm A. Centralization of soft tissue sarcoma. The southern Sweden experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 273: 4-8.
- Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for resectable soft tissue sarcoma in adults. [Systematic Review] *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2003.
- Singer S, et al. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol* 2000 ; 1: 75-85.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281(20): 1900-5.
- Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A(2): 269-73.
- Yang JC, et al. Randomized Prospective Study of the Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Extremity. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 197-203.

ALLEGATI

Allegato 1

CONFRONTO DELLE RACCOMANDAZIONI CON LE LINEE GUIDA SELEZIONATE

RACCOMANDAZIONI		CNR-MIUR	START	NCCN	NCI
ASPETTI ORGANIZZATIVI					
A	I pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli devono essere trattati presso centri specialistici con adeguata esperienza (livello V).	☺	☺	☺	
B	È opportuno che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita (livello VI).				
B	Quando è richiesto un consenso informato al paziente, il medico richiedente deve informare in modo chiaro ed esauriente il paziente e deve fornire adeguate risposte alle domande (livello II).				
B	Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori (livello VI).				
DIAGNOSI E STADIAZIONE					
B	Una tumefazione dei tessuti molli superficiale soprafasciale di diametro uguale o superiore a 5 cm, oppure una tumefazione profonda sottofasciale uguale o superiore a 3 cm, deve essere considerata sospetta di malignità (livello V).	☹	☹	☹	
B	Una lesione clinicamente sospetta deve essere studiata mediante l'esecuzione di radiografia ed ecografia (livello VI).	☺	☺	☺	
B	Il referto dell'ecografia di una massa dei tessuti molli deve riportare le dimensioni, la sede (in particolare i rapporti con la fascia: sopra-sottofasciale), i margini, l'ecostruttura, la vascolarizzazione (nel caso di ecocolor power Doppler) (livello V).				
B	È preferibile che i pazienti con lesione sospetta di malignità alle metodiche diagnostiche di primo livello vengano inviati ad un centro regionale ad elevata specializzazione per ulteriori accertamenti (livello V).		☺	☺	

☺ concordanza totale

☹ concordanza parziale

☹ discordanza

continua

RACCOMANDAZIONI		CNR-MIUR	START	NCCN	NCI
C	I pazienti con lesione non sospetta di malignità all'esame clinico anamnestico e alle eventuali metodiche diagnostiche di primo livello dovrebbero essere educati a riconoscere le modificazioni della massa nel tempo (aumento di volume e, talvolta, di consistenza) e recarsi dal medico di fiducia quando queste si verificano (livello VI).				
A	Un paziente con patologia sarcomatosa, trattato inizialmente in un servizio non specialistico, deve essere inviato ad un centro ad elevata specializzazione con tutta la documentazione disponibile (livello V).	☺	☺	☺	
B	I pazienti con lesione potenzialmente maligna agli esami di primo livello devono essere sottoposti a tomografia computerizzata senza e con mezzo di contrasto (livello VI).	☺	☺	☺	
B	I pazienti con lesione potenzialmente maligna agli esami di primo livello devono essere sottoposti a risonanza magnetica, senza e con gadolinio, dell'intero segmento corporeo in cui è situata la massa (livello VI).	☺	☺	☺	
A	I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica (chirurgica o con ago tranciante) (livello VI).	☺	☺	☺	
C	È preferibile che il prelievo bioptico di sospette lesioni sarcomatose non sia eseguito mediante biopsia con ago sottile (livello VI).	☺	☹		
A	La tecnica bioptica (chirurgica o con ago tranciante sotto controllo eco/TC) deve tenere conto dei principi di chirurgia oncologica (livello VI).			☺	
E	La biopsia (con ago, incisionale o escissionale) non deve essere eseguita come primo atto diagnostico-terapeutico in caso di sospetta malignità (livello VI).				
A	Il referto istologico bioptico deve definire l'istotipo e, possibilmente, il grado della neoplasia, specificando il sistema classificativo usato (Costa, FNCLCC oppure Coindre-Trojani) (livello VI).		☺		
B	In caso di malignità, ed in particolare in caso di dubbio diagnostico, qualora il campione venga esaminato da un centro non specialistico di anatomia patologica, è consigliabile la consulenza di un servizio con elevata esperienza (livello V).	☺	☺		
A	I pazienti affetti da sarcoma delle parti molli devono essere sottoposti a tomografia computerizzata del torace senza e con mezzo di contrasto (livello VI).	☺	☺	☺	

☺ concordanza totale

☹ concordanza parziale

☹ discordanza

continua

RACCOMANDAZIONI		CNR-MIUR	START	NCCN	NCI
C	I pazienti affetti da sarcoma delle parti molli con alterazione dell'osso adiacente o da sarcoma contiguo all'osso possono essere sottoposti a scintigrafia ossea total body (livello VI).		☺		
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE – CHIRURGIA					
A	Ogni intervento chirurgico per la rimozione di masse dei tessuti molli deve essere preceduto da una corretta valutazione radiologica (livello VI).		☺	☺	
A	Tutti i servizi di chirurgia che operino pazienti portatori di massa delle parti molli devono attenersi alle regole della chirurgia oncologica (livello VI)				
B	Nel caso di margini chirurgici non adeguati e non radicalizzabili, la brachiterapia potrebbe essere associata alla radioterapia transcutanea in centri con verificata esperienza (livello III).			☺	
A	I pazienti portatori di sarcoma delle parti molli operabili devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione in blocco con margini radicali o ampi, sulla base della stadiazione, della funzione residua, delle possibilità ricostruttive, dell'efficacia delle terapie adiuvanti e della volontà del paziente (livello VI).	☺	☺	☺	☺
E	Il chirurgo non deve mai sezionare il campione in sala operatoria per non compromettere i reperi sui margini di resezione (livello VI).				
A	Tutte le masse asportate chirurgicamente, anche le masse presunte benigne, devono essere esaminate dal patologo per la diagnosi istologica (istotipo e grading) e la definizione microscopica dei margini di resezione (livello VI).	☺	☺		
B	Dopo l'intervento chirurgico, a guarigione della ferita, è necessario sottoporre a diagnostica per immagini il segmento corporeo operato (livello VI)				
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE - RADIOTERAPIA					
E	Le lesioni di basso grado con diametro inferiore a 5 cm e sottoposte a resezione con margini ampi non devono essere trattate con radioterapia (livello V).	☺	☺	☺	☺
C	I sarcomi di basso grado di malignità degli arti in cui è stata eseguita una chirurgia marginale o ampia contaminata ed in cui non è proponibile la revisione chirurgica con margini almeno ampi, possono essere sottoposti a radioterapia postoperatoria transcutanea (livello V).	☺	☺	☺	☺

☺ concordanza totale

☺ concordanza parziale

☹ discordanza

continua

RACCOMANDAZIONI		CNR-MIUR	START	NCCN	NCI
B	I sarcomi di alto grado di malignità degli arti asportati con margini ampi devono essere trattati con radioterapia postoperatoria, se superiori a 5 cm o localizzati in sede sottofasciale (livello II).	☺	☺	☺	☺
A	La radioterapia post-operatoria è indicata nei casi in cui sia stata eseguita una chirurgia marginale o si siano avuti margini ampi contaminati ed in cui non è possibile o è improponibile l'ampliamento o la radicalizzazione (livello II).	☺	☺	☺	☺
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE - CHEMIOTERAPIA					
E	Nei sarcomi delle estremità a basso grado di malignità asportati chirurgicamente in blocco con margini radicali o ampi non è indicata la chemioterapia adiuvante (livello I)	☺	☹	☺	☺
C	Nei sarcomi delle estremità ad alto grado di malignità, localizzati in sede profonda e/o dimensioni > 5cm, asportati chirurgicamente in blocco con margini radicali o ampi, può essere effettuata la chemioterapia adiuvante con Adriamicina o 4-epidoxorubicina +/- Ifosfamide (livello I).	☹	☹	☹	☹
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA					
B	La radioterapia preoperatoria può essere proposta ai pazienti in buone condizioni generali con sarcoma ad alto grado inoperabile, nel tentativo di raggiungere l'operabilità (livello II).	☺	☺	☺	☺
D	La chemioterapia neo-adiuvante e il trattamento perfusionale non sono indicati come trattamento standard, e dovrebbero essere limitati a pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche (livello V).	☺	☹	☹	☹
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA RECIDIVANTE O METASTATICA ALL'ESORDIO					
A	Nei pazienti con malattia metastatica inoperabile è raccomandabile una chemioterapia di prima linea comprendente un'antraciclina (livello I).	☺	☺	☺	☺
C	Ai pazienti con malattia metastatica in ricaduta è proponibile un trattamento di seconda linea con ifosfamide (livello V).	☺	☺	☺	☺
FOLLOW-UP					
C	I pazienti trattati per sarcoma delle parti molli devono essere seguiti per almeno dieci anni, secondo il calendario di indagini secondo le linee guida regionali (livello VI).	☺	☺	☺	☺

☺ concordanza totale ☹ concordanza parziale ☹ discordanza

Date le caratteristiche dei documenti disponibili, il confronto è stato eseguito sul testo integrale e non su affermazioni precise indicate come raccomandazioni. Questo ha comportato una maggiore variabilità interpretativa.

Allegato 2

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Schema della principali cause di masse dei tessuti molli, con dati anamnestici ed obiettivi pertinenti utili per la diagnosi differenziale con i sarcomi delle parti molli

Una massa palpabile dei tessuti molli agli arti può essere schematicamente di cinque tipi:

- Traumatico: distrazione muscolare con ematoma (anche per traumi lievi in difetti congeniti e/o acquisiti della coagulazione), miosite ossificante, neuroma
- Infiammatorio: sinovite peritendinea (per esempio ai peronieri, al semimembranoso, spesso correlata a microtraumi ripetuti), cisti di Baker al poplite
- Infettivo: ascesso tubercolare nei tessuti molli (anche linfadenopatia tubercolare), linfadenopatie da graffio di gatto, ascesso aspecifico (raccolta purulenta intramuscolare post-traumatica o dopo iniezione ecc)
- Tumorale: benigno (esempio lipoma, neurofibroma solitario o in neurofibromatosi familiare, emangioma, linfoemangioma, neurinoma, elastofibroma nella regione scapolare, tumore a cellule giganti della guaina sinoviale dei tendini), maligno (sarcoma), metastatico (carcinomi e linfomi danno metastasi nei tessuti molli)
- Altro: condromatosi sinoviale

L'anamnesi può indirizzare verso una diagnosi/sospetto diagnostico; in particolare è importante indagare i seguenti settori:

- Patologia traumatica: deve esserci un trauma e subito dopo la comparsa della tumefazione; se il trauma era diretto vi devono essere anche segni cutanei (esempio: escoriazioni, ferita lacero-contusa, ecchimosi, ematoma ecc). Attenzione: il paziente, quando si accorge di avere una massa di cui non sa spiegare la causa, spesso è portato a ricordare un trauma; tuttavia, quando si tratta di sarcoma, indagando adeguatamente, quasi sempre manca la correlazione temporale (il paziente non riferisce quasi mai un trauma certo, con dolore, ed immediata comparsa della massa)
- neurofibromatosi familiare già conosciuta
- carcinoma polmonare o della mammella già in cura
- un dolore tipo "scossa elettrica" che si irradia può indirizzare verso un neurinoma (di solito assente nei neurinomi di grandi dimensioni)
- la miosite ossificante ha un periodo iniziale di dolore, gonfiore ed arrossamento che, progressivamente e spontaneamente regrediscono, non sempre vi è un trauma iniziale
- l'emangioma/linfoemangioma intramuscolare può aumentare di volume e causare dolore anche trafittivo quando vi è una ipersollecitazione funzionale; spesso il dolore ed il volume diminuiscono con il riposo

L'esame obiettivo può aiutare nell'identificare la patologia:

- la neurofibromatosi famigliare ha le lesioni cutanee tipiche (macchie caffelatte)
- la maggior parte dei lipomi è soprafasciale, scollabile dai tessuti muscolari (lo si può "pizzicare" tra le dita senza difficoltà), di consistenza "morbida"; se la massa si sposta con i muscoli è verosimilmente sottofasciale intramuscolare (potrebbe ancora essere un lipoma intramuscolare, ma deve essere indagato adeguatamente secondo le linee guida)
- una massa morbida vicino alle articolazioni (in particolare ginocchio e caviglia) spesso è di tipo infiammatorio, bene evidenziata con la radiografia e l'ecografia
- comparsa di dolore alla pressione di un neurinoma (di solito assente nei neurinomi di grandi dimensioni)
- un emangioma/linfoemangioma intramuscolare può aumentare di volume e di consistenza se, dopo avere posto l'arto in scarico, si usa un laccio emostatico a monte

Allegato 3

TECNICHE ANATOMOPATOLOGICHE

Valutazione macroscopica e campionamento

La processazione e riduzione del prelievo è compito esclusivo del Patologo. La biopsia o il pezzo anatomico devono giungere, nella loro totalità e non sezionati, nel più breve tempo possibile, a fresco, avvolti in garza sterile imbibita di fisiologica. Le seguenti procedure sono da applicare fondamentalmente al campione escisso nella sua totalità e non nel prelievo biotipico che, nella sua parzialità, non è ovviamente rappresentativo dell'intera lesione.

Sarebbe opportuno fotografare il campione chirurgico sia nella sua interezza che dopo il taglio.

Si consiglia di procedere come segue:

- pesare il campione chirurgico (quando si tratti di massa) e misurarlo nelle 3 dimensioni sia come pezzo in toto che come neoplasia soltanto
- descrivere accuratamente forma, colore, consistenza e aspetto della superficie esterna e della sezione di taglio, indicando la presenza di eventuali aree cistiche, mixoidi, foci di cartilagine ed osso o calcificazioni
- descrivere l'esatta topografia della lesione sottolineandone gli eventuali rapporti con le seguenti strutture: cute, sottocute, fascia, muscolo, periostio, osso, articolazione, vasi sanguigni e tronchi nervosi
- indicare se la neoplasia è apparentemente ben delimitata o meno, con le caratteristiche dell'eventuale capsula
- riportare la presenza di nodi satelliti nel contesto del tessuto circostante la massa
- indicare il profilo della lesione e la sua apparente distanza dai limiti di exeresi
- valutare in termini quantitativi l'estensione di eventuali aree di necrosi
- eseguire numerosi prelievi evitando le zone necrotico-emorragiche
- se possibile riportare la "topografia" dei prelievi su foto (es. Polaroid) o su di un disegno schematico, in modo da poter ricostruire la topografia del campionamento anche dopo la valutazione microscopica
- effettuare sempre prelievi anche nella zona di transizione tra la neoplasia ed i tessuti circostanti apparentemente indenni
- è indispensabile eseguire il prelievo dei margini di resezione, opportunamente orientati (grazie anche alla collaborazione con il chirurgo), evidenziati poi con lettere o numeri progressivi. Laddove non facilmente orientabili o incerti, i margini andrebbero chinati

Prelievi per la microscopia ottica

Il campionamento deve essere di almeno un blocchetto per centimetro di diametro massimo del tumore (es. tumore di 8 cm, almeno 8 blocchetti). Nelle resezioni devono essere campionati i margini più esili con chinatura della superficie esterna. Indagini immunohistochimiche possono essere utili per la diagnosi (e/o diagnosi differenziale). Alcuni biomarcatori effettuabili su sezioni del tumore incluse in paraffina possono essere utili sia a scopo prognostico che di applicazione di eventuali target terapie. A questo proposito ricordiamo:

- c-Kit: tirosina chinasi importante nell'identificazione di un sottogruppo di tumori stromali intestinali (GIST)
- VEGF: vascular endothelial growth factor, fondamentale nella angiogenesi fisiologica e patologica di cui è il maggiore regolatore; l'angiogenesi in molte neoplasie è risultata correlata ad una maggiore capacità di metastatizzazione e alla diminuzione della sopravvivenza globale
- CD31: proteina con proprietà di adesione utilizzata per determinare la densità dei microcapillari intratumorali
- MIB 1: proteina nucleare che viene espressa durante il ciclo proliferativo nelle fasi G1-S-G2

Prelievo per la microscopia elettronica

Un minuscolo frammento di neoplasia di circa 1mm di lato può essere fissato in glutaraldeide tamponata al 2,5%. È consigliabile evitare prelievi di maggiori dimensioni in quanto la glutaraldeide ha bassa velocità di penetrazione.

Prelievo di materiale da congelare a -80°C (laddove possibile)

Il materiale così conservato, ovviamente rappresentativo della lesione e non comprendente aree necrotiche e/o emorragiche, consente l'applicazione di svariate metodiche (ad es. studi di biologia molecolare e ploidia), che possono avere ricadute diagnostiche e prognostiche. Il prelievo effettuato deve essere rapidamente congelato e conservato a -80°C (congelamento in isopentano-azoto liquido, nei vapori di azoto o per immersione in azoto liquido).

Allegato 4

CLASSIFICAZIONE IN STADI DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

AJCC Cancer Staging Manual 6th ed, Springer New York, Usa, 2002

Tumore Primitivo (T) TX: il tumore primitivo non può essere definito
 T0 non vi è evidenza di tumore primitivo
 T1: tumore ≤ 5 cm nel diametro maggiore
 T1a: tumore superficiale*
 T1b: tumore profondo
 T2: tumore >5 cm nel diametro maggiore
 T2a: tumore superficiale
 T2b: tumore profondo

Linfonodi regionali (N) NX: i linfonodi regionali non possono essere accertati
 N0: non metastasi nei linfonodi regionali
 N1: metastasi nei linfonodi regionali

Nota: l'interessamento dei linfonodi regionali è raro e i casi in cui la situazione linfonodale non è determinata clinicamente o patologicamente devono essere considerati N0 invece che NX o pNX.

Metastasi a distanza (M) M0: non metastasi a distanza
 M1: metastasi a distanza

Grado Istopatologico (G)

Tabella di "traduzione" da tre e quattro gradi al sistema a due gradi:

TNM a due gradi	Sistemi a 3 gradi	Sistemi a 4 gradi
Basso grado	Grado 1	Grado 1 Grado 2
Alto grado	Grado 2 Grado 3	Grado 3 Grado 4

Stadi				
Stadio IA	T1a	N0,NX	M0	Basso grado
	T1b	N0,NX	M0	Basso grado
Stadio IB	T2a	N0,NX	M0	Basso grado
	T2b	N0,NX	M0	Basso grado
Stadio IIA	T1a	N0,NX	M0	Alto grado
	T1b	N0,NX	M0	Alto grado
Stadio IIB	T2a	N0,NX	M0	Alto grado
Stadio III	T2b	N0,NX	M0	Alto grado
Stadio IV	tutti T	N1	M0	tutti i gradi
	tutti T	tutti N	M1	tutti i gradi

* I tumori superficiali sono localizzati esclusivamente al di sopra della fascia superficiale senza invasione della fascia. I tumori profondi sono localizzati esclusivamente al di sotto della fascia superficiale o al di sopra della fascia con invasione di o attraverso la fascia. I sarcomi retroperitoneali, mediastinici e pelvici sono classificati come tumori profondi.

A tutt'oggi persistono dei problemi classificativi: un tempo le classificazioni erano puramente descrittive (sarcomi a cellule rotonde, a cellule fusate, ecc.) così che non fornivano utili dettagli nella distinzione tra lesioni neoplastiche e lesioni reattive pseudoneoplastiche. Più recentemente i criteri classificativi si sono basati principalmente sulla linea differenziativa del tumore, vale a dire sul tipo di tessuto indotto dal tumore anziché sul tessuto dal quale prende origine il tumore. Le classificazioni più seguite sono quella dell'Armed Forces Institute of Pathology - AFIP - pubblicata su Atlas of Tumor Pathology nel 1957, 1983 e nel 2001 (Kempson) e quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS - del 1969, 1994, con la recentissima edizione del 2002 (Fletcher). Questa nuova classificazione dell'OMS costituisce un punto di riferimento fondamentale.

Il “grading” o grado di malignità è il risultato della combinazione di varie caratteristiche istologiche. Il numero dei gradi varia da due a quattro nei differenti sistemi di stadiazione. Alcuni sistemi applicano il grading ad ogni singola entità istologica, altri ai sarcomi in generale, assorbendo in tal modo l'istotipo nei singoli gradi assegnati.

Il grading deve essere usato solo nei sarcomi primitivi non trattati e deve essere valutato in prelievi rappresentativi della neoplasia e con materiale adeguatamente processato. Il grading non può mai sostituire la diagnosi istologica di istotipo e non è applicabile a tutti i tipi di sarcoma dei tessuti molli.

Il sistema di Costa et al. (1984) è, attualmente, il più utilizzato: tale sistema si è basato sulla revisione dei casi del National Cancer Institute aggiungendo anche la necrosi quale elemento predittivo per le recidive e la sopravvivenza. In questo sistema vengono assegnati i gradi da I a III, e si pone una particolare attenzione alla necrosi: la necrosi nelle lesioni primitive sembra avere valore predittivo negativo per la sopravvivenza, anche dopo la comparsa della prima recidiva. L'importanza della necrosi è, peraltro, indipendente da altri fattori quali il sesso, l'età, la sede di malattia e le dimensioni della neoplasia.

In Europa è attualmente preferito il grading della Federazione Francese dei Centri di Cancrologia – FNCLCC, conosciuto anche come sistema Coindre-Trojani. Vengono presi in considerazione la differenziazione del tumore (punteggio da 1 a 3), la conta delle mitosi (per 10 campi contigui ad alto ingrandimento – 0.1734 mm² – con punteggio da 1 a 3) e la necrosi (assente = 0, <50% = 1 >50% = 2). Il grado I ha un punteggio da 2 a 3, il grado II raggiunge un punteggio di 4 o 5 e il III con punteggio di 6, 7 o 8.

Si segnala inoltre il sistema di grading introdotto da Parham DM et al. (1995) che viene applicato ai sarcomi delle parti molli non rabdomiosarcomatosi dell'età pediatrica: tale sistema applica gli stessi parametri utilizzati per gli adulti introducendo gli aspetti clinici e morfologici dei sarcomi pediatrici.

Allegato 5

BARRIERE ANATOMICHE

Le barriere definiscono un compartimento e possono essere efficaci, relativamente efficaci ed inefficaci in base alla capacità di bloccare l'estensione del tumore.

Barriere efficaci	Barriere relativamente efficaci	Barriere inefficaci
Cartilagine articolare	Periostio	Osso trabecolare
Cartilagine di accrescimento	Membrana sinoviale	Grasso e spazio peridurale
Osso corticale	Perinevrio dei nervi maggiori	Muscoli
Fascia e setti fasciali	Guaina tendinea	Grasso e tessuto areolare interstiziale dei fasci vascolonervosi
Capsula articolare		Tendini e capsula all'inserzione alle epifisi, apofisi e metafisi
Tendini		Aree di perforazione vascolare di barriere naturali efficaci (cartilagine di accrescimento, corticale, fascia)

In base alla sede ed estensione, i tumori sono definiti intra o extracompartimentali

Sede intracompartimentale	Sede extracompartimentale
Intraosseo	Estensione nei tessuti molli
Intra-articolare	Estensione profonda alla fascia
Superficiale alla fascia	Piani o spazi extrafasciali
Paraosseo	Mesopiede ed avampiede
Compartimento intrafasciale	Cavo popliteo
Raggio di mano o piede	Triangolo inguinofemorale
Regione surale	Intrapelvico
Gamba anterolaterale	Regione carpale e mesocarpale
Coscia mediale	Gomito anteriore
Coscia posteriore	Ascella
Gluteo	Periclavicolare
Avambraccio anteriore	Paraspinale
Avambraccio posteriore	Capo e collo
Braccio anteriore	
Braccio posteriore	
Periscopolare	

Allegato 6

STADIAZIONE E STRATEGIA TERAPEUTICA

Stadio (secondo Enneking)	Grado	Sede	Metastasi	Chirurgia	Escissione chirurgica
IA	Basso (G1)	Intracomp (T1)	M0	Escissione	Ampia
IB	Basso (G1)	Extracomp (T2)	M0	Escissione Amputazione rara	Ampia
IIA	Alto (G2)	Intracomp (T1)	M0	Escissione +/- chemioterapia +/- radioterapia	Ampia
IIB	Alto (G2)	Extracomp (T2)	M0	Escissione +/- chemioterapia +/- radioterapia Amputazione rara	Ampia Radicale
IIIA	Basso (G1)	Intracomp (T1) oppure Extracomp (T2)	Regionali o a distanza (M1)	Scelta individuale	Ampia
IIIB	Alto (G2)	Intracomp (T1) oppure Extracomp (T2)	Regionali o a distanza (M1)	Scelta individuale	Ampia Radicale

L'escissione è:

- **intralesionale**: asportazione nell'ambito della neoplasia (si entra dentro il tumore e si lasciano delle parti macroscopicamente visibili)
- **marginale**: il tumore è esciso in blocco attraverso la pseudocapsula. Con questa escissione, nei tumori maligni si lasciano in sede delle aree residue microscopiche, quali cellule isolate oppure digitazioni neoplastiche nello spessore della pseudocapsula; inoltre, si lasciano in sede eventuali lesioni a distanza (skip metastasis)
- **ampia**: asportazione del tumore circondato da tessuto sicuramente sano, non reattivo, ma all'interno del compartimento anatomico di origine. La qualità del margine è più importante dello spessore: una fascia o un'avventizia rappresentano un margine chirurgico migliore rispetto ad alcuni centimetri di tessuto adiposo o muscolare (1 mm di fascia è più efficace di 2 mm di muscolo) (cfr. efficacia delle barriere naturali, allegato 5)
- **radicale**: asportazione di tutto il compartimento anatomico o di tutti i compartimenti anatomici interessati dal tumore.

I margini sono definiti dal chirurgo in sala operatoria e confermati dal patologo in base all'esame istologico delle aree marginali.

Essi vengono definiti marginali, ampi, radicali. Sono detti contaminati quando si sia verificata un'accidentale rottura della pseudocapsula in sala operatoria.

Allegato 7

NOTE TECNICHE DI RADIOTERAPIA

Si utilizzano fasci di fotoni di energie variabili in funzione della sede, localizzazione (superficiale o profonda) ed estensione della lesione. L'impiego di elettroni veloci di varia energia è previsto in caso di localizzazioni superficiali come sovradosaggio dopo radioterapia per via transcutanea.

Radioterapia pre-operatoria

Il trattamento deve aver inizio non appena completata la cicatrizzazione della ferita chirurgica della biopsia incisionale. La dose erogata è solitamente di 50 Gy in 25 frazioni e non sono previste riduzioni del volume di trattamento in corso di radioterapia pre-operatoria.

Il volume bersaglio è rappresentato dalla lesione microscopicamente delimitabile (GTV) con margine di 2-5 cm ad includere la potenziale malattia microscopica.

Può essere proposto un sovradosaggio sul letto tumorale e su aree a maggior rischio variabile tra i 10 e i 18 Gy, eseguibile, a seconda della disponibilità di apparecchiature, secondo varie modalità: in fase post-operatoria, mediante radioterapia con fasci esterni o brachiterapia oppure, in fase intraoperatoria, con tecnica interstiziale o mediante fasci di elettroni veloci (IORT).

Radioterapia post-operatoria

Il trattamento radiante deve essere iniziato dopo la guarigione della ferita chirurgica. La documentazione radiografica pre-operatoria, la descrizione dell'intervento eseguito ed il posizionamento di clips metalliche nel "letto" tumorale durante l'intervento sono di grande importanza per una corretta definizione dei volumi di trattamento radioterapico.

È complesso definire una sequenza metodologica tecnica "standard", in considerazione della molteplicità delle sedi e delle presentazioni cliniche dei sarcomi delle parti molli.

Di fondamentale importanza è curare le modalità di posizionamento e di immobilizzazione del paziente. Se necessario vengono costruite delle docce di contenzione personalizzate per garantire la riproducibilità del trattamento.

Mediante la simulazione di centratura del trattamento vengono eseguiti dei radiogrammi per ogni campo di entrata atti al confezionamento di schermi sagomati, per consentire un adeguato risparmio delle strutture non pertinenti. La sagomatura può essere eseguita con tecnica "classica" (schermi in leghe basso fondenti) o mediante Multi Leaf Collimator, a seconda delle dotazioni.

Non esiste una definizione standard dei volumi da irradiare. Tuttavia, in generale, il piano di trattamento prevede l'impiego sequenziale di due volumi bersaglio. Il volume bersaglio iniziale deve comprendere il letto tumorale con margini sufficienti (dai 3 ai 6 cm in senso longitudinale) ad includere i tessuti considerati a rischio. Il volume bersaglio finale è limitato all'area di maggior rischio comprendente il letto tumorale con margini di 2-3 cm. Il planning target volume (PTV) è disegnato sulle immagini della Tomografia Computerizzata eseguita appositamente per il piano di cura radioterapico.

Al fine di ottenere un'ottimale distribuzione di dose è consigliato l'impiego di tecniche multiportali isocentriche, con l'eventuale uso di filtri modificatori del fascio. La prescrizione della dose viene effettuata seguendo le indicazioni dell'ICRU 62.

La dose totale raccomandata al volume bersaglio iniziale è di 45 Gy (frazionamento giornaliero 180-200 cGy in 5 frazioni alla settimana), seguiti da 14-16 Gy sul volume ridotto se i margini sono negativi o da 18-20 Gy se i margini sono positivi. Tale sovradosaggio può essere eseguito con due modalità: radioterapia con fasci esterni o brachiterapia.

Viene consigliata, comunque, una Dose Focolaio Totale superiore a 60 Gy poiché la dose totale parrebbe essere un fattore prognostico indipendente per il controllo locale.

È indispensabile un controllo di qualità accurato. Indispensabile è il controllo di ogni campo di trattamento dell'apparecchio di terapia all'inizio e ad ogni variazione del volume di irradiazione: ciò può essere eseguito mediante dispositivo elettronico di "portal imaging" o mediante "port-film" tradizionale. È raccomandabile, inoltre, una verifica settimanale per garantire la riproducibilità del trattamento stesso.

Radioterapia esclusiva

Questo tipo di trattamento, indicato nei sarcomi giudicati non resecabili, prevede la somministrazione di dosi fino a 75 Gy. I tessuti che ricevono più di 60 Gy sono comunque limitati al letto tumorale con un piccolo margine.

