



Linee guida

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST

Edizione 2021

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



**Società Italiana
di Chirurgia**

Ente Morale - Fondata nel 1882



**SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA**
ESSO AFFILIATED



SIGO
**SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA**



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica






Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 27 maggio 2022

<i>Coordinatore</i>	<i>Alessandro Comandone</i>	<i>Oncologo Medico - SC Oncologia ASL Città di Torino Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta</i>
<i>Segretario</i>	<i>Antonella Boglione</i>	<i>Oncologo Medico - SC Oncologia ASL Città di Torino</i>
<i>Segretario</i>	<i>Giovanni Grignani</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia Medica - Istituto di Candiolo - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS - Candiolo (TO)</i>
<i>Membri del panel di esperti</i>	<i>Giuseppe Badalamenti</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia Medica - Policlinico P. Giaccone – Palermo</i>
	<i>Antonella Brunello</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia 1 – Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova</i>
	<i>Giovanni Paolo Casali</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia Medica Tumori mesenchimali dell'adulto - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano</i>
	<i>Angelo Paolo Dei Tos</i>	<i>Patologo - Anatomia Patologica -Università di Padova</i>
	<i>Antonino De Paoli</i>	<i>Radioterapista - SOC Oncologia Radioterapica CRO Aviano</i>
	<i>Virginia Ferraresi</i>	<i>Oncologo Medico - UOSD Sarcomi e Tumori Rari-IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Roma</i>
	<i>Angiolo Gadducci</i>	<i>Oncologo Medico – Oncologia Ginecologica Università di Pisa</i>
	<i>Alessandro Gronchi</i>	<i>Chirurgo - Chirurgia dei Sarcomi - Fondazione Istituto Nazionale Tumori – Milano</i>
	<i>Elisabetta Palmerini</i>	<i>Oncologo Medico - SC Chemioterapia IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli Bologna</i>
	<i>Maria Abbondanza Pantaleo</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia Medica Università di Bologna</i>
	<i>Bruno Vincenzi</i>	<i>Oncologo Medico - Oncologia Medica - Policlinico Universitario Campus Biomedico - Roma</i>

<i>Revisori</i>	<i>Massimo Aglietta</i>	<i>AIOM</i>	<i>Oncologia Medica – Istituto di Candiolo_ Fondazione Piemontese per l'Oncologia IRCCS-Candiolo (TO)</i>
	<i>Roberto Angioli</i>	<i>SIGO</i>	<i>Ginecologia - Policlinico Universitario Campus Biomedico - Roma</i>
	<i>Ferdinando Carlo Maria Cananzi</i>	<i>SICO</i>	<i>Chirurgia dei sarcomi, melanomi e tumori rari – Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (MI)</i>
	<i>Antonella Campana</i>		<i>Associazione Pazienti IncontraDonna Onlus</i>
	<i>Antonella Messina</i>	<i>SIRM</i>	<i>S.C. Radiologia 1 - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano</i>
	<i>Franco Gherlinzoni</i>	<i>CIOSM</i>	<i>Ortopedia - Ospedale – Gorizia e Monfalcone</i>
	<i>Lorenzo Livi</i>	<i>AIRO</i>	<i>Radioterapia - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi - Firenze</i>
	<i>Silvia Stacchiotti</i>	<i>ISG</i>	<i>Oncologia Medica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano</i>
	<i>Vittorio Quagliuolo</i>	<i>SIC</i>	<i>Chirurgia Oncologica – Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (MI)</i>
<i>Laura Ranieri</i>	<i>AIOM</i>	<i>Infermiera- Oncologia – Ospedale San Giovanni Calibita – Fatebenefratelli -Roma</i>	
<i>Gruppo Metodologico</i>	<i>Michela Cinquini</i>		<i>Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle prove</i>
	<i>Ivan Moschetti</i>		<i>Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle prove</i>
	<i>Antonino Carmelo Tralongo</i>		<i>Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle prove</i>
	<i>Veronica Andrea Fittipaldo</i>		<i>Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione. La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come

nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certeza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certeza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione. Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Una delle definizioni più condivise di Linea Guida, ripresa nel Programma Nazionale per le Linee Guida, afferma che “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”.

Le Linee Guida che rispondono a tale definizione sono considerate dei validi ed efficaci strumenti per migliorare il livello dell’assistenza.

Le Linee Guida dunque 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, le responsabilità delle decisioni.

Un medico responsabile non deve adottare né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle Linee Guida, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente.

L’unica accortezza che dovrebbe essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano ampiamente dalle raccomandazioni delle Linee Guida è quella di esplicitare per iscritto le motivazioni di tipo clinico o legate alle preferenze del paziente che motivino la scelta.

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida non ha un rappresentante dei pazienti come membro stabile del panel, ma come revisore esterno. Per i quesiti affrontati con l'intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il panel esprime la sua opinione in merito e questa viene rivista dal revisore esterno.

Le presenti Linee Guida, frutto della collaborazione tra Esperti, trattano dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto ad insorgenza negli arti, nei cingoli, nel tronco superficiale, nel retroperitoneo e, in capitoli a parte dei Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) e dei sarcomi dell'utero.

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

La ricerca della documentazione è stata ricondotta alle seguenti banche dati:

- Medline versione PUBMED
- EMBASE

Vista la complessità dell'argomento, vi sarà una distinzione *ab initio* tra Sarcomi dei Tessuti Molli degli arti, dei cingoli e del tronco superficiale, Sarcomi del retroperitoneo, Sarcomi dell'utero, Sarcomi della mammella, Fibromatosi Desmoide e GIST.

Nei casi in cui non sono state reperite prove di efficacia e ci si è dovuti basare solo su raccomandazioni o indicazioni contenute in linee guida e protocolli, e nei casi in cui ricorrevano le condizioni adeguate (messaggio necessario, indicazione realizzabile, esistenza di evidenza indiretta a favore del beneficio netto, uso poco efficiente delle risorse a disposizione per raccogliere e sintetizzare tutta l'evidenza indiretta), il panel non ha formulato raccomandazioni ma ha espresso unicamente "Good practice statement".

Alla fine del documento sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione solo per i quesiti di trattamento di ogni sotto-patologia.

Per il capitolo sui sarcomi della mammella si precisa che sarà in futuro rivisto sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e le relative raccomandazioni.

Bibliografia

1. AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
2. Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
3. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. NEJM 353: 701-711; 2005
4. Judson I, State-of-the-art approach in selective curable tumours: soft tissue sarcoma. Ann. Onc. 19: vii166-vii169; September 2008
5. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
6. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional>
7. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 0 (Supplement 0): iv1–iv17, 2018

Indice

1. Figure.....	12
2. Sarcomi delle parti molli.....	29
2.1 Introduzione.....	29
2.2 Fattori di rischio, familiari, ereditari	30
2.3 Classificazione istologica.....	31
2.3.1 <i>Biologia molecolare</i>	36
2.4 Diagnosi.....	37
2.5 Stadiazione	42
3. Sarcomi degli arti e tronco superficiale. Malattia locale limitata.....	45
3.1 Chirurgia.....	45
3.2 Radioterapia	48
3.3 Chemioterapia adiuvante	52
4. Sarcomi degli arti e tronco superficiale. Malattia localmente avanzata	55
4.1 Chemioterapia citoreducente	56
4.2 Radioterapia	58
4.3 Chemiopertemia loco regionale per i STM degli arti.....	58
5. Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia in fase metastatica.....	60
5.1 Malattia polmonare operabile.....	60
5.2 Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare.....	61
6. Trattamenti di seconda linea e linee successive	64
7. Sarcomi del retroperitoneo.....	67
7.1 Diagnosi.....	68
7.2 Terapia	69
7.2.1 <i>Chirurgia</i>	69
7.2.2 <i>Radioterapia e Chemioterapia pre-operatoria</i>	73
7.2.3 <i>Radioterapia post-operatoria</i>	74
7.2.4 <i>Chemioterapia adiuvante</i>	76
7.2.5 <i>Malattia in fase avanzata, plurirecridiva e metastatica</i>	76
7.3 Follow up nei STM di qualsiasi sede.....	79
8. Supporto Psico-Oncologico.....	83
9. I sarcomi uterini	84
9.1 Caratteri generali	84

9.2	Leiomiomasarcoma	90
9.2.1	<i>Istologia</i>	90
9.2.2	<i>Prognosi</i>	91
9.2.3	<i>Trattamento</i>	92
9.3	Smooth muscle tumour of unknown malignant potential (STUMP).....	107
9.4	Sarcoma dello stroma endometriale	108
9.4.1	<i>Istologia</i>	108
9.4.2	<i>Clinica e trattamento</i>	110
9.4.2.1	<i>Malattia localizzata</i>	110
9.4.2.2	<i>Malattia localmente avanzata, recidiva locale e malattia metastatica</i>	113
9.4.2.3	<i>Malattia metastatica e recidiva non operabile</i>	115
9.4.2.4	<i>Trattamenti di seconda/ulteriore linea</i>	117
9.5.	Sarcoma endometriale indifferenziato	118
9.5.1	<i>Malattia localizzata</i>	119
9.5.2	<i>Malattia localmente avanzata e recidiva locale</i>	120
9.5.3	<i>Malattia metastatica e recidiva a distanza</i>	121
9.5.4	<i>Trattamenti di seconda/ulteriore linea</i>	122
9.6	Adenosarcomi e sarcomi con linea differenziativa specifica	124
10.	Fibromatosi desmoide	126
10.1	Introduzione	126
10.2	Diagnostica.....	127
10.3	Approccio ai tumori desmoidi.....	128
10.4	Trattamento locale	129
10.5	Terapie sistemiche.....	134
11.	I sarcomi della mammella	143
11.1	Introduzione	143
11.2	Fattori di rischio, familiari, ereditari	143
11.3	Istotipi più frequenti.....	144
11.4	Caratteristiche cliniche per la diagnosi di sarcoma della mammella	146
11.5	Diagnosi.....	147
11.6	Terapia.....	148
12.	Tumori stromali gastrointestinali (GIST).....	153
12.1	Introduzione – Caratteri generali.....	153
12.1.1	<i>Caratteri istologici. Classificazione</i>	153
12.1.2	<i>Biologia molecolare</i>	156

12.2	Diagnosi.....	157
12.3	Terapia della malattia operabile.....	160
12.4	Terapia della malattia localmente avanzata o in sedi complesse	165
12.5	Terapia della malattia metastatica	166
12.6	Valutazione della risposta	172
12.7	Follow up.....	173
13.	Cure palliative.....	174

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

1. Figure

FIGURA 1: STM ARTI E CINGOLI

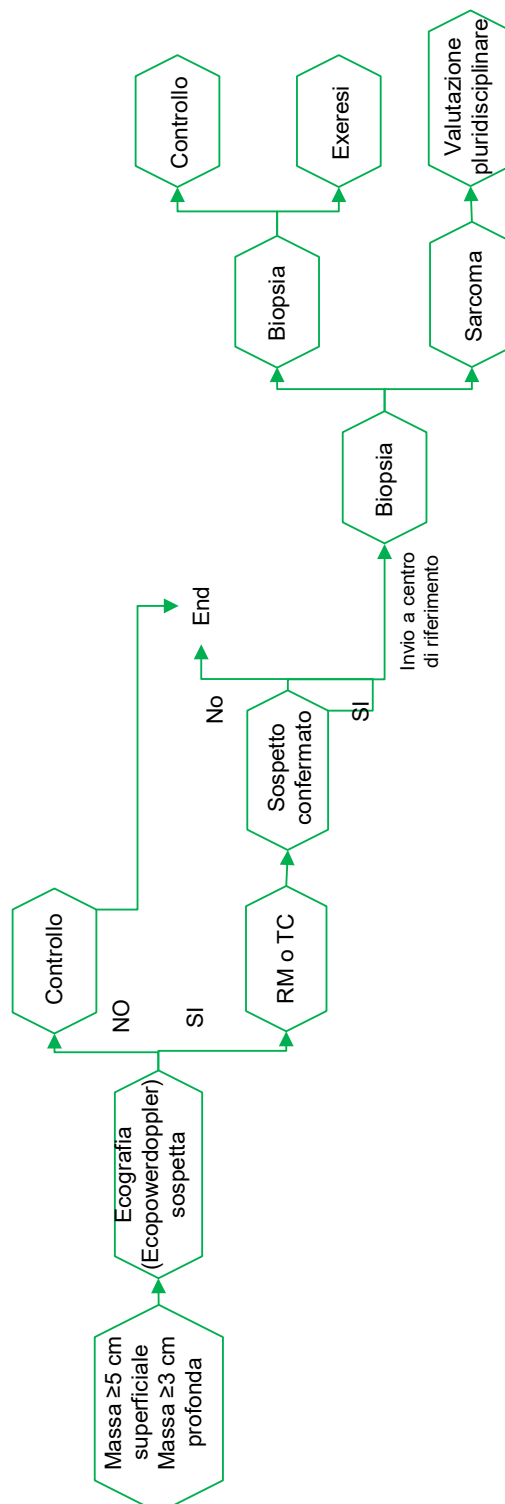


FIGURA 2: STM ARTI E CINGOLI

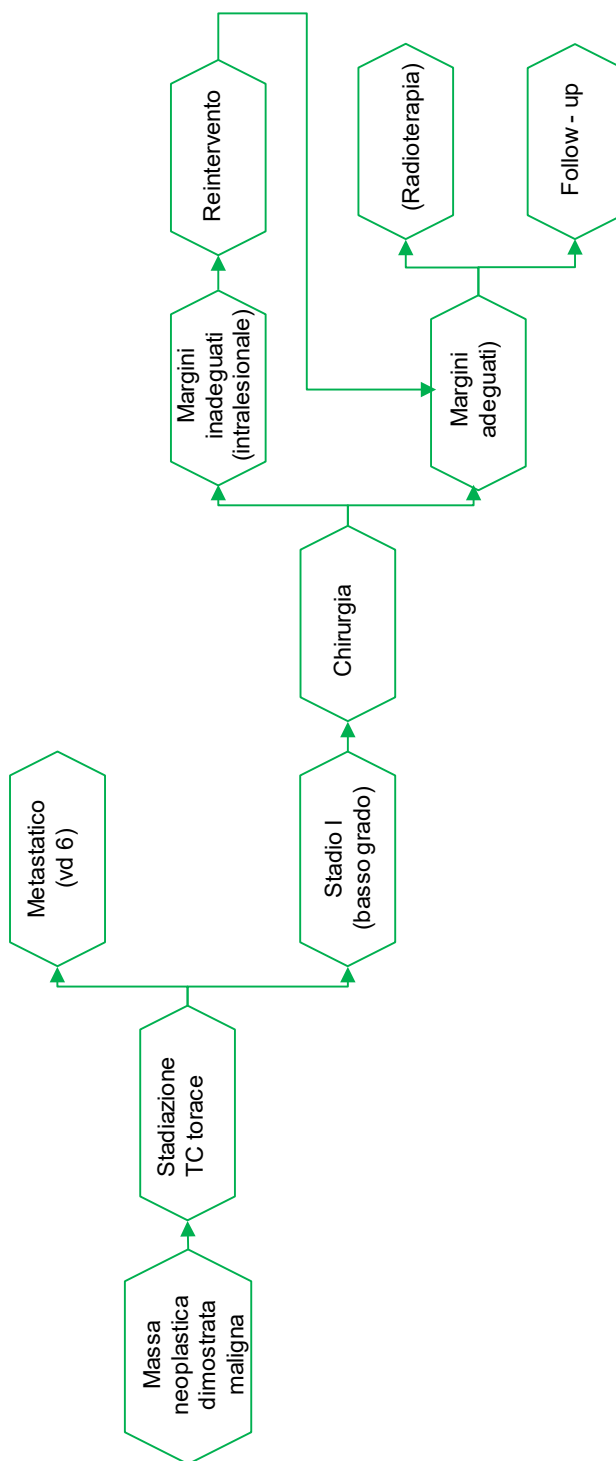


FIGURA 3: STM ARTI E CINGOLI

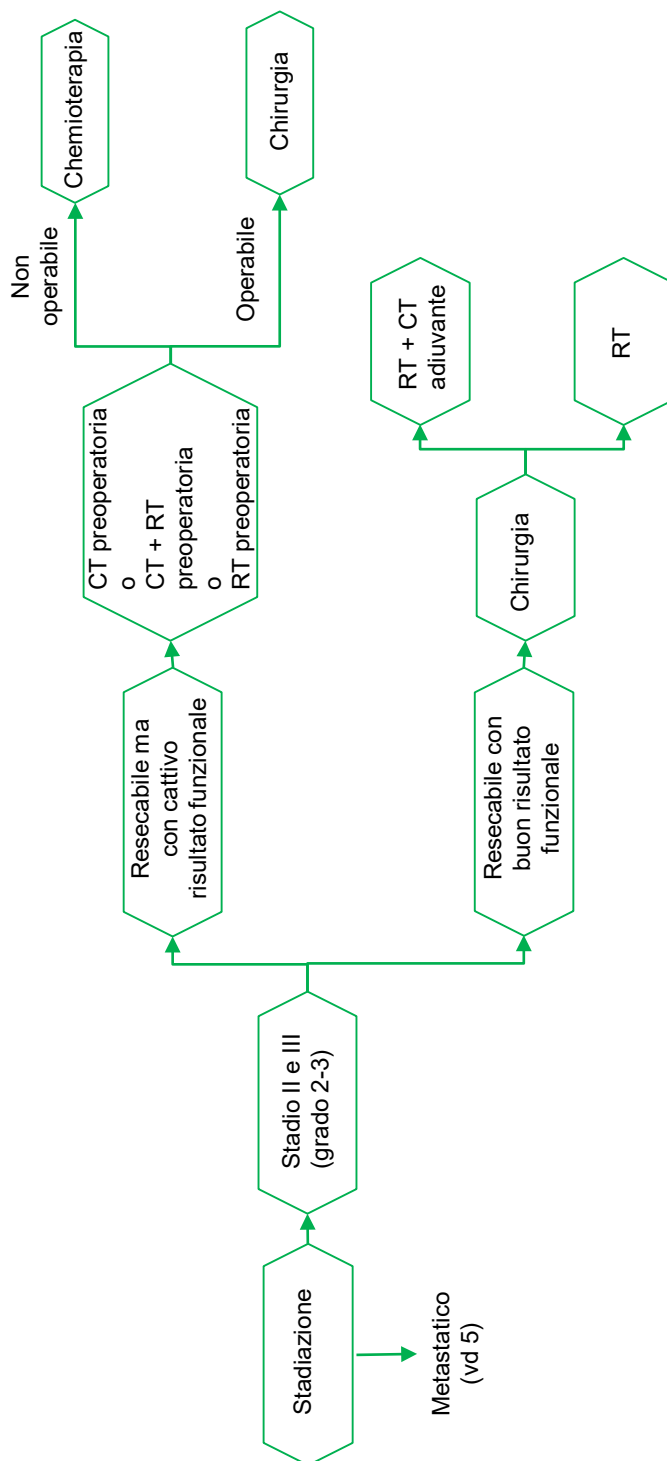


FIGURA 4: STM ARTI E CINGOLI

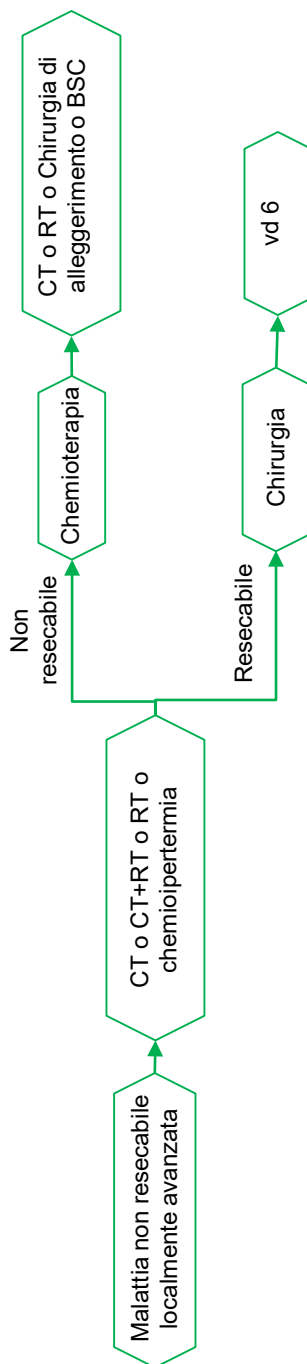


FIGURA 5: STM ARTI E CINGOLI

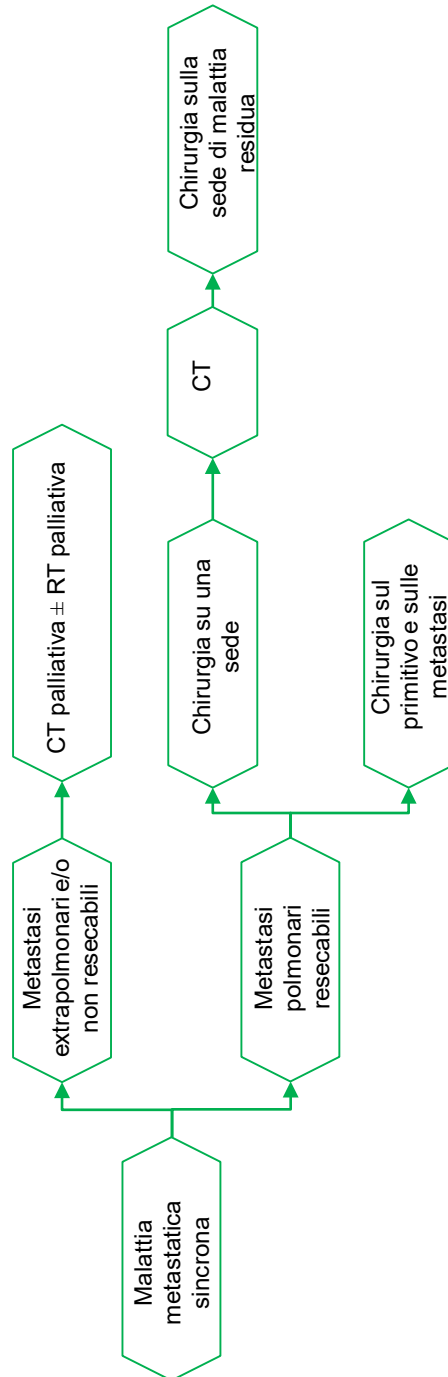


FIGURA 6: STM ARTI E CINGOLI

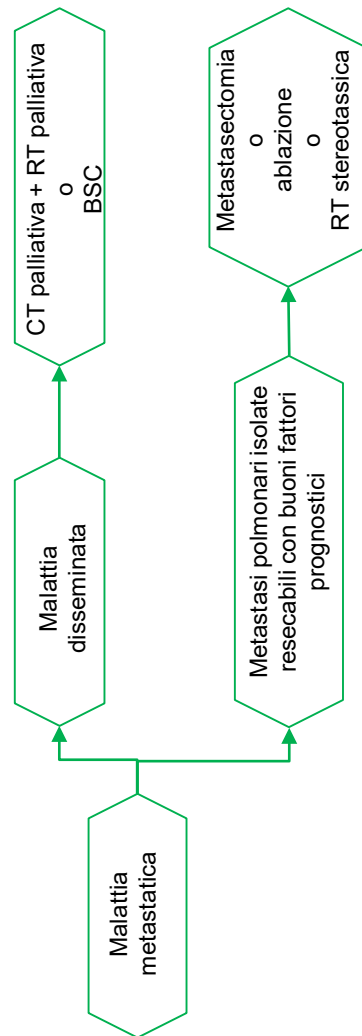


FIGURA 1: SARCOMI DEL RETROPERITONEO

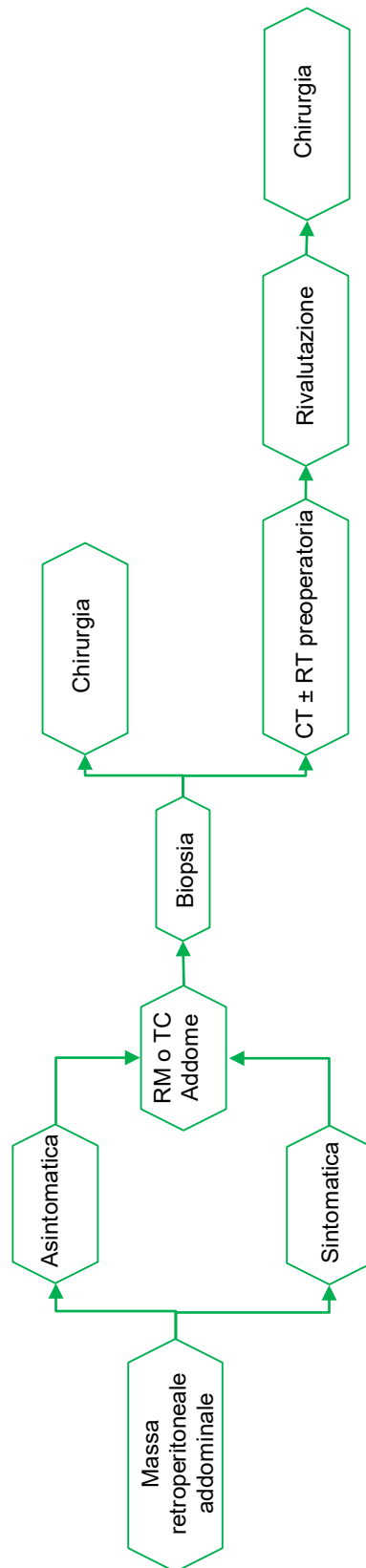


FIGURA 2: SARCOMI DEL RETROPERITONEO

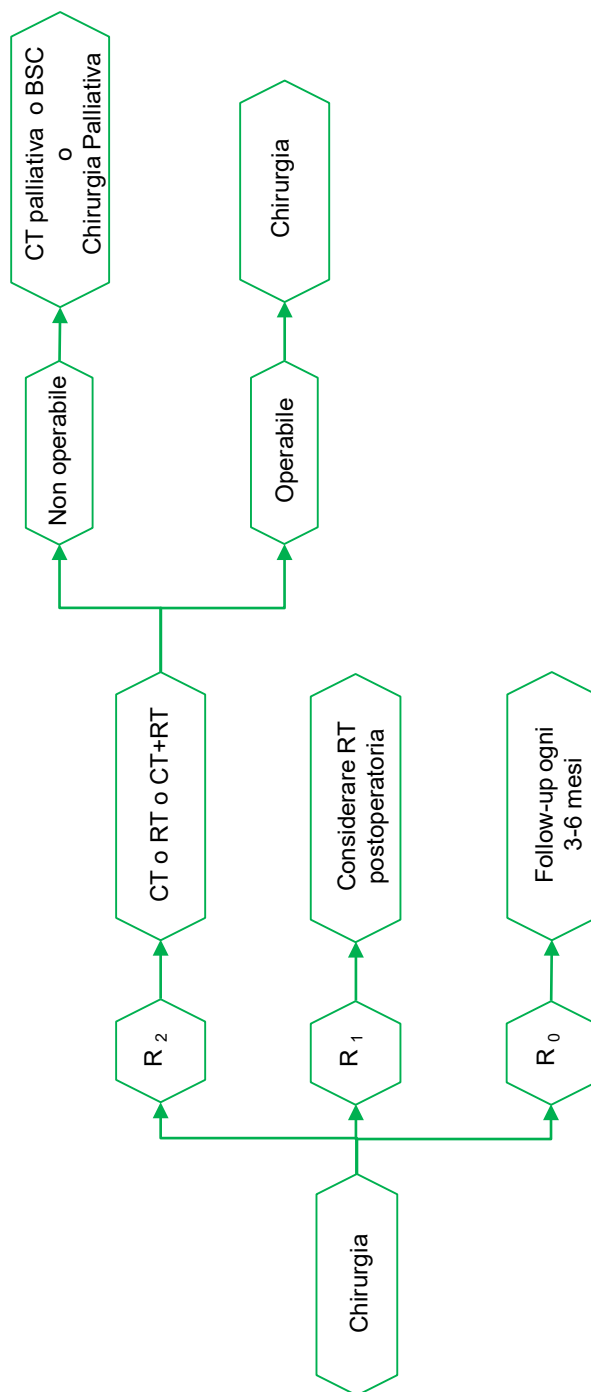


FIGURA 3: SARCOMI DEL RETROPERITONEO

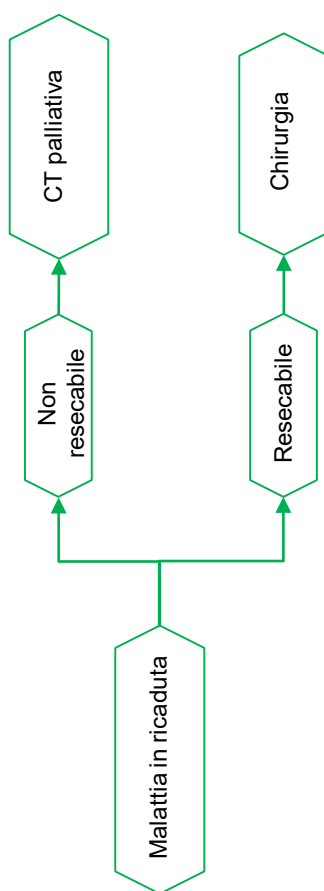


FIGURA 1: SARCOMI UTERO - Sarcoma stromale endometriale

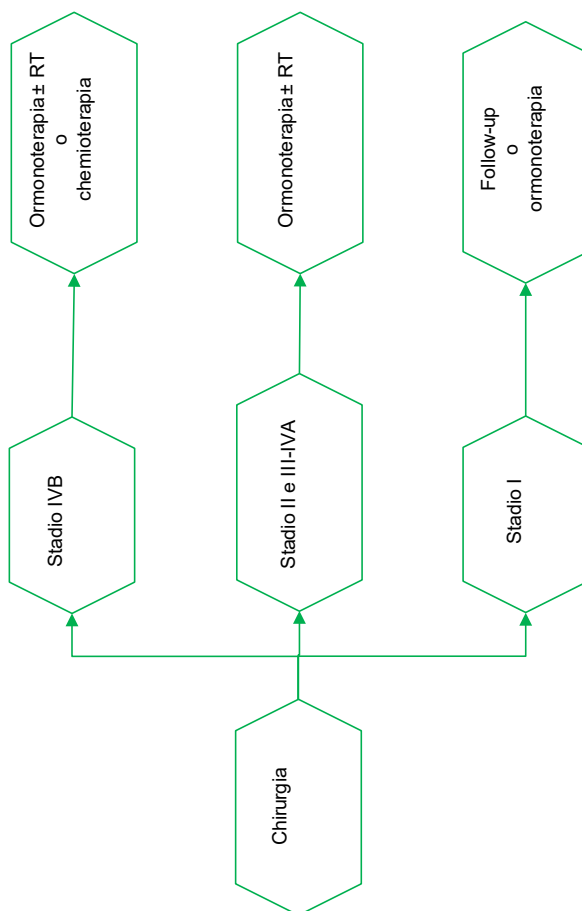


FIGURA 2: SARCOMI UTERO

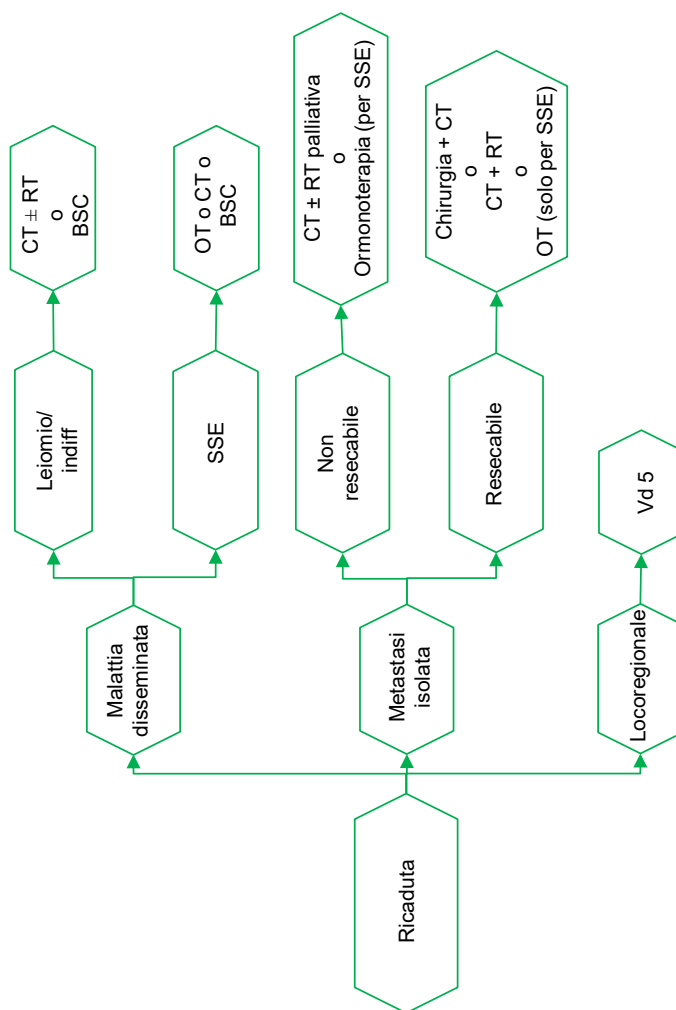


FIGURA 3: SARCOMI UTERO

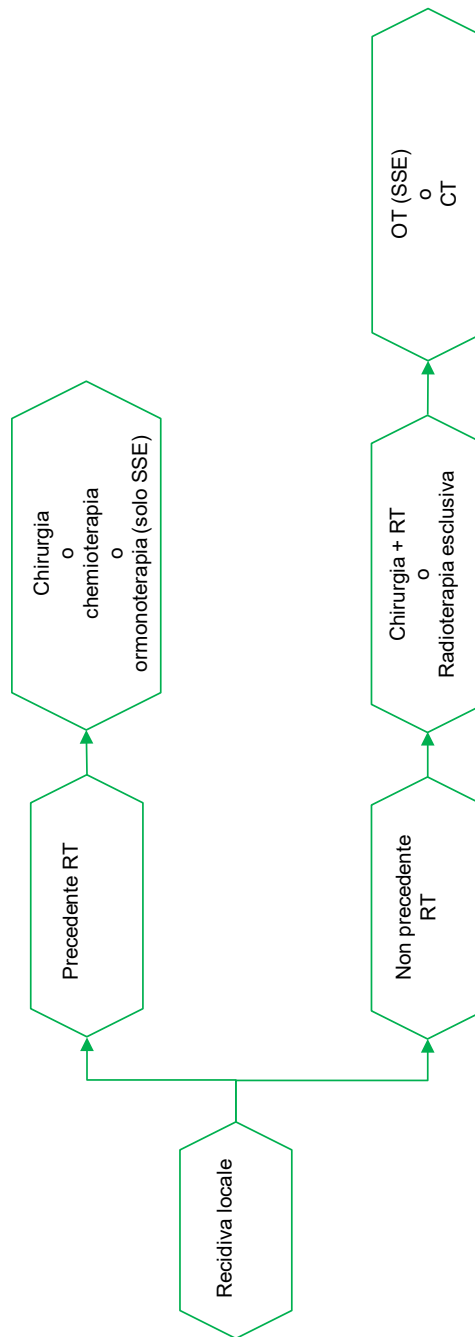


FIGURA 1: SARCOMI DELLA MAMMELLA

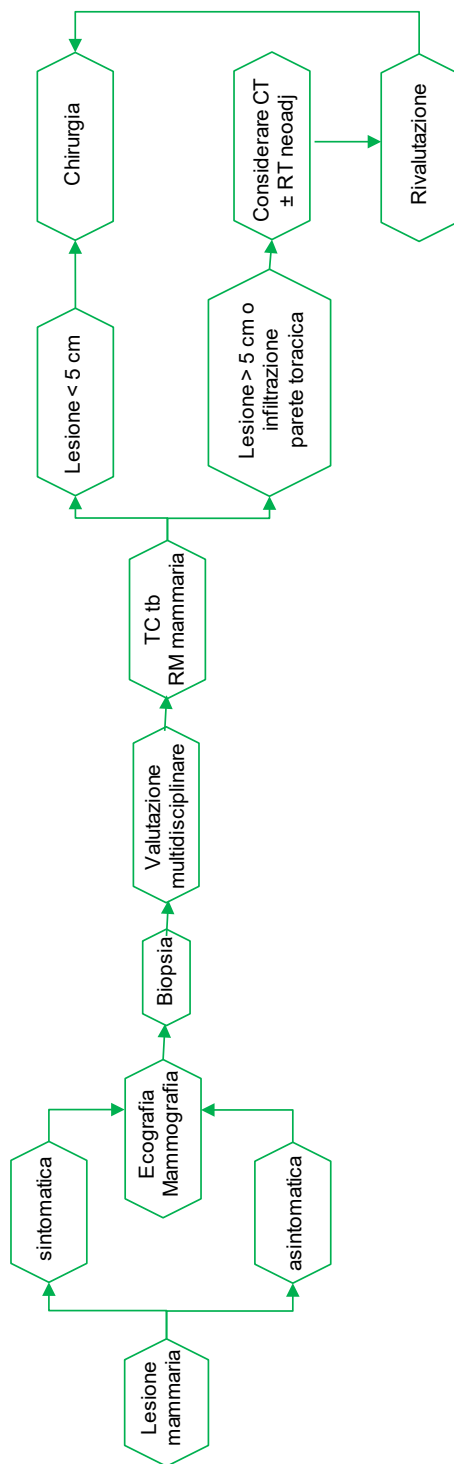


FIGURA 2: SARCOMI DELLA MAMMELLA

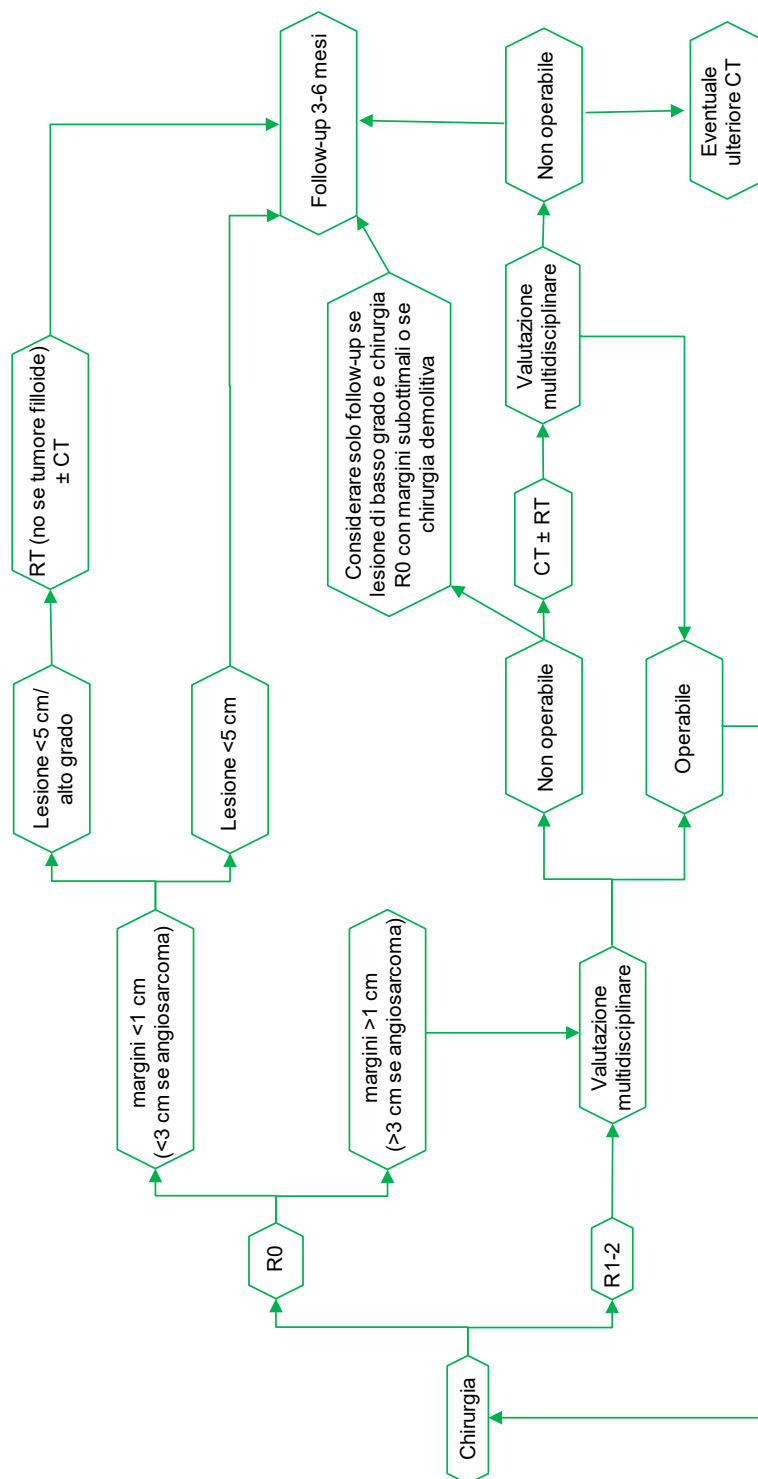


FIGURA 3: SARCOMI DELLA MAMMELLA

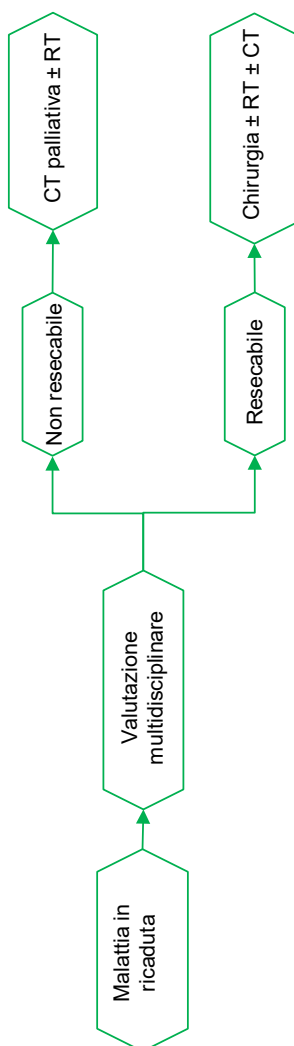


FIGURA 1: GIST

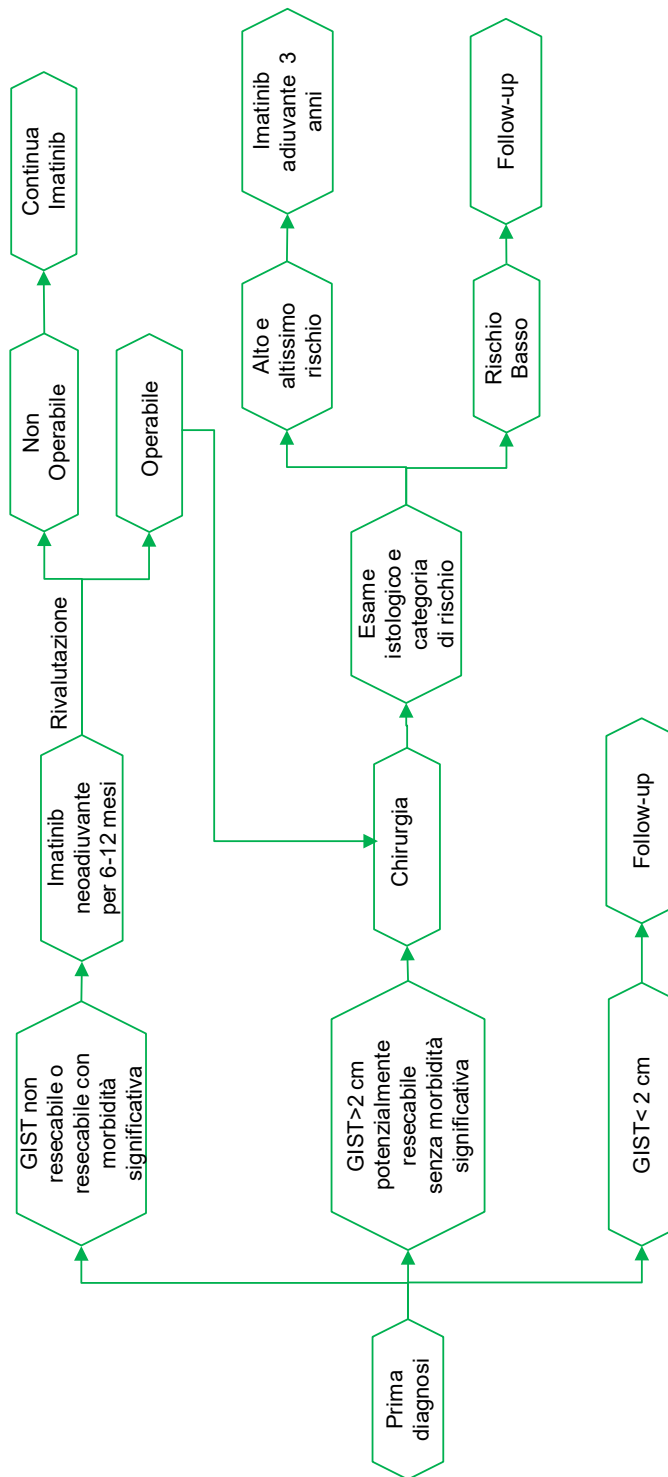
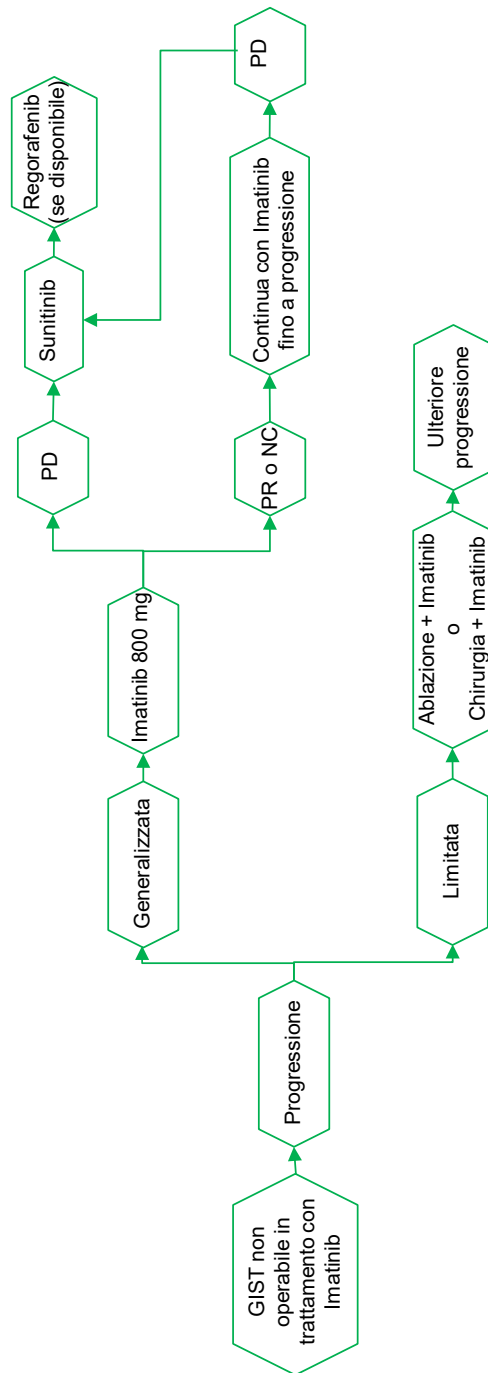


FIGURA 2: GIST



2. Sarcomi delle parti molli

2.1 Introduzione

I Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori che insorgono nei muscoli, tendini, sinovie, tessuto adiposo e tessuti connettivi in genere. I STM dell'adulto sono tumori rari. La loro incidenza globale è intorno a 3-5 casi/100.000 abitanti/anno (1).

Rappresentano dunque l'1% delle neoplasie in età adulta. In USA si calcolano circa 8700 casi/anno, mentre in Italia si stima un numero assoluto di 2300 casi/anno. Divengono ulteriormente rari se vengono suddivisi nei vari istotipi. L'andamento dell'incidenza è stabile nel tempo, pur con una modesta tendenza all'aumento nelle donne. L'andamento dell'incidenza in relazione all'età evidenzia un primo picco in età pediatrica poi un plateau e successivamente una tendenza all'aumento dell'incidenza piuttosto costante con l'età a partire dai 20 anni con un picco massimo dopo i 60 anni. Sotto il termine di STM sono raggruppati più di 50 tipi istologici diversi con caratterizzazioni biologiche specifiche e comportamenti distinti.

Le diverse entità istologiche presentano una incidenza diversa, anche in funzione dell'età:

- Nel bambino prevalgono le forme infantili, in particolare il fibrosarcoma infantile, il rabdomiosarcoma, e il sarcoma di Ewing di cui non si tratta in queste Linee Guida;
- Nell'adulto prevalgono le forme non a piccole cellule, che comprendono una varietà molto maggiore di istotipi e che vengono complessivamente definiti sarcomi delle parti molli di tipo adulto.

La mortalità per queste forme è relativamente elevata: a 5 anni la sopravvivenza globale è intorno al 65%. Un miglioramento della sopravvivenza nel solo sottogruppo dei STM degli arti si è verificata dal 1980 ad oggi grazie all'adozione di tecniche chirurgiche rispettose della suddivisione delle aree anatomiche in compartimenti. Meno definito è il ruolo di chemio e radioterapia nel modificare la prognosi sia in ambito adiuvante che di malattia metastatica.

La sede corporea di insorgenza determina infine un'ulteriore stratificazione in gruppi a diverso decorso clinico. Infatti, sia come diagnosi, sia come trattamento, sia come specialista coinvolto, ben diversa è la situazione di un sarcoma localizzato agli arti rispetto ad esempio ad un sarcoma del retroperitoneo.

Bibliografia

1. AIOM/AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. http://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2020_numeri_del_cancro_0.pdf

2.2 Fattori di rischio, familiari, ereditari

La maggior parte dei STM sono sporadici. Pochi hanno una causa identificabile.

Vi è una associazione tra infezioni virali da Epstein Barr Virus in pazienti con AIDS e leiomiomasarcoma.

Sarcomi secondari a radiazioni sono evidenti dopo trattamento per linfomi, carcinomi della portio o carcinomi mammari.

Il linfedema cronico può associarsi all'angiosarcoma (sindrome di Stewart-Treves).

Alcune malattie genetiche si associano con STM: i pazienti portatori di Neurofibromatosi di tipo I hanno un rischio superiore al 10% di sviluppare un tumore maligno delle guaine nervose periferiche durante la loro esistenza.

La sindrome di Li-Fraumeni, determinata da una mutazione del gene soppressore p53, si associa ad un incremento del rischio per sarcomi ossei e dei tessuti molli.

Alcune sostanze chimiche aumentano il rischio di sviluppare un STM: cloruro di vinile (angiosarcomi epatici), pesticidi (sarcomi muscolari).

La rarità epidemiologica dei STM, il rapporto benigno/maligno di 300:1, la mancanza di un esame diagnostico di facile applicazione, rendono inattuabili i programmi di screening.

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

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

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

Un tale approccio ridurrebbe la proporzione di interventi inadeguati che possono:

- 1) Compromettere la qualità di successivi interventi;
- 2) Rendere necessari interventi aggiuntivi di radicalizzazione anche di grossa entità;
- 3) Compromettere la fattibilità di interventi conservativi;
- 4) Aumentare il rischio di recidiva locale

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

2.3 Classificazione istologica

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

La raccomandazione si basa sulla difficoltà nel definire l'istotipo con una discordanza tra patologi che raggiunge il 40% e, in misura minore, nel definire il grading, due elementi che sono centrali per la successiva strategia terapeutica.

Vi è concordanza sulla raccomandazione che la diagnosi patologica di STM debba contenere le seguenti informazioni:

- Descrizione macroscopica;
- Stato dei margini, così da consentire l'attribuzione dell'intervento chirurgico alle categorie "radicale", "ampio", "marginale", "intralesionale";
- Istotipo secondo WHO 2020

- Grado di malignità, laddove possibile secondo il sistema FNCLCC

(1-2)

L'esame istologico di un STM dovrebbe essere riferito o almeno verificato in Servizi di Anatomia Patologica dotati di sufficiente esperienza, o almeno è raccomandata una seconda opinione patologica in Centri di riferimento. Tale consuetudine sta acquisendo sempre maggiore importanza per la complessità della diagnosi istologica e per le indagini di biologia molecolare che sono essenziali per una corretta condotta terapeutica.

Il grado di malignità fa riferimento alla classificazione della French Federation of Cancer Centers (grado 1: basso grado; grado 2: grado intermedio; grado 3: alto grado); Nel 2002 la WHO ha raccomandato lo schema FNCLCC. Tale indicazione è stata mantenuta nella versione 2013 e 2020. Ovviamente al momento del referto l'Istopatologo deve esprimere quale classificazione ha utilizzato. In linea di principio il sistema di grading andrebbe applicato su pezzi operatori di lesioni primitive non trattati in precedenza. L'applicazione del sistema FNCLCC a prelievi biotici non è validato. Ciò non esime dalla possibilità di offrire un'indicazione del grading (basso o alto) anche su campioni biotici. In tale caso risulta utile la correlazione con l'imaging radiologico.

La classificazione delle neoplasie mesenchimali maligne e a malignità intermedia viene desunta dalle due classificazioni in uso per le neoplasie dei tessuti molli (WHO 2020) e della cute (WHO 2006). Tali classificazioni integrano il dato morfologico, immunofenotipico e genetico. La classificazione WHO 2020 dei tumori mesenchimali distingue neoplasie benigne, a comportamento biologico intermedio e maligne. Le lesioni intermedie sono definite come:

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

In questa trattazione si considerano solo lesioni maligne ed intermedie.

Neoplasie a differenziazione adipocitaria.

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

Neoplasie a differenziazione fibroblastica/miofibroblastica

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

Neoplasie a differenziazione “fibroistiocitaria”

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

Neoplasie a differenziazione muscolare liscia

- Leiomiosarcoma

Neoplasie a differenziazione muscolare striata

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

Neoplasie a differenziazione vascolare

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

Neoplasie perivascolari

- Tumore glomico maligno

Neoplasie a differenziazione condro-ossea

- Osteosarcoma extrascheletrico

Neoplasie a differenziazione neuroectodermica

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

Neoplasie a differenziazione incerta.

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

L'approccio diagnostico è cambiato radicalmente negli ultimi anni associando alla diagnosi morfologica la diagnosi immunohistochimica e in casi selezionati, tecniche di citogenetica e/o biologia molecolare utile per identificare delle alterazioni genetiche. Di conseguenza le analisi citogenetiche e molecolari come la determinazione del cariotipo, e le tecniche FISH, polimerase chain reaction e sequenziamenti sono gradatamente state incorporate nel work up diagnostico dei sarcomi. Benchè alcuni riarrangiamenti genici siano diagnostici per alcuni tipi di sarcoma, alcune alterazioni e prodotti di fusione quali EWSR1 non sono specifici di una forma esclusiva di tumore. La correlazione con i dati clinici, radiologici, morfologici e immunohistochimici è particolarmente importante nei sarcomi con tali riarrangiamenti per definire la diagnosi corretta, riconoscendo il valore complementare dei test genetico molecolari.

2.3.1 Biologia molecolare

I sarcomi rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori la cui classificazione è complessa e basata sull'integrazione di dati morfologici, immunomorfologici e molecolari. Dal punto di vista diagnostico negli ultimi dieci anni sono state descritte diverse alterazioni genetiche, dimostrabili mediante diverse metodiche (RT-PCR, FISH o target-NGS) (3).

La presenza di queste alterazioni consente di confermare la diagnosi morfologica in casi di particolare complessità e in taluni casi permette l'identificazione di biomarcatori prognostici e/predittivi. Il migliore esempio è rappresentato dai GIST nei quali le mutazioni dei geni *KIT* e *PDGFR α* assume sia valore prognostico che predittivo.

Le quattro tipologie di alterazioni geniche nei sarcomi sono:

1) sarcomi con profilo genomico semplice nei quali identifichiamo traslocazioni specifiche utilizzabili come marker diagnostico. In alcuni sottotipi di sarcomi specifiche traslocazioni hanno un significato predittivo di risposta a farmaci a bersaglio molecolare e potrebbero rappresentare un potenziale target terapeutico come per esempio *ALK*, *ROSI* e *NTRK*;

2) sarcomi con profilo genomico semplice con amplificazione di alcuni geni. Liposarcomi bene differenziati, liposarcomi dedifferenziati e sarcomi intimali sono caratterizzati da un profilo genomico relativamente semplice caratterizzato da amplificazione dei geni *MDM2* e *CDK4* associate all'amplificazione di altri geni nei liposarcomi dedifferenziati;

3) sarcomi caratterizzati da mutazioni inattivanti: i tumori rabdoidi maligni mostrano inattivazione biallelica del gene *INI1* con perdita dell'espressione di *INI1* che può essere dimostrata mediante immunohistochimica; i tumori maligni delle guaine tendinee periferiche (MPNST) presentano invece mutazione del gene *PRC2* con conseguente perdita di *H3K27me3*;

4) Molti sarcomi sono caratterizzati da un profilo genomico complesso con frequente perdita di *RBI* e alterazioni di *p53*. Leiomiomi, rhabdomiomi pleomorfi, liposarcomi pleomorfi, mixofibrosarcomi, sarcomi indifferenziati appartengono a questa categoria e non mostrano anomalie molecolari specifiche.

Al momento una analisi genomica estesa dei tumori mesenchimali non sembra rivestire significato nella pratica clinica, come peraltro già dimostrato in un trial randomizzato in tumori epiteliali (4).

Bibliografia

1. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37-42.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F: WHO Classification of tumours. Pathology & Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon, edn IARC Press, Lyon. 2002.
3. Schaefer I.M, Cote G.M., Hornick J. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics and genomics. *J Clin Oncol* 2017; 36:101-110.
4. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecular targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 1324-34

2.4 Diagnosi

Quesito 1. *In pazienti con lesioni sospette per sarcoma quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?*

In pratica clinica si raccomanda l'approfondimento diagnostico nel caso di massa superficiale dei tessuti molli di diametro maggiore a 5 cm o di massa profonda di qualsiasi dimensione. In questo caso si deve fortemente sospettare un STM e porre in atto tutte le misure per una diagnosi adeguata o riferire direttamente il Paziente ad un Centro ad Alta Specializzazione. Si raccomanda che la diagnosi di STM debba essere sempre radiologica e patologica, quest'ultima indipendentemente dal sospetto clinico radiologico (1).

La diagnostica radiologica per immagini è fondamentale sia nelle fasi iniziali di diagnosi che nella stadiazione. L'esame ecografico permette di misurare le dimensioni della massa, evidenzia i rapporti con la fascia, rileva la morfologia, i margini (regolari, irregolari, con o senza pseudocapsula), l'ecostruttura (solida, liquida, mista) rileva il coinvolgimento delle strutture circostanti e, con la tecnica ecografica powerdoppler, la vascolarizzazione. L'indagine ecografica può essere completata con studio con m.d.c. per distinguere le aree di neovascolarizzazione da quelle necrotiche, mucoidi o fibrocicatriziali e per selezionare le zone tissutali sulle quali effettuare il campionamento bioptico (1).

La TC, senza e con mezzo di contrasto, è metodica veloce e ben tollerata dal Paziente. E' molto accurata nella definizione del compartimento anatomico interessato, nel bilancio loco-regionale di malattia. Lo studio sul piano assiale integrato dalle ricostruzioni multiplanari consente di stabilire esattamente le dimensioni, la localizzazione rispetto a punti di repere chirurgici e i rapporti con il fascio vascolo-nervoso. E' in grado inoltre di dimostrare la presenza di componenti tissutali come grasso e calcio, l'entità della vascolarizzazione, ed è eccellente nella valutazione dei rapporti con l'osso adiacente, nello studio delle masse profonde (1).

La risonanza magnetica nei sarcomi dei tessuti molli è indispensabile per definire la sede anatomica, il compartimento, i rapporti con le strutture limitrofe come vasi, nervi, osso. È inoltre fondamentale per caratterizzare il tessuto di cui è composto il sarcoma (tessuto adiposo, tessuto mixoide, necrosi, tessuto in risposta). L'esame non può prescindere dallo studio morfologico con sequenze standard T1 e T2 pesate. Fortemente consigliato l'utilizzo delle sequenze in diffusione e la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico per definire meglio i rapporti con le strutture limitrofe, il grado e la caratterizzazione, quando possibile, tra benigno e maligno. È inoltre indispensabile nella valutazione della risposta ai trattamenti (2).

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

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

- 1) Esame citologico mediante ago aspirato ormai utilizzato solo in caso di sospetta recidiva in un'area anatomica già operata;
- 2) Biopsia con ago tranciante;
- 3) Biopsia incisionale;
- 4) Biopsia escissionale da utilizzare in casi molto selezionati ed adeguatamente stadiati in precedenza;

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

L'esame citologico mediante agoaspirato, nonostante la diffusione nei Paesi Scandinavi, ha un impiego limitato nella maggior parte dei Centri di Alta Specializzazione Europei e Americani ed è utilizzato soprattutto nel sospetto di eventuali recidive dove è sufficiente la definizione di malignità e non di istotipo per procedere a trattamenti successivi. L'utilizzo dell'agoaspirato alla prima diagnosi per definire la natura (benigna vs maligna) e l'istotipo non è considerato sufficientemente attendibile.

Un maggiore numero di informazioni deriva dalla biopsia con ago tranciante. Tale metodica mantiene i vantaggi di limitata invasività e la possibilità di effettuare il prelievo in regime ambulatoriale, come per la biopsia ad ago sottile. Permettendo il prelievo di una porzione di tessuto, la tecnica ha un'affidabilità diagnostica decisamente superiore. I limiti teorici della metodica sono rappresentati dal rischio di contaminazione dei piani anatomici circostanti, soprattutto se la biopsia è eseguita da mani non esperte, dalla sottostima del grado di aggressività della malattia e dalla possibilità che il prelievo coinvolga parti necrotiche del tumore, non rappresentative per giungere alla diagnosi. L'integrazione delle immagini radiologiche con il risultato istologico può aggiungere utili informazioni. La biopsia con ago tranciante è oggi considerata la procedura di scelta nella maggioranza dei casi dei STM delle estremità qualsiasi sia la sede, a patto che sia raggiungibile senza creare contaminazione di tessuti circostanti.

In casi di masse di grosse dimensioni in cui si può presumere la presenza di differenti sottotipi istologici rappresentati, la biopsia multipla può essere consigliata.

La biopsia incisionale può essere impiegata tutte le volte che non si ottengano sufficienti informazioni dalla biopsia con ago, ma solo per le forme degli arti e del tronco superficiale. Andrebbe bandita per le forme retroperitoneali ed intra-cavitarie in genere, dato il rischio di contaminazione non recuperabile. E' importante

che tale procedura venga effettuata nello stesso Centro che poi eseguirà la resezione chirurgica definitiva. E' altresì fondamentale che vengano rispettati i dettami della Chirurgia oncologica, per evitare il rischio di contaminare i tessuti circostanti e di inficiare il controllo locale della malattia.

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

L'accertamento intraoperatorio al congelatore non va invece considerato affidabile per pianificare un intervento adeguato.

La scelta tra le varie metodiche dipende da diversi fattori: sede e tipo della lesione, esperienza del chirurgo, del radiologo e del patologo.

La biopsia deve seguire le regole della chirurgia oncologica per minimizzare la possibile contaminazione e permettere lì dove è possibile l'asportazione in blocco, al momento dell'intervento definitivo, sia del tramite biotico che del tramite del drenaggio.

Good practice statement:

- *Masse profonde di qualsiasi dimensioni, masse superficiali >5 cm o masse in rapido accrescimento dovrebbero essere considerate sospette per sarcoma e trattate come tali o inviate ai Centri di Alta Specializzazione.*
- *Una lesione clinicamente sospetta dei tessuti molli dovrebbe essere studiata mediante l'esecuzione di ecografia o di appropriata tecnica per immagini (1).*
- *I pazienti con lesione potenzialmente maligna dovrebbero essere sottoposti a RM o TAC dell'area anatomica interessata dalla massa.*

-
- *I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica con ago tranciante, se necessario sotto controllo ecografico o TAC o con biopsia chirurgica incisionale.*
 - *La tecnica bioptica (con ago sotto controllo ecografico o TAC o chirurgica incisionale) dovrebbe tener conto dei principi di chirurgia oncologica e dovrebbe essere preferibilmente eseguita presso il Centro presso il quale verrà eseguito l'intervento chirurgico*

Bibliografia

1. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
2. Hong JH, Jee WH, Jung CK, Jung JY, et al. Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration. *Eur Radiol.* 2019 May;29(5):2589-2597. doi: 10.1007/s00330-018-5817-0. Epub 2018 Nov 9.

2.5 Stadiazione

La classificazione per stadi permette di esprimere una valutazione prognostica. Il sistema di staging è diviso tra la classificazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e l'Unione Internazionale contro il cancro (UICC). La Letteratura indica che nei STM localizzati i fattori prognostici più importanti sono il grado, la profondità di manifestazione del tumore e il volume del medesimo.

La presenza di metastasi è un altro ovvio fattore prognostico negativo.

La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I è circa il 90%, per lo stadio II 70%, per lo stadio III 50% e 10% per lo stadio IV. La classificazione e la caratterizzazione dei STM si basa sull'integrazione di morfologia, immunohistochimica e genetica. Informazioni sulla genetica possono migliorare la diagnosi, confermando rapporti tra sottotipi morfologici, comportamenti biologici e risultati clinici.

Tabella 1: AJCC E UICC: Descrizione di Stadi, Gradi e TNM per i Sarcomi dei Tessuti Molli (1)

T		
	T_x	Non valutabile
	T₀	Non evidenza di tumore primitivo
Estremità e tronco superficiale		
	T₁	≤5 cm nella dimensione maggiore
	T₂	>5 cm e <10 cm
	T₃	>10 cm e <15 cm
	T₄	>15 cm
Retroperitoneo		
	T₁	≤5 cm nella dimensione maggiore
	T₂	>5 cm e <10 cm
	T₃	>10 cm e <15 cm
	T₄	>15 cm
Testa e collo		
	T₁	≤2 cm
	T₂	>2 cm e <4 cm
	T₃	>4 cm
	T_{4a}	Invade l'orbita, la base cranica o la dura, i visceri del compartimento centrale, lo scheletro facciale o i muscoli pterigoidei
	T_{4b}	Invade il parenchima cerebrale, ingloba l'a. carotide, invade i mm paravertebrali o coinvolge il SNC con diffusione perineurale
Visceri toracici e addominali		
	T₁	Confinato a un singolo organo
	T_{2a}	Invade il peritoneo parietale o viscerale
	T_{2b}	Invasione microscopica oltre la sierosa

	T3	Invade un altro organo o invasione macroscopica oltre la sierosa
	T4a	Tumore multifocale che coinvolge non più di due sedi di un organo
	T4b	Tumore multifocale che coinvolge più di due sedi ma meno di cinque
	T4c	Tumore multifocale che coinvolge più di cinque sedi
N		
	Nx	Non valutabili
	N0	Non mts ai lfn regionali
	N1	Mts ai lfn regionali

Stadio IA			
T1	N0	M0	G1, Gx basso grado
Stadio IB			
T2, T3, T4	N0	M0	G1, Gx basso grado
Stadio II			
T1	N0	M0	G2,G3 alto grado
Stadio IIIA			
T2	N0	M0	G2,G3 alto grado
Stadio IIIB			
T3, T4	N0	M0	G2,G3 alto grado
Qualsiasi T	N1	M0	Qualsiasi G
Stadio IV			
Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	Qualsiasi G

Un'interessante proposta è stata pubblicata da Callegaro 2016 (2) con lo sviluppo di due nomogrammi per predire la sopravvivenza globale e il rischio di sviluppare metastasi nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli delle estremità e dei cingoli.

Tale modello, basato sulle casistiche di quattro grandi Istituti specializzati nel trattamento dei sarcomi, ha condotto alla produzione di due tabelle che consentono di predire la prognosi dei pazienti e il rischio di sviluppare metastasi a 5 e 10 anni. Rispetto alla classificazione AJCC i parametri di volume, grading e sede anatomica del sarcoma vengono trasformati in valori numerici per esprimere la prognosi del paziente e il rischio di manifestare metastasi a distanza. Il modello (disponibile anche come App per i dispositivi elettronici (2-3), comunque è da validare nella pratica clinica quotidiana e in modo prospettico, ma costituisce una valida proposta per meglio comprendere la storia naturale e pianificare la terapia.

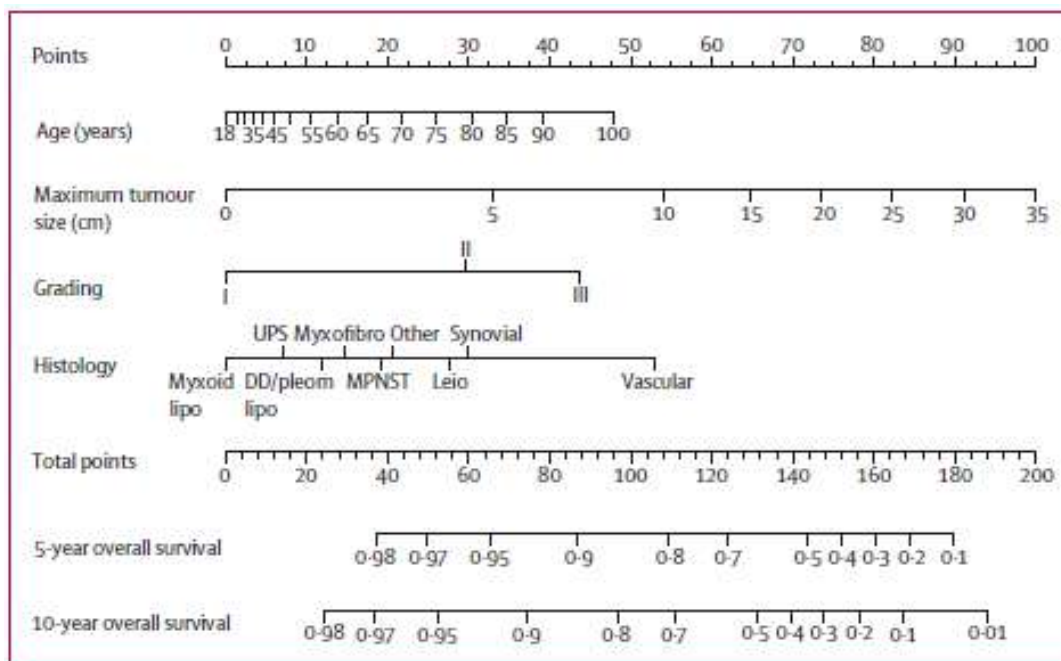


Figure 1: Overall survival nomogram

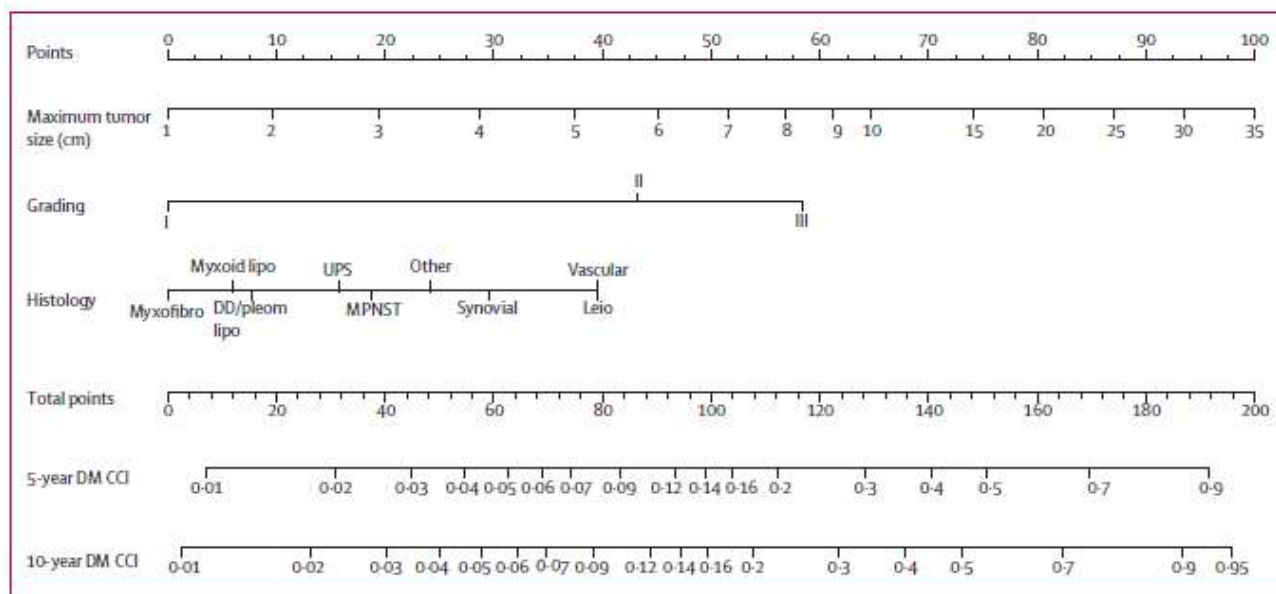


Figure 3: Distant metastases nomogram

Bibliografia

1. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edn Oxford: John Wiley & Sons, Inc, 2016.
2. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localized soft tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncology* 2016; 17: 671-678
3. <https://www.sarculator.com>

3. Sarcomi degli arti e tronco superficiale. Malattia locale limitata

3.1 Chirurgia

Quesito 2: *Nei pazienti con sarcomi degli arti e dei tronchi è indicato un trattamento chirurgico?*

Quando la malattia è in fase locale, il trattamento di prima istanza è la Chirurgia.

Questa può essere integrata con Radioterapia e Chemioterapia.

La Chirurgia (\pm Radioterapia) ha come scopo il controllo locale della malattia che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni. La Chirurgia deve avere margini adeguati, cercando per contro di ridurre i danni funzionali ed estetici. La qualità della chirurgia effettuata è da definire in base al margine peggiore e deve essere sempre valutata istologicamente dal patologo colorando con inchiostro di china sul pezzo di resezione le aree sospette per marginalità.

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

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

In molti casi peraltro il sarcoma non insorge in compartimenti anatomici definiti e dunque la resezione radicale o compartimentale non è possibile. In questi casi è necessario ottenere un margine chirurgico **ampio** (generalmente dove possibile $> 1\text{cm}$). L'intervento si definisce ampio quando i margini sono costituiti da tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di strutture critiche non sacrificabili, da tessuto di qualità quale il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, la fasce muscolari, di qualsiasi spessore purché microscopicamente negativo.

Se il sarcoma è di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni $>5\text{cm}$, la chirurgia va completata dalla radioterapia locale. Una chirurgia ampia, associata a Radioterapia determina un controllo locale simile alla resezione radicale.

La Radioterapia non è mai un rimedio per una chirurgia inadeguata, ma va impiegata a completamento di una chirurgia oncologicamente corretta. Margini inadeguati sono il margine **marginale** (asportazione in blocco del tumore passando attraverso la sua pseudocapsula reattiva periferica) che può lasciare in situ digitazioni neoplastiche e satellitosi ed il margine **intralesionale** (asportazione eseguita attraverso la massa tumorale) che lascia in situ parti macroscopiche di tumore.

Un margine marginale va considerato accettabile solo se non migliorabile, se non a costo di gravi danni funzionali o estetici. Per questo motivo può essere accettata una focale marginalità chirurgica solo in contiguità con strutture critiche (vasi o nervi di rilievo). Quando è prevedibile una resezione marginale deve essere considerata la radioterapia preoperatoria per favorire il minor rischio di marginalità e recidiva.

Una chirurgia marginale deve essere sempre seguita da Radioterapia, nelle forme a grado intermedio ed alto, mentre può essere considerata sufficiente in alcune forme a basso grado quando è prevedibile un eventuale recupero chirurgico conservativo (+/- Radioterapia) in caso di recidiva (ie liposarcoma ben differenziato degli arti, dermatofibrosarcoma protuberans soprattutto se a carico della testa e collo).

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

Oltre alle definizioni dei margini chirurgici sopra riportate, si può utilizzare anche la classificazione in **R0** (margini indenni sia microscopicamente che macroscopicamente) che quindi sono da considerare adeguati; **R1** (margini positivi microscopicamente) e **R2** (margini positivi macroscopicamente). I margini R1 e R2 sono da considerarsi inadeguati, alla stessa stregua di quelli marginali e intralesionali e necessitano di radicalizzazione chirurgica.

Esistono poi errori di conduzione dell'intervento chirurgico:

- Vie di accesso oblique o trasversali che non rispettino l'anatomia chirurgica degli arti;
- Utilizzo di anestesia locale che può creare dei tramiti con l'ago in tessuti sani circostanti;
- Cattiva emostasi o non corretto posizionamento del drenaggio che deve essere posto in linea con l'asse maggiore della ferita in modo da poter essere facilmente incluso in una successiva incisione chirurgica in caso di recidiva locale.

In tutte queste situazioni è necessaria la radicalizzazione e deve essere considerata la successiva Radioterapia

(1)

Good practice statement:

- *Per essere considerata adeguata, la resezione dei STM degli arti deve essere effettuata con margini ampi (R0). Può essere considerata accettabile anche una resezione focalmente marginale, purchè preceduta o seguita da Radioterapia, qualora l'unica alternativa sia un intervento demolitivo o un danno funzionale grave (1-2).*

Bibliografia

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982; 196(3):305-15.
2. 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: 2235-2241.

3.2 Radioterapia

Quesito 3: *Nei pazienti con sarcomi degli arti e dei tronchi è indicato un trattamento radioterapico?*

La Radioterapia, la cui finalità è il controllo della malattia locale, può essere eseguita in fase preoperatoria o postoperatoria (1-2;5). La Radioterapia non può mai sanare un intervento chirurgico inadeguato.

La modalità ottimale di associazione tra Chirurgia e Radioterapia non è ancora definita. Infatti non è dimostrato mediante studi randomizzati quale dei due approcci sia il migliore (4). La scelta va effettuata dopo discussione multidisciplinare del caso.

La Radioterapia preoperatoria consente di irradiare volumi più limitati rispetto alla postoperatoria, quando tutti i tessuti manipolati dal Chirurgo devono essere trattati, compreso il letto operatorio con dei margini di sicurezza oncologica. E' utile in previsione di ricostruzioni vulnerabili alla radioterapia postoperatoria con lembi microchirurgici con anastomosi vascolari o nervose. Può determinare un ispessimento e una migliore definizione della pseudo-capsula reattiva intorno alla neoplasia che può facilitarne la successiva resezione adeguata e può ottenere una riduzione di cellule vitali all'interno della lesione neoplastica.

Inoltre utilizza dosi totali inferiori rispetto alla Radioterapia postoperatoria (50 Gy in 25 frazioni anziché 60-66 Gy in 30-33 frazioni se impiegata dopo l'intervento chirurgico).

La radioterapia preoperatoria è indicata particolarmente nei casi in cui alla diagnosi non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo, soprattutto in caso di lesioni di grandi dimensioni, o in caso di lesioni in stretta vicinanza a strutture critiche quali vasi o nervi.

Il trattamento radioterapico preoperatorio determina una maggiore morbilità postintervento: 35% di complicanze quali deiscenza della ferita, ritardo nella cicatrizzazione, infezioni, a confronto di un 17% registrato con la radioterapia post-operatoria. La morbilità della radioterapia preoperatoria è però significativamente diminuita nelle più recenti esperienze, con l'impiego delle più moderne tecniche di trattamento (5;9-10).

Viceversa, l'irradiazione di volumi più limitati e l'impiego di dosi di irradiazione inferiori rispetto alla radioterapia postoperatoria riducono il rischio di sequele tardive quali fibrosi, edema e rigidità articolare (6).

Considerati gli esiti più favorevoli a lungo termine e la possibilità di ridurre la morbilità postoperatoria con le moderne modalità di irradiazione, la radioterapia preoperatoria trova attualmente una sempre più ampia applicazione.

La Radioterapia post-operatoria, tuttavia, trova ancora uno spazio di utilizzo.

Può essere omessa dopo consulto interdisciplinare nei casi di:

- Tumori piccoli ≤ 5 cm, di basso grado, superficiali
- Tumori basso grado profondi di dimensioni anche superiori a 5 cm che siano stati operati con chirurgia ampia (margine di 1-2 cm o contenuti entro la fascia muscolare);
- Alcuni tumori a basso grado anche se sottoposti a chirurgia marginale quando può essere prevedibile una chirurgia conservativa di salvataggio (ad esempio nel liposarcoma ben differenziato (liposarcoma lipoma like)).

La Radioterapia postoperatoria completa la Chirurgia ampia o la Chirurgia marginale non migliorabile nei sarcomi di grado intermedio o elevato, soprattutto se di diametro maggiore di 5 cm o situati in sedi profonde.

Può anche essere proposta nei sarcomi a basso grado, di grosso volume, soprattutto se ad insorgenza in sedi critiche o profonde, o con margini non radicalizzabili.

La Radioterapia pre o postoperatoria trova indicazione anche prima o dopo radicalizzazione di interventi non adeguati ad eccezione di alcuni istotipi particolari ad aggressività molto limitata quali il liposarcoma ben differenziato e il dermatofibrosarcoma protuberans.

La brachiterapia (posizionamento intraoperatorio di cateteri guida con trattamento perioperatorio), così come la radioterapia intraoperatoria (IORT), rappresentano procedure per mezzo delle quali è possibile ottenere una dose escalation, da associare alla radioterapia a fasci esterni per migliorare il controllo locale della malattia, ma sono metodiche ad oggi poco diffuse per la loro complessità.

La IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy) statica, ad arco ed elicoidale rappresenta una complessa modalità di trattamento radioterapico che consente di conformare la dose intorno al volume bersaglio e di ottenere una dose escalation, risparmiando i tessuti sani circostanti il tumore (7). Applicata in fase preoperatoria consente di ridurre l'incidenza delle complicanze già elencate.

La complessità della IMRT, rende comunque la sua applicazione limitata a Centri Specialistici e pertanto non può essere indicata come uso routinario. I casi di pazienti con sarcoma vanno concentrati nei Centri con elevata expertise (8-9).

Sia la radioterapia preoperatoria che postoperatoria possono essere eseguite in modo concomitante o embricato con la chemioterapia. Anche in questo caso la scelta dei farmaci chemioterapici e la concomitanza con la radioterapia deve essere oggetto delle scelte multidisciplinari del centro di riferimento (10-11).

Gli obiettivi di un trattamento preoperatorio concomitante o sequenziale includono: (1) ridurre il rischio di recidiva locale in tumori resecabili marginalmente o ad alto rischio di recidiva, (2) per ridurre il rischio di recidiva a distanza, (3) ridurre la dose radiante totale per minimizzare le complicanze post-attiniche, (4) fornire un'informazione prognostica sulla base della risposta al trattamento e guidare eventuali scelte terapeutiche postoperatorie.

Nel setting neoadiuvante, un trattamento integrato radio-chemioterapico può essere considerato soprattutto in pazienti con sarcomi ad alto grado, localmente avanzati e localizzati agli arti. Sono stati valutati sia l'approccio sequenziale (CT seguita da RT) che l'approccio concomitante (RT/CT). Sebbene in entrambi i casi ci siano risultati promettenti in termini di preservazione della funzionalità e riduzione della recidiva locale, senza effetti negativi sulla sopravvivenza, i dati attualmente disponibili non permettono di considerare questo approccio uno standard di cura.

Qualora venga adottato il trattamento sequenziale, lo schema più comunemente utilizzato prevede: tre cicli di chemioterapia di induzione (rappresentata da una combinazione di un'Antraciclina ed Ifosfamide) seguita da trattamento radiante con dose convenzionale di 50 Gy in frazioni giornaliere da 2 Gy, seguita eventualmente dalla chirurgia (10).

Qualora si opti per il trattamento concomitante il regime più comunemente utilizzato nel periodo preoperatorio prevede l'uso della radioterapia a partire dal primo o secondo-ciclo chemioterapico, a dosi comprese tra 44 e 50 Gy in 25 frazioni giornaliere di 2 Gy.

L'integrazione della chemioterapia alla radioterapia nel periodo postoperatorio può essere considerata in casi selezionati: è ragionevolmente proponibile soprattutto in pazienti con sarcomi ad alto rischio di recidiva

locale o a distanza (>5 cm, alto grado e profondi), soprattutto se localizzati agli arti e tronco superficiale.

Un'integrazione radiochemioterapica non può, tuttavia, essere giustificata per sanare una chirurgia inadeguata **Good practice statement:**

- *La chirurgia deve essere sempre eseguita in modo adeguato, in quanto la Radioterapia non può sostituire una Chirurgia inadeguata.*
- *La Radioterapia, pre o postoperatoria, deve essere indicata in pazienti con sarcoma di grado intermedio o elevato degli arti e tronco superficiale, con diametro maggiore di 5 cm, sottoposti a Chirurgia con margini ampi, o in tutti i casi di pazienti sottoposti a chirurgia marginale non radicalizzabile indipendentemente dalle dimensioni.*
- *Nei sarcomi a basso grado di malignità degli arti e del tronco superficiale, l'impiego della Radioterapia non è uno standard terapeutico e il suo uso deve essere discusso tra esperti, deve essere individualizzato, adottandolo sulla base dell'istotipo, della presentazione, dei margini chirurgici prevedibili o ottenuti, facendo seguito a discussione collegiale. Le motivazioni della scelta devono essere esplicitate.*

Bibliografia

1. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The reatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of 1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and 2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982 ; 196: 305-315.
2. Tepper JE, Suit DH. Radiation therapy alone for sarcoma soft-tissue. *Cancer* 1985; 56: 475-479.
3. Janjan N, Crane C, Delclos M, et al. Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 9-15.
4. 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: 2235-2241.
5. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, Poulsen JP, Seddon B, Wang D. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(3):572-80.
6. O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 274-281.
7. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
8. Wang D, Bosh W, Roberge D et al. RTOG Sarcoma Radiation Oncologists reach consensus on Gross Tumor Volume and Clinical Target Volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (4) 525-528.

9. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013; 119:1878-1884.
10. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Espaniol de Investigation en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3628-34.
11. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4472-4477

3.3 Chemioterapia adiuvante

La Chemioterapia nei STM può valersi di pochi farmaci moderatamente attivi; negli ultimi anni, distinguendo per istotipo, sono stati identificati alcuni farmaci dotati di attività, ma solo su specifici tipi istologici.

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

La Chemioterapia adiuvante nei STM, dopo chirurgia radicale, è oggetto di controversia. Una prima generazione di studi degli anni '70 e '80, sono stati sottoposti a metanalisi. L'evidenza deriva da 14 studi clinici randomizzati che hanno confrontato Chemioterapia adiuvante verso solo controllo dopo chirurgia ed eventuale Radioterapia. I 14 studi sottoposti a metanalisi hanno dimostrato un vantaggio del 10% nella sopravvivenza libera da malattia e un vantaggio non statisticamente significativo (4%) nella sopravvivenza globale (1).

Un successivo studio italiano, che utilizza Epirubicina + Ifosfamide, con profilassi primaria con G-CSF per 5 cicli, non incluso nella metanalisi, indica un vantaggio iniziale, sia in sopravvivenza libera da malattia (DFS mediana 48 mesi vs 16 mesi), che in sopravvivenza globale (OS mediana 75 vs 46 mesi) nei pazienti trattati con Chemioterapia adiuvante nel confronto dei pazienti sottoposti a sola Chirurgia. Purtroppo tali benefici nel corso del follow up si sono ridotti sino a perdere di significatività (2).

QUESITO 4 GRADE: *Nei pazienti operati per sarcoma dei tessuti molli (cingoli ed estremità) è raccomandabile la chemioterapia adiuvante?*

RACCOMANDAZIONE: nei pazienti affetti da sarcomi degli arti e del tronco ad alto grado di malignità, profondi e di dimensioni superiori ai 5 cm, una chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motiva Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nella meta-analisi di Pervaiz, che ha aggiornato i dati della precedente aggiungendo 4 ulteriori studi randomizzati, è stato confermato un beneficio in termini sia di sopravvivenza libera da malattia sia di sopravvivenza globale. Tale vantaggio è risultato superiore nei pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia comprendente l'associazione di antraciclina+ifosfamide (3). Dalla meta-analisi valutata emerge un moderato vantaggio in termini di OS e DFS.

Per quanto riguarda i rischi (G3-G4) il lavoro di Pervaiz non offre dati aggregati pertanto di seguito vengono riportati in modo descrittivo i principali eventi avversi che sono da considerarsi con attenzione soprattutto nei pazienti fragili:

Antman 1984 (DOX) : cardiomiopatia 10% pts

Glenn 1984 (DOX) : cardiomiopatia e tossicità midollare 10% pts

Edmonson 1984 (VCR, Cyclo, DACT, DOX, DTIC): alopecia 90%, diarrea 8%, vomito severo 8%, stomatite 4%

Omura 1985 (DOX): cardiomiopatia 8%, leucopenia 68%, nausea e vomito

Lerner 1987 (DOX): alopecia, nausea, vomito, leucopenia

Alvegard 1989 (DOX): alopecia, tossicità GI, cardiomiopatia 4%

Bramwell 1994 (Cyclo, VCR, DOX, DTIC): alopecia 63%, nausea e vomito 28%, anoressia 8%, infezioni 4%, emorragie 2%

Brodowicz 2000 (IFADIC): alopecia 100%, leucopenia 26%, trombocitopenia 6%

Gortzak 2001 (neo-adiuvante: DOX, ifosfamide): alopecia 95%, nausea e vomito 95%, leucocitopenia 32%

Frustaci 2001 : neutropenia 58%, piastrinopenia 11%, anemia 20% con trasfusione di emazie nel 24% dei pazienti e mucositenel 10%.

Petrioli 2002 (epirubicina , ifosfamide): no tossicità G3-G4

Leyvraz 2006 (ifosfamide, DOX): neutropenia 73%, trombocitopenia 34%, anemia 33%, infezioni 23%

Alcuni istotipi di STM sembrano essere più sensibili alla chemioterapia e studi in atto vanno a valutare questa opzione.

Implicazioni per le ricerche future: Sono in corso studi di terapia adiuvante orientata sull'istotipo

Qualità delle Evidenze

La qualità è stata valutata ALTA. Pur non essendo emerse particolari problematiche metodologiche nella meta-analisi valutata (18 RCTs), la revisione sistematica non riportava alcuna informazione relativa agli effetti indesiderati considerati importanti dal panel. Inoltre la maggior parte degli studi inclusi erano datati (precedenti al 1990).

Qualità globale delle evidenze: ALTA

COI: Nessun conflitto dichiarato

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Nel 2012 è stato pubblicato lo studio randomizzato EORTC 62931 che confrontava una chemioterapia adiuvante con l'associazione doxorubicina e ifosfamide verso controllo: tale studio è risultato a sfavore della chemioterapia. Vi sono tuttavia alcuni bias che riguardano il lungo periodo di arruolamento, l'elevato numero di pazienti non giudicati eleggibili all'inizio della chemioterapia, la presenza di un 40% di pazienti con tumore di grado 2, il dosaggio dell'ifosfamide oggi ritenuto non adeguato. Ciononostante l'inclusione di questo studio nella metanalisi non ha modificato il vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale dimostrato da Pervaiz 2008 (4). Inoltre una recente rianalisi dello studio EORTC 62931, stratificando i pazienti in base al rischio predetto dal nomogramma pubblicato nel 2016 su Lancet Oncology e sopra menzionato, ha dimostrato come l'impiego della chemioterapia adiuvante in questo studio complessivamente negativo, sia associato ad un importante beneficio di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti con rischio predetto di morire superiore al 40% (5). Per quanto questa analisi non possa considerarsi conclusiva, fornisce qualche indicazione ulteriore sulla selezione dei pazienti con maggiore probabilità di beneficiare da un trattamento adiuvante con antracicline ed ifosfamide.

Sulla base di questi risultati la Chemioterapia adiuvante può essere proposta al paziente con STM ad alto rischio informandolo dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili. Si definisce ad alto rischio un STM ad alto grado, di dimensioni superiori a 10 cm se superficiale o a 5 cm se profondo. Il rischio di sviluppare metastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni > 15 cm. E' peraltro oggi dimostrato che il trattamento può limitarsi all'erogazione di 3 soli cicli, purchè a dosi piene. Si può in questo modo concentrare la tossicità in un periodo più breve e massimizzare il bilancio tra effetti collaterali e beneficio del trattamento (6).

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

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

Non vi è consenso che un uso primario della chemioterapia, in forme aggredibili chirurgicamente, possa offrire un vantaggio sia nel controllo locale che a distanza. L'uso non va considerato uno standard di

trattamento e va riservato a particolari situazioni cliniche. L'utilizzo di un trattamento preoperatorio in questo setting di pazienti ha il vantaggio di valutare in vivo la reale attività dei farmaci.

Bibliografia

1. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350:1647-1654.
2. 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; 29: 1238-1247.
3. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113:573-581.
4. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012; 13: 1045-1054.
5. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J. Clin Oncol* 2012; 30: 850-856.
6. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019; 109:51-60

4. Sarcomi degli arti e tronco superficiale. Malattia localmente avanzata

Si definisce malattia localmente avanzata o un tumore non operabile neppure con intervento demolitivo o un tumore operabile solo a prezzo di un intervento demolitivo in assenza di metastasi a distanza.

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

Nel secondo caso possono essere proposte due strategie:

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

Non vi sono dati certi né in termini di risultato sulla sopravvivenza, né sulla funzionalità, né sulla qualità di vita di quale atteggiamento sia migliore.

Dal punto di vista clinico è evidente come un intervento demolitivo abbia conseguenze molto diverse a seconda del livello di amputazione. L'intervento chirurgico di amputazione rappresenta una possibile opzione terapeutica nei STM quando costituisce l'unico approccio chirurgico in grado di assicurare margini oncologicamente adeguati. Sono necessari una personalizzazione della scelta terapeutica e il consenso informato al paziente che va posto di fronte alla scelta tra chirurgia demolitiva e l'incertezza del risultato di una terapia citoriduttiva che può sortire ottimi effetti, ma può anche permettere, in caso di insuccesso, la progressione di malattia.

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

4.1 Chemioterapia citoriduttiva

Quesito 5. *Nei Pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità, dei cingoli e del tronco di alto grado e profondi, possono essere raccomandati tre cicli di chemioterapia neoadiuvante con Antraciclina + Ifosfamide e supporto con GCSF associata alla Radioterapia in concomitanza o in sequenza?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre records (due studi). (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La finalità della Chemioterapia preoperatoria è duplice: ridurre la massa tumorale per facilitare un intervento conservativo con scopo citoriduttivo propriamente detto e sterilizzare i foci metastatici causa di ricomparsa della malattia a distanza con scopo neoadiuvante propriamente detto. In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante. Lo studio pubblicato da Gronchi 2012 (1) con disegno di tipo sperimentale, comparativo di non inferiorità su un campione di 328 pazienti aveva come obiettivo la dimostrazione di non inferiorità di 3 cicli epirubicina 120 mg/mq + ifosfamide 9 g/mq versus 5 cicli della stessa chemioterapia. Sono stati inclusi nello studio pazienti maggiorenni, affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità o del tronco superficiale localizzato, con tutti gli istotipi tranne sarcomi pediatrici e gli istotipi chemioresistenti in sede profonda e con diametro superiore ai 5 cm. L'outcome di beneficio valutato è stata la sopravvivenza globale a un follow-up mediano di 63 mesi. Gli outcome di danno le morti tossiche e le tossicità midollari. E'

stata evidenziata una sopravvivenza globale a 5 anni del 68% (3 cicli) vs 71% (5 cicli) (HR=1; 95%CI 0,72-1,39). Non si è verificata nessuna morte tossica. Non è disponibile il dato su interventi demolitivi effettuati per progressione durante il trattamento. Le tossicità midollari sono sovrapponibili nei due bracci.

Lo stesso autore (2-3) ha riportato all'ASCO nel 2019 i risultati finali di uno studio con disegno sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 287 pazienti avente come obiettivo il confronto tra una chemioterapia orientata per istotipo rispetto ad un trattamento standard (antraciclina + ifosfamide). Lo studio ha permesso di dimostrare che nei 5 sottotipi inclusi (liposarcoma mixoide di alto grado, leiomiomasarcoma, sarcoma sinoviale, MPNST, sarcoma indifferenziato pleomorfo), che rappresentano globalmente l'80% delle forme ad alto rischio degli arti e del tronco superficiale, la combinazione di antraciclina ed ifosfamide in neoadiuvante rimane il trattamento standard. Questo vale tanto più per le forme con rischio di mortalità atteso superiore al 40%.

Limiti: la limitazione dello studio riguarda l'imprecisione delle stime dovuta a una OS non raggiunta.

Bilancio beneficio/danno: Il Panel ha giudicato il bilancio a favore chemioterapia preoperatoria con antraciclina (adriamicina o epirubicina) + Ifosfamide a 9 g/mq

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei Pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità, dei cingoli e del tronco di alto grado e profondi, tre cicli di chemioterapia neoadiuvante con Antraciclina + Ifosfamide e supporto con GCSF associata alla Radioterapia in concomitanza o in sequenza possono essere presi in considerazione (1-3).	Condizionata a favore
COI: Dr. Gronchi astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Bibliografia

1. Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group J. Clin Oncol 2012; 30: 850-856.
2. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol 2017; 18(6):812-822.
3. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group, the Spanish Sarcoma Group (GEIS), the French Sarcoma Group (FSG), and the Polish Sarcoma Group (PSG). J Clin Oncol; 2019, 37 (suppl; abstr 11000)

4.2 Radioterapia

Il razionale di una Radioterapia preoperatoria è stato riportato nel capitolo precedente sulla malattia locale. L'aggiunta di una Chemioterapia concomitante può migliorare l'efficacia del trattamento, ma aumentare nel contempo il rischio di effetti tossici locali e sistemici.

L'adozione di un trattamento combinato deve essere discussa in un gruppo multidisciplinare, motivata e condivisa in caso di scelta su un singolo paziente, o valutata preferibilmente nel contesto di studi clinici.

La brachiterapia perioperatoria e la radioterapia intraoperatoria (IORT), rappresentano una delle opzioni di dose escalation da associare alla radioterapia preoperatoria per migliorare il controllo locale della malattia. L'efficacia di queste procedure, poco diffuse anche per la loro complessità, è sostenuta solo da studi retrospettivi, mancano studi clinici controllati.

4.3 Chemioipertemia loco regionale per i STM degli arti

Quesito 6. *Nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli è indicato un trattamento con perfusione ipertermico-antiblastico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La perfusione ipertermico-antiblastica con TNF (tumor necrosis factor) o con farmaci antiblastici tradizionali, ha come finalità esclusiva la citoriduzione della massa neoplastica primitiva, ma non il controllo degli eventuali foci metastatici.

Lo scopo è di ridurre il volume della massa neoplastica e di permettere un intervento conservativo. L'evidenza di efficacia del trattamento con perfusione ipertermico antiblastico proviene sia da studi di fase II che da un singolo studio EORTC di fase III (2,6). Nello studio randomizzato è stato dimostrato che un trattamento chemioterapico associato a ipertermia sia in grado di ridurre il rischio relativo di recidiva locale del 42%, di ricaduta della malattia del 30% e di morte del 34% (quest'ultima analisi si riferisce solo ai pazienti trattati effettivamente secondo il protocollo).

Limiti: Questo studio presenta alcuni limiti legati alla durata di arruolamento (maggiore di 10 anni) e alla strategia di trattamento utilizzata che ne rendono problematica la estrapolazione dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante i limiti citati, i risultati indicano come, nell'ambito di una scelta multidisciplinare realizzata in Centri di riferimento, possano essere considerate anche strategie particolari che richiedono una specifica attrezzatura tecnologica ed expertise degli operatori

Vi è consenso sulla raccomandazione che tale metodica venga riservata ad Istituzioni con esperienza specifica e nell'ambito di studi disegnati ad hoc.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli un trattamento con perfusione ipertermico- antitumorale può essere preso in considerazione (6).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Suit HD, Mankim HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985;55:2659-67.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, Ezzat A, Santoro A, Oosterhuis JW, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, Verweij J; E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37(9):1096-103.
- 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: 2235-41.
- Issels RD, Lindner LH et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6):561-70.

5. Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia in fase metastatica

5.1 Malattia polmonare operabile

Quesito 7. *Nei pazienti con malattia polmonare operabile, è indicata la chirurgia con o senza chemioterapia?*

Si raccomanda di prendere in considerazione un trattamento chirurgico come prima scelta nella malattia polmonare con un numero limitato di metastasi convenzionalmente non superiore a 5 senza altre localizzazioni extrapolmonari e in cui l'intervento possa essere microscopicamente completo e funzionalmente accettabile (1).

Al contrario, una metastasectomia parziale o con presenza di malattia extrapolmonare concomitante, non porta beneficio per il paziente. Nella decisione clinica, oltre al numero di metastasi, vanno considerati anche la posizione delle lesioni secondarie nel polmone, il performance status del paziente, il tempo alla progressione dopo intervento sul STM primitivo o dopo precedente metastasectomia e se, infine, le metastasi sono sincrone o metacrone al sarcoma primitivo. Non esistono studi controllati che supportino queste affermazioni, anche se si è concordi sulla potenzialità eradicante della metastasectomia polmonare.

La Chemioterapia in fase preoperatoria o adiuvante dopo intervento è prescritta frequentemente, anche se non vi sono studi pubblicati sull'efficacia di questi due approcci. Sia in fase preoperatoria che postoperatoria, l'associazione tra Antraciclina e Ifosfamida sembra essere la scelta più opportuna anche se per alcuni sottotipi istologici altre combinazioni sembrano essere maggiormente attive (es. Antraciclina + Dacarbazina nei leiomioidi). Non esiste evidenza che una chemioterapia adiuvante dopo metastasectomia polmonare per metastasi polmonari metacrone porti ad un miglioramento della sopravvivenza.

In caso di nuova ricaduta a livello polmonare la metastasectomia può essere reiterata, ma diviene ancora più importante ponderare l'indicazione chirurgica alla luce del numero e della sede delle metastasi, dell'intervallo libero di malattia, e della loro bilateralità.

Good practice statement:

- *La metastasectomia polmonare in malattia confinata nel polmone dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione, purché l'intervento sia fattibile in maniera completa e funzionalmente accettabile.*
- *La Chemioterapia complementare alla Chirurgia può essere proposta in base ai fattori di rischio (numero delle lesioni operate ed intervallo libero da pregressi trattamenti). Se ritenuta indicata può essere effettuata almeno in parte prima della Chirurgia, con il potenziale vantaggio di valutare con la risposta tumorale la sensibilità del tumore e di conseguenza di modulare l'ulteriore trattamento.*
- *Nelle metastasi polmonari metacrone resecate una chemioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione.*

5.2 Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare**Quesito 8. Nei pazienti con malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare è indicata una chemioterapia?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare determina una prognosi infausta in pochi mesi (sopravvivenza mediana 10-12 mesi). Non vi sono evidenze che una malattia metastatica solo extrapolmonare pur operabile si giovi di un intervento chirurgico. In questi pazienti vi è consenso nel proporre una Chemioterapia con finalità palliativa. Le percentuali di risposta con la monochemioterapia non superano il 20%, con la poli-Chemioterapia possono giungere a 30-35%, ma il tempo alla progressione resta di soli di 3-4 mesi. La polichemioterapia offre migliori risultati in termini di risposta, ma non incide sulla sopravvivenza.

La terapia va scelta informando il paziente e considerando:

- Eventuali pretrattamenti in fase neoadiuvante o adiuvante;
- Le condizioni generali del paziente;
- La funzionalità renale, epatica e midollare.
- La volontà del Paziente

UN RCT ha arruolato 339 pazienti affetti da sarcoma in stadio avanzato, randomizzandoli a trattamento con doxorubicina e dacarbazina + ifosfamide rispetto alla sola dacarbazina e doxorubicina. L'aggiunta dell'ifosfamide ha dimostrato un maggiore tempo alla progressione (4 vs 6 mesi) a discapito di una maggiore tossicità midollare (17% vs 32%) e nessuna differenza in sopravvivenza (12 vs 13 mesi) (2).

Un altro RCT ha arruolato 663 pazienti affetti da sarcoma in stadio avanzato confrontando tre bracci di trattamento: il primo a base di ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e dacarbazina (CYVADIC), il secondo con doxorubicina in monoterapia e il terzo con doxorubicina e ifosfamide. I risultati hanno mostrato una sovrapposibilità nella mediana di sopravvivenza (51 settimane con CYVADIC, 52 settimane con doxorubicina e 55 settimane con doxorubicina più ifosfamide) (3).

Un altro studio randomizzato ha confrontato il trattamento con doxorubicina peghilata rispetto allo stesso farmaco tradizionale in 95 pazienti affetti da sarcoma avanzato. I risultati non hanno mostrato una differenza significativa in sopravvivenza, seppur con un miglior profilo di tossicità a vantaggio della doxorubicina peghilata (mielospressione 6% vs 77%; neutropenia febbrile 2% vs 16%; alopecia 6% vs 86%) (4).

Infine un RCT ha incluso 228 pazienti affetti da sarcoma avanzato, randomizzandoli a doxorubicina rispetto a doxorubicina + ifosfamide. Nessuna differenza è stata riscontrata in sopravvivenza (HR 0.83, 95%IC 0.67-1.03), con una migliore progression-free survival nel braccio con ifosfamide (HR 0.74, 95% IC 0.60-0.90) (5).

Considerando la finalità palliativa del trattamento, si può proporre una mono-chemioterapia con sola Antraciclina o sola Ifosfamide o con farmaci rivolti specificamente verso l'istotipo. L'associazione di due farmaci risulta superiore seppure in modo non statisticamente significativo nella sopravvivenza globale, più efficace nell'indurre una risposta obiettiva ma a prezzo di una maggiore tossicità.

Limiti: mancanza di generalizzabilità sia per popolazione che per confronto.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio risulta a favore della chemioterapia anche somministrata in combinazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare, una chemioterapia può essere presa in considerazione come prima opzione (2-5).	Condizionata a favore
√	Questa sulla base anche di eventuali precedenti trattamenti adiuvanti può comprendere Antracicline ed Ifosfamide o altri farmaci che abbiano dimostrato attività sullo specifico istotipo (2-5).	
COI: Nessun interesse dichiarato		

In presenza di un numero limitato di metastasi polmonari non operabili una possibilità terapeutica è rappresentata dalla radioterapia stereotassica. La radioterapia stereotassica è una tecnica innovativa che, grazie alla conformità di dose, permette di erogare elevate dosi a scopo ablativo risparmiando i tessuti sani circostanti. L'impiego di varie schedule di trattamento radioterapico si sono dimostrate efficaci nel controllo delle metastasi da sarcoma in diversi studi retrospettivi. Le dosi ed il frazionamento devono essere scelti da radioterapisti oncologi esperti (6).

Bibliografia

1. Blackmon SH, Shan N, Roth JA et al. Resection of pulmonary sarcomatous metastases is associated with long term survival. *Ann. Thorac Surg* 2009; 88: 877-884.
2. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-85.
3. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-45.
4. Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37: 870-877.
5. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a randomised controlled phase three trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:415-23.
6. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51(5):668-674).

6. Trattamenti di seconda linea e linee successive

Quesito 9: *Nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli è indicata una chemioterapia di seconda linea o linee successive?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi dodici studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La chemioterapia di seconda linea viene proposta dall'oncologo sulla base del performance status del Paziente, della risposta alla prima linea, della richiesta del Paziente e della Famiglia

Vi è dimostrazione che la chemioterapia di seconda linea prolunga il tempo alla progressione e, limitatamente ad alcuni istotipi, la sopravvivenza. Al presente, il trattamento più prescritto, se non utilizzato in prima linea, è l'Ifosfamide ad alte dosi (dosi maggiori a 10 g/m² per ciclo) di cui è segnalata una moderata attività anche in pazienti pretrattati con dosi convenzionali dello stesso farmaco. L'infusione del farmaco può essere praticata in 3-4 giorni o come infusione protratta di 14 giorni, meno tossica e più idonea particolarmente in un trattamento palliativo (7-10).

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

Ad esempio, il Paclitaxel e la Gemcitabina sono attivi nell'angiosarcoma (11-12); la Trabectedina è particolarmente attiva nel liposarcoma mixoide / a cellule rotonde (13) ed è attiva negli altri liposarcomi e nel leiomiomasarcoma (14); il regime Gemcitabina +/- Docetaxel è attivo nel leiomiomasarcoma, in particolare dell'utero (15-16). La Dacarbazina è particolarmente attiva nel leiomiomasarcoma anche in associazione con Gemcitabina (17); il Pazopanib nel leiomiomasarcoma e nel sinovialsarcoma (18). L'Eribulina nei liposarcomi (19).

Limiti: Limite comune a tutti questi studi è aver considerato casistiche limitate e talora eterogenee per istotipo.

Bilancio beneficio/danno: Le evidenze fornite sono limitate, ma, considerando la rarità dei sarcomi e a maggior ragione dei sottotipi istologici, è possibile un utilizzo selettivo di tali farmaci nei rispettivi istotipi, meglio se all'interno di studi clinici e/o di serie prospettiche di casi registrati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli una chemioterapia di seconda linea o linee successive può essere preso in considerazione (7-10).	Condizionata a favore
√	Un trattamento di seconda linea con Ifosfamide ad alte dosi in infusione può essere preso in considerazione	
Bassa	L'uso di altri farmaci è possibile in specifici istotipi in relazione alla loro diversa attività (11-18).	Condizionata a favore
√	Linee di terapia oltre la seconda a fini di palliazione dei sintomi legati alla massa neoplastica, possono essere prese in considerazione.	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Vi sono inoltre evidenze preliminari di un'attività specifica degli inibitori di mTOR nei PEComi (20); del Sunitinib e degli altri antiangiogenetici nel sarcoma alveolare delle parti molli (21) e nel tumore fibroso solitario (22); del Crizotinib nel tumore miofibroblastico infiammatorio (23); di Sorafenib nell'angiosarcoma (24). L'uso di questi farmaci non è permesso dall'Autorità Regulatoria (EMA o AIFA). Può essere solo praticato all'interno di studi clinici controllati in Centri di riferimento. E' possibile invece l'utilizzo del Pazopanib in tutti i sarcomi non adipocitici, specie negli istotipi in cui è dimostrata una attività dei farmaci ad azione anti-angiogenetica (25).

I farmaci inibitori di NTRK (larotrectinib e entrectinib) costituiscono lo standard di trattamento per i rari sarcomi con riarrangiamento di NTRK (26-27).

Linee di trattamento ulteriore oltre la seconda non hanno dimostrato efficacia sul prolungamento della sopravvivenza. Possono essere proposte per la palliazione dei sintomi legati alla massa neoplastica. La loro prescrizione va condivisa con il Paziente e può essere considerata quando si tratti di istotipi provvisti di sensibilità particolare alla terapia medica come ad esempio il caso del leiomiomasarcoma.

Le terapie con alte dosi di farmaco e supporto di cellule staminali nei STM metastatici non hanno offerto ad oggi risultati significativi.

Nel dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma di basso grado di origine fibroblastica a localizzazione cutanea che esprime PDGFRB, il trattamento primario è la Chirurgia. ma di fronte a recidive non operabili od irradiabili o di malattia metastatica non bonificabile, è possibile utilizzare Imatinib che ha dimostrato

un'attività specifica in questo istotipo sulla base di un chiaro rationale preclinico basato sull'attivazione del recettore di questo pathway per iperespressione del ligando (28).

Recentemente la comprensione della biologia di sottotipi specifici di sarcomi ha permesso la scoperta di alterazioni molecolari responsabili della inizializzazione del processo tumorale e della sua progressione. Parimenti la iniziale comprensione del microambiente immunitario dei sarcomi ha fatto ipotizzare una suscettibilità ai trattamenti immunologici. Terapie che includono il blocco dei check point immunitari quali PD1 e PDL1, la modulazione della risposta macrofagica, l'uso di vaccini e di trattamenti con virus oncolitici hanno aperto nuove ipotesi di lavoro e di speranze terapeutiche. Al presente i risultati delle terapie immunologiche sono sporadici e non sono stati identificati dei biomarcatori che permettano di selezionare le forme di sarcoma suscettibili a tali terapie (29-30). Resta comunque lo sforzo collaborativo alla ricerca all'interno di protocolli di studio di nuovi tipi di terapie che possano aprire all'utilizzo seppur in forme specifiche della terapia immunologica.

Bibliografia

1. van Oosteronn AT, Mourisden HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy, in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2397-2406.
2. Lorigan P., Verweij J., Zsuzsa P. et al Phase III trial of two investigational schedules of Ifosfamide compared with standard dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcomas: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group 2011J. *Clin. Oncol* 2007; 25; 3144-3150.
3. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2014; 22;4(1):16.
4. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013:868973.
5. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5269-5274.
6. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23:501-508.
7. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al Efficacy of trabectedin (ecteinescidin 743) in advanced pretreated mixed liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology* 2007; 8: 595-602.
8. Demetri GD., Chawla SP., von Mehren M., et al Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide results of a randomized phase II study of two different schedules *J Clin. Oncol* 2009; 27; 4188-4196.
9. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-2831.
10. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J. Clin. Oncol* 2007; 25: 2755-2763.
11. Garcia Del Muro X., Lopez Pousa A., Maurel J. Et al Randomized Phase II study comparing Gemcitabine plus Dacarbazine versus Dacarbazine alone in Patients with previously treated soft tissue sarcomas: a Spanish Group for Research on Sarcoma study *J. Clin. Oncol* 2011; 29: 2528-2533.

12. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J Clin Oncol* 2009; 27: 3126–3132.
13. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;16;387(10028):1629-37
14. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:835-840.
15. Stacchiotti S., Negri T., Zaffaroni N., et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22(7):1682-90.
16. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M et al. Response to sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol* 2012; 23:3171-3179.
17. Butrynski JE, D’Adamo DR, Hornick JL et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363:1727-1733.
18. Ray-Coquard I, Italiano A., Bompas E., et al. Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist*. 2012;17(2):260.
19. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5]
20. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378 (8):731-739.
21. Doebele RC, Drilon A, Paz-Aresa L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology* 2020; 21 (2):271-282.
22. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials *J Clin Oncol*. 2010 28(10):1772-9.
23. D’Angelo SP. A multicenter phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcomas (alliance A091401) *J Clin Oncol* 2017; 35: Abst 11007.
24. Tawbi HA, Burges Mi, Balejac V et al. Pembrolizumab in advanced soft tissue and bone sarcomas (SARC 028): a multicenter , two cohort, single arm, open label phase 2 trial *Lancet Oncol* 2017; 18; 1493-1501.

7. Sarcomi del retroperitoneo

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

1. La maggiore rarità: rappresentano infatti solo lo 0,2% dei tumori e il 15% dei STM;
 2. L’indolenza della crescita con diagnosi generalmente tardiva;
 3. La differente epidemiologia dei tipi istologici: liposarcoma e leiomiomasarcoma sono le forme più frequenti;
 4. La difficoltà anatomica ad eseguire interventi ampi o radicali. Per definizione un intervento su un sarcoma del retroperitoneo è marginale;
 5. L’elevato tasso di recidività locale (60-80%), con, al contrario, una minor e più tardiva tendenza alla metastatizzazione;
 6. La prognosi a lungo termine peggiore rispetto ai STM degli arti (20% di sopravvivenuti a 15 anni);
- (1-3).

7.1 Diagnosi

Quesito 10. In pazienti con lesioni sospette di sarcomi del retroperitoneo quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?

La diagnosi iniziale nel 60% dei casi avviene per comparsa di segni e di sintomi di malattia (dispepsia, dolore, massa addominale palpabile, raramente occlusione intestinale). Nel restante 40% dei casi la diagnosi è occasionale durante l'esecuzione di esami radiografici per motivi o patologie diverse. Se la diagnosi viene effettuata per mezzo dell'ecografia, il quadro clinico va approfondito con TC addome completo con mdc o, in casi selezionati o presentazioni pelviche, con RM con mdc con tecnica di soppressione del grasso. La stadiazione preoperatoria va completata con una TC torace senza mdc per lo studio del parenchima polmonare.

La biopsia transcutanea con ago tranciante, quando possibile, pur con i limiti già espressi nella sezione relativa ai STM in generale, è indispensabile per giungere a definire la natura della massa.

Per una diagnosi differenziale con tumori delle cellule germinali o con linfomi, la valutazione di marcatori specifici (α -fetoproteina, HCG, LDH, β 2microglobulina) può essere di aiuto.

Sono invece da evitare sia l'agobiopsia che, a maggior ragione, la biopsia incisionale durante laparotomia o laparoscopia per il rischio di contaminazione della cavità peritoneale. In caso di diagnosi incidentale durante un intervento effettuato per finalità diverse a livello addominale, si raccomanda di non sottoporre il paziente ad alcun tipo di biopsia o a tentativo di exeresi non pianificata, rinviando qualsiasi decisione terapeutica all'ottenimento di una diagnosi patologica specifica successivamente all'intervento, secondo le modalità descritte sopra (4-5)

Ai fini della stadiazione si utilizza la classificazione AJCC e UICC, sebbene per i sarcomi del retroperitoneo sia di scarsa utilità nella definizione clinica e prognostica (6). L'impiego di specifici nomogrammi facilita la definizione della prognosi (7-8).

Good practice statement:

- *Nei pazienti con lesione potenzialmente maligna del retroperitoneo una TC con mdc o RM dell'addome con mdc, con sequenze di soppressione del grasso, nei casi in cui la TC non sia effettuabile o esista la necessità di studiare la regione paravertebrale o pelvica bassa, dovrebbero essere presi in considerazione.*
- *I pazienti portatori di lesione sospetta del retroperitoneo dovrebbero essere sottoposti a biopsia diagnostica (agobiopsia o biopsia chirurgica) con possibile eccezione dei tumori adiposi per i quali la diagnosi radiologica può essere sufficiente.*

7.2 Terapia

7.2.1 Chirurgia

Nella situazione più comune i STM del retroperitoneo in fase locale trovano nella chirurgia il trattamento primario. Il tumore deve essere operato con gli stessi principi di trattamento dei STM degli arti dopo accurata discussione multidisciplinare, anche se lo spazio retroperitoneale non consente una chirurgia compartimentale e sono rari i casi in cui l'asportazione del tumore possa essere effettuata con margini ampi. Per definizione la chirurgia dei STM del retroperitoneo è marginale. La chirurgia di questi sarcomi non è recuperabile con un secondo intervento e – per quanto vi siano proposte di studio su interventi di radicalizzazione analogamente a quanto viene effettuato negli arti – non vi è alcuna evidenza che un secondo intervento sia in grado di recuperare il significato prognostico negativo di un primo intervento effettuato in maniera inadeguata.

È importante valutare con particolare attenzione le immagini radiologiche preoperatorie, per definire con precisione l'esatta estensione del tumore. Alcune aree sono particolarmente difficili da valutare e possono richiedere una valutazione radiologica specializzata. Inoltre la individuazione specifica delle componenti ben differenziate e dedifferenziate nei liposarcomi è particolarmente insidiosa ed è essenziale per un corretto piano di cura.

La miglior chance di resezione con intento di tipo curativo è al momento della prima diagnosi di malattia. Il trattamento cardine è la resezione macroscopicamente completa attraverso asportazione *en bloc* delle

strutture adiacenti, anche se non chiaramente infiltrate, con preservazione di specifici organi, ad esempio duodeno e testa del pancreas o vescica, se non direttamente infiltrati, tenendo conto anche dell'estensione del tumore, della sua biologia, e delle caratteristiche del paziente. E' fondamentale la presenza di un team chirurgico orchestrato da un chirurgo esperto nel trattamento dei sarcomi addominali, che può richiedere la presenza di più specialisti con varie competenze specifiche in considerazione dei rapporti anatomici del retroperitoneo (9-12).

Una resezione incompleta di un STM retroperitoneale primitivo è associata ad una prognosi molto sfavorevole e può essere presa in considerazione a scopo palliativo solo in pazienti altamente selezionati e chiaramente sintomatici condividendo rischi e intenti con il paziente. .

Nella storia clinica di questa malattia sono possibili interventi ripetuti, soprattutto per i liposarcomi, a causa delle frequenti recidive, ma gli interventi successivi al primo non riescono mai a raggiungere lo stesso livello di controllo di malattia ottenibile al primo intervento. L'ottimizzazione del primo approccio riduce infatti drasticamente il rischio di recidiva. In caso di recidiva loco-regionale, una chirurgia multi viscerale con gli stessi intenti della chirurgia sul primitivo può essere presa in considerazione se il primo intervento era consistito in una escissione semplice. Diversamente lo scopo della chirurgia della recidiva dovrebbe essere volto ad ottenere una resezione macroscopicamente completa che includa gli organi circostanti solo quando chiaramente infiltrati (13-22).

QUESITO 11 GRADE. *Nei pazienti affetti da sarcoma del retroperitoneo è raccomandabile la chirurgia allargata/multi viscerale?*

RACCOMANDAZIONE: nei pazienti affetti da STM del retroperitoneo la chirurgia allargata/multiviscerale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.

Questa dovrebbe essere proposta, ma va adattata all'istotipo, al grado di malignità e alle condizioni del paziente

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Queste indicazioni provengono da una serie di studi retrospettivi prevalentemente basati su database prospetticamente mantenuti in Centri europei e statunitensi ad alto volume di interventi.

Un primo studio retrospettivo su 288 pazienti con sarcoma retroperitoneale ha valutato un approccio mediante chirurgia aggressiva e confrontato lo stesso con una chirurgia meno aggressiva. Tale approccio deriva da un criterio cronologico (prima e dopo il 2002). Gli outcomes valutati sono la sopravvivenza

globale, l'incidenza di recidiva locale e di metastasi a distanza. Con un follow-up mediano di 120 mesi (IQ range, 87 - 164) per il gruppo meno recente, e 32 mesi (IQ range, 16 - 49) per quello più recente, lo studio ha dimostrato che i pazienti trattati prima del 2002 avevano rischio di recidiva locale a 5 anni del 48% (95% CI, 40% - 57%) mentre era del 29% (95% CI, 20% to 37%) per i pazienti trattati dopo il 2002, differenza statisticamente significativa ($p = .0074$)

Il rischio di metastasi a distanza è del 13% (95% CI, 7% to 18%) nel gruppo meno recente, e del 22% (95% CI, 15% to 30%) in quello più recente, differenza anche questa significativa ($p = .0125$).

La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti operati prima del 2002 è risultata essere del 51% (95% CI, 42% - 59%), mentre quella dei pazienti operati in epoca più recente è risultata essere il 60% (95% CI, 50% - 71%), differenza non statisticamente significativa.

Fattori indipendentemente associati alla sopravvivenza sono il grado istologico, il sottotipo istologico, e la radioterapia. Gli autori concludono che il beneficio in termini prognostici richiede un maggiore follow-up per i pazienti con malattia più indolente, mentre la comparsa di metastasi a distanza è il principale problema nei tumori ad alto grado (13;23).

Questo studio è stato quindi aggiornato con un follow-up mediano di 127 mesi (IQ range, 108 - 164) per il gruppo meno recente, e 48 mesi (IQ range, 32 - 74) per quello più recente, dimostrando che il beneficio di controllo locale si traduce anche in un beneficio di sopravvivenza globale a 5 anni: 48.2% (95% CI 40.6%-57.3% per il gruppo meno recente contro il 66.5% (95% CI 59.3%-74.5%). Questo beneficio è risultato particolarmente evidente per le forme a grado di malignità basso o intermedio, mentre è risultato meno evidente per le forme ad alto grado, per le quali il fattore determinante la prognosi è lo sviluppo di metastasi a distanza, che è naturalmente indipendente dalla qualità della prima chirurgia (16).

Un altro importante studio retrospettivo multicentrico è stato condotto su 1007 pazienti con sarcoma retroperitoneale primitivo sottoposti a resezione (R0/R1/R2) tra gennaio 2002 e dicembre 2011 in 8 centri europei e statunitensi ad alto volume di interventi. Il 95% dei pazienti è stato sottoposto ad una chirurgia R0/R1 e il 68% ad una resezione di più di un organo. Gli outcomes valutati sono stati la sopravvivenza globale, l'incidenza cumulativa di recidiva locale e di metastasi a distanza.

Le complicanze post-operatorie sono state di grado 3 nel 12.7% e di grado 4-5 e nel 7.1% dei pazienti, rispettivamente (necessità di re-intervento: 11%; mortalità post-operatoria: 8.8%).

Con un follow up mediano di 58 mesi (range 36-90 mesi), la sopravvivenza globale cumulativa a 5 anni è stata del 67% (95% CI: 63-70%) e a 10 anni del 46% (95% CI: 40-53%).

L'incidenza cumulativa di recidiva locale (concomitante o meno ad una ricaduta a distanza) a 5, 8 e 10 anni è stata del 25.9% (95% CI: 23.1-29.1%), 31,3% (95% CI: 27.8-35.1%) e 35% (95% CI: 30.5-40.1%).

L'incidenza cumulativa di metastasi a distanza a 5 e 8 anni è stata di circa il 22% (95% CI: 19-24.6%).

Fattori significativamente predittivi di outcome sono stati le dimensioni tumorali, il sottotipo istologico, il grado di malignità e la completezza della resezione.

Il pattern di ricaduta e la sopravvivenza sono differenti a seconda dell'istotipo e della strategia chirurgica dell'istituzione (analisi effettuata su liposarcomi ben differenziati e leiomiomasarcomi come estremi di uno spettro di aggressività biologica e come istotipi in cui l'approccio è stato maggiormente differente fra gli 8 centri). Le differenti strategie utilizzate dai vari centri (chirurgia più o meno estesa e uso o meno di RT) hanno influenzato il tasso di recidive locali ma non la OS nei pazienti con liposarcoma ben differenziato e l'utilizzo di trattamenti sistemici adiuvanti non ha impattato sulla recidiva locale, sulle metastasi a distanza e sulla sopravvivenza globale nei leiomiomasarcomi (17).

Questa stessa casistica multicentrica di 1007 pazienti è stata utilizzata per studiare estensivamente gli outcomes in termini di morbidità e mortalità post-operatoria dopo approccio chirurgico esteso.

Con un follow-up mediano di 58 mesi e una resezione macroscopica completa ottenuta nel 95.3% dei casi,

la sopravvivenza globale a 5 anni è stata 68.1% (95% CI: 64.8%–71.5%) 46.7% a 10 anni del 46.7% (95% CI: 40.5%–53.8%). L'incidenza di recidive locali è stata del 25.9% a 5 anni e del 21.0% a 10 anni (95% CI: 23.1%–29.1% e 18.4% - 23.8%), e quella di metastasi a distanza del 35.0% a 5 anni e del 21.6% a 10 anni (C.I. 30.5%– 40.1% e 19.0%–24.6%). Complicanze chirurgiche che hanno richiesto almeno una procedura invasiva si sono verificate nel 16.4% dei casi, e un reintervento è stato necessario nel 10.5% dei casi. Si è osservata una mortalità per complicanze post-operatorie a 30 e a 60 giorni rispettivamente del 1.8% e 2.9%. La morbidity post-chirurgica è risultata associata all'età, alla richiesta di trasfusioni ed al numero/tipo di organi resecati.

In particolare le resezioni pancreatiche o vascolari sono risultate associate ad un rischio di complicanze più elevato (Odds ratio > 1.5). In ogni caso la morbidity chirurgica non ha influenzato l'outcome oncologico (17).

Come riportato nella Tabella di evidenze profile (appendice 1), dall'analisi di 3 studi retrospettivi osservazionali di riferimento su 702 pazienti (Bonvalot S, J Clin Oncol 2009; Gronchi A J Clin Oncol 2009; Gonzalez-Lopez Cir Esp 2014), una chirurgia "estesa" è stata associata ad una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 45% (HR: 0.55, range: 0.43-0.68) e del rischio di morte del 17% (HR: 0.83, range: 0.67-1.03, I-squared: 72%). Nonostante la natura retrospettiva delle casistiche, la varietà degli istotipi, la variazione degli approcci chirurgici nel tempo e un variegato uso di trattamenti peri-operatori (radioterapia e chemioterapia) il cui impatto è difficilmente valutabile ma che è oggetto di trials clinici prospettici attualmente in corso, il vantaggio in DFS appare consistente e sembra giustificare una chirurgia più aggressiva da condursi necessariamente ad opera di un team chirurgico esperto nel trattamento dei sarcomi addominali eventualmente coadiuvato da più specialisti con varie competenze specifiche a seconda dei rapporti anatomici della neoplasia.

La chirurgia dei sarcomi retroperitoneali si associa, infatti, a un determinato rischio di morbidity, dipendente da una serie di fattori tra i quali l'entità della resezione (24).

Per quanto concerne gli outcomes di danno considerati importanti, le alterazioni della funzionalità renale nei pazienti sottoposti a nefrectomia sono derivati da due studi osservazionali che hanno considerato solo pazienti sottoposti a chirurgia estesa (25;26) con il risultato di impatto lieve-moderato sulla funzionalità renale; mentre per quanto riguarda le alterazioni di tipo sensoriale a carico degli arti inferiori, la resezione parziale o complete del muscolo psoas è stata associata a disordini sensoriali in oltre il 90% dei pazienti con una riduzione significativa del Lower Extremity Functional Scale (44).

Implicazioni per le ricerche future: Sono in corso studi volti a valutare l'impatto dei trattamenti peri-operatori (radioterapia) sugli outcomes di sopravvivenza

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze a supporto è stata valutata come molto bassa.

Per quanto riguarda gli outcomes di beneficio, nello specifico per la DFS, pur essendo le casistiche retrospettive, con un rischio di bias serio (la dimensione del campione non viene giustificata e vi è un selective outcome reporting), il numero di pazienti è sufficientemente consistente e con risultati sostanzialmente coerenti con basso rischio di indirectness e di imprecisione.

Il rischio imprecisione è invece elevato per quanto concerne la OS, per cui la qualità delle evidenze in questo caso è bassa.

Per quanto riguarda gli outcomes di danno, l'elevato rischio di bias e di indirectness rendono la qualità dell'evidenza molto bassa, con stima dell'effetto gravata da elevata incertezza. In particolare, il panel comunque ritiene che il danno sulla funzionalità renale non impatti in maniera clinicamente significativa su eventuali successivi trattamenti medici.

Per quanto non esistano dati sul rapporto costo-efficacia di una chirurgia multi viscerale versus una

chirurgia macroscopicamente radicale del tumore ma meno estesa, si concorda sul fatto che non vi sia probabilmente impatto sulla equità di accesso alle cure e che l'intervento proposto sia accettabile da parte del paziente e dei curanti coinvolti. La frequente "migrazione" verso strutture con riconosciuta expertise rappresenta infatti una pratica che può incidere negativamente sulla qualità di vita del paziente, ma consolidata e necessaria per i tumori rari.

A fronte della bassa qualità globale delle evidenze, legata principalmente al disegno retrospettivo degli studi considerati, stante la rarità della patologia si ritiene che le evidenze a disposizione siano sufficienti, alla luce delle considerazioni sopra esposte, a generare una raccomandazione positiva forte.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: Dr. Gronchi astenuto dalla votazione

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

7.2.2 Radioterapia e Chemioterapia pre-operatoria

Quesito 12. *Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo è indicata una Radioterapia ± Chemioterapia neoadiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Gli studi di Radioterapia ± Chemioterapia neoadiuvante per ridurre il volume della malattia e permettere un intervento chirurgico radicale hanno esplorato fattibilità e tossicità, senza però poter dare informazioni sicure in merito alla loro efficacia (9,27). In particolare vi è uno studio italiano di combinazione di radioterapia e chemioterapia con ifosfamide in infusione continua in fase preoperatoria, che ha documentato una qualche attività, specialmente nel sottogruppo dei liposarcomi. Tale schema è quindi ad oggi proponibile in situazioni selezionate all'interno di studi clinici per migliorare la qualità della chirurgia e le conseguenti chance di cura (28).

Vi è consenso nell'affermare che in generale tali trattamenti andrebbero effettuati all'interno di studi clinici. (29).

Lo studio randomizzato internazionale STRASS sull'impiego della radioterapia preoperatoria seguita dalla chirurgia verso la chirurgia esclusiva (30) è stato pubblicato nel 2020. Lo studio ha randomizzato 266 pazienti con sarcoma del retroperitoneo operabile o passibile a radioterapia preoperatoria senza metastasi a distanza. L'end point principale è stato l'ARFS (abdominal recurrence free survival), la progressione durante

radioterapia e come end point secondari la metastasis free survival, la sopravvivenza globale, la risposta alla radioterapia e le tossicità indotte.

La Radioterapia erogata preoperatoriamente con IMRT o 3DCRT era di 50,4 Gy nel braccio sperimentale. Lo studio è da considerarsi negativo con nessuna differenza in ARPFS (1.01, 95%IC 0.71-1.44) e OS (HR 1.16, 95% IC 0.65-2.05) nei 2 bracci tranne forse nel liposarcoma ben differenziato e dedifferenziato di grado intermedio.

Limiti: rischio di distorsione, rischio di imprecisione

Bilancio beneficio/danno: Il panel si esprime a favore della chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La Chemioterapia e la Radioterapia preoperatorie nei STM del retroperitoneo possono essere prese in considerazione sul singolo caso, se motivate nel consenso informato e come scelta condivisa con il paziente. Quando possibile, il paziente andrebbe inserito in studi con quesito specifico.(30)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

7.2.3 Radioterapia post-operatoria

Quesito 13. Nei pazienti con STM del retroperitoneo è indicata una radioterapia post-operatoria?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La Radioterapia post-operatoria nei STM del retroperitoneo viene eseguita nel tentativo di aumentare il controllo locale, ma presenta importanti problematiche. Infatti il trattamento dovrebbe comprendere vaste aree anatomiche riabitate da anse intestinali dopo resezione della neoplasia, con rischio di danni attinici severi. Pur non essendo mai stata studiata formalmente, se pure impiegata in passato abbastanza diffusamente, la radioterapia post-operatoria andrebbe evitata, salvo indicazioni specifiche relative al suo impiego su un volume molto limitato (9).

L'impiego della Radioterapia intra-operatoria (IORT) come parte di un programma radioterapico di dose escalation per migliorare il controllo locale della malattia può essere considerata preferibilmente in associazione alla Radioterapia preoperatoria (31-33).

L'efficacia di questa procedura è sostenuta da studi retrospettivi, in assenza di studi clinici controllati, ed è una procedura ad oggi poco diffusa per la sua complessità.

Un RCT ha arruolato 35 pazienti affetti da sarcoma retroperitoneale randomizzando i pazienti a radioterapia intraoperatoria (20Gy) + radioterapia post-operatoria a basse dosi (35-40 Gy), rispetto alla radioterapia post-operatoria ad alte dosi (50-55 Gy). La sopravvivenza si è mostrata simile nei due bracci (45 vs 52 mesi rispettivamente per braccio sperimentale e di controllo) (31).

Il ricorso a tecniche sofisticate e ad alto gradiente di dose quali la Radioterapia con modulazione di intensità (IMRT) non risolvono nella fase post-operatoria i limiti sopra descritti e vanno meglio impiegate nella fase preoperatoria.

Limiti: alto rischio di performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità e imprecisione delle stime.

Uno studio osservazionale ha analizzato 58 pazienti affetti da sarcoma retroperitoneale non metastatico, trattati con chirurgia e radioterapia, alcuni in fase pre altri in fase post operatoria (42 vs 16 rispettivamente). I risultati non hanno mostrato una particolare influenza della RT preoperatoria o della RT postoperatoria in sopravvivenza (34).

Limiti: alto rischio di selection bias e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Il panel si esprime per un bilancio beneficio/danno a sfavore della radioterapia post-operatoria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La Radioterapia post-operatoria non dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di recidiva locale di sarcoma del retroperitoneo salvo casi particolari e su volumi limitati (31;34).	Condizionata a sfavore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

7.2.4 Chemioterapia adiuvante

Quesito 14. *Nei pazienti con STM del retroperitoneo è indicata una chemioterapia post-operatoria?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Non esistono evidenze specifiche di una efficacia della chemioterapia adiuvante nei sarcomi del retroperitoneo, diversamente da quelle che esistono per gli arti ed il tronco superficiale. Infatti nessuno studio è stato disegnato in modo specifico per rispondere a questo quesito. I pazienti con STM del retroperitoneo trattati con chemioterapia adiuvante erano una percentuale minima all'interno di studi pianificati per i sarcomi degli arti e dei cingoli. E' auspicabile la pianificazione di uno studio controllato *ad hoc* (35).

Bilancio beneficio/danno: nonostante l'assenza di evidenze, il panel si esprime a favore di una chemioterapia adiuvante nei pazienti con STM del retroperitoneo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La Chemioterapia adiuvante post-operatoria nei sarcomi del retroperitoneo ad alto rischio può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

7.2.5 Malattia in fase avanzata, plurirecidiva e metastatica

Quesito 15. *Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo e malattia avanzata è indicata una chemioterapia post-operatoria?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

I sarcomi del retroperitoneo tendono a recidivare localmente prima di dare origine a metastasi prevalentemente peritoneali, epatiche e polmonari con andamento clinico per sede della recidiva che dipende dal tipo istologico

Vi è consenso sul fatto che fino a quando sia possibile, una chirurgia reiterata possa essere considerata, anche in caso di recidive locali o sulle sedi metastatiche (36-38).

Giunti alla fase di inoperabilità o di fronte a plurime recidive con breve intervallo libero da malattia, è possibile pianificare una chemioterapia palliativa secondo le indicazioni già espresse per i STM degli arti, tenendo in considerazione quanto già esposto in relazione alla diversa sensibilità dei diversi istotipi (39-40).

Sull'istotipo liposarcoma vi sono evidenze di efficacia di un trattamento con Ifosfamide in infusione ad alte dosi o di trattamento con Trabectedina (41-43). In particolare uno studio retrospettivo su 51 pazienti affetti da liposarcoma mixoide avanzato, ha mostrato una risposta globale del 51% (95% IC 36-65), con una progression-free survival mediana di 14 mesi (41).

Un altro studio retrospettivo ha analizzato 28 pazienti affetti da liposarcoma avanzato trattati con Ifosfamide in infusione ad alte dosi, mostrando una discreta attività (7 risposte parziali e 11 stabilità di malattia) con una PFS mediana di 7 mesi (42).

Limiti: alto rischio di bias, imprecisione, mancanza di generalizzabilità per assenza del braccio di confronto.

Bilancio beneficio/danno: le evidenze sono molto incerte, ma potrebbero suggerire un potenziale beneficio sulla chemioterapia post-operatoria in pazienti con sarcoma del retroperitoneo e malattia avanzata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo e malattia avanzata una chemioterapia post-operatoria può essere presa in considerazione (39;41-42).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. N Engl J Med 2005; 353:701-711;
2. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. Cancer. 2006 Apr 1;106(7):1610-6.
3. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. Surgery 1958; 44: 963-976
4. Messiou C, Moskovic E, Vanel D, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. Eur J Surg Oncol. 2017 Jul;43(7):1191-1198.

5. Clark MA, Thomas JM. Postsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 290-291;
6. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):144-152.
7. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 2016; 17: 671- 680
8. Gronchi A, Miceli R, Shurell E et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1649–1655
9. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:256–263.
10. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcoma: position paper from E-SURGE. a Master class in Sarcoma surgery and EORTC STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2981-91;
11. Fairweather M, Wang J, Jo VY, et al. Surgical Management of Primary Retroperitoneal Sarcomas: Rationale for Selective Organ Resection. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(1):98-106.
12. Pisters PW. Resection of some –but not all- clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27:6-8;
13. Gronchi A., Lo Vullo S, Fiore M., et al Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcomas patients. *J Clin. Oncol*. 2009; 27; 24-30;
14. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009; 27; 31-37
15. Gonzalez Lopez JA, Artigas Raventós V, Rodríguez Blanco M, et al. Differences between en bloc resection and enucleation of retroperitoneal sarcomas. *Cir Esp*. 2014;92(8):525-31.
16. Gronchi A., Miceli R., Colombo C et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23: 1067-73;
17. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg*. 2016; 263:1002-9.
18. Toulmonde M, Bonvalot S., Mécus P et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicentre analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014, 25:735-742.
19. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1507-14
20. Tseng WW, Tsao-Wei DD, Callegaro D, et al; A Collaborative Effort from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). Pancreaticoduodenectomy in the surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Feb 5.
21. Wang Z, Wu JH, Lv A, Li CP, Tian XY, Hao CY. Anterior Approach to En Bloc Resection in Left-Sided Retroperitoneal Sarcoma with Adjacent Organ Involvement: A Study of 25 Patients in a Single Center. *Med Sci Monit*. 2018;24:961-969.
22. Sandrucci S, Ponzetti A, Gianotti C, et al. Different quality of treatment in retroperitoneal sarcomas (RPS) according to hospital-case volume and surgeon-case volume: a retrospective regional analysis in Italy. *Clin Sarcoma Res*. 2018;8:3.
23. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003, 238: 358-371;
24. MacNeill AJ, Fiore M. Surgical morbidity in retroperitoneal sarcoma resection. *J Surg Oncol*. 2018;117(1):56-61.
25. Callegaro D, Fiore M, Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(5):553-67.
26. Smith HG, Panchalingam D, Hannay JA, et al. Outcome following resection of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2015;102(13):1698-709.
27. Smith MJ, Ridgway PF, Catton N. Combined management of retroperitoneal sarcomas with dose intensification radiotherapy and resection: long term results of a perspective trial. *Radiother. Oncol*. 2014;110(1):165-71
28. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localized retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014; 50:784-792

29. Baldini EH, Wang D, Haas RLM et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92 (3): 602-12;
30. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1366-1377.
31. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 1993; 128: 402-410;
32. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 157-163;
33. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):966-975
34. Paryani NN, Zlotecki RA , Swanson EL et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 :1128 -34;
35. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
36. Gronchi A, Miceli R, Allard MA et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and post-relapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(5):1447-54.
37. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:3531–3540.
38. De Sanctis R, Giordano L, Colombo C, et al. Long-term Follow-up and Post-relapse Outcome of Patients with Localized Retroperitoneal Sarcoma Treated in the Italian Sarcoma Group-Soft Tissue Sarcoma (ISG-STTS) Protocol 0303. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):3872-79.
39. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):415-23.
40. Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1943-50.
41. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinescidin 743) in advanced pretreated mixoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology* 8: 595-602;2007
42. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A, et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2014 Nov 22;4(1):16
43. Bruder F, Massa D, Barca M, et al. Prolonged disease stability with trabectedin in two monorenal patients with retroperitoneal sarcoma. *Tumori.* 2014;100(3):e63-6
44. Fiore M, Brunelli C, Miceli R, Manara M, Lenna S, Rampello NN, Callegaro D, Colombo C, Radaelli S, Pasquali S, Caraceni AT, Gronchi A. A Prospective Observational Study of Multivisceral Resection for Retroperitoneal Sarcoma: Clinical and Patient-Reported Outcomes 1 Year After Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jul;28(7):3904-3916. doi: 10.1245/s10434-020-09307-7. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175262

7.3 Follow up nei STM di qualsiasi sede

Quesito 16. *Nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è indicato un follow-up?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Per follow up intendiamo controlli clinici e strumentali proseguiti nel tempo, per giungere ad una diagnosi tempestiva di recidive locali o di metastasi a distanza, ritenendo utile un anticipo diagnostico rispetto alla fase sintomatica. Altro scopo del follow up è di diagnosticare gli effetti tossici o le complicanze tardive delle terapie e l'insorgenza di secondi tumori. Si ritiene che nei sarcomi ad alto grado il rischio di ricaduta sia massimo nei primi 2-3 anni dopo l'intervento, mentre il rischio di ricaduta sembra più prolungato nel tempo nei sarcomi a basso grado.

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

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

Gli esami proposti e la tempistica dei medesimi provengono da esperienze limitate e non da studi randomizzati.

Uno studio retrospettivo su 141 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità, ha valutato l'efficacia del follow-up, eseguendo visita clinica, esami del sangue e radiografia del torace a intervalli di 3 mesi per i primi due anni, 4 mesi il terzo anno, ogni 6 mesi per i successivi due anni e poi annualmente. Del totale, 86 pazienti hanno sviluppato una recidiva. La recidiva a distanza è stata individuata a causa di sintomi in 21 pazienti. La radiografia del torace ha individuato 36 casi di recidiva polmonare asintomatica (1).

Vi è evidenza che l'asportazione chirurgica radicale di recidive o di metastasi polmonari possa prolungare la sopravvivenza del paziente.

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

Nei STM a basso grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 4-6 mesi per 5 anni e successivamente ogni 12 mesi fino a 10 anni.

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

Per la rarità dei STM è opportuno che il followp venga effettuato presso centri specialistici e non demandato al Medico di Medicina Generale.

Le indicazioni relative alla frequenza delle visite si basano sul consenso tra esperti, non vi sono evidenze in letteratura.

Per il monitoraggio della sede del tumore primitivo, la visita clinica supportata dall'ecografia e/o dalla RM della sede anatomica, nel caso di sarcomi del tronco e delle estremità, e la TC dell'addome, nel caso dei sarcomi del retroperitoneo, sono le metodiche da raccomandare.

Per diagnosticare eventuali metastasi polmonari la radiografia del torace può essere appropriata con la possibilità di ulteriore approfondimento con la TAC in caso di dubbi.

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

Vi è infine consenso che, in caso di comparsa di sintomi, gli oncologi curanti debbano essere a disposizione per visitare il paziente ed eventualmente anticipare gli esami previsti.

Nel corso delle visite di follow-up è opportuna la sorveglianza degli effetti tardivi dei trattamenti effettuati (sequele della chirurgia, tossicità tardive da chemioterapia come la cardio e/o nefrotossicità o tossicità tardive da radioterapia come la comparsa di secondi tumori).

Nei pazienti anziani e/o fragili è opportuna la pianificazione di un follow-up individualizzato soprattutto valutando il reale beneficio che questi pazienti potrebbero avere dall'anticipo diagnostico della procedura (2).

Limiti: alto rischio di bias, mancanza di generalizzabilità per assenza di braccio di controllo, imprecisione delle stime

Bilancio beneficio/danno: il panel ritiene che il follow-up può essere efficace nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli per individuare eventuali recidive di malattia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli un follow-up può essere preso in considerazione (1).	Condizionata a favore
√	I pazienti trattati per sarcomi dei tessuti molli possono essere seguiti in follow up per almeno 10 anni, differenziando il calendario ed il tipo di esame sulla base del tipo istologico e del grado istologico.	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow up? Ann Surg Oncol 7: 9-14; 2000
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>

8. Supporto Psico-Oncologico

Quesito 17. *Nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è indicato un supporto psico-oncologico?*

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

L'intervento, sia psicologico sia farmacologico, non mira solamente a contenere l'impatto emozionale verso la malattia, ma anche a mantenere una buona qualità di vita.

Il supporto psicologico è particolarmente importante in questo tipo di patologia perché il numero di pazienti giovani è consistente, con ripercussioni determinate dai trattamenti sulla crescita fisica e funzionale. Inoltre vi possono essere conseguenze sulla attività lavorativa e sulla vita quotidiana. Di difficile gestione nei pazienti molto giovani è l'impatto psicologico sui genitori. Soprattutto nei momenti di comunicazione con il paziente, è importante informare in modo comprensibile e non traumatico dei limiti di efficacia delle terapie e della necessità di tener conto delle esigenze dello stesso paziente in modo di evitare da un lato l'abbandono o, per contro, l'accanimento terapeutico. Dal punto di vista etico sono fondamentali una corretta ed accurata comunicazione e una condivisione sulle scelte terapeutiche proposte ed applicate.

In casi di malattia in fase terminale, l'impostazione di una terapia palliativa efficace e la rinuncia a trattamenti inutili sono strategie che vanno consigliate.

Bilancio beneficio/danno: Nel trattamento dei STM il limite tra prestazione efficace ed accanimento terapeutico non è perfettamente definito. La scelta deve scaturire dal confronto tra clinici e deve essere proposta considerando anche le esigenze del paziente (1-2)

Good practice statement:

- *Nei pazienti affetti da STM si dovrebbero considerare gli aspetti psicologici, prevedendo nelle fasi più delicate o in caso di necessità, un supporto psicologico al paziente e alla famiglia, garantito da operatori con formazione specifica.*

Bibliografia

1. Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. Palliative major amputation and quality of life in cancer patients. *Acta Oncol* 36: 151-157; 1997
2. Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

9. I sarcomi uterini

9.1 Caratteri generali

I sarcomi dell'utero sono tumori rari rappresentando dal 3 al 7% dei tumori uterini e il 1-3% dei tumori del tratto genitale femminile. L'incidenza annuale è < 2 casi /100 000 abitanti. L'età media di manifestazione è di 56 anni (1-7). La loro rarità ed eterogeneità ha contribuito alla mancanza di consenso sulle definizioni dei fattori prognostici e sulla pianificazione del trattamento ottimale.

Istologicamente i sarcomi uterini sono classificati in leiomioidi (60%), sarcomi dello stroma endometriale (10-15%), sarcomi indifferenziati (5-10%) e adenosarcomi (10%). Il carcinosarcoma che un tempo era ritenuta la forma più aggressiva e comune di sarcoma è stato riclassificato come forma dedifferenziata o metaplastica di carcinoma endometriale e non sarà considerato in questa trattazione. Tuttavia, dato che si comporta più aggressivamente del carcinoma endometriale di tipo usuale, il carcinosarcoma è ancora incluso nei sarcomi uterini in molti studi retrospettivi come pure nella sezione separata dei "Tumori misti epiteliali e mesenchimali" della classificazione WHO 2014 (7-11).

La diagnosi di sarcoma dell'utero è quasi sempre definita postoperatoriamente con l'esame istologico definitivo, a causa della mancanza di aspetti tipici che li differenzino radiologicamente da altre forme neoplastiche benigne o maligne dell'utero. In fase preoperatoria si possono avere dei segni clinici e radiologici che possono far sospettare la presenza di un LMS in un utero normale o fibromatoso. Uno studio retrospettivo che ha analizzato i database di 13 centri specialistici ha definito le caratteristiche ultrasonografiche preoperatorie di 195 sarcomi uterini di diverso istotipo esaminati tra il 1996 e il 2016. Questi tumori si presentano solitamente come masse solide con ecogenicità disomogenea e con moderata o

ricca vascolarizzazione al color-doppler, talvolta con aree cistiche. Nel 78.9% dei casi l'ecografista che ha valutato inizialmente la paziente ha posto il sospetto di malignità (12).

La RM e' la modalit  di imaging migliore per caratterizzare le masse uterine. Alcune caratteristiche, quali i margini nodulari, l'emorragia intralesionale, le aree scure in T2 e le aree centrali non contrastate sono piu' comuni del LMS rispetto al normale leiomioma. Purtroppo anche la combinazione di tre o piu' di queste caratteristiche, pur offrendo utili informazioni, non e' comunque in grado di discriminare con buona accuratezza una tumefazione uterina benigna da una maligna (13-16). Anche il prelievo bioptico   difficile da realizzare e non e' di sostanziale ausilio nel discriminare una lesione benigna da una maligna.

Una massa uterina in rapida crescita, sintomatica, con aree di necrosi al controllo ecografico, TAC o RM va sempre sospettata come possibile sarcoma. La revisione endocavitaria dell'utero difficilmente permette una diagnosi istologica. La biopsia transaddominale della massa non   facilmente effettuabile e pu  esporre al rischio di contaminazione della cavit  addominale.

Di conseguenza molto spesso si arriva all'intervento senza una diagnosi precisa (17).

E' dunque l'intervento chirurgico e il successivo esame istologico che permettono di effettuare la diagnosi. Vi   consenso nel raccomandare la centralizzazione della diagnosi patologica o la revisione dei preparati presso Servizi di Anatomia Patologica con sufficiente expertise su questa materia.

La stadiazione strumentale una volta sospettata o accertata la diagnosi di sarcoma deve prevedere l'esecuzione di TAC torace addome superiore e inferiore, di RM addomino-pelvica con eventuale integrazione con PET TC (7;9). La PET TC ha una accuratezza diagnostica elevata nella stadiazione iniziale e nell'eventuale restaging, mentre sembra avere una affidabilit  inferiore nel monitoraggio post-trattamento e nel successivo follow up (18).

Good practice statement:

- *Le pazienti che presentano sintomi suggestivi di neoplasia uterina devono essere sottoposte ad accertamenti.*
- *La stadiazione delle pazienti con sarcoma uterino deve comprendere almeno una TC torace addome e pelvi con e senza mdc., la RM della pelvi eventualmente integrate con PET TC*

Quesito 18: Nelle donne con lesione uterina di natura da determinare sono indicate procedure chirurgiche che prevedano la frammentazione (morcellizzazione) della lesione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text uno studio è stato incluso. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Alcune procedure chirurgiche prevedono l'asportazione della lesioni uterine presunte benigne con frammentazione del campione anatomico per ridurre la dimensione del taglio chirurgico, ridurre la morbidità della chirurgia e migliorare il risultato estetico. La frammentazione viene comunemente denominata morcellizzazione. Relativamente a questa tecnica vi è un acceso dibattito per la possibilità di disseminazione tumorale e l'impossibilità di ottenere il pezzo anatomico integro da analizzare (19). Nel 2014 FDA ha pubblicato un'allerta sull'utilizzo della morcellizzazione (20-21). Per quanto riguarda la scelta dell'approccio chirurgico di una massa uterina che potrebbe essere un sarcoma, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ha recentemente sottolineato la necessità di una adeguata informazione della donna e di un consenso informato, cosicché il ginecologo e la paziente possano raggiungere un decisione condivisa, che tenga conto da un lato dei gravi, seppur percentualmente rari, rischi della morcellizzazione, e dall'altro dell'aumentata morbidità dell'isterectomia o della miomectomia per via addominale rispetto a quelle per via mini-invasiva (22). Qualora si opti per l'approccio laparoscopico, è necessario eseguire la morcellizzazione con endobag così da ridurre il rischio di eventuale disseminazione di frammenti tissutali in addome nel caso di malignità occulta (23). La sicurezza della morcellizzazione in un endobag isolato è tuttavia ancora discussa (24). Considerato il rischio di diffusione peritoneale, alcuni raccomandano che le donne con diagnosi di LMS dopo morcellizzazione siano sottoposte a trachelectomia, se la cervice è rimasta in situ, a biopsie peritoneali (comprese le zone viciniori ai punti di ingresso dei trocar), e a biopsie omentali o omentectomia (25).

Parte del mondo ginecologico obietta che la quasi totalità delle neoformazioni è di natura benigna e dunque si rischia un sovratrattamento per lesioni del tutto innocue. Il numero delle neoplasie morcellizzate è difficile da quantificare, ma recenti lavori stimano la prevalenza di un LMS occulto diagnosticato dopo

intervento per presunto mioma tra 0.12 e 0.51 su 1000 procedure, ossia circa 1 su 2000-8300 chirurgie (26-28). Uno studio condotto su 4232 isterectomie eseguite per indicazioni benigne negli USA ha evidenziato che il rischio di un sarcoma inatteso era 0.35% nelle donne in premenopausa e 0.57% in quelle in postmenopausa. L'incidenza di questo reperto correlava con il peso dell'utero, essendo di 0.003% per uteri < 250 g e 15.4% per uteri \geq 2000 g (29).

Limiti: indirectness per popolazione, mancanza di braccio di controllo, alto rischio di bias

Bilancio beneficio/danno: In conclusione è opinione di esperti che andrebbe evitata la morcellizzazione di lesioni uterine di natura da determinare. Per limitare la morbilità dell'intervento in casi selezionati sono possibili approcci laparoscopici con l'estrazione della lesione senza frammentarla.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nelle donne con lesione uterina di natura da determinare, procedure chirurgiche che prevedano la frammentazione (morcellizzazione) della lesione non devono essere prese in considerazione come prima opzione (29).	Forte a sfavore*
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Situazione paradigmatica suggerita da GRADE

Quesito 19: *In presenza di esame istologico che deponga per sarcoma di origine uterina è necessario eseguire la revisione istologica in un centro dedicato alla cura dei sarcomi?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Uno studio epidemiologico italo-francese conferma che nei sarcomi dei tessuti molli la concordanza di diagnosi tra centri di riferimento e centri periferici può toccare percentuali di non concordanza fino al 40%. Tale discordanza può implicare scelte terapeutiche differenti. Si tratta di uno studio su 2016 casi di buona qualità, che ha sistematicamente rivisto per un periodo di 2 anni tutte le diagnosi di sarcoma dei tessuti molli in 3 regioni europee confrontando la prima diagnosi con quella di un centro di riferimento (30).

Uno studio precedente tedesco su 603 pazienti dimostrava un errore diagnostico dello stesso ordine di grandezza (31).

Limiti: non diretta applicabilità dei risultati al quesito in questione in quanto lo studio prende in considerazione anche sarcomi non di origine uterina

Bilancio beneficio/danno: Il panel si esprime a favore della revisione istologica in un centro dedicato alla cura dei sarcomi

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	In presenza di esame istologico che deponga per sarcoma di origine uterina, la revisione istologica in un centro dedicato alla cura dei sarcomi, può essere preso in considerazione (30-31).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Tabella 2: La stadiazione FIGO per i sarcomi dell'utero è stata aggiornata nel 2009 ed è riportata di seguito (32).

Leiomiocarcomi		
I		Il tumore è limitato all'utero
	IA	< 5 cm
	IB	> 5 cm
II		Il tumore è esteso alla pelvi
	IIA	Il tumore coinvolge gli annessi
	IIB	Il tumore è esteso ai tessuti pelvici extrauterini
III		Il tumore invade i tessuti addominali (non semplice protrusione in addome)
	IIIA	1 sola sede
	IIIB	> 1 sede
	IIIC	Presenza di metastasi a linfonodi pelvici e/o para-aortici
IV		Il tumore invade vescica e/o retto e/o sono presenti metastasi a distanza
	IVA	Il tumore invade la vescica e/o il retto
	IVB	Presenza di metastasi a distanza

Sarcomi dello stroma endometriale e adenosarcomi		
I		Il tumore è limitato all'utero
	IA	Il tumore è limitato all'endometrio/endocervice (senza invasione miometriale)
	IB	Il tumore invade meno della metà del miometrio
	IC	Il tumore invade più della metà del miometrio
II		Il tumore è esteso alla pelvi
	IIA	Il tumore coinvolge gli annessi
	IIB	Il tumore è esteso ai tessuti pelvici extrauterini
III		Il tumore invade i tessuti addominali (non semplice protrusione in addome)
	IIIA	1 sola sede

Sarcomi dello stroma endometriale e adenosarcomi		
	IIIB	> 1 sede
	IIIC	Presenza di metastasi a linfonodi pelvici e/o para-aortici
IV		Il tumore invade vescica e/o retto e/o sono presenti metastasi a distanza
	IVA	Il tumore invade la vescica e/o il retto
	IVB	Presenza di metastasi a distanza

Bibliografia

- Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:51-8.
- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early stage uterine sarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-9.
- Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-11
- Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
- Livi L, Paiar F, Shah N et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1366-73. Livi L., Paiar F, Shah N, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1366-73.
- Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol.* 2004;93:204-8.
- Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Clinical Practice guideline Gyne-007, version 2; September 2013
- D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol.* 2010;116:131-9.
- Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012;23:151-7.
- Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press; Lyon: 2003.
- Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: A review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol.* 2014; 33: 374-384.
- Ludovisi M, Moro F, Pasciuto F et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Mar 25. doi: 10.1002/uog.20270. [Epub ahead of print] .
- Lakhman Y, Veeraraghavan H, Chaim J et al. Differentiation of uterine leiomyosarcoma from atypical leiomyoma: diagnostic accuracy of qualitative MR imaging features and feasibility of texture analysis. *Eur Radiol.* 2017;27:2903-2915.
- Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 562-572.
- DeMulder D, Ascher SM. Uterine leiomyosarcoma: can MRI differentiate leiomyosarcoma from benign leiomyoma before treatment? *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211:1405-1415.
- Tong A, Kang SK, Huang C, Huang K, Slevin A, Hindman N. MRI screening for uterine leiomyosarcoma. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Jan 13. doi: 10.1002/jmri.26630. [Epub ahead of print]
- Juhász-Böss I, Gabriel L, Bohle RM et al. Uterine Leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat.* 2018;41: 680-686.
- Bélissant O, Champion L, Thevenet H, et al. Value of 18F-FDG PET/CT imaging in the staging, restaging, monitoring of response to therapy and surveillance of uterine leiomyosarcomas. *Nucl Med Commun.* 2018;39:652-658.
- Rosenbaum L. N-of-1 Policymaking--Tragedy, Trade-offs, and the Demise of Morcellation. *N Engl J Med.* 2016;374:986-90
- Food and Drug Administration. Quantitative assessment of the prevalence of unsuspected uterine sarcoma in women undergoing treatment of uterine fibroids: summary and key findings. Silver Spring, MD, 2014.
- US Food and Drug Administration. UPDATED laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication. November 24, 2014.
- ACOG Committee Opinion No. 770: uterine morcellation for presumed leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2019 ;133: e238-e248.
- Devassy R, Cezar C, Krentel H, et al. Feasibility of myomatous tissue extraction in laparoscopic surgery by contained in - bag morcellation: A retrospective single arm study. *Int J Surg.* 2019; 62: 22-27.

24. Salman S, Ketenci Gencer F, et al. Unsuspected diagnosis of uterine leiomyosarcoma after laparoscopic myomectomy in an isolated gBag. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6342081.
25. Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, et al. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2014;132 :360-5.
26. Pritts EA, Vanness DJ, Berek JS, et al. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. *Gynecol Surg.* 2015;12:165-177.
27. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 562-572.
28. Mori KM, Abaid LN, Mendivil AA, et al. The incidence of occult malignancy following uterine morcellation: A ten-year single institution experience retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018; 53:239-242.
29. Multinu F, Casarin J, Tortorella L et al. Incidence of sarcoma in patients undergoing hysterectomy for benign indications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220: 179.e1-179.e10.
30. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23:2442-9.
31. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, et al. Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases. *Chirurg.* 2009;80:341-7.
32. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol. Obstet.* 2009;104:179.

9.2 Leiomiomasarcoma

E' la forma più comune di sarcoma uterino (60%), rappresenta l'1-2% dei tumori dell'utero ed ha un'incidenza di 0,64 casi /100000 anno. La maggior parte di questi sarcomi si manifesta in donne di età superiore a 40 anni (età media 56 anni) e le prime manifestazioni sono sanguinamento vaginale (56%), massa pelvica (54%) e dolore addominale (22%). Segni e sintomi sono sovrapponibili a quelli del normale mioma uterino e la diagnosi differenziale in clinica è complessa (1).

La grande maggioranza dei LMS sono sporadici e non riconoscono una eziologia specifica. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti, la sindrome ereditaria del retinoblastoma e la sindrome di Li-Fraumeni aumentano il rischio di LMS (2). Le mutazioni germline di fumarato idratasi predispongono alla sindrome ereditaria della leiomiomatosi e del carcinoma renale. In questi soggetti sono comuni i leiomiomi della cute e dell'utero, ed in un subset di famiglie si sviluppano carcinomi a cellule renali e LMS dell'utero, frequentemente in età giovanile (3).

9.2.1 Istologia

La diagnosi istologica si caratterizza generalmente per ipercellularità, severa atipia nucleare e alto indice mitotico (superiore a 15/10 HPF). Ulteriori indicazioni provengono da volume >10 cm, margini infiltrati, necrosi e figure mitotiche atipiche. La forma più comune di leiomiomasarcoma (LMS) è a cellule fuse, le

forme mixoidi o epitelioidi sono molto più rare. I criteri patologici minimi per la diagnosi di LMS sono più problematici e la diagnosi differenziale va fatta sia con forme benigne ma che manifestano istologia atipica o pattern di crescita non comune, sia con le forme di tumore muscolare di incerto potenziale maligno (STUMP) (1).

Si utilizza la stadiazione FIGO 2009 (cfr paragrafo 10.1)

9.2.2 Prognosi

I LMS sono tumori molto aggressivi ed hanno una prognosi grave anche quando sono confinati nell'utero. La percentuale di recidive è del 53-71%. La prima sede (40%) di ricaduta sono i polmoni. La ricaduta pelvica riguarda il 13% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni è del 51-76% nello I stadio e 25%-60% nello stadio II, mentre pressoché tutte le pazienti con tumore al fuori della pelvi muoiono entro 5 anni con sopravvivenza mediana dalla diagnosi di 10 mesi (4-5).

Uno studio retrospettivo su 302 donne con LMS dell' utero in stadio I-IV ha evidenziato che l' interessamento degli spazi linfovaskolari, l'elevato indice mitotico, le atipie nucleari di alto grado, lo stadio di malattia > I e la chirurgia subottimale correlavano significativamente con una OS sfavorevole (6). Tuttavia la rilevanza prognostica di variabili diverse dallo stadio è riportata da alcuni autori ma non da altri.

Il Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha sviluppato un nomogramma clinico, che comprende età, grado, dimensioni del tumore, indice mitotico, presenza di invasione cervicale, presenza di metastasi loco-regionali e presenza di metastasi a distanza, che sembrerebbe essere più accurato nel predire la OS globale rispetto ai tradizionali sistemi di stadiazione della FIGO e dell'AJCC (7).

Bibliografia

1. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):131-9.
2. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 562-572.
3. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ, et al. Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer.* 2006;119: 283-7.
4. Abeler VM, Royne O, Thorensen S et Al. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1974 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009; 54: 355-364.
5. Hensley ML. Options for Adjuvant Therapy for Uterine Leiomyosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19:7).

6. Ayhan A, Gungorduk K, Khatib G, et. Prognostic factors and survival outcomes of women with uterine leiomyosarcoma: A Turkish Uterine Sarcoma Group Study-003. *Curr Probl Cancer*. 2021 Feb 9:1007-12).
7. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2012; 118 :660-9).

9.2.3 *Trattamento*

Il trattamento del LMS dell'utero ha differenti opzioni a seconda dello stadio.

Stadio I (tumore limitato all'utero)

Quesito 20: *Nelle pazienti con leiomiosarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a quale trattamento chirurgico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'isterectomia totale ± annessiectomia è il trattamento standard. L'annessiectomia va presa in considerazione anche se le metastasi ovariche o il loro coinvolgimento sono evento raro e anche se l'efficacia di questo tempo chirurgico non sia ben stabilita soprattutto in donne in pre-menopausa. Non vi è evidenza di utilità di una linfadenectomia preventiva, visto la bassa incidenza di metastasi linfonodali (3.5-11%) (1-3).

Uno studio retrospettivo ha analizzato 208 pazienti affetti da leiomiosarcoma dell'utero. I risultati hanno dimostrato che la sopravvivenza non viene inficiata dalla preservazione ovarica (2).

Uno studio di coorte osservazionale su 7455 donne con LMS dell'utero incluse nel National Cancer Database (NCDB) tra il 1998 e il 2013 ha dimostrato che l'omissione della linfadenectomia e della annessiectomia in donne di età < 51 anni non impatta negativamente sulla OS (3).

Una chirurgia conservativa (preservazione dell' utero dopo miomectomia) può essere presa in considerazione in casi molto selezionati in pazienti giovani e desiderose di prole, con elevata adesione ad uno stretto follow up e se la neoplasia ha dimensioni < 5 cm (Stadio IA) (2;4).

Limiti: disegno dello studio, imprecisione.

Bilancio beneficio/danno: L'intervento è da valutare a seconda del tipo di paziente. E' necessaria una chiara informazione condivisa con la donna sul rapporto rischio beneficio della scelta.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	L'isterectomia totale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nelle pazienti premenopausa con leiomiomasarcoma uterino in stadio I. (2-3).	Condizionata a favore
√	Nelle pazienti in età perimenopausale e menopausale è raccomandata anche l'annessiectomia bilaterale.	
Molto bassa	Una chirurgia conservativa (preservazione dell' utero dopo miomectomia) può essere presa in considerazione ed eseguita in centri con expertise nella patologia, e riservata a donne nullipare desiderose di prole, giovani (<40 anni) con tumore di dimensioni < 5 cm (stadio IA) (2-4).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento radioterapico adiuvante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Una revisione degli studi in letteratura, la maggior parte dei quali era retrospettiva, ha evidenziato, che, raggruppando tutti i tipi istologici, la radioterapia adiuvante riduce le recidive loco-regionali senza alcun impatto sulla OS, dato che la maggior parte delle recidive si verificano a distanza (5).

Il trial randomizzato di fase III della EORTC, che ha arruolato in 13 anni 224 pazienti con sarcoma uterino in I-II stadio di diverso istotipo, delle quali 99 avevano un LMS, ha dimostrato che la radioterapia esterna pelvica non migliorava né la PFS né la OS rispetto alla sola osservazione, e che tale trattamento profilattico aumentava il controllo locale della malattia nel carcinosarcoma, ma non nel LMS (6).

Limiti: Limiti dello studio sono bias di performance e detection, selective reporting bias e imprecisione dei risultati

Bilancio beneficio/danno: il bilancio è stato ritenuto favorevole, nonostante i limiti riportati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei leiomiomasarcomi dell'utero in stadio limitato la radioterapia adiuvante può essere presa in considerazione solo in situazioni cliniche particolari ed in un contesto di	Condizionata a favore

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
	decisione multidisciplinare (6).	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiosarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento chemioterapico adiuvante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La chemioterapia adiuvante è oggetto di ampio dibattito tra i clinici.

L'analisi retrospettiva di 2732 pazienti con LMS uterino non metastatico incluse tra il 2004 e il 2014 nel NCDB, ha evidenziato che l'utilizzo della chemioterapia adiuvante è aumentato significativamente in questo lasso di tempo (dal 14.3% al 40.8% odds ratio [OR]= 1.16 per anno; $P < 0.0001$), soprattutto nelle donne di età inferiore ai 65 anni, senza alcun impatto sulla OS (HR, 1.04; 95% CI, 0.90-1.22; $P=0.5768$) (7).

Il French Sarcoma Group ha confrontato un regime di combinazione adriamicina+ifosfamide+ cisplatino seguito da radioterapia verso la sola radioterapia in 81 pazienti con sarcoma uterino localizzato, delle quali il 65.5% avevano un LMS (SARCGYN study). L'aggiunta della chemioterapia migliorava significativamente la PFS a 3 anni (55% versus 41%, $p= 0.048$), ma non la OS a 3 anni (81% versus 69%, $p=0.41$) (8).

Esistono 2 studi di fase II prospettici che hanno valutato l'attività di una combinazione di chemioterapia nelle pazienti con leiomiosarcoma completamente resecato. Il primo studio ha trattato 25 pazienti con la combinazione di gemcitabina e docetaxel per 4 cicli dimostrando una sopravvivenza libera da progressione di 39 mesi, superiore a casistiche storiche (9). Un secondo studio dello stesso gruppo ha valutato la medesima combinazione di gemcitabina e docetaxel per 4 cicli seguita da doxorubicina per 4 cicli in 47 donne dimostrando una sopravvivenza libera da progressione a 3 anni del 57% (10). Il trattamento proposto dal secondo studio è risultato fattibile nel 90% delle pazienti; il 78% delle pazienti erano PFS a 2 anni e 57% erano libere da malattia a 2 anni. La PFS mediana non è stata raggiunta a 36 mesi. Si tratta del miglior dato di letteratura in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia in questo gruppo di pazienti.

Limiti: L'assenza di un gruppo di controllo, imprecisione delle stime e mancanza di generalizzabilità.

Il successivo trial randomizzato di fase III, che confrontava il trattamento adiuvante con gemcitabina+ docetaxel per 4 cicli seguito da adriamicina per 4 cicli verso la sola chirurgia e che prevedeva l'inclusione di 216 pazienti con LMS confinato all'utero, e' stato chiuso precocemente dal National Cancer Institute per accrual futility. Dall'analisi delle 38 pazienti arruolate non e' emerso alcun vantaggio in termini di PFS o di OS per il braccio chemioterapia (11). Gli autori dello studio ritengono che la sola osservazione dopo chirurgia ottimale per un LMS in stadio iniziale sia una valida opzione, riservando così la chemioterapia al momento di una eventuale recidiva.

Limiti: Bias di performance e detection, imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Va comunque sottolineato che il suddetto studio della Hensley per il debole disegno statistico e per l'irrisorio numero di pazienti inserito è considerato di nessuna importanza da molti esperti in questa patologia. A causa della mancata dimostrazione di un beneficio della terapia adiuvante e della sua non trascurabile tossicità, la chemioterapia precauzionale non può essere raccomandata sistematicamente alla donne con LMS in I stadio asportato in maniera completa senza morcellizzazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione	
Bassa	Un trattamento adiuvante a base di antracicline può essere preso in considerazione, previa adeguata informazione e decisione condivisa con la paziente, in casi ritenuti a rischio particolarmente elevato, quali sono quelli con rottura intraoperatoria o morcellizzazione della massa o diametro tumorale > 10 cm (7;-11).	Condizionata a favore	
COI: Nessun conflitto dichiarato			

Anche secondo la Conferenza di Consenso Italiana della FIGO la chemioterapia adiuvante può essere proposta come una opzione in casi selezionati con fattori di alto rischio, quali morcellazione, diametro tumorale > 5 cm, alto indice mitotico) dopo esaustiva discussione con la paziente. Se si decide di somministrare la chemioterapia, si dovrebbe utilizzare la combinazione di adramicina e di dacarbazina a dosaggi adeguati per 3 cicli (12).

Stadio II (tumore che si estende alla pelvi)

Quesito 23: *Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiosarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione per una chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text nessuno studio è stato incluso (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Isteroannessiectomia + annessiectomia bilaterale è il trattamento standard .

Bilancio beneficio/danno: il panel ritiene che la chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante è un'opzione percorribile se l'intervento successivo offre garanzie di un debulking almeno macroscopico del LMS

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante può essere presa in considerazione se l'intervento successivo offre garanzie di un debulking almeno macroscopico del LMS	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*opinione espressa dal panel

Quesito 24: *Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento adiuvante radioterapico, chemioterapico da sole o in combinazione?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Bilancio beneficio/danno: L'uso della radioterapia adiuvante può essere preso in considerazione in casi selezionati, previa discussione multidisciplinare e decisione condivisa con la paziente, soprattutto in presenza di interessamento cervicale, interessamento parametricale e coinvolgimento della sierosa uterina (13).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II l'uso della radioterapia adiuvante può essere preso in considerazione in casi selezionati	Condizionata a favore
*	Nei leiomiomasarcomi dell'utero in stadio limitato può essere presa in considerazione la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti antraciclina ± dacarbazina.	Condizionata a favore
*	Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II la terapia adiuvante postoperatoria con chemioterapia ± radioterapia può essere presa in considerazione	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*opinione espressa dal panel

Stadio III (Il tumore invade gli organi addominali) e Stadio IV A (il tumore invade la vescica e il retto)

Quesito 25: *Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio III e IVA vi è indicazione a trattamento adiuvante radioterapico, chemioterapico da solo o in combinazione o solo chirurgico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi cinque studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Non vi è una terapia standard definita con livelli di evidenza sufficienti. Il trattamento può comprendere chemioterapia ± radioterapia primaria seguita da un intervento chirurgico di debulking, oppure considerare la malattia non trattabile chirurgicamente e dunque sottoposta come nella malattia metastatica a sola chemioterapia palliativa. Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma resecabile in maniera completa

(stadio III A,B,C), è possibile una chirurgia citoreducente primaria (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, resezione di tutte le lesioni visibili e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenomegalie riscontrate pre o intraoperatoriamente) seguita da una chemioterapia complementare con i farmaci più attivi nella fase avanzata (antraciclina±ifosfamida o antraciclina±dacarbazina o gemcitabina+/- docetaxel). Lo studio osservazionale prospettico di Hensley et al. già citato in precedenza, ha infatti mostrato una mediana di progression-free survival di 13 mesi e una overall survival mediana non raggiunta a un follow-up di 49 mesi, in pazienti affette da leiomiomasarcoma uterino operate e trattate con chemioterapia adiuvante a base di docetaxel e gemcitabina. Tuttavia, il numero di pazienti in stadio III e IV era veramente esiguo (5 pazienti su un campione di 25) (9). Un altro studio osservazionale su 47 pazienti affette da leiomiomasarcoma uterino operato, anche questo già citato, ha mostrato una sopravvivenza libera da progressione a 3 anni del 57%, con una progression-free survival mediana non raggiunta a 36 mesi di follow-up. Le pazienti erano state trattate con gemcitabina e docetaxel per 4 cicli e successivamente doxorubicina per altri 4 cicli. Anche in questo caso il numero di pazienti in stadio III era molto piccolo (4%) e non erano incluse pazienti in stadio IV (10).

Due meta-analisi hanno mostrato il beneficio della terapia adiuvante nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli. La prima ha mostrato un vantaggio in relapse-free survival per i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante (HR 0.75, 95%IC 0.64-0.87), ma non in sopravvivenza (HR 0.89, 95%IC 0.76-1.03). Gli studi inclusi con pazienti affette da leiomiomasarcoma dell'utero erano pochi (14). La seconda ha confermato un vantaggio per il rischio di recidiva a favore delle pazienti trattate con chemioterapia (OR 0.67, 95% IC 0.56-0.82), ma ha mostrato, in questo caso, anche una riduzione del rischio di morte sempre nel gruppo delle pazienti che hanno ricevuto una terapia adiuvante (HR 0.77, 95% IC 0.64-0.93) (15).

Limiti: alto rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità e imprecisione delle stime.

Tuttavia, molti autori, anche in presenza di malattia potenzialmente resecabile, preferiscono iniziare il trattamento con una chemioterapia seguita poi da una chirurgia debulking.

Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma non resecabile in maniera completa (stadio III A,B,C) e con malattia localmente avanzata per invasione di retto e vescica (stadio IV A) il trattamento considerato

standard è la chemioterapia. Qualora si ottenga una risposta ottimale, è proponibile una chirurgia citoriduttiva (18-20). In particolare, uno studio osservazionale prospettico su 34 pazienti affette da leiomiomasarcoma uterino o di altri siti non operabile (sia pretrattato che non), ha mostrato una risposta globale alla chemioterapia a base di gemcitabina e docetaxel del 53% (95% IC 35-70), una mediana di progression-free survival di 5.6 mesi (95%IC 4.3-9.9 mesi) e una overall survival mediana di 18 mesi (95% IC 11.6-non raggiunta) (16).

Un altro studio osservazionale retrospettivo su 128 pazienti con recidiva di leiomiomasarcoma uterino recidivato ha mostrato che la chirurgia citoriduttiva secondaria sembra prolungare il tempo alla seconda recidiva rispetto a non procedere con un secondo intervento (17).

Infine Leitao et al. ha condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 96 pazienti affetti da leiomiomasarcoma dell'utero con malattia extrauterina, mostrando un vantaggio in progression-free survival per le pazienti che hanno ricevuto una chirurgia citoriduttiva rispetto a quelle che avevano un residuo di malattia (14.2 vs 6.8 mesi rispettivamente) (18).

Limiti: disegno dello studio, mancanza di generalizzabilità e imprecisione delle stime.

Bilancio benefico/danno: il panel si è espresso a favore di una chirurgia citoriduttiva e trattamento adiuvante a seguire nei leiomiomasarcomi con malattia operabile in stadio III e a favore di un trattamento chemioterapico nei leiomiomasarcomi con malattia non resecabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei leiomiomasarcomi dell'utero in stadio III con malattia potenzialmente resecabile MR=0, dovrebbe essere presa in considerazione una chirurgia citoriduttiva con asportazione di tutta la malattia macroscopica (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, exeresi di tutte le lesioni visibili ed eventualmente linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenopatie riscontrate pre o intraoperatoriamente) seguita da una chemioterapia adiuvante (9-10;14-15), oppure si può utilizzare una chemioterapia primaria seguita da una chirurgia debulking	Condizionata a favore
Molto bassa	Nei leiomiomasarcomi dell'utero in stadio III con malattia non resecabile e stadio IV A un trattamento chemioterapico può essere preso in considerazione (16).	Condizionata a favore

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiosarcoma dell'utero in stadio III e IVA il trattamento radioterapico può essere preso in considerazione in caso di sintomatologia clinica.	Condizionata a favore
√	Nei leiomiosarcomi dell'utero con recidiva locale, una valutazione multidisciplinare, per scegliere la migliore strategia personalizzata sul caso clinico in relazione alla presentazione, può essere presa in considerazione	
*	Nelle pazienti con malattia localmente avanzata o in recidiva locale la radioterapia complementare può essere presa in considerazione, su base individualizzata, dopo chirurgia citoriduttiva.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*opinione espressa dal panel

La recidiva pelvica isolata si verifica circa nel 15-20% delle pazienti con malattia localizzata alla diagnosi. Non esiste un trattamento che possa essere considerato standard ma vi è consenso ad offrire a queste pazienti un approccio integrato che ricalca quello della malattia localmente avanzata non operabile. La chemioterapia con schemi selezionati in relazione ai precedenti trattamenti è la terapia di scelta. Quando fattibile è proponibile una chirurgia citoriduttiva che potrebbe comportare un vantaggio prognostico in un sottogruppo limitato di pazienti. La radioterapia va valutata in relazione alla sede di recidiva e di una precedente terapia radiante a scopo adiuvante.

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata o in recidiva locoregionale in cui è stata effettuata una chirurgia citoriduttiva è possibile proporre un trattamento radioterapico complementare su base individualizzata, soprattutto nei casi in cui una recidiva locale risultasse non asportabile in maniera completa. (19).

Stadio IV B (malattia metastatica a distanza)

Quesito 26: Nelle pazienti con malattia metastatica, non candidabili a chirurgia vi è indicazione a trattamento chemioterapico o solo chirurgico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Circa il 20% delle pazienti affette da leiomiomasarcoma uterino si presenta con malattia metastatica e circa il 50-80% delle pazienti con sarcoma uterino in stadio I-II sviluppa malattia metastatica entro 2 anni dalla diagnosi.

Anche se la chemioterapia è il trattamento standard in questo setting clinico, la chirurgia può essere presa in considerazione in casi selezionati di pazienti con buon PS nelle quali è possibile pensare ad una completa resezione della malattia. La resezione di metastasi polmonari, specie se isolate, o epatiche o di lesioni addomino-pelviche può contribuire a migliorare la OS (17;20-22). Candidate ideali a questa chirurgia di salvataggio sembrano essere le pazienti con malattia verosimilmente suscettibile di exeresi completa con morbidità minima e che sono ricadute dopo un lungo intervallo di tempo (23). Un approccio chirurgico può anche essere preso in considerazione a scopo palliativo in pazienti adeguatamente selezionate. In questi casi è mandatorio un adeguato bilancio dei rischi chirurgici e dei potenziali benefici e la condivisione della decisione con la Paziente.

A parte questi casi particolari, la malattia metastatica comporta una prognosi infausta con una sopravvivenza mediana inferiore ad un anno. In queste pazienti vi è consenso nel proporre una chemioterapia con finalità palliativa. I farmaci utilizzati sono gli stessi che si utilizzano nei leiomiomasarcomi dei tessuti molli delle estremità: antraciclina o antraciclina + dacarbazina o antraciclina + ifosfamide o gemcitabina +/- doxetaxel e gemcitabina monochemioterapia che hanno una probabilità di risposta intorno al 20% in monochemioterapia e circa del 30-35% se utilizzati in combinazione. La dose-intensità di questi farmaci sembra correlare con la sopravvivenza globale, e pertanto è raccomandabile utilizzare dosi di adriamicina >60mg/mq. Nonostante una maggiore probabilità di risposte obiettive, non è mai stato dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia. Infine, pur in assenza di un confronto diretto, sulla base delle evidenze retrospettive, vi è una crescente preferenza tra gli esperti nel prescrivere la dacarbazina piuttosto che ifosfamide nel trattamento di questo specifico istotipo (16;24-26). Come già descritto, lo studio di Hensley et al. ha mostrato una buona attività del trattamento con docetaxel e gemcitabina nelle pazienti con leiomiomasarcoma dell'utero non operabili (16).

Uno studio retrospettivo su 40 pazienti affetta da sarcoma in progressione a precedenti linee di trattamento, trattate con dacarbazina come seconda o terza linea, ha mostrato una progression-free survival a sei mesi del 20% (24). Un altro studio osservazionale retrospettivo ha analizzato dati su 1337 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, trattati con una prima linea di chemioterapia a base di ifosfamide. L'associazione tra doxorubicina e ifosfamide si è mostrata favorevole nel migliorare la progression-free survival e la risposta, anche se ha mostrato che l'istotipo che beneficia meno di un trattamento a base di ifosfamide in termini di sopravvivenza globale è proprio il leiomiomasarcoma (25).

Un altro studio retrospettivo che ha revisionato i dati di pazienti affetti da sarcoma dell'utero inclusi in tredici trials clinici dell'EORTC, non ha riportato nessuna correlazione con la sopravvivenza in base ai quattro regimi chemioterapici utilizzati: antraciclina, ifosfamide, la loro associazione o lo schema CYVADIC (26).

Limiti: disegno dello studio, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

Nei casi in cui si ritenga che una significativa citoreduzione chemioterapica migliori la sintomatologia o renda fattibile una chirurgia completa della malattia metastatica sia polmonare che extrapolmonare, vi è consenso nell'utilizzare i regimi polichemioterapici dotati della maggiore attività.

In uno studio di fase II randomizzato tra Gemcitabina + Docetaxel verso Gemcitabina monochemioterapia la PFS mediana è di 6,2 mesi per la combinazione verso 3 mesi per la Gemcitabina. La OS di 17,9 mesi verso 11,5 mesi; ma il 40% delle donne trattate con la combinazione hanno dovuto interrompere la chemioterapia per tossicità. Un successivo studio del French Sarcoma Group non ha confermato il vantaggio della doppietta rispetto alla sola gemcitabina (27-28).

Qualora la malattia metastatica non sia suscettibile di un approccio chirurgico, neanche in caso di risposta ottimale, si può utilizzare una monochemioterapia con finalità palliative (24;26;29).

La radioterapia deve essere valutata caso per caso con scopo antalgico o decompressivo.

Limiti: rischio di distorsione, imprecisione delle stime, mancanza di generalizzabilità

Bilancio beneficio/danno: il panel si è espresso a favore di un trattamento chemioterapico nella gestione della malattia metastatica non candidabile a chirurgia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nelle pazienti con malattia metastatica, non candidabili a chirurgia, una chemioterapia (monochemioterapia o polichemioterapia) in relazione alla presentazione clinica può essere presa in considerazione (16;24-26).	Condizionata a favore
Molto bassa	Nelle pazienti con malattia metastatica in cui si possa prevedere un vantaggio in termini di miglioramento della sintomatologia o di riconducibilità alla reseccabilità completa, una polichemioterapia comprendente i farmaci più attivi (antraciclina ± dacarbazina o antraciclina + ifosfamida o gemcitabina ± docetaxel) può essere presa in considerazione come prima opzione (25-26).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Trattamenti di seconda e ulteriori linee.

Quesito 27: Nelle pazienti con malattia metastatica in ricaduta si dovrebbe proporre un trattamento di seconda/ulteriore linea?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sette studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La scelta dei farmaci da utilizzare in seconda/ulteriore linea va ovviamente effettuata sulla base dei trattamenti precedenti e delle condizioni della paziente. Esistono in questa situazione alcune opzioni differenti che includono la gemcitabina, la trabectedina, e il pazopanib.

In uno studio di fase II del GOG la Gemcitabina ha ottenuto una percentuale di risposta del 20% in 42 pazienti con malattia persistente o recidivante, la maggior parte delle quali erano pretrattate (30). L'aggiunta del docetaxel permette di incrementare ulteriormente la probabilità di risposta. In uno studio di fase II su 51 pazienti con leiomiomasarcoma uterino metastatico, già pretrattate, l'associazione gemcitabina+ docetaxel ha ottenuto una probabilità di risposta del 27%, con una sopravvivenza libera da progressione mediana di 6.7 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 15 mesi (31).

La trabectedina è parimenti indicata per il trattamento di seconda o ulteriore linea di trattamento. Nonostante che la probabilità di risposta obiettiva sia inferiore al 10%, il farmaco è in grado di ottenere il controllo

tumorale in una proporzione significativa di pazienti (>25% a 6 mesi) (29). In un recente studio italiano di fase II, la trabectedina ha ottenuto una PFS a 6 mesi del 35.2% in 126 pazienti prechemiotratte con LMS uterino recidivante o metastatico, senza alcuna differenza in funzione del numero di precedenti linee di terapia (32).

Uno studio di fase II del GOG ha dimostrato che l'ifosfamide in monochemioterapia (1.5 g/m² die per 5 giorni) determina una risposta nel 17% in 35 pazienti con LMS (33). Generalmente in seconda/ulteriore linea il farmaco viene utilizzato ad alte dosi (10 g-14g) in infusione continua nel tentativo di superare, almeno in una frazione di casi, una possibile resistenza acquisita.

Un'ulteriore alternativa è rappresentata dalla dacarbazina, farmaco convenzionalmente utilizzato nel trattamento dei sarcomi in malattia avanzata con una probabilità di risposta sovrapponibile a quella di altri chemioterapici usualmente utilizzati in seconda linea (24).

Poiché circa il 50% dei LMS uterini esprime recettori per gli estrogeni, sono state riportate occasionalmente risposte obiettive agli inibitori delle aromatasi in pazienti con leiomiomasarcomi positivi per i recettori estrogenici. Uno studio di fase II ha suggerito l'attività di letrozolo in pazienti con leiomiomasarcoma uterino avanzato che esprimevano i recettori ormonali in immunohistochimica (34).

Gli inibitori di aromatasi su base individualizzata possono quindi essere considerati come opzione di ulteriore linee in pazienti con malattia avanzata in tumori a lenta crescita con positività recettoriale (34). Tale prescrizione in Italia è considerata off label.

In questo istotipo una possibile alternativa alla chemioterapia è l'utilizzo di pazopanib dopo il fallimento della terapia con antraciclina che è stato analizzato in uno studio EORTC con 11% di risposte parziali e 3 mesi di PFS (35).

Limiti: disegno dello studio, mancanza di generalizzabilità e imprecisione delle stime

Bilancio beneficio/danno: le evidenze sembrano suggerire un vantaggio nella somministrazione di ulteriori linee di trattamento dopo progressione alla prima. Poiché in fase metastatica la chemioterapia ha una finalità essenzialmente palliativa e non vi è ad oggi uno standard terapeutico, andrebbe incoraggiato l'inserimento delle pazienti in studi clinici finalizzati ad individuare nuovi farmaci attivi in questa patologia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Alle pazienti con malattia metastatica in ricaduta un trattamento di seconda/ulteriore linea da selezionarsi in base ai trattamenti precedentemente effettuati e alle condizioni generali della paziente può essere presa in considerazione. (24;30-35).	Condizionata a favore
√	Non esiste un trattamento standard. Si preferisce utilizzare una monochemioterapia per ridurre le tossicità.	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study.) Cancer. 1993 Feb 15;71 (4 Suppl):1702-9.
- Giuntoli, RL, Metzinger, DS, DiMarco, CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003; 89: 460– 469;
- Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. Gynecol Oncol. 2017;145: 61-70
- Gadducci A, Landoni F, Sartori E, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol. 1996 ;62: 25-32
- Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(6):761-72.
- Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer 2008;44:808-818
- Patel D, Handorf E, von Mehren M, Martin L, Movva S. Adjuvant chemotherapy in uterine leiomyosarcoma: trends and factors impacting usage. Sarcoma. 2019;2019:3561501.
- Pautier P, Floquet A, Gladieff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. Ann Oncol. 2013;24 :1099-104).
- Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009; 112:563-7.
- Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA, George S, Soslow RA, Baker LH. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: Results of a phase 2 trial (SARC 005). Cancer 2013;119:1555-61.
- Hensley ML, Enserro D, Hatcher H, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: a phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2018 Oct 5;JCO1800454. doi: 10.1200/JCO.18.00454.
- Ferrandina G, Aristei C, Biondetti PR et al. Italian consensus conference on management of uterine sarcomas on behalf of S.I.G.O. (Società italiana di Ginecologia E Ostetricia). Eur J Cancer. 2020;139:149-168
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
- Sarcoma meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Lancet. 1997; 350:1647-54.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113:573-81
- Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial. J Clin Oncol 2002;2824-31

17. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 106:82-8.
18. Leitao MM; Zivanovic O, Chi DS et al. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol.* 2012;125: 409-13.
19. Juhasz-Böss I, Gabriel L, Bohle RM, Horn LC, Solomayer EF, Breitbach GP. Uterine leiomyosarcoma. *Oncol Res Treat.* 2018;41::680-686)
20. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002; 87:287-94.
21. Chen H, Pruitt A, Nicol TL, Gorgulu S, Choti MA. Complete hepatic resection of metastases from leiomyosarcoma prolongs survival. *J Gastrointest Surg.* 1998;2: 151-5.
22. Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Yamamoto E, Shibata K, Kikkawa F. Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas. *Mol Clin Oncol.* 2018;8:499-503.
23. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018; 151: 562-572.
24. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJ, et al. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs.* 2008; 26:175-81.
25. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46:72-83.
26. Ray-Coquard I, Rizzo E, Blay JY et al. Impact of chemotherapy in uterine sarcoma (UtS): review of 13 clinical trials from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) involving advanced/metastatic UtS compared to other soft tissue sarcoma (STS) patients treated with first line chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2016 142(1):95-101.
27. Maki R, Warthen CK, Patel S et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: result of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2755-2763.
28. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized Multicenter and Stratified Phase II Study of Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Metastatic or Relapsed Leiomyosarcomas: A Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *The Oncologist* 2012;17:1213-1220.
29. Amant F, Coosemans A, Renard V, et al. Clinical outcome of ET-743 (Trabectedin; Yondelis) in high-grade uterine sarcomas: report on five patients and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19:245-8.
30. Look KY, Sandler A, Blessing JA et al (2004) Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 92:644–647
31. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K et al (2008) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 109:323–328
32. Gadducci A, Grosso F, Scambia G, et al. A phase II randomised (calibrated design) study on the activity of the single-agent trabectedin in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma. *Br J Cancer.* 2018;119: 565-571.
33. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ et al (1992) Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 166:556–559
34. George S1, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer.* 2014;120:738-43.
35. Benson C, Ray-Coquard I, Sleijfer S et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) clinical trials 62043 and 62072. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):89-94

9.3 Smooth muscle tumour of unknown malignant potential (STUMP)

Secondo la classificazione della WHO del 2014, gli STUMP sono neoplasie muscolari lisce con caratteristiche patologiche che precludono una diagnosi di LMS, ma non soddisfano i criteri per una diagnosi di leiomioma o di una delle sue varianti (1). Soltanto il comportamento clinico confermerà la sua natura benigna o maligna. Frequentemente sono misconosciuti. La diagnosi di certezza è sempre postchirurgica, ma spesso il preparato viene rivisto a distanza di tempo quando compaiano metastasi.

L'isterectomia totale con o senza ovaro-salpingectomia bilaterale è il trattamento standard, mentre la miomectomia da sola può essere presa in considerazione in casi selezionati di giovani donne che desiderano preservare la fertilità. Non vi è alcun ruolo per l'ormonoterapia o la chemioterapia adiuvante. È raccomandata una accurata sorveglianza ogni 6 mesi per 5 anni e ogni anno successivamente. Le pazienti con STUMP possono ricadere come STUMP o come LMS nel 7-34% dei casi (11-13% nella maggior parte delle serie) e la OS a 5 anni varia dal 92% al 100% (2). Il trattamento della recidiva consiste nell'exeresi chirurgica, quando possibile. La valutazione dello stato dei recettori del progesterone, dell'espressione di p53 e dell'espressione di Ki-67 può essere di ausilio per il patologo nella diagnosi differenziale dei tumori muscolari lisci dell'utero (3-13).

Mittal and Demopoulos hanno evidenziato espressione immunohistochimica di recettore per il progesterone in 2 su 12 leiomiosarcomi (17%), 7 su 7 STUMP (100%) e 14 su 15 leiomiomi cellulari (93%). Iperespressione e/o mutazioni di p53 sono stati riportati nel 26-71% dei leiomiosarcomi mentre sono molto rari negli STUMP e assenti nei leiomiomi. Anche l'espressione di KI-67 è utile in questa diagnostica differenziale. Mittal e Demopoulos hanno trovato elevata espressione di Ki-67 e/o p53 in 12 su 12 leiomiosarcomi (100%) ma in nessuno di 7 STUMP e di 15 leiomiomi cellulari (14).

Bibliografia

1. Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG et al. Mesenchymal tumours. Smooth muscle tumour of unknown malignant potential. . In : Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, Eds), WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC, Lyon, 2014, 135-47.

2. Gupta M, Laury AL, Nucci MR, Quade BJ. Predictors of adverse outcome in uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathological analysis of 22 cases with a proposal for the inclusion of additional histological parameters. *Histopathology*. 2018;73:284-298.
3. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18: 535-58.
4. de Vos S, Wilczynski SP, Fleischhacker M, Koeffler P. p53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas. *Gynecol Oncol*. 1994;54: 205-8.
5. Jeffers MD, Farquharson MA, Richmond JA, McNicol AM. p53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumours of the uterine corpus. *J Pathol*. 1995;177:65-70.
6. Sprogoe-Jakobsen S, Holund B. Immunohistochemistry (Ki-67 and p53) as a tool in determining malignancy in smooth muscle neoplasms (exemplified by a myxoid leiomyosarcoma of the uterus). *APMIS*. 1996;104: 705-8.
7. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, Lemon S, Ebina M, Linnoila RI, Norris JH, Park RC, Birrer MJ. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol*. 1997;65:330-5
8. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Orii A, Nikaido T, Konishi I, Fujii S. Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol*. 1999;18: 20-8.
9. Wilkinson N, Rollason TP. Recent advances in the pathology of smooth muscle tumours of the uterus. *Histopathology* 2001; 39; 331-41.
10. Al-Nafussi A. Uterine smooth-muscle tumours: practical approach to diagnosis. *Curr. Diagn. Pathol*. 2004; 10: 140-56.
11. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K. Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83: 1085-8
12. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, Iyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlali S, Bengisu E, Berkman S. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol*. 2005;99:36-42.
13. Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi D, Sabbatini P, Soslow RA. p53, epidermal growth factor, and platelet-derived growth factor in uterine leiomyosarcoma and leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:849-53.
14. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol*. 2001;32:984-7.

9.4 Sarcoma dello stroma endometriale

Il sarcoma dello stroma endometriale, che ha un'incidenza di 0.19/100.000 donne/anno rappresenta circa il 10% di tutti i sarcomi uterini e lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne dell'utero. Colpisce donne giovani o di media età (42-58 anni) ha un andamento indolente e può recidivare o ripresentarsi a distanza anche di 20 anni dalla prima manifestazione ed intervento (1-2).

9.4.1 Istologia

Si definisce sarcoma stromale endometriale l'entità che precedentemente veniva classificata come sarcoma stromale endometriale a basso grado. Si tratta di una neoplasia endometriale con caratteri istologici che ricorda la morfologia dello stroma endometriale nella fase proliferativa. La diagnosi microscopica può essere complicata dalla presenza di particolari pattern istologici, quali una differenziazione muscolare liscia,

una differenziazione fibroblastica o una differenziazione sex-cord (3-4). Il termine “uterine tumor resembling ovarian sex-cord stromal tumor “(UTROSCT) deve essere riservato a casi nei quali gli elementi sex-cord, spesso sotto forma di trabecole o di cordoni che si anastomizzano, sono il pattern predominante (5). Caratteristica è l’espressione dei recettori estrogenici e recettori progestinici. Altre caratteristiche sono l’assenza di atipie, il pleomorfismo ed un basso indice mitotico (3-4). Le cellule tumorali sono fortemente immunoreattive per CD10, di solito positive per actina e meno frequentemente positive per la desmina. La presenza di un elevato indice mitotico tuttavia, se la morfologia è coerente, non modifica la diagnosi (5). In questa categoria diagnostica ricade dunque anche una frazione di neoplasie con caratteristiche biologiche più aggressive che però mantengono caratteristiche morfologiche e di organizzazione strutturale che ricordino lo stroma endometriale. Macroscopicamente si caratterizza per una crescita nodulare che coinvolge lo stroma, il miometrio o entrambi. Frequentemente si estende nei vasi del parametrio e nei vasi linfatici. L’indice mitotico è basso (< 5 /HPF) e la necrosi scarsa o assente. Si comprendono due sottotipi: noduli stromali endometriali e sarcomi endometriali di basso grado. La terza forma, più aggressiva, è ora invece classificata come sarcoma endometriale di tipo indifferenziato e sarà trattata in un capitolo a parte. Vi è consenso che l’esame istologico debba riportare l’assetto recettoriale, considerate le successive implicazioni terapeutiche (2).

Dal punto di vista molecolare tra i sarcoma stromali dell’utero vi sono due entità nosologiche caratterizzate da una traslocazione cromosomica. Nelle forme di basso grado e’ presente nel 50-80% dei casi la traslocazione fra il gene JAZF1 e il gene JJAZ, mentre di piu’ raro riscontro sono i geni di fusione EPC1-PHF1, MEAF6-PHF1, JAZF1-PHF1, MBTD1-CXorf67 (MBTD1-EZH1P), BRD8-PHF1, JAZF1-BCORL1, EPC2-PHF1 (6). Le forme ad alto grado hanno spesso riarrangiamenti di YWHAE e comunemente presentano la fusione YWHAE-NUTM2, che determina un’aggressività tumorale maggiore. Meno frequenti sono le fusioni EPC1-BCOR, EPC1-SUZ12 and BRD8-PHF1.

Questi tumori mostrano bassa espressione di RE, RP, e CD10, ed elevata positività per ciclina D1 e p53. I sarcomi con traslocazione YWHAE-NUTM2Y (FAM22) hanno una prognosi intermedia tra i sarcomi stromali endometriali di basso grado e i sarcomi endometriali indifferenziati (7).

E' stata inoltre descritta una nuova entità anatomo-clinica di sarcoma uterino indifferenziato con deficit di SMARCA4 (8). I sarcomi uterini indifferenziati con deficit di SMARCA4, che all' esame microscopico presentano sia grandi cellule epitelioidee o di aspetto rabdoide sia piccole cellule e cellule fusate, non hanno peculiari alterazioni genomiche e mostrano un comportamento biologico aggressivo con spiccata tendenza alla metastatizzazione.

In considerazione della rarità e della crescente complessità dell'inquadramento istologico e citogenetico è sempre suggerita la second opinion con la valutazione delle analisi molecolari del caso.

Si utilizza la stadiazione FIGO 2009 (cfr paragrafo 10.1).

9.4.2 Clinica e trattamento

Si tratta di una neoplasia ormonodipendente che risente dello stimolo proliferativo estrogenico per cui nelle pazienti affette da questo tumore è fortemente sconsigliata, indipendentemente dallo stadio e dalla fase di malattia, l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva, anche a base di fitoestrogeni. Per lo stesso motivo, non è raccomandabile l'utilizzo del tamoxifene e di farmaci analoghi con attività pro-estrogenica sui recettori uterini (9-12).

Si presenta con sanguinamenti vaginali irregolari, dismenorrea, ma 25% dei casi sono asintomatici. Il coinvolgimento dell'ovaio è presente in 1/3 dei casi.

9.4.2.1 Malattia localizzata

Quesito 28a: *Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I si dovrebbe proporre un trattamento chirurgico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non sono stati inclusi studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'isterectomia totale con annessiectomia rappresenta il trattamento standard del sarcoma stromale endometriale in stadio I. L'ovariectomia ha infatti il duplice scopo di eliminare la sintesi estrogenica nelle donne in premenopausa e di rimuovere eventuali foci tumorali.

Una chirurgia conservativa è proponibile solo a scopo procreativo, in centri con expertise nella gestione di questa patologia in casi accuratamente selezionati di donne nullipare desiderose di prole, adeguatamente informate circa l'impatto prognostico negativo che la chirurgia conservativa potrebbe avere in questo tumore.

La dissezione linfonodale pelvica e lombo-aortica può essere eseguita nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale a partire dallo stadio II, nonostante manchi una dimostrazione formale di un impatto prognostico favorevole di questo tempo chirurgico in assenza di linfadenopatie.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.	Condizionata a favore
*	In pazienti desiderose di prole adeguatamente informate, interventi conservativi possono essere presi in considerazione a scopo procreativo, in centri con expertise nella gestione di questa patologia.	Condizionata a favore
*	Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale a partire dallo stadio II la dissezione linfonodale pelvica e lombo-aortica può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa da Panel

Terapia adiuvante

Quesito 28b: *Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I si dovrebbe proporre un trattamento adiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Ad oggi la radioterapia adiuvante non si è dimostrata efficace nel SSE in stadio I-II. Lo stretto follow up è lo standard consigliato (13). Poiché la probabilità di recidiva pelvica in questo istotipo con fattori di rischio sfavorevoli è significativa (superiore al 25%), può essere quindi proposta su base individualizzata in

relazione alla presenza di tali fattori di rischio (ad esempio estensione pelvica). In alcuni casi selezionati (per esempio in presenza di invasione del canale cervicale) può essere presa in considerazione anche la brachiterapia. Dovrà essere valutato di caso in caso l'opportunità di una radioterapia solo con fasci esterni o associata a brachiterapia (13).

Lo studio sopracitato è un RCT che ha incluso 224 pazienti affetti da sarcoma dell'utero in stadio I e II (28 pazienti con diagnosi di sarcoma stromale), per valutare il ruolo della radioterapia adiuvante. I risultati hanno evidenziato una riduzione in recidive locali, ma non hanno mostrato alcuna differenza in termini di disease-free survival e overall survival.

Limiti: rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità e imprecisione delle stime.

L'analisi retrospettiva di 30 pazienti con sarcoma stromale endometriale di basso grado in I stadio ha riportato una PFS mediana di 153.1 mesi nelle pazienti che hanno ricevuto terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi, 306.2 mesi in quelle che hanno ricevuto terapia adiuvante con progestinici e 90.8 mesi in quelle che non hanno ricevuto alcun trattamento adiuvante (14).

Un trattamento ormonale adiuvante può essere proposto soprattutto in presenza di indici prognostici clinici e patologici sfavorevoli (es invasione miometriale profonda, indice mitotico $>10/10\text{HPF}$) o nei casi in cui il tumore sia esteso alla pelvi, per l'elevato rischio di recidiva (40-60%) anche a lungo termine. I progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato) sono i farmaci più largamente utilizzati, ma a seconda dell'età della paziente e dell'assetto recettoriale del tumore possono essere utilizzati anche Gn-RH analoghi (off label) e inibitori dell'aromatasi (off label). Alcuni ritengono che la durata del trattamento ormonale non debba essere inferiore ai 2 anni.

Limiti: disegno dello studio, imprecisione delle stime

Bilancio beneficio/danno: complessivamente il panel si ritiene a favore di un trattamento ormonale adiuvante, nelle pazienti con assetto ormonale compatibile col trattamento. In merito alla radioterapia adiuvante.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Una ormonoterapia adiuvante, selezionata in base all'assetto recettoriale, può essere presa in considerazione alle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I-II (14).	Condizionata a favore
Molto bassa	Nelle paziente con sarcoma stromale endometriale in stadio limitato (I-II) la radioterapia precauzionale può essere presa in considerazione su base individualizzata (13)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

9.4.2.2 Malattia localmente avanzata, recidiva locale e malattia metastatica

Quesito 29: *Nelle pazienti con malattia estesa dell'addome resecabile o non resecabile può essere indicato un trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non sono stati inclusi studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma potenzialmente resecabile (stadio III A,B,C), è possibile una chirurgia citoreduttiva primaria (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, resezione di tutte le lesioni visibili e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenomegalie riscontrate pre- o intra-operatoriamente) seguita da una ormonoterapia adiuvante. Tuttavia, molti autori preferiscono iniziare il trattamento con una ormonoterapia primaria (progestinici o, a seconda di età della paziente e dello stato recettoriale, GH-RH analoghi [off label] e inibitori dell'aromatasi [off label] seguita poi da una chirurgia debulking.

Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma non resecabile (stadio III A,B,C) e con malattia localmente avanzata per invasione di retto e vescica (stadio IV A) il trattamento considerato standard è l'ormonoterapia. Qualora si ottenga una risposta ottimale, è proponibile una chirurgia citoreduttiva anche se non in grado di raggiungere MR=0.

La radioterapia complementare, in assenza di dati di efficacia, può essere proposta solo su base individualizzata in relazione a fattori di rischio quali invasione dei paracolpi o del canale cervicale.

La chemioterapia convenzionale, con schemi contenenti antraciclina+ifosfamide, andrebbe riservata a casi selezionati, ad esempio in presenza di malattia con ridotta espressione dei recettori ormonali in cui l'indicazione all'ormonoterapia risulta più debole, oppure a fallimento dell'ormonoterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma potenzialmente resecabile (stadio III A,B,C), una chirurgia citoriduttiva primaria (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, resezione di tutte le lesioni visibili e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenomegalie riscontrate pre- o intra-operatoriamente) seguita da una ormonoterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.	Condizionata a favore
*	Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma non resecabile (stadio III A,B,C) e con malattia localmente avanzata per invasione di retto e vescica (stadio IV A) l'ormonoterapia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.	Condizionata a favore
√	Qualora si ottenga una risposta ottimale, è proponibile una chirurgia citoriduttiva anche se non in grado di raggiungere MR=0	
*	Una chemioterapia con antraciclina + ifosfamide può essere presa in considerazione in casi accuratamente selezionati (ridotta espressione dei recettori ormonali, fallimento dell'ormonoterapia).	Condizionata a favore
*	La radioterapia complementare in pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio III completamente resecato può essere presa in considerazione, in casi selezionati in relazione alla presenza di fattori di rischio.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

La radioterapia va inoltre presa in considerazione come trattamento palliativo sulla base della sintomatologia clinica (dolore, emorragia). La stessa strategia terapeutica può essere proposta, su base individualizzata, alle pazienti che presentano una recidiva locale.

In tutti i casi di recidiva, sia locale che a distanza, è consigliabile ottenere una documentazione istopatologica per escludere l'acquisizione di un grado di malignità più elevato che modificherebbe l'indicazione terapeutica. Ad esempio in caso di perdita dell'ormonosensibilità il trattamento sistemico dovrebbe consistere in una chemioterapia convenzionale con antraciclina ± ifosfamide.

Good practice statement:

- *Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in recidiva si può ottenere una documentazione istopatologica per escludere l'acquisizione di un grado di malignità più elevato*

9.4.2.3 Malattia metastatica e recidiva non operabile

Quesito 30: *Nelle pazienti con sarcome stromale metastatico è indicato un trattamento chemioterapico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nonostante si tratti di una malattia indolente con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni superiore all'80%, il 40-60% delle pazienti con tumore in stadio I e II alla diagnosi va incontro a recidiva locale o a malattia metastatica anche dopo intervalli di tempo superiori a 10 anni dalla diagnosi. Circa il 10% delle pazienti si presenta con malattia metastatica alla diagnosi. Infine nel 25% dei casi il trattamento standard della malattia in fase avanzata è la terapia ormonale. In una delle più ampie serie riportate, comprendente 25 pazienti con malattia recidivante/metastatica, le probabilità di risposta ai progestinici e alla chemioterapia erano del 46% e del 17%, rispettivamente.

I progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato) sono i farmaci più comunemente impiegati in prima linea e sono in grado non solo di ottenere stabilizzazioni di malattia e risposte parziali, ma anche risposte complete. L'attività antiproliferativa dei progestinici è principalmente basata sulla attività antiestrogenica che questi esercitano dopo il legame con il RP. Sono riportate in letteratura risposte obiettive e stabilizzazioni di malattia con l'utilizzo degli inibitori delle aromatasi (off-label), soprattutto in pazienti con tumori ER+/PR+(15).

Altri farmaci dotati di attività sono i Gn-RH analoghi (off label).

Poiché l'efficacia dei progestinici, quando i RE sono negativi, è scarsamente definita e non trova un razionale biologico, nelle pazienti in cui RE sono negativi può essere proposto un trattamento con Gn-RH analoghi o alternativamente una chemioterapia convenzionale con antraciclina ± ifosfamide.

Vi è un discreto consenso sul fatto che la chemioterapia nei sarcomi stromali endometriali in fase metastatica vada riservato alle pazienti con tumori non ormonoresponsivi e dunque dopo fallimento del trattamento ormonale. Una chirurgia citoriduttiva, se fattibile in maniera completa, dovrebbe essere proposta ad integrazione al trattamento sistemico. E' stato infatti suggerito che una chirurgia citoriduttiva, anche se non necessariamente con MR=0, è in grado quanto meno di ottenere un prolungato intervallo libero da sintomi. Tale decisione deve sempre essere condivisa a priori con la paziente.

In analogia al trattamento dei sarcomi dei tessuti molli, la chirurgia è sempre raccomandata in caso di metastasi polmonari isolate. La radioterapia palliativa va sempre tenuta in considerazione con finalità antalgiche o decompressive.

Bilancio benefico/danno: il panel ritiene che nelle pazienti affette da sarcoma stromale in fase metastatica, non candidabili a terapia ormonale per caratteristiche della neoplasia, la chemioterapia a base di antraciclina e ifosfamide possa rappresentare una strategia terapeutica.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nelle pazienti con sarcoma stromale metastatico una ormonoterapia può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore
√	La chemioterapia con regimi contenenti antraciclina ± ifosfamide può essere presa in considerazione nelle pazienti con malattia ormonorefrattaria.	
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

9.4.2.4 Trattamenti di seconda/ulteriore linea

Quesito 31: *Nelle pazienti sarcoma stromale endometriale metastatico è indicato un trattamento di seconda/ulteriore linea?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'ormonoterapia con farmaci diversi da quelli utilizzati in prima linea, è l'opzione terapeutica a cui convenzionalmente si ricorre anche in seconda linea. Un'altra possibilità è rappresentata dalla combinazione di agenti ormonali differenti. La chemioterapia dovrebbe essere riservata alle pazienti ormonorefrattarie.

Esistono pochi dati sulla chemiosensibilità dei sarcomi stromali endometriali. Vi è consenso che il trattamento chemioterapico di prima linea sia basato sull'antraciclina in associazione o meno all'ifosfamide.

In analogia con i sarcomi dei tessuti molli i farmaci utilizzati in seconda/ ulteriore linea chemioterapica sono rappresentati dall'ifosfamide ad altre dosi in infusione continua, dall'associazione di gemcitabina+/- docetaxel, dalla trabectedina su cui esistono aneddotiche segnalazioni di attività in questo specifico istotipo, e dal pazopanib. Vanno sempre tenute in considerazione le condizioni generali delle pazienti.

Bilancio beneficio/danno: il panel si esprime a favore di una ulteriore linea ormonale nelle pazienti con malattia metastatica, in progressione a una prima linea. La chemioterapia andrebbe riservata alle pazienti non ormonosensibili.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei sarcomi stromali endometriali con malattia metastatica, dopo fallimento di una prima linea ormonale, una ulteriore linea ormonale può essere presa in considerazione riservando la chemioterapia alle pazienti con malattia ormonorefrattaria.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

Bibliografia

1. Gadducci A, Sartori E, Landoni F et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol.* 1996;63:247-53.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131-9.
3. Yilmaz A, Rush DS, Soslow RA. Endometrial stromal sarcomas with unusual histologic features: a report of 24 primary and metastatic tumors emphasizing fibroblastic and smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2002;26: 1142-50.
4. D'Angelo E, Ali RH, Espinosa I, Lee CH, Huntsman DG, Gilks B, Prat J. Endometrial stromal sarcomas with sex cord differentiation are associated with PHF1 rearrangement. *Am J Surg Pathol.* 2013;37: 514-21).
5. Krishnamurthy S, Jungbluth AA, Busam KJ, Rosai J. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors have an immunophenotype consistent with true sex-cord differentiation. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1078-82.
6. Akaev I, Yeoh CC, Rahimi S. Update on endometrial stromal tumours of the uterus. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:429.
7. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 (Suppl 2):51-8).
8. SMARCA4-deficient Uterine Sarcoma and Undifferentiated Endometrial Carcinoma Are Distinct Clinicopathologic Entities. *Am J Surg Pathol.* 2020 ;44:263-270.
9. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90:170-6.
10. Reich O, Regauer S, Urdl W, et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000; 82:1030-4.
11. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol.* 2001;32:984-7.
12. Al-Nafussi A. Uterine smooth-muscle tumours: practical approach to diagnosis. *Curr. Diagn. Pathol.* 2004; 10: 140-56.
13. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* 2008;44:808-18.
14. .Deshmukh U, Black J, Perez-et al. Adjuvant Hormonal Therapy for Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *Reprod Sci.* 2018 Jan 1:1933719118778801. doi: 10.1177/1933719118778801.
15. Friedlander M, Benson C, O'Connell RL, et al. Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: The PARAGON trial (ANZGOG 0903). *Gynecol Oncol.* 2021;161160-165.

9.5. Sarcoma endometriale indifferenziato

Questo tipo di sarcoma uterino è di alto grado con cellule epiteliali o fusate. Rappresenta meno del 5% dei sarcomi uterini. La prognosi è infausta con 25-55% di sopravvissuti a 5 anni a seconda degli stadi. In precedenza era classificato come sarcoma dello stroma endometriale ad alto grado. Non esprime i recettori ormonali, e non ha specifici riarrangiamenti cromosomici (1). Alcuni casi di sarcoma stromale indifferenziato presentano complessi profili genomici con numerose fusioni di geni e/o mutazioni dei geni TP53, KRAS, NRAS o BRAF (2).

Si utilizza la stadiazione FIGO 2009 (cfr paragrafo 10.1) Circa il 60% delle pazienti e' in stadio III-IV alla diagnosi (3).

9.5.1 Malattia localizzata

Quesito 32: *Nelle pazienti sarcoma endometriale indifferenziato quale trattamento è indicato?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Quando la malattia è limitata all'utero (stadio I A,B,C) o alla pelvi (stadio II A,B), il trattamento considerato standard è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, mentre la linfadenectomia sistematica non è in genere raccomandata (4-6). Tuttavia un recente studio del National Cancer Database ha riportato metastasi linfonodali nel 7.9% di 280 donne con sarcoma stromale di alto grado o indifferenziato sottoposte a linfadenectomia (7). Questa procedura chirurgica si associava ad un miglior OS all'analisi multivariata (HR= 0.66, 95% CI= 0.48- 0.89).

Limiti: disegno di studio, mancanza di generalizzabilità dei risultati.

Poiché la probabilità di recidiva locale e a distanza è significativa anche in stadio limitato, può essere proposta una chemioterapia adiuvante. In analogia coi sarcomi dei tessuti molli si utilizzano regimi contenenti antraciclina±ifosfamide. La radioterapia adiuvante nella maggior parte delle casistiche retrospettive è stata associata ad una riduzione della probabilità di recidiva pelvica seppure in assenza di un vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Può dunque rappresentare una opzione su base individualizzata per le pazienti in stadio I. La brachiterapia associata a radioterapia con fasci esterni può essere presa in considerazione in casi selezionati (ad esempio stadio II con invasione del canale cervicale). La scelta terapeutica ottimale va valutata in ambito pluridisciplinare.

Bilancio beneficio/danno: Il panel si esprime a favore dell'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale può essere presa in considerazione come prima opzione nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I- II (7).	Condizionata a favore
*	La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come prima opzione nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I-II.	Condizionata a favore
*	La radioterapia adiuvante, nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I- II può essere presa in considerazione su base individualizzata.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

9.5.2 Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Quesito 33: Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia localmente avanzata è indicato un trattamento chemioterapico o chirurgico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Il 30% circa delle pazienti si presenta con malattia localmente avanzata alla diagnosi.

Il trattamento standard nelle pazienti con tumore esteso alla cavità addominale (stadio III, A,B,C) consiste nella chemioterapia con antraciclina + ifosfamide.

Qualora si ritenga di poter ottenere con il trattamento sistemico una risposta ottimale che renda fattibile un approccio chirurgico, questo andrebbe proposto, seppure su base individualizzata, con l'obiettivo di ottenere l'asportazione completa della lesione tumorale (4). Vi sono infatti segnalazioni che la citoriduzione chirurgica sia in grado di prolungare l'intervallo libero da progressione. Anche la radioterapia può essere considerata come trattamento complementare in questi casi.

Tali decisioni sono personalizzate e vanno prese a seguito di decisione multidisciplinare con coinvolgimento della paziente.

La stessa strategia terapeutica viene convenzionalmente adottata nelle pazienti con malattia in stadio IV A.

Le pazienti che presentano recidiva pelvica isolata e le cui condizioni generali lo consentano, dovrebbero essere trattate analogamente alle pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile. L' alternativa convenzionale per queste pazienti è rappresentata dalla terapia di supporto.

La radioterapia con finalità palliativa va considerata sul singolo caso a seguito di decisione multidisciplinare.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La chemioterapia può essere presa in considerazione per i sarcomi endometriali indifferenziati con malattia localmente avanzata o con recidiva locale.	Condizionata a favore
√	La radioterapia può essere presa in considerazione sulla base della sintomatologia.	
*	La chirurgia può essere presa in considerazione nelle pazienti con malattia addominale o con recidiva locale che presentino una risposta ottimale alla chemioterapia, solo se è ipotizzabile l' asportazione di tutto il tumore macroscopicamente visibile	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

9.5.3 Malattia metastatica e recidiva a distanza

Quesito 34: *Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia metastatica è indicato un trattamento chemioterapico, radioterapico o chirurgico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Circa il 20-30% delle pazienti si presentano con malattia metastatica alla diagnosi, ed oltre il 50% delle pazienti con neoplasia apparentemente localizzata sviluppano malattia recidiva, principalmente a distanza, entro un breve intervallo di tempo dalla diagnosi. La prognosi delle pazienti con malattia metastatica è infausta nel breve termine, per cui la terapia di supporto può rappresentare una opzione terapeutica razionale in casi selezionati in relazione all'età e al performance status. La chemioterapia con schemi contenenti antraciclina±ifosfamide è comunque considerata il trattamento standard.

Il trattamento sistemico può essere integrato su base individualizzata con la chirurgia del tumore primitivo (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale ed eventualmente chirurgia citoriduttiva), che in casi selezionati può essere seguita da radioterapia. Se fattibile in maniera completa può essere presa in considerazione anche l'exeresi chirurgica delle metastasi, soprattutto nel caso di localizzazioni polmonari isolate. In casi accuratamente selezionati possono essere proposti a scopo palliativo approcci loco-regionali (chirurgici/ablativi/radioterapici) anche sulla malattia metastatica extrapolmonare. La radioterapia viene impiegata nel trattamento palliativo di metastasi ossee o cerebrali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La chemioterapia con regimi contenenti antraciclina±ifosfamide, nei sarcomi endometriali indifferenziati con malattia metastatica può essere presa in considerazione come prima opzione.	Condizionata a favore
*	La radioterapia può essere presa in considerazione come prima opzione sulla base della sintomatologia.	Condizionata a favore
*	La metastasectomia polmonare può essere presa in considerazione nelle pazienti con metastasi polmonari isolate.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

9.5.4 Trattamenti di seconda/ulteriore linea

Quesito 35: Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia metastatica è indicato un trattamento di seconda/ulteriore linea?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Dopo fallimento della chemioterapia convenzionale contenente antraciclina e ifosfamide le opzioni mediche disponibili sono limitate ed il loro impatto sulla prognosi è quanto mai incerto. Per questo motivo la terapia di supporto rappresenta un'opzione in questa fase di malattia. I farmaci maggiormente utilizzati in seconda linea sono l'ifosfamide ad alte dosi in infusione continua, su cui esistono dati incoraggianti di attività in

questo istotipo con risposte obiettive del 33%, il cisplatino dimostratosi attivo solo nello studio francese ma su casistica comprendente anche alcuni carcinosarcomi, e recentemente, in analogia al trattamento dei sarcomi dei tessuti molli, la combinazione gemcitabina +/- docetaxel, la trabectedina e il pazopanib, anche se mancano dati definitivi di attività di questi agenti in questo specifico istotipo.

Poiché non è disponibile alcuna opzione terapeutica certa in questa fase di malattia, le pazienti dovrebbero essere incoraggiate ad accedere a trial clinici di fase I-II per identificare nuovi farmaci attivi in questa patologia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Una chemioterapia di seconda/ulteriore linea può essere presa in considerazione analogamente ai sarcomi dei tessuti molli. Un'alternativa può naturalmente essere la migliore terapia di supporto.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

Bibliografia

1. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol.* 2015;68: 325-32).
2. Akaev I, Yeoh CC, Rahimi S. Update on endometrial stromal tumours of the uterus. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:429
3. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 (Suppl 2):51-8).
4. Pautier P, Nam EJ, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S73-7
5. Riopel J, Plante M, Renaud MC, et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 402-6
6. Reich O, Winter R, Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol.* 2005; 97:982-3.
7. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, et al. Role of lymphadenectomy for apparent early stage uterine sarcoma; a comprehensive analysis of the National Cancer Database. *Surg Oncol.* 2021 Apr 24;38:101589

9.6 Adenosarcomi e sarcomi con linea differenziativa specifica

Quesito 36. *Nei pazienti con adenosarcoma è indicata una radioterapia adiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'adenosarcoma è una entità estremamente rara. Colpisce prevalentemente le donne in postmenopausa ma possono essere colpite anche adolescenti. L'adenosarcoma origina dall'endometrio ma vi sono anche forme extrauterine. Si riportano casi connessi con l'assunzione del Tamoxifene. Macroscopicamente il sarcoma si manifesta come una massa di grosse dimensioni che può fuoriuscire dal collo uterino. Possono esserci aree emorragiche e di necrosi. Microscopicamente è una neoplasia bifasica composta da elementi epiteliali benigni ed elementi mesenchimali maligni, generalmente di sarcoma a basso grado di tipo stromale endometriale. Sarcomatous overgrowth, definita come la presenza di sarcoma puro, di solito di alto grado e senza componente ghiandolare, che occupa almeno il 25% del tumore, è stata riportata nell' 8–54% degli adenosarcomi uterini (1-2). Mentre marcatori di proliferazione quali Ki-67 e p53 hanno una più forte espressione negli adenosarcomi con sarcomatous overgrowth che nei tipici adenosarcomi. Questi ultimi esprimono maggiormente marcatori di differenziazione cellulare quali CD10 10 e RP rispetto agli adenosarcomi con componente overgrowth.

La recidiva pelvica e/o vaginale si verifica nel 25-30% dei casi a 5 anni ed è generalmente associata all'invasione miometriale (15% dei casi) e alla sarcomatous overgrowth.

Il 25% delle pazienti con adenosarcoma vanno incontro ad exitus (1). Le recidive consistono pressoché esclusivamente di elementi mesenchimali. Le metastasi a distanza, che si verificano nel 5% dei casi, sono quasi sempre composte di sarcoma puro.

Nella serie di Tanner e coll. comprendente 19 pazienti con questa neoplasia, la PFS e la OS a 2 anni erano 20% nelle pazienti con sarcomatous overgrowth versus 100% in quella senza sarcomatous overgrowth (2).

Si utilizza la stadiazione FIGO 2009 (cfr paragrafo 10.1)

Il trattamento convenzionale è l'isteroannessiectomia bilaterale. Nelle pazienti con stadio \geq Ib può essere proposta su base individualizzata una radioterapia adiuvante. Un RCT su 224 pazienti affette da sarcoma uterino, randomizzate a RT pelvica adiuvante versus osservazione non ha mostrato alcun beneficio in sopravvivenza, ma solo in recidiva locale per il braccio di RT (3).

Il trattamento delle pazienti con **adenosarcomi con sarcomatous overgrowth** (definita come componente mesenchimale eccedente il 25% della neoplasia) e dei **sarcomi uterini con linea differenziativa specifica** (o sarcomi eterologhi puri) è assimilabile al trattamento dei sarcomi endometriali indifferenziati. Tanner et al. hanno osservato risposte alla chemioterapia in pazienti con e senza sarcomatous overgrowth, ma non hanno identificato un trattamento ottimale per nessuno dei due gruppi (2). Nathenson e coll., che hanno analizzato retrospettivamente 78 pazienti con adenosarcoma recidivante o metastatico, hanno riportato percentuali di risposta obiettiva del 31.2% per i regimi a base di adriamicina e del 14.3% per la combinazione gemcitabina + docetaxel (4).

Per quanto riguarda il trattamento di seconda linea della malattia metastatica, la scelta della chemioterapia potrebbe essere subordinata alla specifica linea differenziativa in analogia a ciò che recentemente si fa nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto.

Limiti: rischio di distorsione e mancanza di generalizzabilità

Bilancio beneficio danno: il panel, in base alle evidenze riscontrate, si esprime a favore di un trattamento radioterapico adiuvante.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radioterapia adiuvante può essere presa in considerazione su base individualizzata nelle pazienti con adenosarcoma senza sarcomatous overgrowth con invasione miometriale >50% (3).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Clement, PB, Scully, RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Hum Pathol. 1990; 21: 363– 381.
2. Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM Jr, Hensley ML, Soslow RA, Gardner GJ, Jewell EL. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. Gynecol Oncol. 2013;129: 140-4.

3. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808-818.
4. Nathenson MJ, Conley AP, Lin H, Fleming N, Ravi V. Treatment of recurrent or metastatic uterine adenosarcoma. *Sarcoma*. 2017;2017:4680273).

10. Fibromatosi desmoide

10.1 Introduzione

La fibromatosi desmoide (FD), detta anche fibromatosi aggressiva o tumore desmoide, è una patologia caratterizzata da una proliferazione fibroblastica monoclonale che presenta un decorso clinico variabile e spesso imprevedibile (1). Nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), i tumori desmoidi sono definiti come proliferazioni clonali fibroblastiche che insorgono nei tessuti molli e che sono caratterizzate da un pattern di crescita infiltrativo, dalla tendenza alla recidiva locale e dall'incapacità a metastatizzare.

I tumori desmoidi possono insorgere in diverse sedi, coinvolgendo più frequentemente il tronco e soprattutto la parete addominale, le estremità (tra cui anche i cingoli pelvico e scapolare), la cavità addominale e il distretto testa-collo (1).

Si tratta di una patologia rara, la cui incidenza è stimata in 5-6 casi per milione di abitanti per anno. Sebbene la maggior parte delle FD sia sporadica, circa il 5-10% insorge nel contesto di una poliposi adenomatosa familiare (FAP) (1). La FD sporadica colpisce principalmente tra i 15 e i 60 anni, con un picco d'incidenza attorno ai 30 anni (2). Nei pazienti affetti da FAP, l'incidenza della FD può arrivare anche al 30% e ha localizzazioni prevalentemente intra-addominali, con riconosciuti possibili fattori precipitanti lo sviluppo dei tumori desmoidi quali ad esempio i traumi chirurgici (3).

La forma sporadica di FD compare soprattutto nei giovani adulti, più frequentemente nelle donne, ed è talvolta correlata alla gravidanza. La FD associata alla FAP non ha predilezione di genere, e complessivamente mostra un andamento più aggressivo con malattia spesso multifocali.

La FD può essere sintomatica per dolore e in sedi anatomiche critiche, ad esempio nel mesentere, la crescita della massa può provocare sintomi da compressione e condurre a morte il paziente.

10.2 Diagnostica

La FD si presenta come una massa scarsamente delimitata ed infiltrativa. La metodica di imaging maggiormente utile per la caratterizzazione radiologica della malattia è la risonanza magnetica. La diagnosi, tuttavia, deve essere confermata con un prelievo biotico. Nella maggior parte dei casi il prelievo a scopo diagnostico può essere effettuato mediante una agobiopsia con ago 14G e 16G.

Data la rarità della malattia, è raccomandabile che la diagnosi di FD sia confermata da un patologo esperto di tumori dei tessuti molli (4). La diagnosi differenziale dal punto di vista anatomo-patologico include le cicatrici tissutali, altre lesioni fibroblastiche (fascite nodulare, tumore fibroso solitario) ed i sarcomi con morfologia a cellule fusate (sarcoma fibromixoide a basso grado).

La β -catenina gioca un ruolo importante nello sviluppo della FD (5) e la sua espressione nucleare è usata sempre di più per la diagnosi differenziale di neoplasie a cellule fusate, soprattutto se addominali (6). La ricerca mediante colorazione immunohistochimica dell'espressione nucleare della β -catenina aiuta nella diagnosi, in quanto questa è presente in circa l'80% dei casi, sebbene non sia un reperto specifico e sia riscontrabile anche in altri tumori.

La diagnosi può inoltre avvalersi della ricerca della mutazione nel gene *CTNNB1*, codificante la β -catenina, prevalentemente a carico dell'esone 3, che si trova circa nel 85% dei casi sporadici di FD (6).

Le mutazioni di *CTNNB1* portano all'accumulo della β -catenina, con la maggior parte dei tumori desmoidi sporadici che presentano in particolare tre tipi di mutazioni più frequenti (T41A, S45F e S45P). Tra quest'ultime, una metanalisi recente ha dimostrato che la mutazione S45F sembra essere associata ad un più alto rischio di recidiva dopo asportazione chirurgica (). In assenza di mutazione del gene della β -catenina, un potenziale ruolo eziopatogenetico è svolto dal gene *APC*, anch'esso come *CTNNB1* coinvolto nella via di trasduzione del segnale di Wnt.

Le mutazioni di *CTNNB1* e di *APC* sono mutualmente esclusive nella FD, pertanto l'individuazione di una mutazione somatica di *CTNNB1* può aiutare ad escludere una condizione sindromica. Viceversa, uno stato wild-type di *CTNNB1* specialmente nei tumori intra-addominali e in pazienti giovani, deve far sorgere il sospetto di FAP, e avviare ulteriori indagini diagnostiche (es. colonscopia) (7).

Good practice statement:

- *La diagnosi di FD dovrebbe essere confermata da un patologo esperto di tumori dei tessuti molli.*
- *L'analisi mutazionale nella FD dovrebbe essere eseguita per conferma diagnostica e per guidare eventuali ulteriori indagini se indicate.*

10.3 Approccio ai tumori desmoidi

Negli ultimi anni numerosi sono stati gli sforzi per standardizzare l'approccio a questa patologia, che hanno portato ad un netto cambiamento nell'atteggiamento iniziale a favore di una sorveglianza attiva, piuttosto che di chirurgia con o senza radioterapia (4). In ogni caso, l'approccio è complesso e richiede un team multidisciplinare con specifico expertise nella gestione della malattia e dei sintomi associati.

Tale cambiamento nell'approccio è legato alle evidenze sul comportamento della patologia, che è spesso imprevedibile e talora include arresto spontaneo della crescita con regressioni (8-9).

In considerazione della biologia e del decorso clinico non prevedibile, un trattamento attivo dovrebbe essere considerato solo in caso di progressione di malattia confermata in più rivalutazioni radiologiche successive.

Una progressione osservata ad una sola rivalutazione, in assenza di sintomatologia specifica e in siti anatomici non critici, non dovrebbe essere considerata di per sé indicazione ad avvio immediato di trattamento attivo.

Per sorveglianza attiva si intende un monitoraggio continuo del paziente con una risonanza magnetica a 1-2 mesi dalla basale (in alternativa con una TC se la risonanza non è eseguibile), e successivamente a intervalli di 3-6 mesi. Queste indicazioni sono state recentemente confermate dalle conclusioni del gruppo di lavoro internazionale (The Desmoid Tumor Working Group) (10).

In caso però di localizzazioni in siti anatomici critici (es. mesentere o distretto testa-collo) la raccomandazione è di avviare un trattamento attivo precocemente dopo un breve periodo di sorveglianza in caso di progressione. Il tipo di trattamento attivo (locale vs sistemico) da preferirsi è generalmente guidato dalla sede anatomica.

10.4 Trattamento locale

Chirurgia

Quesito 37: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicata l'osservazione attiva rispetto alla chirurgia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Fino al 2000 lo *standard of care* del trattamento della FD è stata considerata la chirurgia con numerose analisi retrospettive di casistiche monocentriche che hanno riportato tassi di controllo locale dopo asportazione completa intorno all'80% a 5 anni (11-20). Il fattore più strettamente associato al rischio di recidiva post-chirurgia è risultato essere la sede, con una miglior prognosi per le localizzazioni a carico della parete addominale e una peggior prognosi per quelle intra-addominali, del tronco e delle estremità. Inoltre, l'evento recidiva di per sé è associato ad aumentato rischio di recidiva successiva. La qualità dei margini non sembra essere correlata con il rischio di recidiva (18;21-25). Il ruolo non predominante dello stato dei margini sul rischio di recidiva nelle FD a differenza di quanto accade nei sarcomi dei tessuti molli è dimostrato anche da recenti nomogrammi costruiti per calcolare il rischio di recidiva locale che incorporano la sede, le dimensioni e l'età del paziente ma non includono la qualità dei margini come variabile da considerare (19).

Il ruolo prevalentemente non "curativo" della chirurgia nell'FD ha portato a ripensare alla sua collocazione nell'ambito dell'algoritmo terapeutico di una patologia caratterizzata da un decorso clinico variabile e spesso non prevedibile. Casistiche retrospettive hanno infatti dimostrato una percentuale di sopravvivenza libera da progressione del 50% a 5 anni con sola osservazione attiva in pazienti asintomatici (8;17;26-27) e regressioni spontanee sono state riportate in alcune casistiche nel 20-30% dei casi (28). Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio prospettico del French Sarcoma Group volto a valutare una strategia di chirurgia radicale ampia come primo approccio versus osservazione iniziale in 771 pazienti con FD confermato e l'identificazione di fattori prognostici (29). La sopravvivenza libera da eventi (EFS) a due anni dell'intero

gruppo di pazienti è stata del 56% senza nessuna differenza fra i pazienti sottoposti a chirurgia e quelli gestiti con sola osservazione (53 vs 58%, $p=0.415$) e la sede anatomica ha dimostrato influenzare il decorso della malattia. Infatti, i pazienti con localizzazioni favorevoli (parete addominale, cavità addominale, mammella, visceri gastrointestinali, arti inferiori) hanno avuto una simile EFS a due anni indipendentemente dagli approcci utilizzati (70% per chirurgia vs 63% per sola osservazione iniziale, $p=0.41$). Nei pazienti con malattia in sedi sfavorevoli (parete toracica, testa-collo, e arti superiori) la EFS a due anni è stata significativamente migliore nei pazienti gestiti con sola osservazione rispetto a quelli trattati con chirurgia immediata (52 vs 25%, $p=0.001$). In maniera simile, Salas e colleghi hanno dimostrato un vantaggio per il solo atteggiamento di sorveglianza attiva in una casistica di 426 pazienti, sebbene non sia stato effettuato un vero confronto tra gruppi sottoposti ai diversi approcci, e all'analisi multivariata l'età, le dimensioni e la sede tumorale sono risultati fattori prognostici indipendenti di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (17). Non si sono osservate invece differenze in termini di PFS a seconda della qualità della chirurgia (R2 vs R0/R1). Altre analisi retrospettive si sono focalizzate su specifiche sedi anatomiche (sedi mesenteriche in FAP o in casi sporadici, localizzazioni addominali o extra-addominali) (28;30-31). Nelle localizzazioni a carico della parete addominale e nelle sedi extra-addominali, un approccio iniziale di sola osservazione attiva ha dimostrato essere un approccio sicuro con percentuali di indicazione a chirurgia a 3-5 anni del 5-16% e a terapia medica del 25-50% e un 20% di casi di regressione spontanea. La chirurgia è stata una opzione immediata in pochi casi selezionati.

Anche nei pazienti con FAP la strategia di sola osservazione rispetto alla chirurgia (peraltro in nessun caso con resezione radicale) ha esitato in percentuali simili di PFS a 10 anni (33% e 49%, $p=0.16$) con percentuali migliori per le localizzazioni extra-addominali e della parete addominale (63%) (32-33). Le evidenze globalmente riportate hanno portato all'adozione, convalidata da un position paper a cura dello European Desmoid Working Group nel 2015 e successivamente confermato dal gruppo di lavoro dell' EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group/Sarcoma Patients EuropNet (SPAEN) di un atteggiamento di iniziale osservazione attiva in tutti i pazienti asintomatici (indipendentemente dalle sedi e dalle dimensioni) e necessariamente sotto la supervisione di un team multidisciplinare di un centro di riferimento per il

trattamento delle neoplasie connettivali e con esperienza nella FD allo scopo di minimizzare il rischio dell'atteggiamento attento di sorveglianza attiva (4;10). Questo atteggiamento è tanto più indicato quando la chirurgia può essere gravata da importante morbidità e perdita della funzione. In alcune situazioni cliniche particolari come quadri di occlusione o perforazione anche senza possibilità di asportazione radicale della lesione, o in casi di lesioni cosmeticamente di impatto in termini di qualità di vita, allora la chirurgia può essere presa in considerazione come prima opzione. Al contrario, il dolore e la gravidanza non dovrebbero essere considerati di per se come una indicazione assoluta alla chirurgia in prima battuta in quanto anche le eventuali progressioni di malattia in gravidanza (riportate nel 40-50% dei casi) possono essere gestite con sicurezza e un trattamento attivo è richiesto in meno della metà delle pazienti.

La chirurgia può essere ancora considerata una seconda linea di trattamento in caso di progressione dopo osservazione attiva solo nei casi di localizzazioni della parete addominale dove sia la morbidità della procedura che il rischio di recidiva sono limitati mentre altre modalità tipo la terapia medica sarebbero da privilegiare per FD localizzate in altre sedi.

Si ribadisce la necessità di riferimento dei pazienti a centri con esperienza nel management della FD per evitare chirurgie invalidanti e mutilanti non necessarie. Attualmente sono in corso studi prospettici osservazionali per validare i risultati della strategia di osservazione attiva (NCT01801176, NCT02547831 e NTR4714).

Limiti: studio osservazionale ma con ampia magnitudo di effetto

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha giudicato il bilancio a favore della sola osservazione attiva

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Un atteggiamento di iniziale osservazione attiva in tutti i pazienti asintomatici (indipendentemente dalle sedi e dalle dimensioni) dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto ad un trattamento chirurgico (29).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Perfusione isolata d'arto

Nella malattia localmente progressiva degli arti dove la chirurgia potrebbe portare ad un importante sacrificio funzionale, la perfusione isolata d'arto (PIA) con TNF alfa e melphalan sembra essere una opzione efficace (34-35). In una casistica di 25 pazienti, ad un follow up mediano di 7 anni il 90% aveva un controllo di malattia e il 40% di esse ha sviluppato una progressione di malattia dopo un tempo mediano di 2 anni (35) anche se la sostanziale tossicità legata a questo tipo di trattamento porta a consigliare dosaggi più bassi di TNF alfa (1 mg) e temperature più moderate ($\leq 39^{\circ}\text{C}$). La metodica richiede comunque esperienza specifica nella procedura e non andrebbe effettuata al di fuori di centri di riferimento.

Crioablazione

Dati sulla crioablazione nella FD sono stati riportati da singole casistiche con dimostrazione di possibile attività soprattutto in caso di lesioni extra-addominali di dimensioni medio-piccole in quanto le lesioni più grandi potrebbero essere solo parzialmente trattate a causa del coinvolgimento delle strutture vicine (36-37). E' attualmente in corso uno studio non randomizzato di fase II volto a valutare questo approccio (NCT02476305). La metodica richiede comunque esperienza specifica e non andrebbe effettuata al di fuori di centri di riferimento.

Radioterapia

Quesito 38: *Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento con radioterapia post-chirurgica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

In generale, i dati che confrontano la radioterapia alla chirurgia hanno dato un rischio assoluto di malattia progressiva dopo radioterapia del 19% versus il 29% dopo sola chirurgia, differenza non statisticamente significativa (RR 0,65, 95% CI 0.35-1.22) (38).

Diverse serie retrospettive sono state pubblicate volte a valutare il ruolo della radioterapia post-operatoria rispetto alla sola chirurgia senza dimostrare un sicuro vantaggio dopo la chirurgia indipendentemente dallo stato dei margini anche se può ridurre il rischio di recidiva locale dopo asportazione incompleta soprattutto nei pazienti con lesioni recidive, dato confermato da revisioni sistematiche e metanalisi (39-54). Le tossicità a lungo termine della radioterapia versus la morbidità di una chirurgia sulla recidiva devono quindi necessariamente essere oggetto di attenta valutazione critica multidisciplinare prima di decidere su ogni singolo caso.

Limiti: Revisione sistematica di studi osservazionali di coorte con limiti legati al disegno di studio, imprecisione e eterogeneità delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Poiché attualmente la chirurgia è meno presa in considerazione, anche il trattamento radiante post-operatorio è più raramente impiegato. Può comunque essere preso in considerazione quando la chirurgia venga offerta al paziente con malattia recidiva, specialmente quando si ha la percezione che una ulteriore chirurgia sarebbe difficile da trattare.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In caso di resezione R1, la radioterapia post-operatoria non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (39).	Condizionata a sfavore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Il ruolo di una radioterapia esclusiva rispetto alla combinazione di radioterapia e chirurgia è stato ugualmente indagato in casistiche retrospettive di vecchia data senza un vantaggio in termini di riduzione del rischio di progressione che è risultato simile fra i due approcci (23% e 22%) (55-58).

In generale, sebbene il rischio di recidiva locale sembri più basso dopo modalità combinate di chirurgia e radioterapia peri-operatoria, la differenza rispetto alla sola chirurgia non è statisticamente significativa.

Più recentemente dosaggi moderati di radioterapia sono stati utilizzati come un trattamento alternativo alla chirurgia per lesioni sintomatiche/in progressione localizzate in sedi critiche come la testa e collo, il cingolo scapolare, ecc. Quando la chirurgia non è una opzione percorribile, non sono disponibili o attivi trattamenti sistemici ed è necessario un trattamento attivo di contenimento, la radioterapia a dosaggi moderati di 56 Gy

in 28 frazioni giornaliere di 2 Gy ha dimostrato ottenere un buon tasso di controllo locale nella maggior parte dei pazienti e può essere una opzione da prendere in considerazione (59). Le tecniche da utilizzare dovrebbero essere le migliori disponibili (IMRT- Intensity Modulated Radiotherapy e IGRT-Image Guided Radiotherapy) soprattutto per le localizzazioni della parete addominale a causa della stretta vicinanza con organi sensibili della cavità addominale. Rimane oggetto di investigazione la miglior modalità di somministrazione della dose in termini di fotoni tramite acceleratore lineare o protontherapy (60).

Limiti: Serie di casi

Bilancio beneficio/danno: Quando la chirurgia non è una opzione percorribile, non sono disponibili o attivi trattamenti sistemici ed è necessario un trattamento attivo di contenimento, la radioterapia a dosaggi moderati può essere una alternativa

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Quando la chirurgia non è una opzione percorribile, non sono disponibili o attivi trattamenti sistemici ed è necessario un trattamento attivo di contenimento, la radioterapia a dosaggi moderati può essere presa in considerazione (59).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

10.5 Terapie sistemiche

Le opzioni di terapia sistemica comprendono trattamenti anti-ormonali, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), chemioterapia citotossica, inibitori delle tirosin-chinasi.

I dati disponibili relativi ai vari trattamenti derivano da studi prevalentemente retrospettivi o prospettici a singolo braccio, sebbene negli ultimi anni siano stati condotti studi prospettici randomizzati di fase II.

Terapia endocrina

Quesito 39: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento endocrino?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La disregolazione della via del segnale di Wnt, con conseguente co-attivazione costitutiva di PDGFR-a e di PDGFR-b mediata dalle cicloossigenasi-2 (COX-2) ha portato negli anni ad utilizzare FANS e anti-COX2 selettivi nel trattamento della FD.

Terapie endocrine come il tamoxifene o il toremifene vengono talora utilizzati, da soli oppure in associazione a FANS. In uno studio retrospettivo su 44 pazienti trattati con Toremifene per FD in progressione radiologica oppure sintomatica (60), la PFS è stata del 90 % a 12 e 24 mesi, con tassi di risposta RECIST pari a 25% di risposte parziali, 65% di stabilizzazioni di malattia e 10% di progressione. Un beneficio sintomatico è stato ottenuto nel 75% dei pazienti. Un altro lavoro monocentrico su una coorte di 134 pazienti (62), di cui 64 con FD FAP-associata e 70 casi sporadici ha valutato la combinazione di sulindac e alte dosi di un agente modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (tamoxifen, raloxifene oppure toremifene). Una risposta, definita come stabilizzazione dimensionale o regressione tra due successive TC o RMN, è stata osservata in 114 pazienti (85 %), sebbene non sia chiaro il criterio di avvio del trattamento. Gli unici dati prospettici sull'utilizzo di alte dosi di tamoxifene in associazione a sulindac derivano da uno studio di fase II nella popolazione pediatrica (63), in cui sono stati arruolati in 5 anni 59 pazienti di età inferiore a 19 anni con FD recidiva oppure non suscettibile di trattamento chirurgico e/o radioterapico. I pazienti naive da trattamento erano 22 (37 %) mentre i pazienti con malattia recidivata erano 37 (63 %), dei quali sei avevano ricevuto precedente trattamento chemioterapico e 15 precedente radioterapia. La dose del Tamoxifen e del sulindac era per entrambi di 3 mg/kg due volte al dì, con massima dose giornaliera 300 mg. Si è osservata la comparsa di cisti ovariche in 12 su 30 pazienti di sesso femminile (40%), e solo 10 pazienti (17%) hanno completato l'anno pianificato di trattamento senza progressione di malattia o interruzione della terapia. Il tasso complessivo di risposta, definita con criteri WHO, è stato

dell'8%, con PFS a 2 anni del 36% e OS del 96%, e con tre eventi fatali legati a progressione di malattia a livello mesenterico. Un altro recente lavoro retrospettivo non ha rilevato alcuna relazione tra dimensione, modifiche del segnale in RMN e modifiche sintomatologiche in corso di trattamento con tamoxifene (64).

Limiti: Serie di casi.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno a favore di una terapia anti-ormonale con inibitore selettivo del recettore per gli estrogeni +/- FANS.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La terapia anti-ormonale con inibitore selettivo del recettore per gli estrogeni +/- FANS (off label) può essere presa in considerazione nel trattamento delle FD (60-63).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Chemioterapia

Quesito 40: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento chemioterapico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi nove studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

In pazienti con FD in progressione, eventualmente dopo il fallimento della terapia ormonale o anti-COX2, l'uso della chemioterapia citotossica dovrebbe essere preso in considerazione. I regimi chemioterapici più comunemente utilizzati includono combinazioni di Metotrexate e Vinblastina/Vinorelbina a basse dosi oppure regimi contenenti Antracicline (65).

La combinazione di Metotrexate e Vinblastina è stata studiata per la prima volta in un trial di fase 2, su una popolazione di 27 pazienti in età pediatrica, 8 dei quali sono rimasti liberi da progressione ad un tempo mediano di circa 43 mesi dall'arruolamento (66). Tuttavia, questo regime risulta essere eccessivamente tossico nella popolazione adulta, in quanto associato a frequenti neurotossicità, polmoniti ed epatiti di grado 3 e 4. L'associazione di Vinorelbina a Metotrexate è, invece, un regime con un profilo di tollerabilità migliore (67-69). Nei pazienti trattati è stato osservato un ottimo profilo di tollerabilità (in assenza di

tossicità di grado 3 e 4), la regressione dei sintomi in circa l'80% dei casi dopo tre mesi di terapia ed una progressione libera da malattia (PFS) a 12 mesi pari a circa l'88%. Una valutazione prospettica è tuttavia necessaria per poterne raccomandare l'utilizzo in questo setting (70). Anche l'utilizzo della Vinorelbina orale in monoterapia è stato valutato retrospettivamente, con risultati simili a quelli ottenuti con Metotrexate ed alcaloidi della Vinca. I regimi chemioterapici contenenti Antracicline rappresentano un'altra valida opzione se l'obiettivo è quello di ottenere risposte in tempi rapidi, ad esempio in pazienti con fibromatosi intraddominali o coinvolgenti il distretto testa-collo. In un'analisi retrospettiva condotta dal gruppo francese è stato riportato un beneficio clinico pari a circa l'80% (malattia stabile o con risposte obiettive) in pazienti trattati con chemioterapia, osservando un più alto tasso di risposte con regimi contenenti antracicline (71).

I primi regimi contenenti Antracicline utilizzati comprendevano Doxorubicina e Dacarbazina. In una piccola analisi prospettica di 7 pazienti affetti da FD associato a Poliposi Adenomatosa Familiare, tutti hanno ottenuto una risposta, con 3 risposte complete ed una PFS mediana di 74 mesi (72). Anche la Doxorubicina liposomiale peghilata, alla dose di 50mg/mq ogni 4 settimane, è risultata essere efficace in pazienti con FD, con un miglior profilo di tollerabilità ed in particolare una minore tossicità cardiaca, rispetto alla Doxorubicina convenzionale (73).

Limiti: Serie di casi.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha giudicato il bilancio a favore dei regimi contenenti basse dosi di Metotrexate e Vinblastina/Vinorelbina o regimi contenenti Antracicline.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In caso di lesioni localizzate in sedi critiche, in attiva crescita, sintomatiche o in caso di fallimento della terapia ormonale, regimi contenenti basse dosi di Metotrexate e Vinblastina/Vinorelbina o regimi contenenti Antracicline possono essere presi in considerazione come prima opzione (65-73)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Terapia a bersaglio molecolare

Quesito 41: *Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento a bersaglio molecolare?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi cinque studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Molti inibitori tirosinchinasici sono stati studiati, recentemente, nel trattamento di pazienti con tumori desmoidi, nonostante i meccanismi molecolari alla base della loro efficacia non siano ancora del tutto chiari. L'Imatinib, è stato il primo TKI ad essere testato in pazienti con FD progressiva. Heinrich e collaboratori hanno trattato 19 pazienti affetti da FD con Imatinib ad alte dosi (800 mg/die), osservando 3 risposte parziali (16%) e 4 stabilità di malattia (21%). L'analisi genomica non ha mostrato mutazioni coinvolgenti bersagli del farmaco come KIT o PDGFR-A, ma gli autori hanno riportato una riduzione dei livelli sierici di PDGFR-B nei pazienti in risposta, ipotizzando che l'attività di Imatinib potesse essere correlata all'inibizione dell'attività chinasi di PDGFR-B (74). Successivamente, Penel e collaboratori hanno valutato l'efficacia di Imatinib somministrato a 400 mg/die in 40 pazienti con FD non resecabile e progressiva, osservando, a 3 mesi, una risposta completa (2,9%), 3 risposte parziali (8,6%) e 28 stabilità di malattia (80%), con una PFS mediana a 2 anni del 55% (75). Il gruppo tedesco ha recentemente pubblicato i risultati di uno studio di fase II in cui 38 pazienti con FD avanzata sono stati trattati con 800 mg di Imatinib al giorno. L'endpoint primario dello studio era il *progression arrest rate*, risultato del 65% dopo 6 mesi. Gli autori hanno osservato un maggiore *progression arrest rate* nel sottogruppo di pazienti portatori della mutazione S45F di CTNNB1 (gene codificante la β -catenina) rispetto ai pazienti wild type (85 vs 43%) (76).

Il Sorafenib è un altro inibitore multitarget, attivo su VEGFR, PDGFR, RAF e RET, che si è dimostrato efficace nel trattamento dei tumori desmoidi. Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati di ALLIANCE, uno studio controllato di fase III che ha randomizzato 87 pazienti affetti da FD progressiva, sintomatica o recidiva, a ricevere Sorafenib (400 mg/die) o placebo. La PFS mediana a 2 anni è risultata essere dell'81% nel gruppo di pazienti che avevano ricevuto Sorafenib e 36% nel gruppo che aveva ricevuto placebo con un tasso di risposte obiettive del 33% e del 20%, rispettivamente (77).

Il Pazopanib è un altro farmaco a bersaglio molecolare che ha dimostrato la sua efficacia in pazienti con FD nel DESMOPAZ, uno studio clinico di fase II condotto dal gruppo francese che ha confrontato il Pazopanib alla chemioterapia citotossica (Metotrexate e Vinblastina) in 72 pazienti affetti da FD progressiva, dimostrando un tasso di non progressione a 6 mesi superiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (86% vs 50%) (78).

Attualmente Imatinib e Sorafenib non sono approvati in Italia per il trattamento di pazienti con FD.

Limiti: Serie di casi.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha giudicato favorevole il bilancio beneficio/danno

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con tumori desmoidi progressivi, sintomatici o refrattari ad altri trattamenti, l'uso di terapie a bersaglio molecolare può essere preso in considerazione	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur. J. Cancer*, 51(2):127-136, 2015
2. Kasper B, PStrobel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist*, 16(5):682-693, 2011
3. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 35(3):377-381, 1994.
4. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al; Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol*. 2017;28(10):2399-2408.
5. Saito T, Oda Y, Tanaka K, Set al. beta-catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 overexpression in sporadic desmoid tumours. *J Pathol*, 195(2):222-228, 2001
6. Carlson JW, Fletcher CD. Immunohistochemistry for betacatenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. *Histopathology*, 51(4):509-514, 2007
7. Turina M, Pavlik CM, Heinemann K, et al. . Recurrent desmoids determine outcome in patients with Gardner syndrome: a cohort study of three generations of an APC mutation-positive family across 30 years. *Int J Colorectal Dis*, 28(6):865-872, 2013
8. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9): 2587-2593.
9. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: a nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2017;83:125-131.
10. The management of desmoid tumors: A joint global consensus-based guidelines approach for adult and paediatric patients. The Desmoid Tumor Working Group. *Europ. J. Cancer* 2020; 127, 96-107
11. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM et al. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999; 86: 2045-2052.

12. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1390–1397.
13. Lev D, Kotilingam D, Wei C et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1785–1791.
14. Huang K, Fu H, Shi YQ et al. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol* 2009; 100: 563–569.
15. Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4028–4035.
16. Van Broekhoven DL, Verhoef C, Elias SG et al. Local recurrence after surgery for primary extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg* 2013; 100: 1214–1219.
17. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 462–468.
18. Salas S, Dufresne A, Bui B et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3553–3558.
19. Crago AM, Denton B, Salas S et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg* 2013; 258: 347–353.
20. Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1707–1714.
21. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S et al. Specific mutations in the betacatenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008; 173: 1518–1527.
22. Domont J, Salas S, Lacroix L et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 2010; 102: 1032–1036.
23. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ et al. CTNNB145F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013; 119: 3696–3702.
24. Van Broekhoven DL, Verhoef C, Grunhagen DJ et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1464–1470.
25. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE et al. b-Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist* 2013; 18: 1043–1049.
26. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH et al. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229: 866–872.
27. Briand S, Barbier O, Biau D et al. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 631–638.
28. Colombo C, Miceli R, Le Pechoux C et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer* 2015; 51: 186–192.
29. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2017; 83: 125–131.
30. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2404–2410.
31. Bonvalot S, Ternes N, Fiore M et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4096–4102.
32. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37–42.
33. Cates JM. Prognostic factors for second recurrence after surgical resection of recurrent desmoid-type fibromatosis. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1085–1090.
34. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoidtype fibromatosis with TNF 1mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3350–3357.
35. Van Broekhoven DL, Deroose JP, Bonvalot S et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor a and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg* 2014; 101: 1674–1680.
36. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal Radiol* 2010; 39: 175–182.
37. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD et al. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: a 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 190–195.
38. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 851–858.
39. Janssen ML, van Broekhoven DL, Cates JM et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. *Br J Surg* 2017; 104: 347–357.
40. Wood TJ, Quinn KM, Farrokhyar F et al. Local control of extraabdominal desmoid tumors: systematic review and meta-analysis. *Rare Tumors* 2013; 5: e2.

41. Yao X, Corbett T, Gupta AA et al. A systematic review of active treatment options in patients with desmoid tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: e613–e629.
42. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT III. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517–1523.
43. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. *Radiat Oncol* 2007; 2: 12.
44. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS et al. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 787-792.
45. Pignatti G, Barbanti-Brodano G, Ferrari D et al. Extraabdominal desmoid tumor. A study of 83 cases. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 375: 207-213.
46. Goy BW, Lee SP, Eilber F et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 659-665.
47. Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 121-125.
48. Ma D, Li S, Fu R et al. Long-term outcomes of 47 patients with aggressive fibromatosis of the chest treated with surgery. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1693-1698.
49. Catton CN, O'Sullivan B, Bell R et al. Aggressive fibromatosis: optimization of local management with a retrospective failure analysis. *Radiother Oncol* 1995; 34: 17-22.
50. Plukker JT, Van Oort I, Vermey A et al. Aggressive fibromatosis (non familial desmoid tumour): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. *Br J Surg* 1995; 82: 510-514.
51. Duggal A, Dickinson IC, Sommerville S, Gallie P. The management of extra-abdominal desmoid tumours. *Int Orthop* 2004; 28: 252-256.
52. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 1993; 72: 1637-1641.
53. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 1984; 54: 2051-2055.
54. Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, Zuckerberg LR, Stracher MA, Rosenberg AE. Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 535-540.
55. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158-167.
56. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 441-447.
57. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 637-645.
58. Rudiger HA, Ngan SY, Ng M, Powell GJ, Choong PF. Radiation therapy in the treatment of desmoid tumours reduces surgical indications. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 84-88.
59. Keus RB, Nout RA, Blay JY et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis—an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol* 2013; 24: 2672–2676.
60. DeLaney TF, Haas RLM. Innovative radiotherapy of sarcoma: proton beam radiation. *Eur J Cancer* 2016; 62: 112–123.
61. Fiore M, Colombo C, Radaelli S et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2800-2807
62. Quast DR, Schneider R, Burdzik E et al. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer* 2016; 15: 31-40.
63. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a children's oncology group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1108-1112.
64. Libertini M, Mitra I, van der Graaf et al. Aggressive Fibromatosis Response to Tamoxifen: Lack of correlation between MRI and Symptomatic Response. *Clin Sarcoma Res* 2018; 8: 13.
65. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer*. 1993;72(1):3244–7.
66. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a pediatric oncology group phase II trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 501 – 506.
67. Van der Hul RL, Seynaeje C, van Geel BN, et al. Low dose methotrexate and vinblastine given weekly in patients with desmoid tumours is associated with major toxicity. *Sarcoma*. 2003;7:153–7.
68. Weiss A, Horowitz S, Lackmen R. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(2):193–5.

69. Palassini E, Frezza AM, Mariani L, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J*. 2017 Mar/Apr;23(2):86-91
70. Mir O, Rahal C, Rimareix F et al. Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 11050).
71. Garbay D, Le Cesne A, Penel N et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 2012; 23: 182 – 186.
72. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):102–5.
73. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, and effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2009;45:2930–4.
74. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1195–203.
75. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, Guillemet C, Chevreau C, Cupissol D, Chabaud S, Jimenez M, Duffaud F, Piperno-Neumann S, Mignot L, Blay JY. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):452–7.
76. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Hohenberger P, Haller F. Correlation of CTNNB1 mutation status with progression arrest rate in RECIST progressive desmoid-type fibromatosis treated with imatinib: translational research results from a phase 2 study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1924–7.
77. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052.
78. Oulmonde M, Ray-Coquard IL, Pulido M, et al. DESMOPAZ pazopanib (PZ) versus IV methotrexate/vinblastine (MV) in adult patients with progressive desmoid tumors (DT) a randomized phase II study from the French Sarcoma Group (abstract). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 11501). Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/160662/abstract>

11. I sarcomi della mammella

11.1 Introduzione

I tumori mesenchimali ad insorgenza mammaria sono un gruppo di neoplasie istologicamente eterogeneo. Si tratta di tumori rari pari a < 1% delle neoplasie mammarie e < 5% dei sarcomi dei tessuti molli (STM). L'incidenza annuale è di circa 4,5 casi/milione (1). Nonostante le caratteristiche del sarcoma mammario inizialmente possano mimare quelle del carcinoma, terapia e prognosi risultano sostanzialmente differenti. La rarità e la diversità del comportamento biologico richiedono, come per le altre forme, che ogni caso sia discusso all'interno di un gruppo multidisciplinare con esperienza nel trattamento dei sarcomi.

11.2 Fattori di rischio, familiari, ereditari

I sarcomi della mammella si possono sviluppare de novo (primitivi), oppure insorgere su tessuto precedentemente radiotrattato per altra neoplasia (secondari o di sarcoma mammario radioindotto (RIS) (2). I fattori di rischio predisponenti sono analoghi a quelli discussi per i STM.

Sarcoma Radioindotto:

Si stima che a 15 anni l'incidenza cumulativa di RIS sia pari a 3,2/1000 pazienti trattati con radioterapia (3).

E' stato proposto di classificare come RIS (4) i tumori che soddisfino i seguenti criteri:

- diagnosi di neoplasia ad istologia differente precedentemente radiotrattata
- insorgenza nel campo di irradiazione
- periodo di latenza (generalmente > 4 anni)

Il rischio è direttamente proporzionale alle dosi di RT somministrate, inversamente proporzionale all'età del paziente, ed è accentuato dal trattamento chemioterapico concomitante nonché da alcune condizioni genetiche preesistenti (ataxia teleangectasia, mutazione BRCA1 e 2) (5). L'istotipo più comunemente correlato ad un trattamento radiante è l'angiosarcoma, diagnosticato nel 56% dei casi (3). L'età media di presentazione è 64 anni (range 44-84 anni). Il linfedema cronico è una condizione predisponente correlata

indirettamente alla radioterapia. Queste forme di angiosarcoma secondario si possono sviluppare a carico degli arti superiori, del cavo ascellare o dell'area pettorale anche dopo mastectomia (sindrome di Stewart-Treves) (6)

Nel 2001 Huang e Mackillop hanno pubblicato uno studio di coorte retrospettivo su 194.798 donne a cui era stato diagnosticato un carcinoma mammario invasivo. Di queste 135 pazienti, 54 precedentemente trattate con radioterapia ed 81 non radiotrattate, hanno successivamente sviluppato un STM. Nella coorte radiotrattata è stato dimostrato un rischio maggiore di sviluppare un angiosarcoma (RR: 15.9, IC 95%, 6.6–38.1) rispetto ad altri istotipi (RR: 2.2, IC 95%, 1.4–3.3), con un picco di incidenza tra i 5-10 anni successivi al trattamento radiante (7).

Diversi studi hanno descritto un più alto tasso di amplificazione geniche nei casi di angiosarcoma radioindotto o linfedema relato. Nel 2011 Guo et al. ha identificato l'amplificazione di MYC nel 100% dei casi di angiosarcoma mammario radioindotto con la co-amplificazione di FLT4 nel 25% di essi. Questi dati non sono stati confermati nelle forme di angiosarcoma primario analizzate. Tali risultati suggeriscono che l'amplificazione MYC sia uno degli elementi distintivi dell'angiosarcoma secondario, tanto da poter essere utile nella diagnosi differenziale (8).

11.3 Istotipi più frequenti

Caratterizzazione istologica

La classificazione utilizzata è quella della WHO 2020. Particolare è il caso del tumore fillode per il quale si fa riferimento alla classificazione WHO 2019 dei tumori della mammella.

Il tumore fillode si manifesta clinicamente come nodulo di consistenza dura, a margini netti ed a rapida crescita (9), solo raramente è multiplo o bilaterale. All'esame istologico è caratterizzato da una componente stromale ricca di cellule fusate e da elementi ghiandolari con rivestimento epiteliale e mioepiteliale, formando strutture simili a “foglie vegetali”. Da un punto di vista immunohistochimico si osserva assenza di reattività diffusa o significativa per le citocheratine o marker mioepiteliali, questo aiuta a riconoscere la componente epiteliale della neoplasia e la diagnosi differenziale rispetto al carcinoma metaplastico. La ricerca dei recettori per estrogeni e progesterone non è in genere indicata (10). In relazione alle

caratteristiche istopatologiche il tumore fillode, viene classificato come: benigno (60-75%), borderline (15-20%) e maligno (10-20%) (11). In pazienti affetti da tumore fillode Tan et al. hanno osservato alcune mutazioni ricorrenti (MED12, RARA, FLNA, SETD2 e KMT2D), suggerendone un possibile ruolo patogenetico (12).

Tabella 3. Caratteristiche istologiche del tumore fillode (WHO 2012 modificata)

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE (WHO 2012)	TUMORE FILLODE		
	BENIGNO	BORDLINE	MALIGNO
PATTERN STROMALE	CELLULARITA' MODESTA, POTREBBE ESSERE NON UNIFORME O DIFFUSA	CELLULARITA' MODERATA POTREBBE ESSERE NON UNIFORME O DIFFUSA	CELLULARITA' MARCATA E DIFFUSA
ATIPIE STROMALI	SCARSE	MODERATE	MARCAE
ATTIVITA' MITOTICA	<5/ 10 HPF	5-9/ 10 HPF	≥10/ 10 HPF
MARGINI	NETTI	NETTI, POTREBBERO ESSERE FOCALMENTE INFILTRANTI	INFILTRANTI
IPERCELLULARITÀ STROMALE	ASSENTE	ASSENTE O FOCALE	PRESENTE
PRESENZA DI DIFFERENZIAZIONE ETEROLOGA STROMALE	ASSENTE	ASSENTE	POTREBBE ESSERE PRESENTE
INCIDENZA	60-75%	15-20%	10-20%

Good practice statement:

- *L'esame istologico dovrebbe essere rivisto in Servizi di Anatomia Patologica con specifica esperienza nel settore dei sarcomi dei tessuti molli*

Nella Tabella 4 sono riassunti gli istotipi di più comune riscontro in sede mammaria. Alcune di queste casistiche utilizzano una classificazione superata. Pur con questo limite, le istologie più frequenti sono: angiosarcoma, sarcoma pleomorfo indifferenziato, leiomiomasarcoma, liposarcoma e forme extraossee (osteosarcoma e condrosarcoma).

Tabella 4. (modificata da Lum YW.)

STUDIO	N°	TUMORE FILLODE		TUMORE NON FILLODE						
		BCP	MCP	AS	FS	OS	LS	LMS	MFH	Altri
<i>Barrow et al</i>	59	-	-	+	+	+	-	-	-	+
<i>Blanchard et al</i>	55	-	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>Christensen et al</i>	68	+	+	+	-	-	+	+	+	-
<i>Ciatto et al</i>	70	-	+	+	-	+	+	+	+	-
<i>Gutman et al</i>	60	-	-	+	+	-	+	-	+	+
<i>McGregor et al</i>	58	-	-	+	-	-	+	-	+	+
<i>Zelek et al</i>	83	-	-	+	-	+	-	+	+	+

Abbreviazioni: BCP: tumore filloide borderline, MCP: tumore filloide maligno, AS: angiosarcoma, FS: fibrosarcoma, OS: osteosarcoma, LS: liposarcoma, LMS: leiomiomasarcoma, MFH: istiocitoma fibroso maligno. Altri: sarcoma a cellule chiare, sarcoma alveolare delle parti molli, rhabdomiosarcoma. +: descritti in sede mammaria; -: non descritti in sede mammaria

11.4 Caratteristiche cliniche per la diagnosi di sarcoma della mammella

Presentazione clinica

Clinicamente il sarcoma mammario si presenta nella maggior parte dei casi come una lesione unilaterale, talvolta fissa ai piani sottostanti, spesso con margini mal definiti e caratterizzata da tendenza alla rapida crescita locale. La cute sovrastante la lesione ed il complesso areola-capezzolo sono infiltrati raramente, fatta eccezione per i casi di angiosarcoma in cui può essere presente un'alterata colorazione rosso-violacea (espressione di emorragia/vascolarizzazione anomala dei tessuti). In generale le dimensioni medie sono maggiori rispetto a quelle dei tumori epiteliali con un diametro compreso intorno ai 5 cm (range: 0,8-40 cm) (13-16).

11.5 Diagnosi

Posto il sospetto, non esistono aspetti clinici che permettano di distinguere i sarcomi della mammella dalle forme di derivazione epiteliale. Ecograficamente la lesione si presenta ipoecogena, di forma ovalare o lobulare spesso priva di ipervascolarizzazione (revisione retrospettiva su 21 pazienti (Surov et al.) (16). La mammografia mostra distorsione strutturale del parenchima mammario in assenza di una lesione ben distinta (17), mentre in risonanza magnetica (RM) si riscontra un marcato contrast enhancement in tutti i casi in studio. Infine la RMN ha un ruolo chiave nella definizione dell'estensione di malattia rispetto alle strutture della parete toracica e della cute (18-20). Dunque non esistono strumenti di imaging che permettano una diagnosi differenziale tra tumore fillode e sarcoma della mammella.

La biopsia con ago tranciante è considerata la procedura di scelta per la diagnosi istologica di lesioni mammarie, mentre l'aspirazione con ago sottile è sconsigliata per una minore accuratezza (21). Nei rari casi in cui si rende indispensabile la biopsia incisionale sarà fondamentale garantire una meticolosa emostasi al fine di ridurre il rischio di ematomi e di insemnamento tumorale (17). Esami biochimici e marker tumorali non sono dirimenti.

Come per i STM degli arti, la stadiazione con TC del torace è indispensabile alla luce della propensione alla metastatizzazione polmonare. Il completamento e/o approfondimento in distretti aggiuntivi dovrà essere valutato in relazione al sottotipo istologico in esame. Ad esempio, nei pazienti con angiosarcoma, lo studio dell'addome, del sistema nervoso centrale e la valutazione della finestra ossea dovrebbe essere presa in considerazione. La stadiazione secondo AJCC e UICC ha un ruolo marginale nella definizione clinica e prognostica dei tumori mesenchimali della mammella.

Indicazioni per la pratica clinica:

- *I casi clinici dovrebbero essere condivisi e discussi da un'equipe esperta nel settore di sarcomi dei tessuti molli, al fine di delineare l'iter diagnostico- terapeutico*

11.6 Terapia

Chirurgia

Per moltissimi anni la mastectomia è stata considerata la procedura di riferimento. Già nel 1961 Beng et al. dimostrarono il beneficio, nel controllo locale di malattia, a favore della chirurgia demolitiva, se confrontata con l'ampia escissione (22). Ancora oggi la strategia chirurgica non è standardizzata e viene proposta sulla base della sede e dimensioni tumorali, capacità di assicurare margini di resezione oncologicamente adeguati e scelta del paziente, al fine di assicurare un risultato estetico soddisfacente (19;23).

La resezione chirurgica completa, con margini adeguati, rappresenta il trattamento cardine del sarcoma mammario, essendo l'unico approccio curativo e al contempo il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia è ancora controverso come definire adeguato un margine di resezione (17). La raccomandazione standard è quella di ottenere margini >1 cm (24), eccezion fatta per l'angiosarcoma che, a causa della spiccata tendenza alla recidiva locale, impone un intervento di mastectomia o in alternativa una chirurgia conservativa con margini liberi > 3 cm (25).

Nel 2005 Thijssens et al. hanno esaminato 27 pazienti affetti da RIS ad istologia differente (26% dei casi angiosarcoma) sottoposti a chirurgia. Gli endpoints valutati sono stati la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia, la recidiva locale e la metastatizzazione a distanza. Nel gruppo R0, con un follow up mediano di 5 anni, lo studio ha dimostrato DFS ed OS del 27% e 30% rispettivamente, con un rischio di recidiva locale del 54% e del 41% a distanza. Una resezione subottimale riduce la probabilità di sopravvivenza: nelle pazienti sottoposte a resezione R1 (5-138 mesi), R2 (4-14 mesi) e nei pazienti non operati (5-7,7 mesi). Dunque la resezione R0, oncologicamente adeguata, determina un vantaggio in sopravvivenza statisticamente significativo ($p = .026$, 95% C.I, 8.2-8.9%). Nessuna differenza viene registrata nei gruppi R1-R2 (26).

Nonostante la maggior tendenza alla metastatizzazione linfonodale rispetto agli altri STM, la biopsia del linfonodo sentinella e la dissezione del cavo ascellare non sono in genere indicate in questo ambito salvo interessamento clinicamente/radiologicamente evidente dei linfonodi.

Chemioterapia e radioterapia pre-operatoria

Non esistono studi randomizzati o prospettici che abbiano valutato un trattamento chemio o radioterapico preoperatorio. In alcuni studi è riportato tale approccio nel tentativo di migliorare la reseccabilità e la probabilità di ottenere margini negativi, ma la risposta alla chemioterapia è molto variabile e il rischio di progressione tumorale può determinare un allungamento del tempo alla chirurgia fino a comprometterne la fattibilità (10;27-28). Pertanto tale indicazione andrebbe condivisa con il paziente, informato dei possibili rischi e benefici connessi al trattamento. I dati della terapia preoperatoria nei sarcomi di notevoli dimensioni (> 5 cm) e di alto grado degli arti e della parete toracica potrebbero supportare il razionale di proporre questa indicazione in alcuni istotipi particolarmente chemiosensibili.

Radioterapia post-operatoria

Anche in questo ambito, i dati che abbiamo a disposizione sono retrospettivi e provengono da casistiche poco numerose. L'alto tasso di recidiva locale dopo intervento chirurgico (fino ad 1/3 dei pazienti operati) giustificerebbe il ruolo della radioterapia (RT) adiuvante. Tuttavia gli studi di radioterapia postoperatoria disponibili riportano risultati contrastanti con tassi di recidiva loco-regionale soddisfacenti ma impatto incerto sulla sopravvivenza (29-30). Si descrivono i risultati di due piccole serie di pazienti sottolineando la limitatezza della numerosità campionaria e la natura retrospettiva dei dati.

Johnstone et al. hanno condotto un'analisi retrospettiva al fine di valutare l'efficacia della radioterapia adiuvante in 10 pazienti affetti da sarcoma primario della mammella. La sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale a 5 anni è stata rispettivamente del 68% e 66%. Lo studio suggerisce quindi un miglioramento del controllo loco-regionale dopo RT. Ciò nonostante mancano dati di confronto con il gruppo sottoposto a sola chirurgia (31). Nel 2000 McGowan et al. hanno analizzato retrospettivamente 78 pazienti affetti da sarcoma mammario operato, dei quali 23 sottoposti a RT adiuvante. Con un follow-up a 5 anni la sopravvivenza causa specifica è stata del 91% nei pazienti trattati con RT ≥ 48 Gy rispetto al 50% nel gruppo sottoposto a < 48 Gy o non radiotrattato. Tuttavia, questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica (32).

In conclusione, la radioterapia adiuvante è suggerita in presenza di lesioni > 5 cm, soprattutto se di alto grado con margini positivi in cui il re-intervento non è fattibile. In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare la RT adiuvante è considerata un'opzione ragionevole per lesioni comprese tra 2 e 5 cm, di alto grado ed istologia aggressiva (33).

Nei pazienti affetti da tumore fillode maligno la RT adiuvante non è indicata. Secondo i dati del SEER, dei 1974 pazienti in analisi, 825 (42%) sono stati sottoposti a mastectomia e 1149 (58%) a chirurgia conservativa. Bilanciato in ogni gruppo il numero di pazienti sottoposto a RT postoperatoria. Tale trattamento non influenza la sopravvivenza cancro relata indipendentemente dalla tipologia di intervento chirurgico (34).

Particolarmente complessa è la valutazione nei casi di RIS alla luce dei possibili effetti tossici dose relati (fratture costali, fibrosi polmonare, polmonite post-attinica, necrosi dei tessuti molli, cardiomiopatia) (35).

Nel 2014 Depla et al. hanno pubblicato una review di 74 pubblicazioni includenti 222 pazienti, dimostrando una riduzione del tasso di recidiva a 5 anni (34% vs il 57%) in quelli sottoposti a re-irradiazione (36).

Pertanto nei pazienti con diagnosi di angiosarcoma il bilancio tra rischi e benefici deve essere attentamente valutato, considerando la spiccata tendenza alla recidiva locale (50-73%).

Chemioterapia adiuvante

La chemioterapia adiuvante non è routinariamente raccomandata ed il suo ruolo è dibattuto. L'indicazione terapeutica deve essere valutata considerando età, comorbidità, Performance Status, sede di malattia, dimensione ed istologia. Gutman et al. hanno esaminato retrospettivamente 60 casi di sarcoma mammario documentando, nei pazienti trattati in adiuvante, una sopravvivenza globale mediana di 67 mesi e una sopravvivenza libera da malattia di 18 mesi (37). Diversamente Lagrange et al. non hanno evidenziato nessun beneficio dalla chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia (38). La terapia endocrina adiuvante non rappresenta un'opzione terapeutica (39). In sintesi il trattamento adiuvante ha un'indicazione limitata e non è supportata da studi clinici controllati.

Malattia in fase avanzata, plurirecidiva e metastatica

I sarcomi della mammella presentano una spiccata tendenza alla recidiva locale; polmoni, ossa e fegato sono le sedi più frequentemente interessate dalla diffusione di malattia a distanza. In assenza di possibilità chirurgiche, o in presenza di plurime recidive è possibile proporre una chemioterapia sistemica palliativa secondo le indicazioni espresse per i STM degli arti, in relazione alla sensibilità dei diversi istotipi. Da sottolineare come un recente studio collaborativo francese abbia evidenziato l'importanza della metastasectomia nei tumori filloidi maligni metastatici ed il ruolo degli alchilanti in questo setting di malattia (40).

L'angiosarcoma si presta più delle altre istologie ad un trattamento di tipo histology-driven. Vi sono infatti evidenze di efficacia di regimi a base di taxani, utilizzati in monoterapia o in associazione con le antracicline, di gemcitabina in monoterapia (41-43) o con pazopanib. Kollár et al. hanno testato l'efficacia di pazopanib in 52 pazienti di cui 40 affetti da angiosarcoma con tassi di risposta parziale e stabilità di malattia, in quest'ultimo gruppo, del 20% e 17,5% rispettivamente (44).

Bibliografia

1. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU et al. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:619-26
2. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;68:359-63
3. Yap J, Chuba PJ, Thomas R et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:1231-37
4. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD et al. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *The Oncologist* 2012;17:405-18
5. Kadouri L, Sagi M, Goldberg Y et al. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:207-11
6. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64-81
7. Huang J, Mackillop WJ et al. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:171-80
8. Guo T, Zhang L, Chang NE et al. Consistent MYC and FLT4 Gene Amplification in Radiation-Induced Angiosarcoma But Not in Other Radiation-Associated Atypical Vascular Lesions. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2011;50:25-33
9. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M et al. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg* 2013;2013:361-469
10. Trent JC, Benjamin RS, Valero V. Primary soft tissue sarcoma of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:169-76
11. Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer* 2010;17:29-34
12. Tan J, Ong CK, Lim WK et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nat Genet* 2015;47:1341-45
13. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE et al. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg* 2008;196:559-61

14. Bousquet G, Confavreux C, Magné N et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol* 2007;85:355-61
15. Adem C, Reynolds C, Ingle JN et al. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004;91:237-41
16. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K et al. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol* 2011;52:597-601
17. Cary H, McCloskey SA, Parvin F et al. Management of Breast Sarcoma. *Surgical Clinics* 2016;96:1047-58
18. Sanders LM, Groves AC, Schaefer S. Cutaneous angiosarcoma of the breast on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:143-6
19. Lum YW, Jacobs L Primary breast sarcoma. *Surg Clin N Am* 2008;88:559-70
20. Chikarmane SA, Gombos EC, Jagadeesan J et al. Breast MRI Findings of Radiation Associated Angiosarcoma of the Breast (RAS) *J Magn Reson Imaging* 2015;42:763-70
21. Monroe AT, Felgenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy *Cancer* 2003;97:1832-40
22. Beng JW, DeCrosse JJ, Fracchia A et al Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1962;15:418-24
23. Kubala O, Prokop J, Petráš L et al. Breast angiosarcoma induced by radiotherapy - surgical treatment options and review of literature. *Rozhl Chir* Fall 2017;96:353-58
24. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma-a review of diagnosis and management. *Int J Surg* 2009;7:20-3
25. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK et al. Angiosarcoma of the breast cancer 2005;104:2682-8
26. Thijssens KM, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12:237-45
27. Lim SZ, Ong KW, Benita KTT et al Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J Clin Pathol* 2016;69:373-81
28. Quadros CA, Vasconcelos A, Andrade R et al. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:18
29. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast- a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 1999;52:173-8
30. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN et al. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: a comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011;41:163-8
31. Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ et al. Primary soft tissue sarcomas of the breast: local regional control with post-operative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:671-5
32. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:383-90
33. Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F et al. Sarcoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1045-51
34. Kim YJ, Kim K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: An analysis of SEER data. *The Breast* 2017;32:26-32
35. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17:405-18
36. Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MA et al. Treatment and prognostic factors of radiation associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014;50:1779-88
37. Gutman H, Pollock RE, Ross MI et al. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. *The M. D. Anderson experience. Surgery* 1994;116:505-9
38. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiology* 2000;216:197-205.
39. Krings G, Rabban JT, Shin SJ Breast pathology 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders 2012;663-717.
40. Neron M, Sajous C, Thezenas S, et al. Impact of Metastasis Surgery and Alkylating-Agent-Based Chemotherapy on Outcomes of Metastatic Malignant Phyllodes Tumors: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. May 2020;27(5):1693-1699. doi:10.1245/s10434-019-08097-x
41. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study *J Clin Oncol* 2008;26:5269-74
42. Penel N, Italiano A, Ray-Coquard I et al. Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Ann Oncol* 2012;23:517-23
43. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012;118:3330-6
44. Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncologica* 2017;56:88-92

12. Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

12.1 Introduzione – Caratteri generali

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne, ma sono i tumori mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico.

L'incidenza è di 1,5 casi/100.000/anno.

Le sedi di insorgenza più frequenti sono nell'ordine:

- Stomaco (50%);
- Piccolo intestino (25%);
- Esofago (<5%);
- Retto (5%);
- Localizzazioni extra-intestinali (<5%).

12.1.1 Caratteri istologici. Classificazione

I GIST sono lesioni mesenchimali ad insorgenza nel tratto gastroenterico, caratterizzati da morfologia a cellule fusate, epitelioidi o miste, e dalla positività immunohistochemica per KIT (CD117) e/o DOG1 in circa il 95% dei casi. La diagnosi istopatologica di GIST deve includere l'indice mitotico e le dimensioni, e deve essere chiaramente correlata con la sede anatomica. Di grande importanza anche la definizione dell'integrità della capsula tumorale. La sua rottura determina un aumento assoluto del rischio di ricaduta. Questi fattori condizionano il comportamento biologico della malattia e contribuiscono a definire la prognosi del Paziente. Sono state formulate diverse proposte per la determinazione del rischio di ricaduta in relazione a questi fattori prognostici. Sono anche disponibili un nomogramma basato su questi fattori prognostici ed una classificazione più complessa che prende in considerazione la variabile continua di indice mitotico e di diametro tumorale. E' dimostrato che, a parità di dimensioni ed indice mitotico, la sede gastrica presenti un rischio inferiore di recidiva rispetto al piccolo intestino (Tabella 5 e Figura 1).

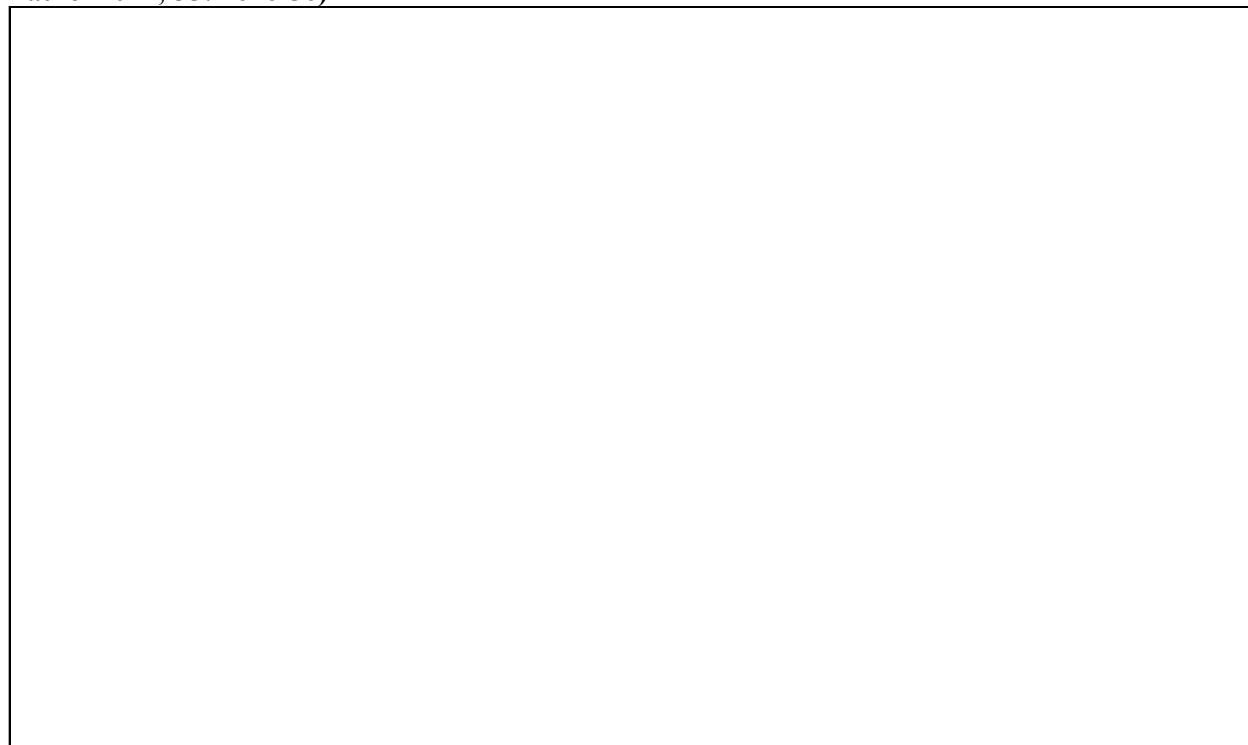
L'aggressività clinica si estrinseca prevalentemente sotto forma di disseminazione peritoneale e/o di metastatizzazione epatica. Come già detto, la rottura della capsula tumorale e/o il sanguinamento della

lesione è un criterio prognostico fondamentale che determina una prognosi molto sfavorevole, indipendentemente dagli altri fattori.

Tabella 5. Predizione del rischio per dimensione, indice mitotico e sede. (da Miettinen M, Lasota J. Semin Diagn Pathol. 2006; 23:70-83)

Dimensioni (cm)	Indice mitotico	GIST gastrico	duodeno	digiuno/ileo	Retto
<2	<5	nessuno	nessuno	Nessuno	Nessuno
>2<5		molto basso	basso	Basso	Basso
>5<10		basso	intermedio	Dati insuff.	dati insuff.
>10		intermedio	alto	Alto	Alto
<2	>5	nessuno	alto	Dati insuff.	Alto
>2<5		intermedio	alto	Alto	Alto
>5<10		alto	alto	Alto	Alto
>10		alto	alto	Alto	Alto

Figura 1: Predizione del rischio per dimensione, indice mitotico e sede.(da Rossi, et al Am J Surg Pathol 2011; 35: 1646-56)



L'analisi mutazionale dei geni KIT e PDGFR α costituisce parametro sia prognostico che predittivo di risposta ai farmaci inibitori dei recettori ad attività tirosin chinasi (TKI).

Nonostante la sempre maggiore importanza rivestita dallo stato mutazionale nella risposta ai diversi trattamenti impiegati nei GIST, ad oggi tale dato non è stato inserito in alcuna classificazione del rischio poiché non sembra correlare significativamente con il rischio di recidiva. Esso ha però un significato predittivo della risposta al trattamento con TKI e pertanto l'effettuazione dell'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST è sempre indicata intraprendendo una terapia medica (1-11).

Good practice statement:

- *La diagnosi istopatologica di GIST deve includere l'indice mitotico e le dimensioni, e dovrebbe essere chiaramente espressa la sede anatomica di manifestazione. La rottura della capsula tumorale e/o il sanguinamento della lesione è evento prognostico sfavorevole e dovrebbe essere sempre riportato nell'atto operatorio (8).*
- *L'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST deve essere effettuata sempre e va verificata in centri di riferimento in caso di KIT e PDGFR α wild type.*

Bibliografia

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
2. Corless C, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
5. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:1045-52.
6. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:165-70.
7. Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1646-56.
8. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
9. Corless LC, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1563-70
10. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021,

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>

11. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33:634-42.

12.1.2 *Biologia molecolare*

Circa l'85% dei GIST sporadici si caratterizza per la presenza di mutazioni a carico dei geni per i recettori tirosin-chinasici KIT e PDGFR- α , responsabili di un'attivazione costitutiva recettoriale e della cascata di segnalazione proliferativa a valle (1). Le principali tipologie di mutazioni sono mutazioni puntiformi, delezioni, inserzioni. Le mutazioni di KIT e PDGFR- α sono mutualmente esclusive. Le mutazioni a carico di KIT coinvolgono più frequentemente gli esoni 11, 9, e sono presenti in genere all'esordio di malattia e gli esoni 13, 14, 17 che invece insorgono più frequentemente nel corso della progressione di malattia; sono stati descritti rari casi di mutazioni a carico dell'esone 8. Le mutazioni a carico di PDGFR- α coinvolgono più frequentemente l'esone 18 e più raramente gli esoni 12 e 14. Il 10% dei GIST dell'adulto e circa l'85% dei GIST pediatrici non presenta alcuna mutazione a carico di KIT e PDGFR- α , per questo vengono definiti GIST KIT/PDGFR- α wild-type (o ancora più semplicemente wild-type), e nella maggior parte dei casi si associano a forme sindromiche. In circa il 50% dei casi di GIST KIT/PDGFR- α WT sono state identificate mutazioni a carico di una delle 4 sub-unità (A, B, C e D) del complesso SDH e in casi rarissimi si può verificare la metilazione di SDHC. Tutte le alterazioni di SDH portano alla perdita della proteina SDHB utile sul piano diagnostico in quanto facilmente diagnosticabile con la negatività del test IHC (2). Questo sottogruppo di GIST è denominato SDH deficient e dal punto di vista clinico si associa spesso alla Sindrome di Carney (GIST, condromi polmonari e paragangliomi extrasurrenali) ed alla Sindrome di Carney-Stratakis (GIST e paragangliomi). In questi soggetti va indicato il counseling genetico. I GIST SDH deficient insorgono in genere in età giovane-adulta, si localizzano più frequentemente nello stomaco, con una predilizione per il sesso femminile, sono generalmente multifocali, mostrano un pattern anatomo-patologico prevalentemente epitelioide, hanno un decorso di malattia indolente pur esordendo spesso come metastatici e non rispondono alla terapia con imatinib (2-3).

I rimanenti casi di GIST KIT/PDGFR- α wild-type possono presentare varie alterazioni molecolari. Le più frequenti sono alterazioni a carico del gene NF-1 e si possono sviluppare nel contesto della Sindrome Neurofibromatosi di tipo 1. In rarissimi casi (< 1%) sono presenti invece mutazioni a carico dei geni BRAF e RAS. Altre alterazioni molecolari molto più rare sono fusioni che coinvolgono il gene NRRTK oppure alterazioni a carico di FGFR (4). La popolazione di GIST KIT/PDGFR- α wild-type è quindi da considerare composta ed è attualmente oggetto di studi che permetteranno una ulteriore migliore definizione diagnostica. In caso di negatività di KIT, PDGFR- α e SDHB si deve supporre una forma sindromica ed è indicato il ricorso al counseling genetico.

La caratterizzazione molecolare dei GIST KIT/PDGFR- α wild-type andrebbe centralizzata in centri di riferimento.

Bibliografia

1. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004; 15;22:3813-25.
2. Miettinen M, Killian JK, Wang ZF, Lasota J, et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37:234-240.
3. Pantaleo MA, Lolli C, Nannini M, Astolfi A, et al. Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations. *Genet Med.* 2015;17:391-5.
4. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2:922-8.

12.2 Diagnosi

Quesito 42: *In pazienti con GIST quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La diagnosi di GIST segue in genere o un rilievo endoscopico di massa sottomucosa, o un rilievo radiologico ovvero un rilievo laparotomico/laparoscopico di massa addominale (60%). Tipicamente, i GIST si sviluppano a partire dalla parete degli organi gastroenterici in maniera estrinseca così da sembrare, in prima

istanza, masse di pertinenza addominale i cui rapporti con la parete gastroenterica possono essere, radiologicamente, anche non evidenti. In una significativa proporzione di casi (40%), la diagnosi avviene in urgenza per complicanze indotte dalla massa: perforazione, emorragia in cavità addominale, emorragia digestiva. In una proporzione di casi non ancora ben quantificata, la diagnosi è di “incidentaloma”, ovvero di nodulo clinicamente silente, di piccole dimensioni, osservato nel corso di una endoscopia o di una laparoscopia o di una laparotomia eseguite per altro motivo.

Il GIST è da considerare una neoplasia maligna e pertanto, al sospetto di GIST, dovrebbe far seguito un accertamento istologico. Vi è consenso nel ritenere che i GIST di piccole dimensioni e con basso indice mitotico abbiano un comportamento meno aggressivo, con rischio molto basso di evolutività nel tempo. I casi più frequenti di GIST a rischio molto basso sono diagnosticati a livello gastrico. Non vi è un consenso assoluto sul comportamento da tenere nei confronti di un tumore di piccole dimensioni, potendo essere un GIST a basso grado di malignità e con scarsa potenzialità ad evolvere, o forme iniziali di un tumore molto più aggressivo. Essendo complessa una biopsia su forme di dimensioni inferiori al centimetro si accetta, in questi casi, di sottoporre la lesione a follow-up. Nelle forme di dimensioni superiori a 2 centimetri o che manifestino evolutività clinica, vi è consenso sulla necessità di un approfondimento diagnostico di tipo bioptico. E' sempre opportuno quindi motivare e condividere la scelta diagnostica con il paziente (7-10).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei soggetti con GIST < 2cm e non sintomatici una strategia di soli controlli può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore
*	In caso di massa compatibile con GIST avente dimensioni superiori a 2 cm e/o con evolutività clinica, un approfondimento diagnostico può essere preso in considerazione come prima opzione.	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

La diagnosi più frequente di GIST avviene comunque per via radiologica con evidenza di massa di pertinenza gastroenterica o di massa con aree necrotiche a livello addominale. La diagnosi con TAC o RM pur essendo suggestiva di GIST pone frequentemente la necessità di una diagnosi differenziale con altre neoplasie che trovano sede in addome quali i linfomi, le neoplasie germinali, la fibromatosi mesenterica ed

altri tipi di sarcomi. In questi casi la necessità di una caratterizzazione istologica della massa si impone per giungere ad una corretta definizione della strategia terapeutica. Il materiale per l'esame istologico può essere ottenuto, oltre che con atto chirurgico, anche attraverso tecniche endoscopiche quali, per esempio, l'ecoendoscopia oppure con una biopsia transcutanea della massa con ago tranciante.

Quest'ultima metodica, se praticata in ambiente esperto, non presenta particolari rischi. Maggiore pericolo di disseminazione si verifica nel caso di massa necrotica con contenuto colliquato. L'indicazione deve essere dunque stabilita da un gruppo multidisciplinare con esperienza nelle patologie neoplastiche dell'addome, valutando accuratamente per tale approccio i pro e i contro. Il trattamento chirurgico d'emblée può essere proposto se la lesione tumorale è di dimensioni relativamente piccole, in una sede facilmente aggredibile chirurgicamente e l'atto chirurgico non comporta rischi di tipo demolitivo.

La scelta tra la biopsia preoperatoria e la chirurgia è da valutarsi caso per caso, anche in base all'esperienza del gruppo multidisciplinare. La scelta va condivisa con il paziente (10).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Una biopsia transcutanea con ago tranciante di una massa addominale e/o un'ecoendoscopia compatibile con GIST, se effettuata da gruppi multidisciplinari esperti e valutando i potenziali rischi e benefici per il paziente, può essere presa in considerazione come prima opzione	Condizionata a favore
*	Il trattamento chirurgico d'emblée può essere preso in considerazione se la lesione tumorale è di dimensioni relativamente piccole, in una sede facilmente aggredibile chirurgicamente e l'atto chirurgico non comporta rischi di tipo demolitivo per sede (esempio la sede rettale)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

Bibliografia

1. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002;3:655-64.
2. Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13:1669-78.
3. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226:527-32.
4. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-4.

5. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007;13:1753-9.
6. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg.* 2012;215:53-9.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
9. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
10. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al.. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>

12.3 Terapia della malattia operabile

Chirurgia

Quesito 43. *In pazienti con GIST è indicato un trattamento chirurgico?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

L'intervento chirurgico è la scelta primaria nel trattamento dei GIST. Vi è consenso nel dare indicazione ad effettuare una resezione completa della neoplasia con margini liberi. Nonostante le evidenze della Letteratura confermino che il margine microscopico positivo (R1) non si associ ad una prognosi peggiore, è comunque da ricercare una chirurgia completa con i margini liberi per ridurre il rischio di recidiva. In caso di chirurgia già effettuata con margini microscopicamente positivi (R1) un secondo intervento di radicalizzazione deve essere valutato in modo equilibrato, alla luce della sua fattibilità, cercando di evitare ampie demolizioni. Soprattutto i GIST del retto, della seconda porzione del duodeno, della giunzione esofago-gastrica e dell'esofago comportano problemi decisionali maggiori che debbono coinvolgere necessariamente il paziente. In questi casi, pur in assenza di un'evidenza formale di efficacia per quanto riguarda la sopravvivenza, si può proporre una citoriduzione preoperatoria con Imatinib, perseguendo lo scopo di una chirurgia meno demolitiva.

Uno studio osservazionale ha analizzato i dati di 200 pazienti affetti da GIST, mostrando, in coloro che erano stati sottoposti a resezione chirurgica completa, una sopravvivenza a cinque anni del 54%. Lo stato dei margini a livello microscopico non correlava con la sopravvivenza (1).

In uno studio prospettico su 50 pazienti affetti da GIST è stato valutato l'intervento di resezione gastrica parziale per via laparoscopica. L'intervento si è mostrato fattibile e scevro da complicanze rilevanti. A un follow-up di 36 mesi 46 pazienti erano liberi da malattia.

L'intervento chirurgico deve essere condotto in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione peritoneale. La rottura della massa con dispersione del suo contenuto, sia essa spontanea o legata a manovre chirurgiche, si associa ad una prognosi sfavorevole. Per questo si può considerare una terapia preoperatoria anche nei casi in cui vi sia un rischio elevato di rottura intraoperatoria della massa tumorale in quanto una risposta alla terapia medica preoperatoria è in grado di ridurre il rischio che si verifichi tale evento (1-5).

L'intervento può essere effettuato con tecnica laparotomica. In Centri con importante expertise può essere effettuato con tecnica laparoscopica. La linfadenectomia non è raccomandata.

Limiti: disegno di studio e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: il panel si esprime a favore di un intervento chirurgico con l'obiettivo di ottenere una resezione completa

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con GIST, l'approccio chirurgico per ottenere una resezione completa della neoplasia, con margini liberi può essere presa in considerazione come prima opzione. (1,3)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-8.
2. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol.* 2002;33:466-77.
3. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738-45.
4. Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinho AF, de la Cruz D, Silva P, Lopes JM. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg* 2008;32: 2375-82.
5. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.* 2008;112:608-615.

Terapia adiuvante

Dopo resezione completa di malattia può essere proposta una terapia adiuvante con Imatinib. Alla stesura delle presenti Linee Guida sono disponibili i risultati di 3 studi randomizzati di fase III. Il primo studio poneva a confronto un trattamento adiuvante con Imatinib 400 mg per un anno vs. placebo in pazienti con GIST localizzato avente diametro maggiore di 3 cm dopo resezione chirurgica macroscopicamente completa. Lo studio ha dimostrato un vantaggio nei pazienti ad alto rischio trattati con Imatinib in termini di sopravvivenza libera da recidiva ma non in termini di sopravvivenza globale (1). Il secondo studio ha dimostrato che la terapia adiuvante con Imatinib per 3 anni rispetto ad 1 anno dà un vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da recidiva sia di sopravvivenza globale nei pazienti ad alto rischio di ricaduta a favore di 3 anni di trattamento (4). Il terzo studio ha confrontato 2 anni di trattamento adiuvante con imatinib rispetto alla sola osservazione in pazienti affetti da GIST radicalmente operati e a rischio intermedio o alto di recidiva. In questo studio non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di tempo libero al fallimento di Imatinib (IFS), ossia il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento adiuvante con imatinib e l'inizio di un altro inibitore TKI, endpoint principale dello studio e considerato un surrogato della sopravvivenza globale (5). E' in corso la valutazione di Imatinib per 5 anni, ma ad oggi non ci sono dati definitivi.

La terapia adiuvante con Imatinib per tre anni è da considerare convenzionale nei pazienti con rischio di recidiva elevato (valutato in base all'indice mitotico, alle dimensioni della neoplasia ed alla sede anatomica) e mutazione sensibile di KIT o PDGFR- α (1;4).

L'analisi mutazionale è imprescindibile prima di avviare il trattamento adiuvante infatti serve a distinguere mutazioni più o meno sensibili a Imatinib. Vi è consenso nel ritenere che la mutazione in esone 9 di Kit potrebbero beneficiare del dosaggio con 800 mg/ die, sulla scorta dei dati di attività di questo dosaggio in pazienti con GIST avanzato in questo specifico genotipo. Al momento, però, non è stato condotto alcuno studio clinico che supporti questa indicazione.

Vi è consenso nel non trattare i pazienti con mutazione D842V di PDGFR- α in quanto non sensibile a Imatinib, così come per i pazienti con GIST wild-type, SDH e NF1. In questi casi si deve considerare che la

sensibilità a Imatinib è inferiore e che la storia naturale di queste forme è profondamente diversa rispetto a quella dei casi con mutazioni.

In caso di rottura del tumore al momento dell'intervento chirurgico, poiché la probabilità di contaminazione peritoneale è alta, alto è anche il rischio di recidiva di malattia in sede peritoneale. Pertanto, in questi pazienti deve essere presa in considerazione la terapia adiuvante

Nei casi di GIST KIT/PDGFR- α wild type è utile inviare il paziente a centri di riferimento o inserire i pazienti in protocolli specifici. L'analisi mutazionale dovrebbe essere utilizzata per una migliore definizione della terapia adiuvante, in particolare per escludere le mutazioni non sensibili (ad esempio D842V PDGFR- α , SDH, NF1).

QUESITO 44 GRADE. E' da raccomandare la terapia adiuvante con imatinib nei pazienti operati radicalmente per GIST ad alto rischio di ricaduta (>30%), con genotipo sensibile (mutazione KIT esone 11 e esone 9 e PDFGRA non D842V)? Per quanto tempo va assunta la terapia?

RACCOMANDAZIONE (1):

Nei pazienti affetti da GIST ad alto e altissimo rischio di ricaduta la terapia adiuvante con Imatinib protratta per almeno tre anni dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.

RACCOMANDAZIONE (2):

Nei pazienti affetti da GIST a rischio moderato di ricaduta la terapia adiuvante con Imatinib protratta per almeno tre anni può essere presa in considerazione come prima opzione.

I pazienti operati radicalmente per GIST ad alto rischio di ricaduta (> 30%) con genotipo sensibile ad Imatinib (mutazione KIT esone 11 e esone 9 e PDFGRA non D842V) devono ricevere il trattamento adiuvante con Imatinib 400 mg die per 3 anni.

Forza della raccomandazione (1): FORTE A FAVORE

Forza della raccomandazione (2): CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nei pazienti a rischio alto e altissimo vi è evidenza a favore della terapia adiuvante. Allo stato attuale delle conoscenze va effettuata per un tempo di 3 anni. Tale indicazione va adattata al genotipo del GIST.

E' necessario, comunque, stratificare il rischio dei pazienti secondo la classificazione di Fletcher o, meglio, di Joensuu che contempla anche la rottura tumorale.

Lo studio pubblicato da Joensuu nel 2012 (4) è stato condotto come studio clinico controllato e randomizzato; corroborato da dati coerenti di studi simili con disegno di tipo sperimentale volto ad indagare il ruolo della durata della terapia con Imatinib come terapia adiuvante in pazienti operati per GIST ad alto rischio di ricaduta. Lo studio ha dimostrato la superiorità di tre anni di trattamento adiuvante vs 1 anno di trattamento con Imatinib a 400 mg su un campione di 400 pazienti. Lo studio ha previsto l'arruolamento di pazienti maggiorenni, affetti da GIST con diametro >10 cm o con mitosi >10/50HPF o > 5 cm e > 5/50HPF o con rottura tumorale. Gli outcome di beneficio valutati sono stati la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale; l'outcome di danno la tossicità.

I risultati hanno evidenziato: sopravvivenza libera da recidiva a 54 mesi: 65,6 % (braccio 3 anni di trattamento) vs 47,9% nel braccio di 1 anno di terapia; HR 0,46 CI 0,32-0,65 $p < 0.001$; sopravvivenza globale a 54 mesi 92,0% (3 anni di trattamento) vs 81,7%; HR 0,45, CI 0,22-0,89 $p = 0.02$; nel braccio 3 anni 50 recidive e 84 nel braccio 1 anno; 12 morti nel braccio 3 anni; 25 nel braccio 1 anno

Nella popolazione con mutazione di esone 11: 55 eventi-recidiva (129 pazienti) nel braccio 1 anno e 28/127 nel braccio 3 anni HR 0.35 CI 0,22-0,56. Non si è verificata nessuna morte tossica. Per contro va considerato come 51 pazienti (nel braccio 3 anni) vs 25 nel braccio di un anno di trattamento hanno interrotto la terapia per tossicità. Sono stati trattati 26 pazienti con mutazione di KIT esone 9: non si è osservata differenza in termini RFS tra il trattamento per 3 anni o per 1 anno. Al contrario sono stati trattati 256 pazienti con mutazione KIT esone 11 ed è stata osservata un significativo vantaggio in RFS a favore del braccio di trattamento per 36 mesi. Tre anni di trattamento adiuvante hanno migliorato l'outcome Recurrence Free Survival nei pazienti ad alto rischio dopo chirurgia. Il 65,6% dei pazienti trattati per tre anni non ha mostrato ricadute a 5 anni dall'inizio del trattamento rispetto al 47,9% di quelli trattati per un anno.

Il trattamento con imatinib è generalmente ben tollerato, ma quasi tutti i pazienti hanno avuto eventi avversi moderati e circa $\frac{1}{4}$ dei pazienti trattati per 3 anni e il 13% di quelli trattati per uno hanno interrotto precocemente il trattamento a causa dell'intervento.

In un'analisi successiva dello stesso studio (6) si è evidenziato un vantaggio in termini di RFS nel sottogruppo affetto da mutazione in PDGFR α non D842V sempre a favore del braccio di tre anni di trattamento

Implicazioni per le ricerche future: Si accumulano evidenze che Imatinib in adiuvante ritardi la ricaduta. Sono in corso studi (PERSIST) relativi all'impiego di Imatinib oltre i 3 anni.

Qualità delle Evidenze: la qualità è stata valutata **ALTA** poiché nello studio valutato non sono emersi rischi di bias che potrebbero compromettere la qualità metodologica delle evidenze prodotte.

Tra i limiti dello studio si segnalano: il numero relativamente piccolo di pazienti con mutazione di esone 9 e il dosaggio sub ottimale di Imatinib in questo sottogruppo in cui alcuni dati farebbero propendere per un dosaggio doppio (800 mg/die) del farmaco. Non sono disponibili i dati sul sottogruppo con mutazione di PDGFR α

Qualità globale delle evidenze: ALTA

COI: Nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

1. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 ;373:1097-104.
2. Corless LC, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1563-70.
3. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*. 2013;258:422-9.
4. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.

5. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol.* 2015;33:4276-83.
6. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:602-9.

12.4 Terapia della malattia localmente avanzata o in sedi complesse

Quesito 45: *In pazienti con GIST localmente avanzato o in sedi complesse è indicato un trattamento citoriduttivo con Imatinib?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

In caso di GIST localmente avanzato o non resecabile radicalmente, vi è indicazione ad un trattamento a scopo citoriduttivo con Imatinib. Qualora la riduzione della massa renda possibile un intervento meno demolitivo, la terapia preoperatoria è sempre indicata.

In un RCT sono stati arruolati 147 pazienti affetti da GIST avanzato e randomizzati a 400mg o 600mg di Imatinib. Il 54% dei pazienti ha ottenuto una risposta, con una durata mediana della stessa non raggiunta a un follow-up di 24 settimane. Il profilo di tossicità si è mostrato gestibile con nessuna sostanziale differenza tra i due dosaggi (2).

Un altro RCT ha incluso 746 pazienti affetti da GIST metastatico o non operabile, randomizzandoli a due dosaggi diversi di Imatinib (400mg/die o 800mg/die). A un follow-up mediano di 4.5 anni, la progression-free survival era di 18 mesi per la dose standard e 20 mesi per la dose più alta di Imatinib. La mediana di sopravvivenza è stata di 55 e 51 mesi rispettivamente (4).

I GIST del retto o di altre sedi anatomiche critiche, candidati a chirurgia demolitiva, possono anch'essi essere trattati con Imatinib a scopo citoriduttivo programmando l'intervento chirurgico nel momento in cui sia stata ottenuta un'adequata risposta di malattia. Tale evento si registra in genere dopo 6-12 mesi di terapia. La risposta tumorale può essere verificata rapidamente con esame PET, oltre che con la ripetizione a breve termine della TC, in modo da minimizzare il rischio di progressione di malattia durante il trattamento

farmacologico. L'analisi mutazionale deve orientare nella scelta dei casi in grado di trarre beneficio dal trattamento con TKI.

Limiti: rischio di performance e detection bias

Bilancio beneficio/danno: il panel si esprime a favore di un trattamento citoriduttivo con Imatinib in caso di malattia localmente avanzata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In caso di GIST localmente avanzato, ovvero non resecabile in maniera completa, dovrebbe essere presa in considerazione la citoriduzione con Imatinib come prima opzione (1-2).	Forte a favore
√	Una conversione a resecabilità deve comportare l'indicazione assoluta alla chirurgia del GIST residuo.	

Bibliografia

1. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J.Clin. Oncol.* 2008;26:626-32.

12.5 Terapia della malattia metastatica

Quesito 46. *In pazienti con GIST metastatico è indicata una terapia con Imatinib?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nella malattia metastatica la terapia medica è il trattamento di prima scelta, evitando interventi demolitivi che non conducono a benefici sulla sopravvivenza. In epoca pre-Imatinib i suddetti interventi determinavano sopravvivenze mediane di 12-24 mesi. Imatinib ha cambiato la storia naturale della malattia, portando la sopravvivenza mediana a 5 anni. Imatinib è un inibitore multichinasico che agisce sulla proteinchinasi citoplasmatica BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica e su KIT e PDGFR- α nei GIST.

Imatinib compete con l'ATP per il legame al sito catalitico del recettore, impedendo la fosforilazione del substrato tirosinico e bloccando la trasduzione del segnale che porta alla replicazione cellulare.

La risposta ad Imatinib è correlata allo stato mutazionale. Le malattie con mutazione dell'esone 11 di KIT rispondono meglio rispetto ai GIST wild-type; malattie con mutazione D842V di PDGFR- α risultano essere resistenti. I risultati dei principali studi randomizzati completati (USA-Canada e Euro-Australiano) conducono pertanto alle seguenti evidenze (1-3;4-7):

- La dose terapeutica è di 400 mg/die;
- La dose di 800 mg/die non porta ad un significativo aumento della risposta sulla globalità dei casi, ma è apparsa più efficace limitatamente al sottogruppo dei pazienti con mutazioni dell'esone 9 di KIT;
- Il trattamento va protrato indefinitamente fino a progressione di malattia (o a tossicità, la quale comunque deve essere attentamente gestita nell'ambito di un trattamento cronico);
- La percentuale di remissioni complete (CR) è minima (0-4%); prevalgono le remissioni parziali (PR) o le risposte con minima o assente riduzione dimensionale ma con modificazione della densità del tessuto tumorale (cosiddetta risposta tissutale) (CR+PR+SD 83,7%);
- La valutazione del quadro di malattia con la PET ripetuta poco dopo l'inizio della terapia permette di predire la sensibilità del GIST ad Imatinib;
- In circa il 15% dei GIST esiste una resistenza primaria per cui GIST non è sensibile ad Imatinib sin dall'esordio. In tale categoria sono compresi i GIST PDGFR- α esone 18 mutato D842V, alcuni GIST wild type e le forme sindromiche.
- La resistenza secondaria, così definita se insorge dopo almeno 6 mesi di terapia con imatinib, può essere globale su tutti i focolai di malattia o solo su alcuni, o anche su parti delle singole lesioni;

Imatinib è un farmaco complessivamente ben tollerato. Le tossicità possono richiedere transitorie sospensioni o riduzioni di dose, ma con ripristino della dose attiva al superamento degli effetti collaterali. Dal punto di vista pratico, tutti i pazienti con GIST in fase avanzata vanno trattati con 400 mg/die di Imatinib. (1-2;4-6). In caso di risposta ad Imatinib, può essere considerata la chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi. Tale indicazione va presa in considerazione quando sia possibile un'exeresi completa del residuo neoplastico e non siano necessari interventi demolitivi o multiviscerali. Ad oggi non vi è evidenza conclusiva

sull'effettivo beneficio in sopravvivenza di tale condotta e gli studi pianificati per rispondere al quesito sono falliti.

Tale approccio è invece da escludere senz'altro qualora la malattia sia in progressione generalizzata. Nei casi di progressione focale (una singola lesione o una parte di una lesione), la chirurgia può associarsi ad un discreto intervallo libero da progressione e dunque può essere considerata, all'interno di una decisione condivisa con il paziente, al pari di metodiche ablative che si pongano gli stessi obiettivi (8-13).

Limiti: rischio di distorsione.

Bilancio beneficio/danno: il panel si esprime a favore di un trattamento di prima linea con Imatinib in caso di GIST metastatico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La terapia con imatinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione, essere assunta continuativamente ed attentamente monitorata (1)	Forte a favore
√	La dose convenzionale di Imatinib dovrebbe essere di 400 mg die (livello I), e di 800 mg die limitatamente ai pazienti con mutazione dell'esone 9 di KIT (2)	
√	In caso di progressione di malattia, primaria o secondaria, con Imatinib alla dose di 400 mg die, dovrebbe essere indicato un incremento di dose a 800 mg die (2)	
*	In caso di risposta a Imatinib, può essere presa in considerazione la chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

Quesito 47. In pazienti con GIST metastatico e in progressione di malattia dopo Imatinib è indicata una terapia con Sunitinib?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

In caso di progressione di malattia (resistenza primaria o secondaria), se il paziente è trattato alla dose di 400 mg/die, vi è consenso ad aumentare la dose ad 800 mg/die (1-2;4). In caso di ulteriore progressione di malattia vi è indicazione a passare alla terapia con Sunitinib, un inibitore multichinasico con azione su KIT, PDGFR, VEGFR, RET e FLT₃. Il farmaco va utilizzato alla dose di 50 mg/die per cicli di 4 settimane di cura e 2 settimane di intervallo.

In un RCT infatti, 312 pazienti affetti da GIST non operabile, trattati con Imatinib in prima linea, sono stati randomizzati a terapia con Sunitinib o placebo. I risultati hanno mostrato un tempo alla progressione migliore per i pazienti in trattamento sperimentale con Sunitinib rispetto al placebo (HR 0.33, 95%IC 0.23-0.47) (14).

Una modalità alternativa, per cui esistono evidenze pubblicate di efficacia e tollerabilità forse migliore, è la somministrazione del farmaco ad una dose di 37,5 mg/die continuativamente (15).

Limiti: imprecisione delle stime

Bilancio beneficio/danno: il panel si esprime a favore di una terapia con Sunitinib a progressione di Imatinib 800mg/die

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In caso di progressione di malattia con Imatinib a 800 mg die, un trattamento con Sunitinib dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (14).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 48. In pazienti con GIST metastatico e in progressione di malattia dopo Sunitinib è indicata una terapia con Regorafenib?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Alla progressione di malattia dopo Sunitinib, è attualmente approvato come terza linea di trattamento Regorafenib, un inibitore multichinasico con attività contro chinasi coinvolte nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF1, BRAF e BRAF V600E), nella regolazione dell'angiogenesi tumorale (VEGFR1-3 e TEK) nel microambiente tumorale (PDGFR). Il dosaggio del farmaco è di 160 mg al giorno per tre settimane consecutive, seguite da una settimana di sospensione.

Un RCT ha incluso 199 pazienti affetti da GIST non operabile, precedentemente trattati con Imatinib e in progressione a Sunitinib in seconda linea, randomizzandoli a terapia con Regorafenib o placebo. La terapia sperimentale ha mostrato un vantaggio in progression-free survival (HR 0.27, 95%IC 0.19-0.39). Nessun

vantaggio è stato registrato in sopravvivenza (HR0.77, 95%IC 0.42-1.41), anche se l'84% dei pazienti nel braccio del placebo ha eseguito un cross over dopo progressione (16).

Limiti: imprecisione delle stime

Bilancio benefico/danno: il panel si esprime a favore di un trattamento con Regorafenib dopo aver riscontrato progressione di malattia in seguito a terapia con Sunitinib

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In caso di progressione di malattia con Sunitinib, un trattamento con Regorafenib dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (16).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Per i pazienti con GIST avanzato si deve prendere in considerazione la partecipazione a studi clinici con nuove terapie o combinazioni di farmaci. Sulla base dell'esperienza clinica e dalle conoscenze biologiche della malattia, ci sono evidenze che indicano come il re-challenge con imatinib possa dare qualche beneficio e rallentare l'evoluzione di una malattia in franca progressione. Tale trattamento deve essere valutato compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente. I pazienti con resistenza manifesta ai trattamenti tradizionali dovrebbero essere inseriti in studi clinici.

Nuovi farmaci sperimentali, BLU285 (Avapritinib), DCC 2618 o (Ripretinib), Crenolanib sono in corso di studio o già stati studiati. Avapritinib e Crenolanib sono attivi sui GIST con resistenza primaria conferita dalla mutazione D842V di PDGFRA- α . In data 21/07/2021 l'impiego di Avapritinib nell'indicazione di GIST metastatico/non operabile con mutazione D842V di PDFGRA è approvato da EMA con designazione di "medicinale orfano" ma in Italia non è ancora rimborsato dal SSN (iter di autorizzazione in corso). Ripretinib sembra essere attivo sui GIST con resistenza secondaria. In data 21/07/2021 l'impiego di Ripretinib nell'indicazione di GIST metastatico/non operabile dopo fallimento delle terapie standard è approvato da EMA con designazione di "medicinale orfano" ma in Italia non è ancora rimborsato dal SSN. Questi farmaci ad oggi sono disponibili ad uso compassionevole e pertanto è utile riferire i pazienti in centri di riferimento per la patologia

Bibliografia

1. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127-34.
2. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751-7.
3. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1713-20.
4. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26:620-5.
5. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-32.
6. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:1247-53.
7. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-9.
8. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumours after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2325-31.
9. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-6.
10. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99:42-7.
11. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol*. 2010;21:403-8.
12. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:412-9.
13. Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer*. 2014;50:1772-8.
14. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368: 1329-38.
15. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:1093-103.
16. George D Demetri, Peter Reichardt, Yoon-Koo Kang, Jean-Yves Blay, Piotr Rutkowski, Hans Gelderblom, Peter Hohenberger, Michael Leahy, Margaret von Mehren, Heikki Joensuu, Giuseppe Badalamenti, Martin Blackstein, Axel Le Cesne, Patrick Schöffski, Robert G Maki, Sebastian Bauer, Binh Bui Nguyen, Jianming Xu, Toshirou Nishida, John Chung, Christian Kappeler, Iris Kuss, Dirk Laurent, Paolo G Casali, on behalf of all GRID study investigators* *Lancet* 2013; 381: 295–302

12.6 Valutazione della risposta

Nei GIST la valutazione della risposta radiologica, effettuata con TC con mezzo di contrasto, può richiedere di integrare i tradizionali criteri RECIST/WHO, che sono basati esclusivamente sulla misurazione dei diametri del tumore considerando anche variazioni della densità del tessuto tumorale misurato in Hounsfield Units secondo i criteri introdotti da Choi. Il GIST infatti può rispondere anche senza diminuire volumetricamente, andando incontro ad involuzione mixoide, o talora emorragica. È ben dimostrato che anche questo tipo di risposta si associa ad un netto miglioramento della sopravvivenza. I criteri di risposta introdotti da Choi et al nel 2004, correlano meglio con l'outcome, ma possono porre problemi di riproducibilità. Essi considerano nel criterio di risposta radiologico, oltre alle dimensioni, anche la misurazione della densità delle lesioni alla TC.

Proprio per la sua complessità, un'adeguata valutazione della risposta clinica va eseguita in modo multidisciplinare e talvolta può rendersi necessario un esame di secondo livello come la ¹⁸F¹⁸FDG-PET (solo se risultato positivo all'esordio di malattia). La FDG-PET è un esame utile per valutare precocemente la risposta dei GIST alla terapia medica con imatinib o, in seconda linea, con sunitinib.

Poiché alcuni GIST sono caratterizzati da minimo o nullo uptake del tracciante, risulta necessario effettuare un esame basale pre-terapia, come fattore predittivo della risposta quando si voglia utilizzare tale metodica nell'ambito della strategia terapeutica del singolo paziente. La PET non è invece esame da utilizzare nel normale follow up dei GIST.

Good practice statement:

- *Nei GIST i criteri volumetrici RECIST possono non essere esaustivi nella valutazione della risposta clinica. La valutazione della risposta tumorale nei GIST deve considerare non solo il criterio dimensionale, ma anche quello metabolico-funzionale tramite FDG-PET e/o tissutale con RM o TAC (1-2).*

Bibliografia

1. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-4.
2. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007;13:1753-9.

12.7 Follow up

Ad oggi dopo intervento chirurgico per GIST non vi è consenso sul tipo di follow up da adottare. Parimenti non esistono protocolli di follow up basati su prove di efficacia. La valutazione del rischio può essere utile nella scelta delle modalità di conduzione del follow up. Il follow-up radiologico standard nei pazienti operati per GIST localizzato prevede l'esecuzione della TC dell'addome. Infatti, essendo poco frequenti le localizzazioni secondarie extra-addominali, non viene raccomandata nel follow-up di pazienti asintomatici l'esecuzione di indagini del torace. E' stato presentato e accettato un modello di follow up modulato sulla categoria di rischio e sul tempo intercorso dall'intervento. Infatti, analizzando i dati dello studio SSG XVIII/AIO, si è visto che il tasso di recidiva nei pazienti in corso di trattamento adiuvante con imatinib è basso, mentre oltre il 20-30% dei pazienti vanno incontro a recidiva nei 2 anni successivi al termine di tale trattamento. Pertanto è stato proposto di modificare la schedula di follow-up effettuando un controllo strumentale TC ogni 6 mesi durante la terapia adiuvante mentre, dopo l'interruzione della terapia, il controllo strumentale mediante TC è indicato ogni 3-4 mesi per 2 anni; in seguito ogni 6-12 mesi fino a 10 anni dalla sospensione della terapia adiuvante. Per i tumori a basso rischio non ci sono dati circa l'utilità o meno di un follow-up strumentale. In caso si opti per l'esecuzione del follow up, questo viene eseguito con una TC o RMN ogni 6-12 mesi per 5 anni. In caso di GIST gastro-duodenali con dimensioni inferiori ai 2 cm e con potenziale maligno minimo o assente, l'approccio standard prevede l'esecuzione di eco-endoscopia, TC dell'addome completo con mdc alla stadiazione e, in assenza di caratteristiche eco-endoscopiche suggestive per alto rischio, follow-up endoscopico/eco-endoscopico ogni 6-12 mesi, riservando l'escissione ai pazienti il cui tumore aumenti di dimensioni e/o diventi sintomatico. Salvo variazioni del quadro clinico, queste lesioni sono in genere monitorate nel tempo dallo specialista gastroenterologo.

Good practice statement:

I controlli dovrebbero essere temporizzati sui fattori di rischio del paziente

13. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

Questo 49. Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p>Forte a favore (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Condizionata a favore (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice.



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): VT

Date: 2020-12

Question 4: Should adjuvant chemotherapy vs observation be used for resectable soft tissue sarcomas?

Settings:

Bibliography: Pervaiz, Cancer 2008; 113: 573-581

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvant chemotherapy	Observation	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (assessed with: observation of death)												
18	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	384/963 (39.9%)	445/966 (46.1%)	HR 0.77 (0.64 to 0.93)	82 fewer per 1000 (from 24 fewer to 134 fewer)	□□□□ HIGH	CRITICAL
Toxicity (g 3-4) (assessed with: not reported)												
												IMPORTANT
Disease free survival (assessed with: various)												
18	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	403/879 (45.8%)	481/868 (55.4%)	OR 0.67 (0.56 to 0.82)	100 fewer per 1000 (from 49 fewer to 144 fewer)	□□□□ HIGH	CRITICAL
drug related death (assessed with: not reported)												
												IMPORTANT

DOMANDA 4

Dovrebbe la chemioterapia adiuvante vs osservazione essere utilizzato per pazienti affetti da sarcoma resecabile

Population:	pazienti affetti da sarcoma resecabile
Intervention:	la chemioterapia adiuvante
Comparison:	osservazione
Main outcomes:	Overall survival ; Toxicity (g3-4); Disease free survival; Drug related death;
Setting:	
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

Valutazione

Problem Is the problem a priority?																							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 																							
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con osservazione</th> <th>Rischio con la chemioterapia adiuvante</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con osservazione	Rischio con la chemioterapia adiuvante													
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti													
	Rischio con osservazione	Rischio con la chemioterapia adiuvante																					

	Overall survival	Popolazione in studio		HR 0.77 (0.64 a 0.93)	1929 (18 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
		46 per 100	38 per 100 (33 a 44)				
	Toxicity (g3-4)	Popolazione in studio		non stimabile	(0 studi)	-	
		0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
Disease free survival	Popolazione in studio		OR 0.67 (0.56 a 0.82)	1747 (18 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		
	55 per 100	45 per 100 (41 a 50)					
Drug related death	Popolazione in studio		non stimabile	(0 studi)	-		
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)					

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 		

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies 	La certezza nelle prove è stata valutata complessivamente come alta	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

Summary of judgements

	Giudizi						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---

Conclusioni

Recommendation

Nei pazienti affetti da sarcomi degli arti e del tronco ad alto grado di malignità, profondi e di dimensioni superiori a 5 cm, una chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione.

Author(s): MC

Date: 2020-12

Question 11: Extended surgery compared to limited surgery for retroperitoneal sarcoma

Setting: inpatients

Bibliography: Bonvalot 2009 JCO 27:31-37 Gonzalez Lopez 2014 CIR ESP 92(8):525-531 Gronchi 2009 JCO 27:24-30 Gronchi 2012 Annals of Oncology 23: 1067-1073 Callegaro 2015 BJS 102:1079-1087 Smith 2015 BJS 102:1698-1709

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	extended surgery	limited surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease free survival												
3	observational studies	serious a	not serious	not serious	not serious	strong association all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect	102/340 (30.0%)	198/362 (54.7%)	HR 0.55 (0.43 to 0.68)	19 fewer per 100 (from 13 fewer to 26 fewer)	□□□□ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	extended surgery	limited surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival												
3	observational studies	serious a	serious b	not serious	serious c	none	149/340 (43.8%)	175/362 (48.3%)	HR 0.83 (0.67 to 1.03)	6 fewer per 100 (from 1 more to 13 fewer)	□□□□ VERY LOW	CRITICAL
renal function												
2	observational studies	serious a	not serious	serious d	not serious e	none	In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 longterm survivors. Nephrectomy was performed in 67% of cases. After nephrectomy, creatinine concentration was within 1.5 times the upper reference limit in 91% of patients both at 4 months after surgery and at a distant time point (median 49 months). In multivariable analysis, adjusting for patient age and baseline levels, creatinine did not differ between patient who underwent nephrectomy and those who did not. In Smith et al. nephrectomy was performed in 190 patients, of whom 113 had follow-up renal function tests more than 30 days after the index procedure. The median preoperative glomerular filtration rate (GFR) in these patients was 89.2 (range 42.7–168.1) ml/min, with a median postoperative nadir GFR of 46.5 (7.0–89.4) ml/min before rebounding to a postoperative GFR of 58.1 (14.1–125.7) ml/min at a median follow-up of 20.2months.			□□□□ VERY LOW	IMPORTANT	
Sensory disorder (lower limbs)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	extended surgery	limited surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	serious a	not serious	serious d	serious f	none	A large proportion of patients who had experienced complete or partial psoas resection reported sensory disorders (55 of 59 patients, 93 per cent); this was almost double the number of patients with only fascia or without psoas resection (17 of 32 patients, 53 per cent). Patients who underwent complete or partial psoas muscle resection had a significantly lower LEFS score than those who did not undergo muscle resection or had resection of the muscle fascia only (median score 56 (i.q.r. 35–72) versus 68 (56–74) respectively).				□□□□ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explanations

- a. We decided to downgrade for risk of bias because the sample size of included studies was not justified and because of a selective outcome reporting. In fact, the measurement of the association is incompletely presented.
- b. I-squared 72%
- c. Very wide 95% confidence interval admitting a substantial benefit and a substantial harm
- d. Results came from patients treated with extended surgery only
- e. Results from a total of 250 patients
- f. Results from 59 patients.

DOMANDA 11

QUESTION

Should extended surgery vs. limited surgery be used for retroperitoneal sarcoma?	
POPULATION:	retroperitoneal sarcoma
INTERVENTION:	extended surgery
COMPARISON:	limited surgery
MAIN OUTCOMES:	Disease free survival; Overall survival; renal function; Sensory disorder (lower limbs);
SETTING:	Primary retroperitoneal sarcoma
PERSPECTIVE:	population
BACKGROUND:	Local relapse is a is a major concern in retroperitoneal sarcomas. Surgery is the only potentially curative treatment and completeness of macroscopic excision of primary retroperitoneal sarcoma is one of the prognostic factors known to be associated to the risk of local recurrence together with tumour grade, histologic subtype and multifocality.
CONFLICT OF INTERESTS:	Dr. Gronchi abstained from voting

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?																																			
Judgement	Research evidence				Additional considerations																														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 					The high rate of post-operative recurrences is a great challenge in retroperitoneal sarcomas and the quality of the primary resection is a major determinant of the natural history of the disease.																														
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																			
Judgement	Research evidence				Additional considerations																														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Risk with limited surgery</th> <th>Risk with extended surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Disease free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.55 (0.43 to 0.68)</td> <td rowspan="2">702 (3 observational studies)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td> </tr> <tr> <td>55 per 100</td> <td>35 per 100 (29 to 42)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.83 (0.67 to 1.03)</td> <td rowspan="2">702 (3 observational studies)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>48 per 100</td> <td>42 per 100 (36 to 49)</td> </tr> <tr> <td>renal function</td> <td colspan="2">In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 long-term survivors</td> <td>-</td> <td>(2 observational studies)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,d,e}</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Risk with limited surgery	Risk with extended surgery	Disease free survival	Study population		HR 0.55 (0.43 to 0.68)	702 (3 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	55 per 100	35 per 100 (29 to 42)	Overall survival	Study population		HR 0.83 (0.67 to 1.03)	702 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	48 per 100	42 per 100 (36 to 49)	renal function	In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 long-term survivors		-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,e}	Despite a relative low impact on overall survival (although in a population of patients including unselected histotypes of soft tissue sarcomas), the impact on disease-free survival is to be considered a desirable outcome in the absence of demonstrated efficacious adjuvant treatments (ongoing clinical trials).			
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)				Certainty of the evidence (GRADE)																											
	Risk with limited surgery	Risk with extended surgery																																	
Disease free survival	Study population		HR 0.55 (0.43 to 0.68)	702 (3 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																														
	55 per 100	35 per 100 (29 to 42)																																	
Overall survival	Study population		HR 0.83 (0.67 to 1.03)	702 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}																														
	48 per 100	42 per 100 (36 to 49)																																	
renal function	In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 long-term survivors		-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,e}																														



	<p>Nephrectomy was performed in 67% of cases. After nephrectomy, creatinine concentration was within 1.5 times the upper reference limit in 91% of patients both at 4 months after surgery and at a distant time point (median 49 months). In multivariable analysis, adjusting for patient age and baseline levels, creatinine did not differ between patient who underwent nephrectomy and those who did not. In Smith et al. nephrectomy was performed in 190 patients, of whom 113 had follow-up renal function tests more than 30 days after the index procedure. The median preoperative glomerular filtration rate (GFR) in these patients was 89.2 (range 42.7–168.1) ml/min, with a median postoperative nadir GFR of 46.5 (7.0–89.4) ml/min before rebounding to a postoperative GFR of 58.1 (14.1–125.7) ml/min at a median follow-up of 20.2 months.</p>				
	<p>Sensory disorder (lower limbs)</p> <p>A large proportion of patients who had experienced complete or partial psoas resection reported sensory disorders (55 of 59 patients, 93 per cent); this was almost double the number of patients with only fascia or without psoas resection (17 of 32 patients, 53 per cent). Patients who underwent complete or partial psoas muscle resection had a significantly lower LEFS score than those who did not undergo muscle resection or had resection of the muscle fascia only (median score 56 (i.q.r. 35–72) versus 68 (56–74) respectively).</p>	-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,e,f}	
<p>We decided to downgrade for risk of bias because the sample size of included studies was not justified and because of a selective outcome reporting. In fact, the measurement of the association is</p>					

	<p>incompletely presented. I-squared 72% Very wide 95% confidence interval admitting a substantial benefit and a substantial harm Results from a total of 250 patients Results came from patients treated with extended surgery only Results from 59 patients.</p>																											
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>																												
Judgement	Research evidence	Additional considerations																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 564 696 759" rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2" data-bbox="696 564 1021 635">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="1021 564 1160 759" rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1160 564 1319 759" rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th data-bbox="1319 564 1469 759" rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="696 635 808 759">Risk with limited surgery</th> <th data-bbox="808 635 1021 759">Risk with extended surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 759 696 879">Disease free survival</td> <td colspan="2" data-bbox="696 759 1021 879">Study population 55 per 100 35 per 100 (29 to 42)</td> <td data-bbox="1021 759 1160 879">HR 0.55 (0.43 to 0.68)</td> <td data-bbox="1160 759 1319 879">702 (3 observational studies)</td> <td data-bbox="1319 759 1469 879">⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 879 696 999">Overall survival</td> <td colspan="2" data-bbox="696 879 1021 999">Study population 48 per 100 42 per 100 (36 to 49)</td> <td data-bbox="1021 879 1160 999">HR 0.83 (0.67 to 1.03)</td> <td data-bbox="1160 879 1319 999">702 (3 observational studies)</td> <td data-bbox="1319 879 1469 999">⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 999 696 1355">renal function</td> <td colspan="2" data-bbox="696 999 1021 1355">In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 longterm survivors. Nephrectomy was performed in 67% of cases. After nephrectomy, creatinine concentration was within 1.5 times the upper reference limit in 91% of patients both at 4 months after surgery and at a distant time point (median 49 months). In multivariable</td> <td data-bbox="1021 999 1160 1355">-</td> <td data-bbox="1160 999 1319 1355">(2 observational studies)</td> <td data-bbox="1319 999 1469 1355">⊕○○○ VERY LOW^{a,d,e}</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Risk with limited surgery	Risk with extended surgery	Disease free survival	Study population 55 per 100 35 per 100 (29 to 42)		HR 0.55 (0.43 to 0.68)	702 (3 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	Overall survival	Study population 48 per 100 42 per 100 (36 to 49)		HR 0.83 (0.67 to 1.03)	702 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	renal function	In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 longterm survivors. Nephrectomy was performed in 67% of cases. After nephrectomy, creatinine concentration was within 1.5 times the upper reference limit in 91% of patients both at 4 months after surgery and at a distant time point (median 49 months). In multivariable		-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,e}	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)				Certainty of the evidence (GRADE)																				
	Risk with limited surgery	Risk with extended surgery																										
Disease free survival	Study population 55 per 100 35 per 100 (29 to 42)		HR 0.55 (0.43 to 0.68)	702 (3 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a																							
Overall survival	Study population 48 per 100 42 per 100 (36 to 49)		HR 0.83 (0.67 to 1.03)	702 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}																							
renal function	In Callegaro et al. renal function after multivisceral resection for RPS was documented in a retrospective analysis of 95 longterm survivors. Nephrectomy was performed in 67% of cases. After nephrectomy, creatinine concentration was within 1.5 times the upper reference limit in 91% of patients both at 4 months after surgery and at a distant time point (median 49 months). In multivariable		-	(2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,d,e}																							

	<p>analysis, adjusting for patient age and baseline levels, creatinine did not differ between patient who underwent nephrectomy and those who did not. In Smith et al. nephrectomy was performed in 190 patients, of whom 113 had follow-up renal function tests more than 30 days after the index procedure. The median preoperative glomerular filtration rate (GFR) in these patients was 89.2 (range 42.7–168.1) ml/min, with a median postoperative nadir GFR of 46.5 (7.0–89.4) ml/min before rebounding to a postoperative GFR of 58.1 (14.1–125.7) ml/min at a median follow-up of 20.2months.</p>				
	<p>Sensory disorder (lower limbs)</p> <p>A large proportion of patients who had experienced complete or partial psoas resection reported sensory disorders (55 of 59 patients, 93 per cent); this was almost double the number of patients with only fascia or without psoas resection (17 of 32 patients, 53 per cent). Patients who underwent complete or partial psoas muscle resection had a significantly lower LEFS score than those who did not undergo muscle resection or had resection of themuscle fascia only (median score 56 (i.q.r. 35–72) versus 68 (56–74) respectively.</p>	-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,e,f}	
<p>We decided to downgrade for risk of bias because the sample size of included studies was not justified and because of a selective outcome reporting. In fact, the measurement of the association is</p>					

	<p>incompletely presented. I-squared 72% Very wide 95% confidence interval admitting a substantial benefit and a substantial harm Results from a total of 250 patients Results came from patients treated with extended surgery only Results from 59 patients.</p>	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>We decided to downgrade for risk of bias because the sample size of included studies was not justified and because of a selective outcome reporting. In fact, the measurement of the association is incompletely presented. Some outcome had imprecise or heterogeneous results.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found.</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		The panel believes that the undesirable effects (impact on renal function and sensory disorders) are acceptable and that do not preclude subsequent treatments.
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	No evidence found	The panel believes that the intervention does not have an impact on health quality due to the consolidated trend in rare cancers to send the patients to reference centres.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	No evidence found	The panel believes that the intervention should be acceptable to keystakeholders for, at least, the potential reduction in reinterventions due to local relapse of disease. The benefit offsets the need to send the patient to a centre with proven specific experience.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	The panel believes that <u>the surgical technique can be implemented through learning programs including periods of attendance at reference centres</u>
---	-------------------	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	--

Il panel si è espresso per un bilancio beneficio/danno FAVOREVOLE e una forza della raccomandazione POSITIVA FORTE (6/8 votanti)

CONCLUSIONS

Recommendation

Primary retroperitoneal sarcomas should be treated with front-line extended surgery

Author(s): VT

Date: 2020-12

Question 44: Should Imatinib x 3 years vs Imatinib x 1 year be used for adjuvant treatment for operable KIT-positive GIST?

Bibliography: JAMA 2012; 307: 1265-1272

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Imatinib x 3 years	Imatinib x 1 year	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival (follow-up median 54 months; assessed with: observation of death)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/198 (6.1%)	25/199 (12.6%)	HR 0.45 (0.22 to 0.89) ¹	67 fewer per 1000 (from 13 fewer to 97 fewer)	□□□□ HIGH	CRITICAL
DFS (assessed with: various)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	50/198 (25.3%)	84/199 (42.2%)	HR 0.46 (0.32 to 0.65) ¹	199 fewer per 1000 (from 122 fewer to 261 fewer)	□□□□ MODERATE	CRITICAL
Severe toxicity (assessed with: NCIC TOX Grade)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	39/194 (20.1%)	65/198 (32.8%)	RR 0.61 (0.43 to 0.86)	128 fewer per 1000 (from 46 fewer to 187 fewer)	□□□□ HIGH	IMPORTANT
treatment discontinuation												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/194 (13.9%)	15/198 (7.6%)	RR 1.83 (1.23 to 2.43)	63 more per 1000 (from 17 more to 108 more)	□□□□ HIGH	IMPORTANT
drug related death (assessed with: not reported)												
												IMPORTANT

¹ ITT Analysis confirmed by PP analysis² Possible operative bias due to lack of masking

QUESITO 44

Dovrebbe Imatinib per 3 anni vs Imatinib per 1 anno essere utilizzato per trattamento adiuvante nei pazienti con GIST operabile e mutazione di KIT +

Population:	trattamento adiuvante nei pazienti con GIST operabile e mutazione di KIT +
Intervention:	Imatinib per 3 anni
Comparison:	Imatinib per 1 anno
Main outcomes:	Overall survival; DFS; Severe toxicity; Treatment discontinuation; Drug related death;
Setting:	
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

Valutazione

Problem Is the problem a priority?																							
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza				Considerazioni aggiuntive																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 																							
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																							
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza				Considerazioni aggiuntive																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Imatinib per 1 anno</th> <th>Rischio con Imatinib per 3 anni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Imatinib per 1 anno	Rischio con Imatinib per 3 anni													
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti													
	Rischio con Imatinib per 1 anno	Rischio con Imatinib per 3 anni																					

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: mediana 54 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.45 (0.22 a 0.89)</td> <td rowspan="2">397 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>126 per 1.000</td> <td>59 per 1.000 (29 a 113)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DFS</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.46 (0.32 a 0.65)</td> <td rowspan="2">397 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>422 per 1.000</td> <td>223 per 1.000 (161 a 300)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Possible operative bias due to lack of masking</p>	Overall survival follow up: mediana 54 mesi	Popolazione in studio		HR 0.45 (0.22 a 0.89)	397 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		126 per 1.000	59 per 1.000 (29 a 113)	DFS	Popolazione in studio		HR 0.46 (0.32 a 0.65)	397 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		422 per 1.000	223 per 1.000 (161 a 300)																							
Overall survival follow up: mediana 54 mesi	Popolazione in studio		HR 0.45 (0.22 a 0.89)	397 (1 RCT)					⊕⊕⊕⊕ Alta																																	
	126 per 1.000	59 per 1.000 (29 a 113)																																								
DFS	Popolazione in studio		HR 0.46 (0.32 a 0.65)	397 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																					
	422 per 1.000	223 per 1.000 (161 a 300)																																								
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																																										
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza					Considerazioni aggiuntive																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Imatinib per 1 anno</th> <th>Rischio con Imatinib per 3 anni</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Severe toxicity</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.61 (0.43 a 0.86)</td> <td rowspan="2">392 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>328 per 1.000</td> <td>200 per 1.000 (141 a 282)</td> </tr> <tr> <td>Treatment discontinuation</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.83 (1.23 a 2.43)</td> <td rowspan="2">392 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>76 per 1.000</td> <td>139 per 1.000 (93 a 184)</td> </tr> <tr> <td>Drug related</td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Imatinib per 1 anno	Rischio con Imatinib per 3 anni	Severe toxicity	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.43 a 0.86)	392 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta			328 per 1.000	200 per 1.000 (141 a 282)	Treatment discontinuation	Popolazione in studio		RR 1.83 (1.23 a 2.43)	392 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta			76 per 1.000	139 per 1.000 (93 a 184)	Drug related			-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti																																			
	Rischio con Imatinib per 1 anno	Rischio con Imatinib per 3 anni																																								
Severe toxicity	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.43 a 0.86)	392 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																																					
	328 per 1.000	200 per 1.000 (141 a 282)																																								
Treatment discontinuation	Popolazione in studio		RR 1.83 (1.23 a 2.43)	392 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																																					
	76 per 1.000	139 per 1.000 (93 a 184)																																								
Drug related			-	-	-																																					

	<table border="1"> <tr> <td>death - non riportato</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	death - non riportato							
death - non riportato									
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?									
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ● High ○ No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente alta.								
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?									
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 									

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility		

Is the intervention feasible to implement?		
Giudizi	Ricerca delle prove di evidenza	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Summary of judgements

	Giudizi						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Tipo di raccomandazione

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	--	---

Conclusioni

Recommendation

Nei pazienti affetti da GIST ad alto e altissimo rischio di ricaduta la terapia adiuvante con Imatinib protratta per almeno tre anni dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.

Nei pazienti affetti da GIST a rischio moderato di ricaduta la terapia adiuvante con Imatinib protratta per almeno tre anni può essere presa in considerazione come prima opzione.

DOMANDA 49

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION:

Patients with advanced/metastatic cancer

INTERVENTION:

Early palliative care integrated with oncology treatment.

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

COMPARISON:

solo practice model

MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	~ ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
Symptom intensity ^h	The mean symptom	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4	~ ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY		



	intensity was 0 SD	higher) ^a			LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	
<p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988). Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I²=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>						
Undesirable Effects						

How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67% for the quality of life outcome</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>I²=92% for the overall survival outcome</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL"). 	
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS,</p>	

	<p>MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or	Possibly important	Probably no important	No important uncertainty			



Judgement							
	variability	uncertainty or variability	uncertainty or variability	ntly or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

Judgement							
				ed			
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE. L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:10.1177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI. L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: In pazienti con lesioni sospette per sarcoma quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*" [Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract])) AND (("Diagnosis/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Diagnosis/instrumentation"[Mesh] OR "Diagnosis/therapy"[Mesh]))

Records: 163

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'diagnostic procedure'/exp/mj

#5 #3 AND #4 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 203

Selezionati: 0 record

Q2: Nei pazienti con sarcomi degli arti e dei tronchi è indicato un trattamento chirurgico?

Q3: Nei pazienti con sarcomi degli arti e dei tronchi è indicato un trattamento radioterapico?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((("Soft Tissue Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*" [Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) AND (surgery)) OR "Radiotherapy"[Mesh] OR radiotherapy[Title/Abstract])

Records: 947

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'radiotherapy'/exp/mj OR 'surgery'/exp/mj

#5 radiotherapy OR surgery:ti,ab

#5 #3 AND #4 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 720

Selezionati: 0 record

Q4 GRADE: Nei pazienti operati per sarcoma dei tessuti molli (cingoli ed estremità) è raccomandabile la chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*" [Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract])) AND "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "adjuvant chemotherapy"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 678

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj

#5 'adjuvant chemotherapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 843

Selezionati: 2 record

Q5. Nei Pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità, dei cingoli e del tronco di alto grado e profondi, possono essere raccomandati tre cicli di chemioterapia neoadiuvante con Antraciclina + Ifosfamide e supporto con GCSF associata alla Radioterapia in concomitanza o in sequenza?

Q6. Nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli è indicato un trattamento con perfusione ipertermico-antiblastico?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

(((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*" [Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) OR ("soft tissue[Title/Abstract] AND bone sarcomas"[Title/Abstract])) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR ("Drug Therapy"[Mesh])) OR (chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 1188

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('antineoplastic agent'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj) OR chemotherapy':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 832

Selezionati: 4 records (Q5:3;Q6:1)

Q7. Nei pazienti con malattia polmonare operabile, è indicata la chirurgia con o senza chemioterapia?

Q8. Nei pazienti con malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare è indicata una chemioterapia?

Q9: Nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli è indicata una chemioterapia di seconda linea o linee successive?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

(((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*" [Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) OR ("soft tissue[Title/Abstract] AND bone sarcomas"[Title/Abstract])) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR ("Drug Therapy"[Mesh])) OR (chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 1188

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('antineoplastic agent'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj) OR chemotherapy':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 832

Selezionati: 16 records (Q7:0;Q8:4;Q9:12)

Q10. In pazienti con lesioni sospette di sarcomi del retroperitoneo quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?

Q11 GRADE. Nei pazienti affetti da sarcoma del retroperitoneo è raccomandabile la chirurgia allargata/multi viscerale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2021)

((((((((((("Retroperitoneal Neoplasms"[Mesh]) OR ("retroperitoneal neoplasm"[Title/Abstract]))) AND ((("Sarcoma"[Mesh]) OR (Sarcoma*[Title/Abstract] OR "Soft Tissue Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Epithelioid Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Spindle Cell Sarcoma"[Title/Abstract]))) AND ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR surgery[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR enucleation[Title/Abstract]))))))))

Records: 1331

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'retroperitoneal tumor'/exp/mj

#2 'retroperitoneal tumor' OR 'retroperitoneal neoplasm':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sarcoma'/exp/mj

#5 sarcoma* OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'epithelioid sarcoma*' OR 'spindle cell sarcoma':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'surgery'/exp/mj

#8 surgery OR resection OR enucleation:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 553

Selezionati: 3 records (Q10:0;Q11:3)

Q12. Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo è indicata una Radioterapia ± Chemioterapia neoadiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2021)

((((((((((("Retroperitoneal Neoplasms"[Mesh]) OR ("retroperitoneal neoplasm"[Title/Abstract])) AND ((("Sarcoma"[Mesh]) OR (Sarcoma*[Title/Abstract] OR "Soft Tissue Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Epithelioid Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Spindle Cell Sarcoma"[Title/Abstract]))) AND ((("Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR ("Neoadjuvant chemotherapy"[Title/Abstract] OR "Neoadjuvant radiotherapy"[Title/Abstract]))))))))

Records: 82

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'retroperitoneal tumor'/exp/mj

#2 'retroperitoneal tumor' OR 'retroperitoneal neoplasm':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sarcoma'/exp/mj

#5 sarcoma* OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'epithelioid sarcoma*' OR 'spindle cell sarcoma':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'neoadjuvant therapy'/exp/mj

#8 'neoadjuvant radiotherapy' OR 'neoadjuvant chemotherapy':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 24

Selezionati: 1 record

Q13. Nei pazienti con sarcoma del peritoneo è indicata una radioterapia post-operatoria?

Q14. Nei pazienti con sarcoma del peritoneo è indicata una chemioterapia post-operatoria?

Q15. Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo e malattia avanzata è indicata una chemioterapia post-operatoria?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((((((("Retroperitoneal Neoplasms"[Mesh]) OR ("retroperitoneal neoplasm"[Title/Abstract]))) AND (((("Sarcoma"[Mesh]) OR (Sarcoma*[Title/Abstract] OR "Soft Tissue Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Epithelioid Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Spindle Cell Sarcoma"[Title/Abstract]))) AND (((adjuvant chemotherapy[Title/Abstract]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (((("radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR ("adjuvant radiotherapy"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))))))

Records: 5256

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'retroperitoneal tumor'/exp/mj

#2 'retroperitoneal tumor' OR 'retroperitoneal neoplasm':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sarcoma'/exp/mj

#5 sarcoma* OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'epithelioid sarcoma*' OR 'spindle cell sarcoma':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj

#8 'adjuvant chemotherapy' OR chemotherapy OR OR 'adjuvant radiotherapy' OR radiotherapy:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 748

Selezionati: 5 records (Q13:2;Q14:0;Q15:3)

Q16. Nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è indicato un follow-up?

Q17. Nei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è indicato un supporto psico-oncologico?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma"[Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) AND ("follow-up"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract])

Records: 4763

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'follow-up' OR 'follow up' OR 'quality of life':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 3424

Selezionati: 1 record (Q16:1;Q17:0)

Q18: Nelle donne con lesione uterina di natura da determinare sono indicate procedure chirurgiche che prevedano la frammentazione (morcellizzazione) della lesione?

Q19: In presenza di esame istologico che deponga per sarcoma di origine uterina è necessario eseguire la revisione istologica in un centro dedicato alla cura dei sarcomi?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

(((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*"[Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) AND ((("Uterine Neoplasms/epidemiology"[Mesh] OR "Uterine Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ("Uterine Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Uterus"[Title/Abstract] OR "Uterus Cancer*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Uterus"[Title/Abstract] OR "Uterine Cancer*"[Title/Abstract]))

Records: 185

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('uterus cancer'/exp/mj) OR 'uterine neoplasm' OR 'cancer of uterus' OR 'uterus cancer*' OR 'cancer of the uterus' OR 'uterine cancer*':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 ('surgery'/exp/mj) OR 'surgery' OR enucleation OR resection:ti,ab

#7 #5 AND #6

Records: 1002

Selezionati: 3 records (Q18:1;Q19:2)

Q20: Nelle pazienti con leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a quale trattamento chirurgico?

Q21: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento radioterapico adiuvante?

Q22: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento chemioterapico adiuvante?

Q23: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione per una chemioterapia ± radioterapia neoadiuvante?

Q24: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio I e II vi è indicazione a trattamento adiuvante radioterapico, chemioterapico da solo o in combinazione?

Q25: Nelle pazienti operate radicalmente di leiomiomasarcoma dell'utero in stadio III e IVA vi è indicazione a trattamento adiuvante radioterapico, chemioterapico da solo o in combinazione o solo chirurgico?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

(((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*"[Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) AND ((("Leiomyosarcoma/pathology"[Mesh] OR "Leiomyosarcoma/surgery"[Mesh] OR "Leiomyosarcoma/therapy"[Mesh])) OR (Leiomyosarcomas[Title/Abstract] OR "Epithelioid Leiomyosarcoma*"[Title/Abstract] OR "Myxoid Leiomyosarcoma*"[Title/Abstract]))

Records: 1408

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('uterus cancer'/exp/mj) OR 'uterine neoplasm' OR 'cancer of uterus' OR 'uterus cancer*' OR 'cancer of the uterus' OR 'uterine cancer*':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 ('surgery'/exp/mj) OR 'surgery' OR enucleation OR resection:ti,ab

#7 #5 AND #6

Records: 2839

Selezionati: 14 records (Q20:3;Q21:1;Q22:5;Q23:0;Q24:0;Q25:5)

Q26: Nelle pazienti con malattia metastatica, non candidabili a chirurgia vi è indicazione a trattamento chemioterapico o solo chirurgico?

Q27: Nelle pazienti con malattia metastatica in ricaduta si dovrebbe proporre un trattamento di seconda/ulteriore linea?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

(((((("Soft Tissue Neoplasms"[Mesh]) OR "Sarcoma, Synovial"[Mesh]) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue sarcoma*"[Title/Abstract] OR "soft-tissue sarcomas"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Metasta*[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])

Records: 788

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 'soft tissue tumor'/exp/mj OR 'synovial sarcoma'/exp/mj

#2 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma*' OR 'soft-tissue sarcomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('metastasis'/exp/mj) OR 'metasta*':ti,ab

#5 'antineoplastic agent'/exp/mj

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 2388

Selezionati: 11 records (Q26:4;Q27:7)

Q28a: Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I si dovrebbe proporre un trattamento chirurgico?

Q28b: Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I si dovrebbe proporre un trattamento adiuvante?

Q29: Nelle pazienti con malattia estesa dell'addome resecabile o non resecabile può essere indicato un trattamento chirurgico, chemioterapico e radioterapico?

Q30: Nelle pazienti con sarcome stromale metastatico è indicato un trattamento chemioterapico?

Q31: Nelle pazienti sarcoma stromale endometriale metastatico è indicato un trattamento di seconda/ulteriore linea?

Q32: Nelle pazienti sarcoma endometriale indifferenziato quale trattamento è indicato?

Q33: Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia localmente avanzata è indicato un trattamento chemioterapico o chirurgico?

Q34: Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia metastatica è indicato un trattamento chemioterapico, radioterapico o chirurgico?

Q35: Nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato con malattia metastatica è indicato un trattamento di seconda/ulteriore linea?

Q36. Nei pazienti con adenosarcoma è indicata una radioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)

((("Sarcoma, Endometrial Stromal"[Mesh]) OR ("Endometrial Stromal Sarcoma*"[Title/Abstract])) AND ((("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "adjuvant chemotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 96

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)

#1 ('endometrium sarcoma'/exp/mj) OR 'endometrium sarcoma':ti,ab

#2 ('adjuvant chemotherapy'/exp/mj) OR 'adjuvant chemotherapy':ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 39

Selezionati: 4 records (Q28a:0;Q28b:2;Q29:0;Q30:0;Q31:0;Q32:1;Q33:0;Q34:0;Q35:0;Q35:1)

Q37: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicata l'osservazione attiva rispetto alla chirurgia?

Q38: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento con radioterapia post-chirurgica?

- Q39: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento endocrino?
 Q40: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento chemioterapico?
 Q41: Nei pazienti con fibromatosi desmoide è indicato un trattamento a bersaglio molecolare?

MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)
 ("Fibromatosis, Aggressive"[Mesh]) OR ("Aggressive Fibromatos*"[Title/Abstract] OR
 Desmoid*[Title/Abstract] OR "desmoid-type fibromatos*"[Title/Abstract])
 Records: 3829

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)
 #1 'desmoid type fibromatosis'/exp/mj
 #2 'desmoid type fibromatosis':ti,ab
 #3 #1 AND #2
 Records: 421

Selezionati: 21 records (Q37:1;Q38:2;Q39:4;Q40:9;Q41:5)

- Q42: In pazienti con GIST quali tecniche diagnostiche sono raccomandate?
 Q43. In pazienti con GIST è indicato un trattamento chirurgico?
 Q44 GRADE. E' da raccomandare la terapia adiuvante con imatinib nei pazienti operati radicalmente per GIST ad alto rischio di ricaduta (>30%), con genotipo sensibile (mutazione KIT esone 11 e esone 9 e PDGFR non D842V)? Per quanto tempo va assunta la terapia?
 Q45: In pazienti con GIST localmente avanzato o in sedi complesse è indicato un trattamento citoriduttivo con Imatinib?
 Q46. In pazienti con GIST metastatico è indicata una terapia con Imatinib?
 Q47. In pazienti con GIST metastatico e in progressione di malattia dopo Imatinib è indicata una terapia con Sunitinib?
 Q48. In pazienti con GIST metastatico e in progressione di malattia dopo Sunitinib è indicata una terapia con Regorafenib?

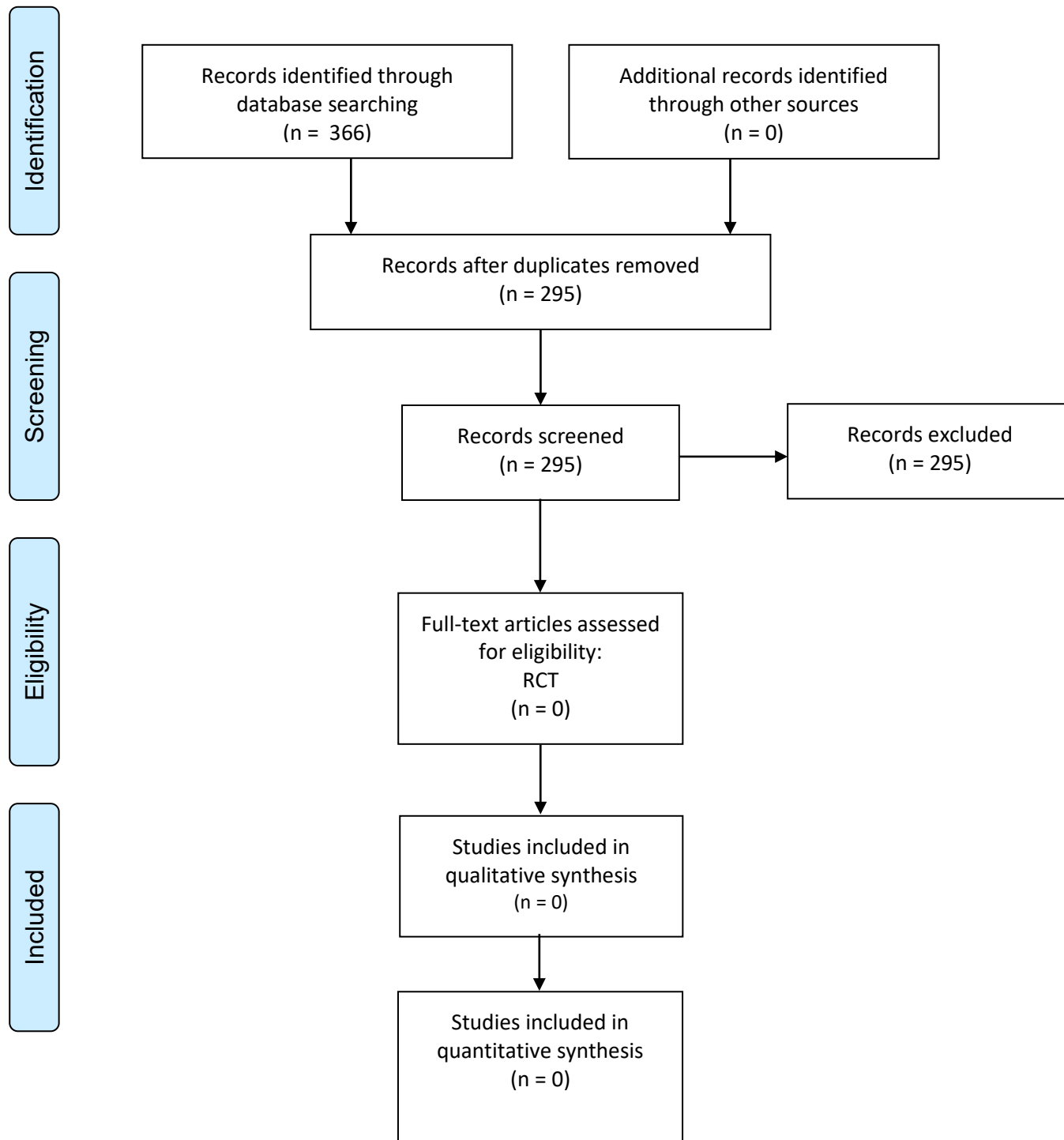
MEDLINE (PubMed) (1966 maggio 2021)
 (((("Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]) OR ("Gastrointestinal Stromal Tumor*"[Title/Abstract] OR
 "Gastrointestinal Stromal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastrointestinal Stromal
 Sarcoma*"[Title/Abstract]))) AND (((("Sunitinib"[Mesh]) OR "regorafenib" [Supplementary Concept]) OR
 (Stivarga[Title/Abstract] OR "Sunitinib Malate"[Title/Abstract] OR Sutent[Title/Abstract])) OR ("Imatinib
 Mesylate"[Mesh]) OR (Imatinib[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-
 Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title]
 OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic
 review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized
 Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract]
 OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))
 Records: 374

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2021)
 #1 ('gastrointestinal stromal tumor'/exp/mj) OR 'gastrointestinal stromal tumor*' OR 'gastrointestinal stromal
 neoplasm*' OR 'gastrointestinal stromal sarcoma*':ti,ab
 #2 'regorafenib'/exp/mj OR 'sunitinib'/exp/mj OR 'imatinib'/exp/mj
 #3 'sunitinib malate' OR sutent OR sunitinib OR regorafenib OR imatinib:ti,ab
 #4 #2 OR #3
 #5 #1 AND #4
 Records: 172

Selezionati: 9 records (Q42:0;Q43:2;Q44:1;Q45:2;Q46:2;Q47:1;Q48:1)

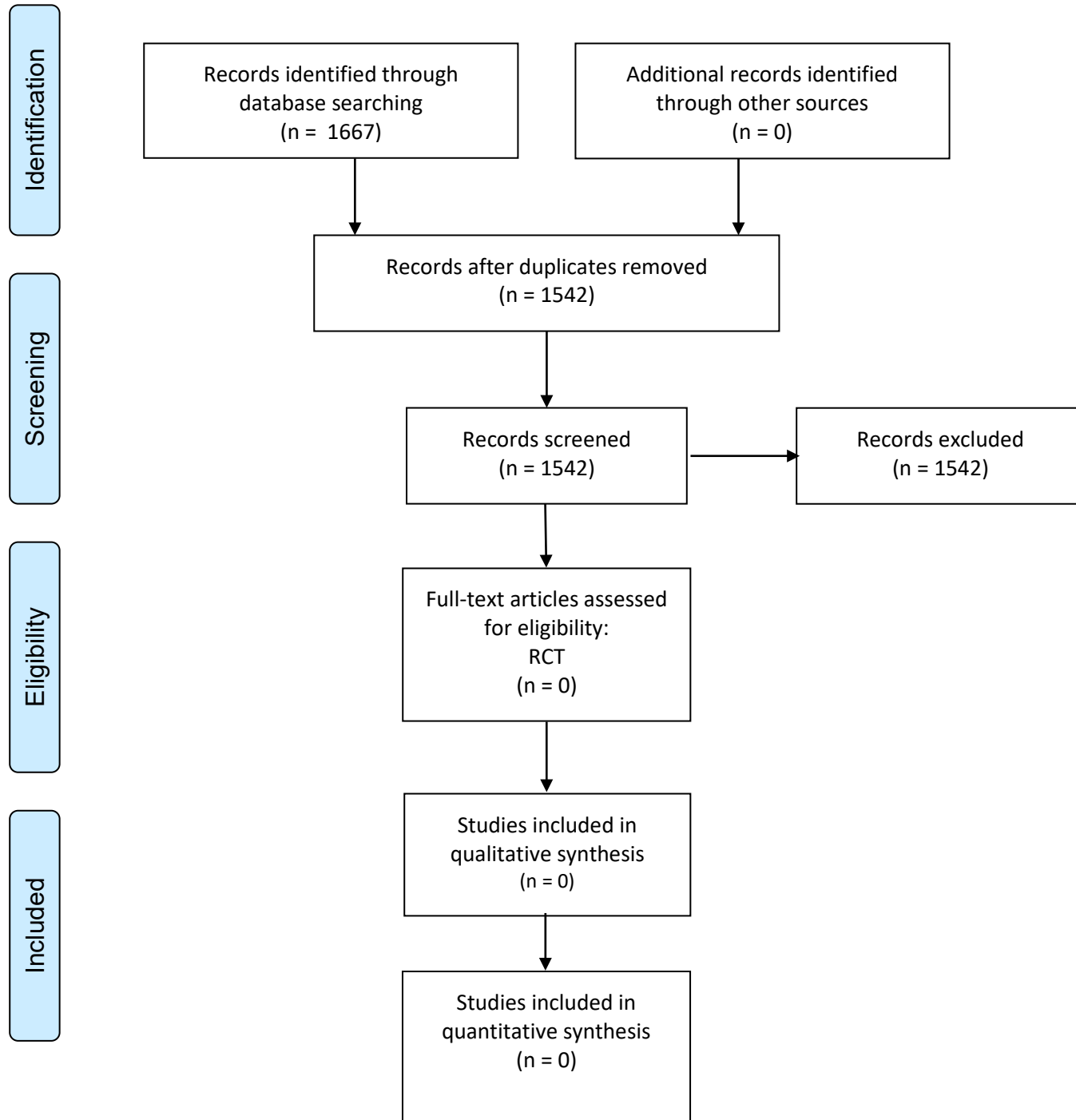


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: In pazienti con lesioni sospette per sarcoma quali tecniche diagnostiche sono raccomandate



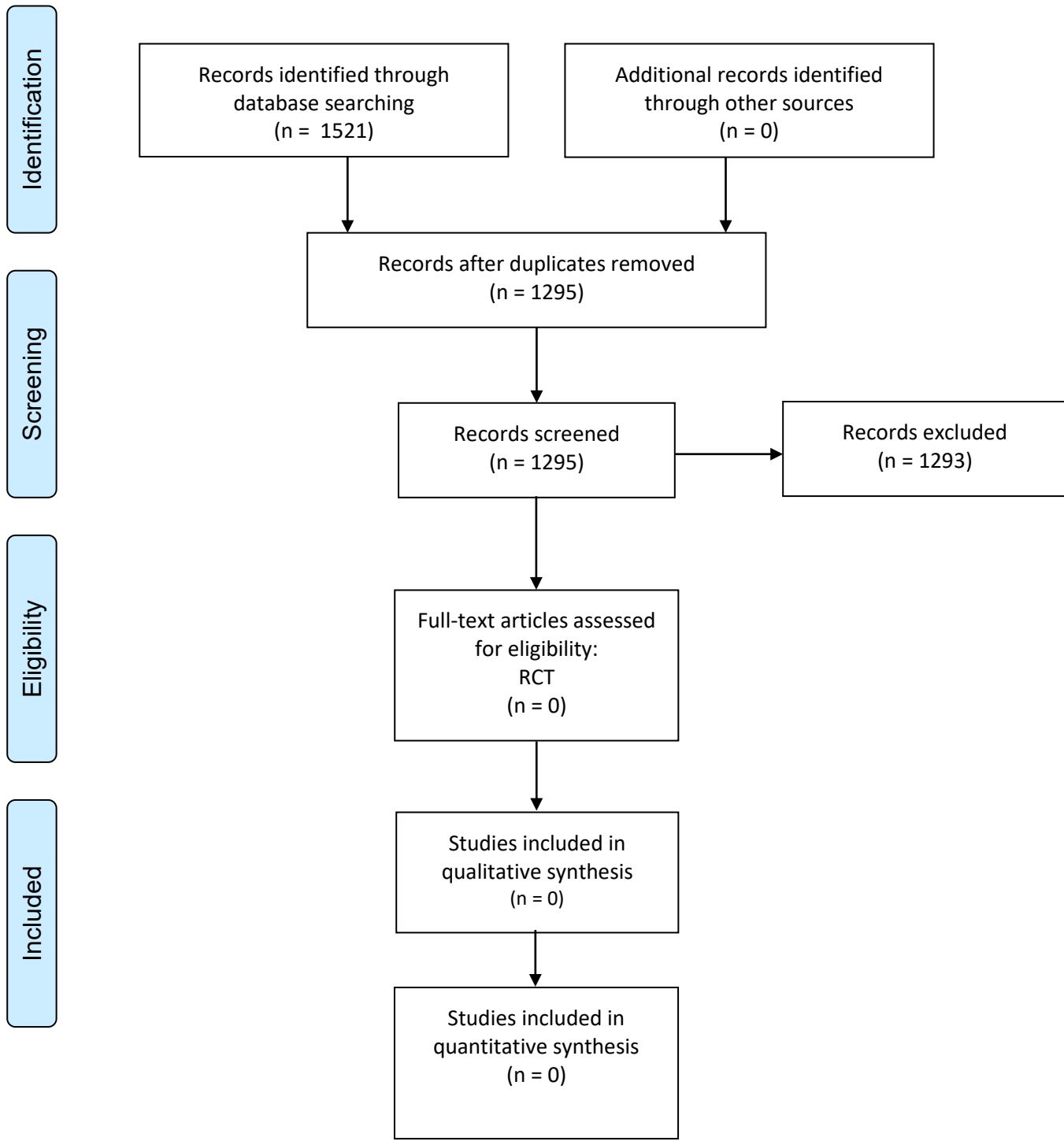


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 & Q3



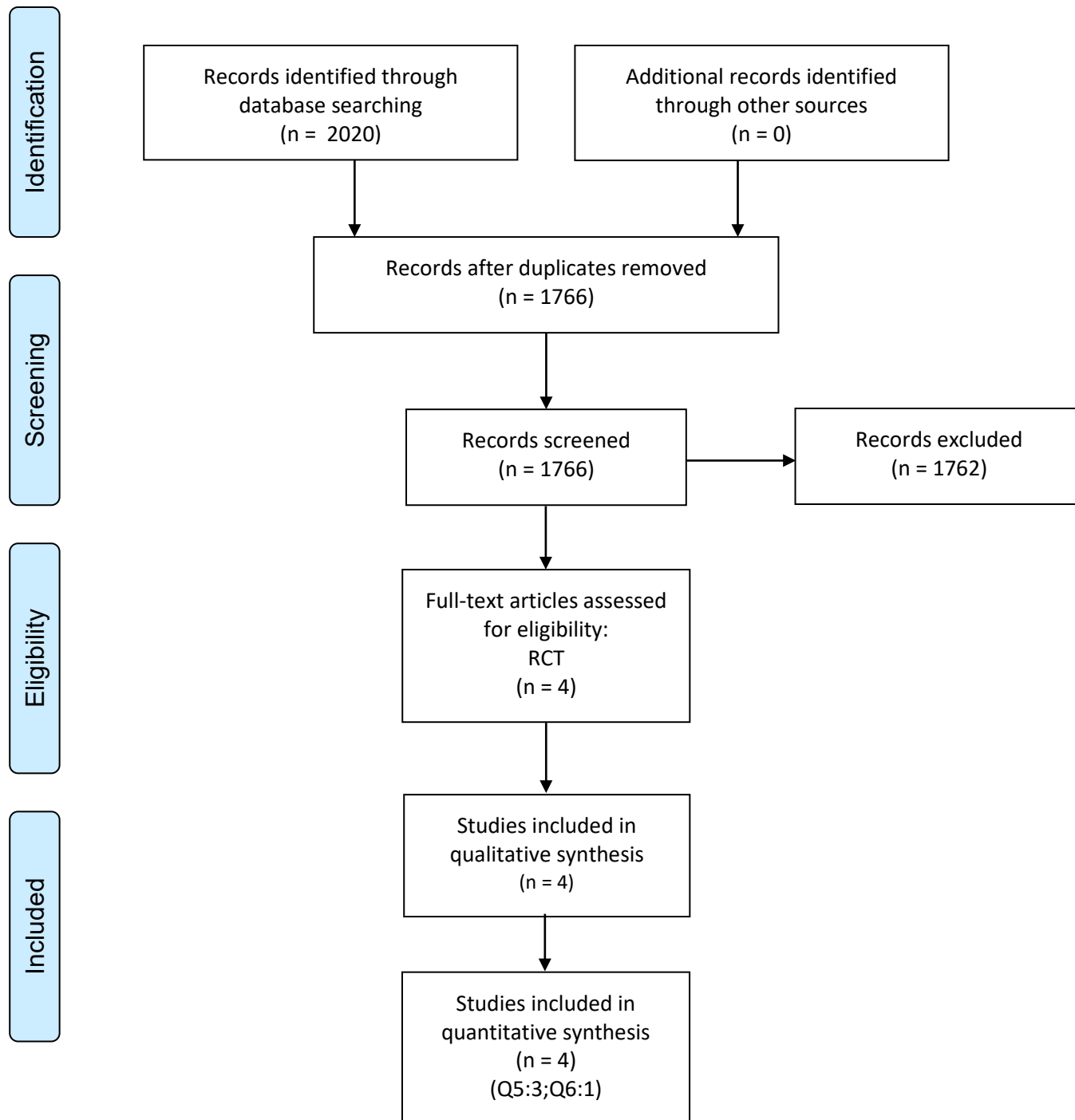


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Nei pazienti operati per sarcoma dei tessuti molli (cingoli ed estremità) è raccomandabile la chemioterapia adiuvante?



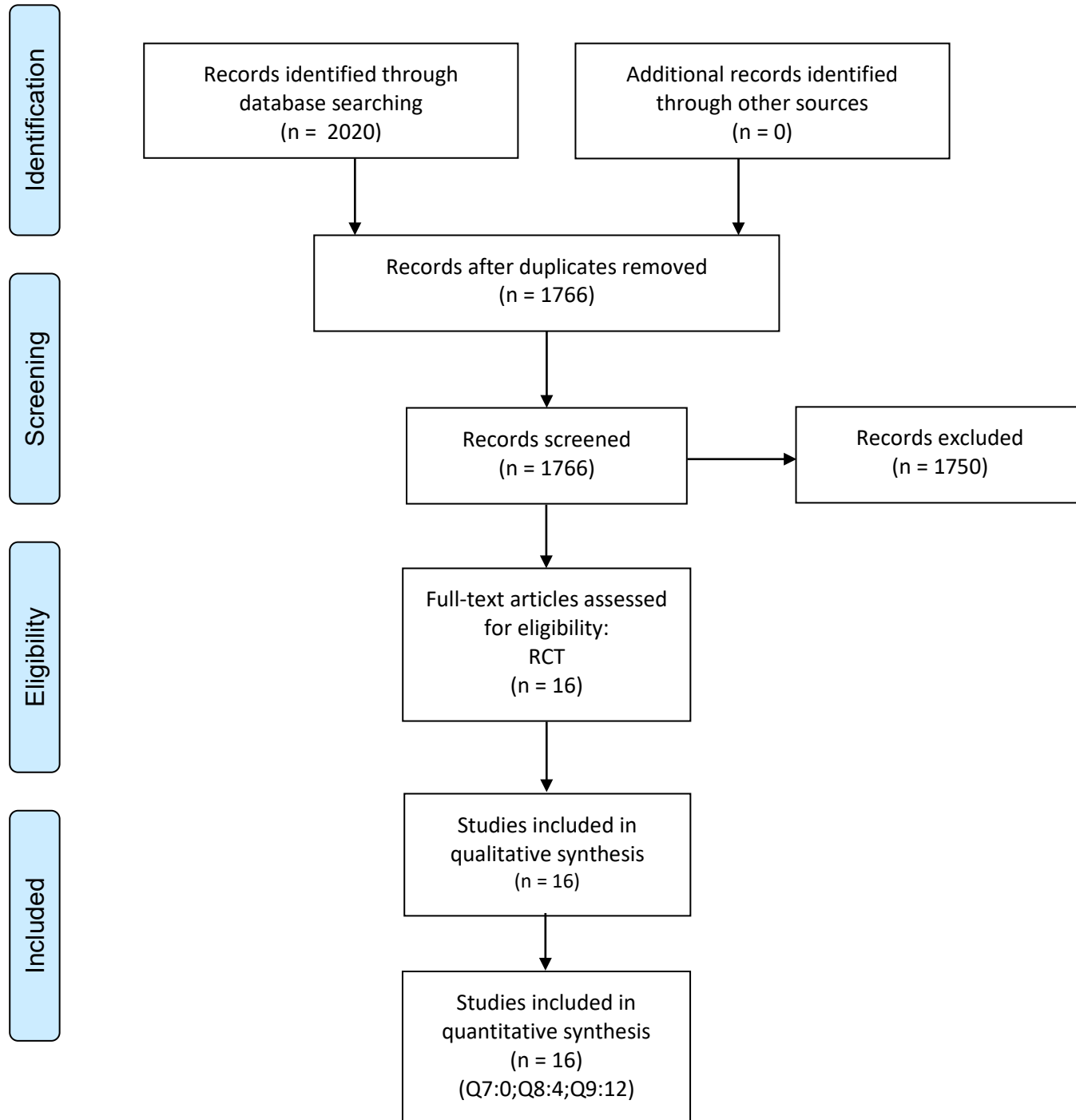


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 & Q6



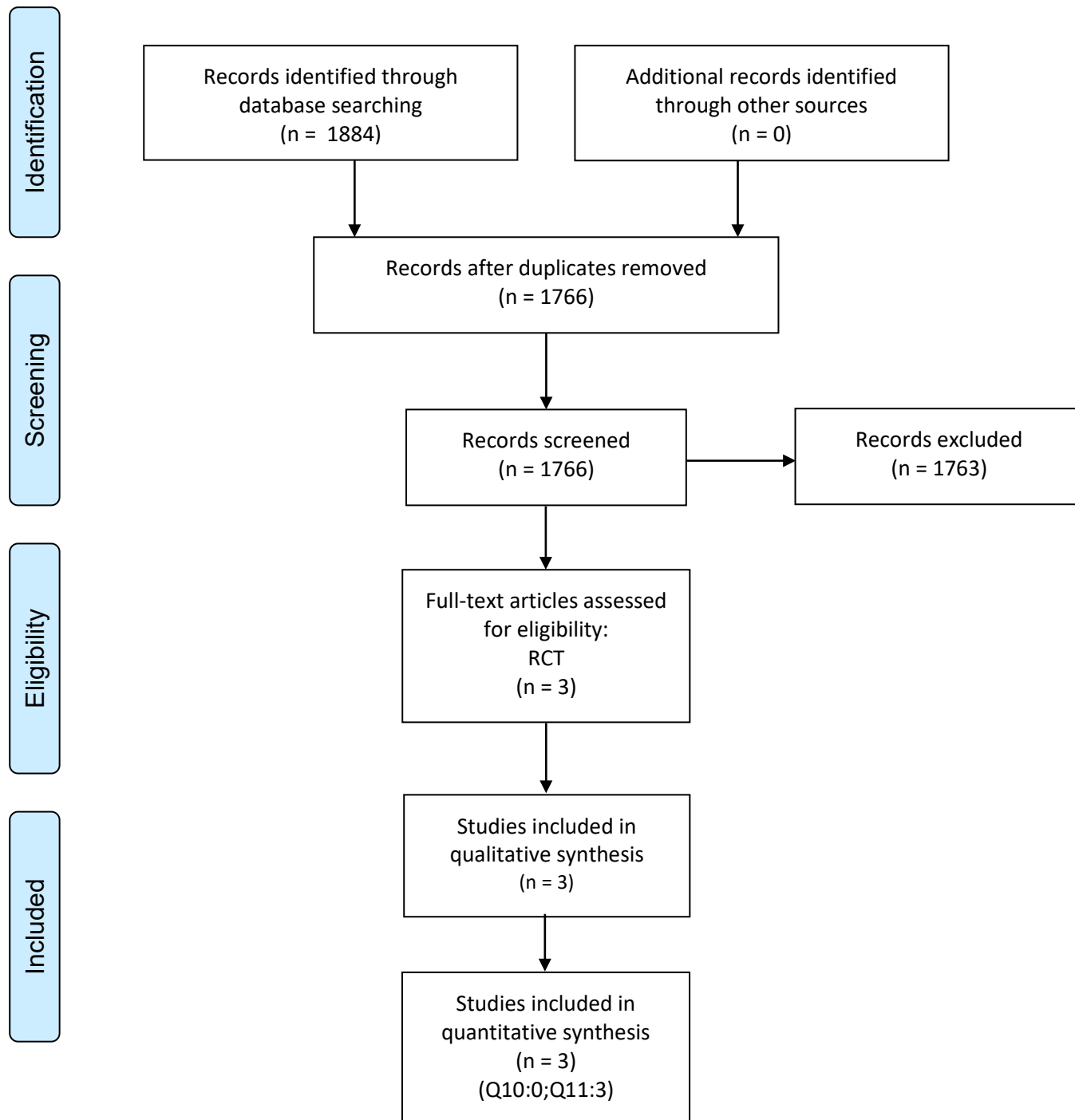


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7-9



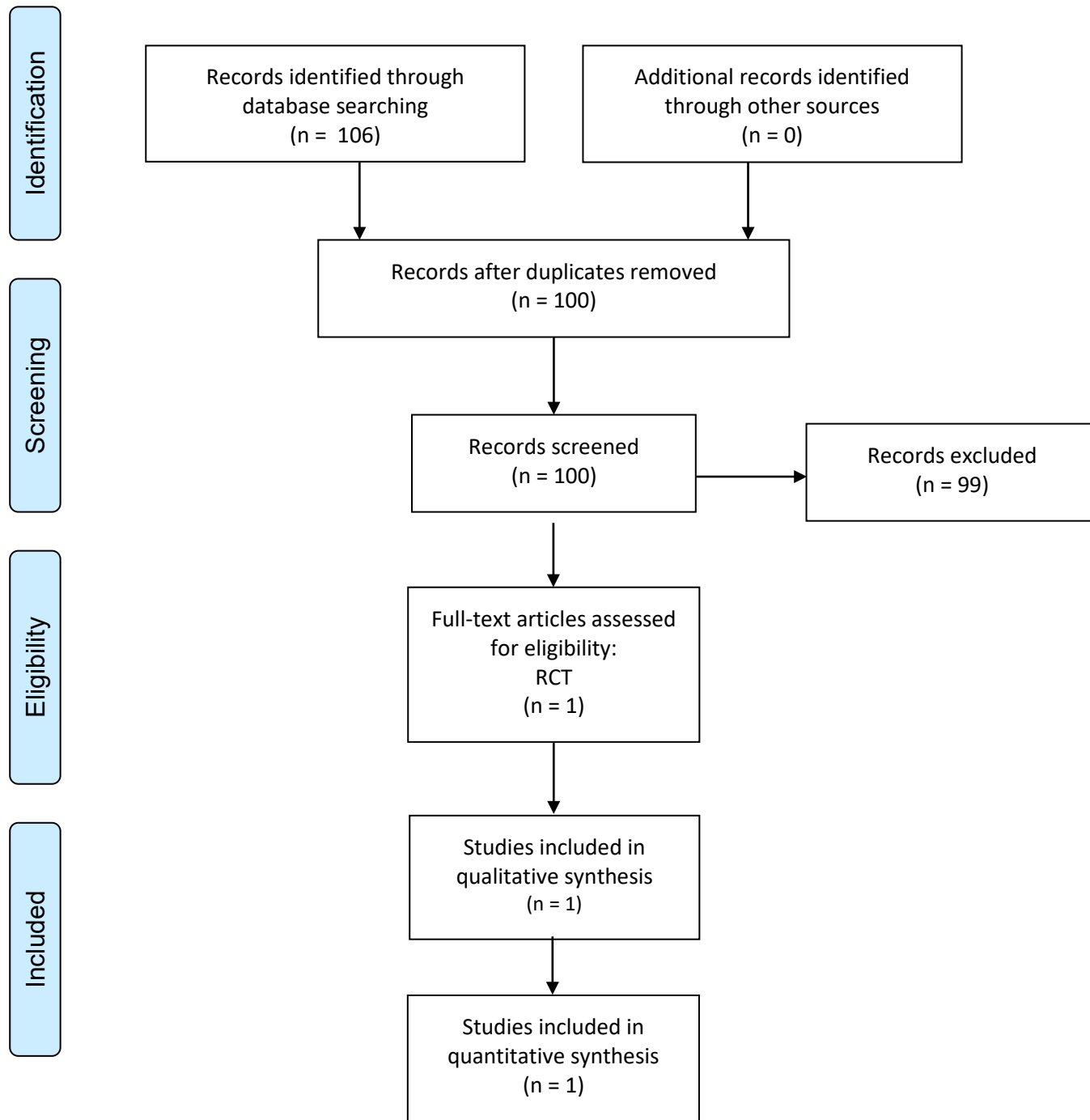


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 & Q11



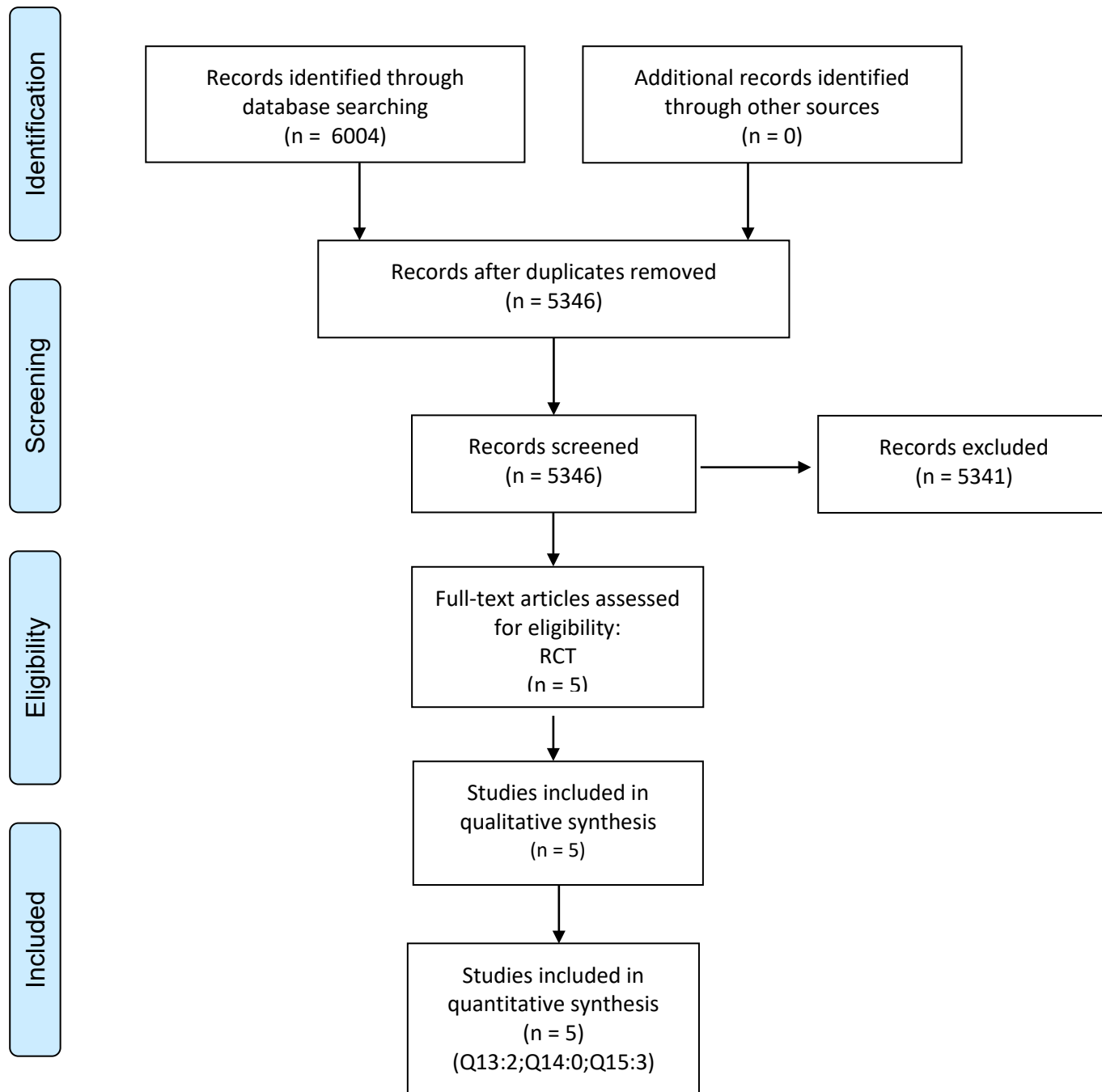


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 Nei pazienti con sarcoma del retroperitoneo è indicata una Radioterapia ± Chemioterapia neoadiuvante?



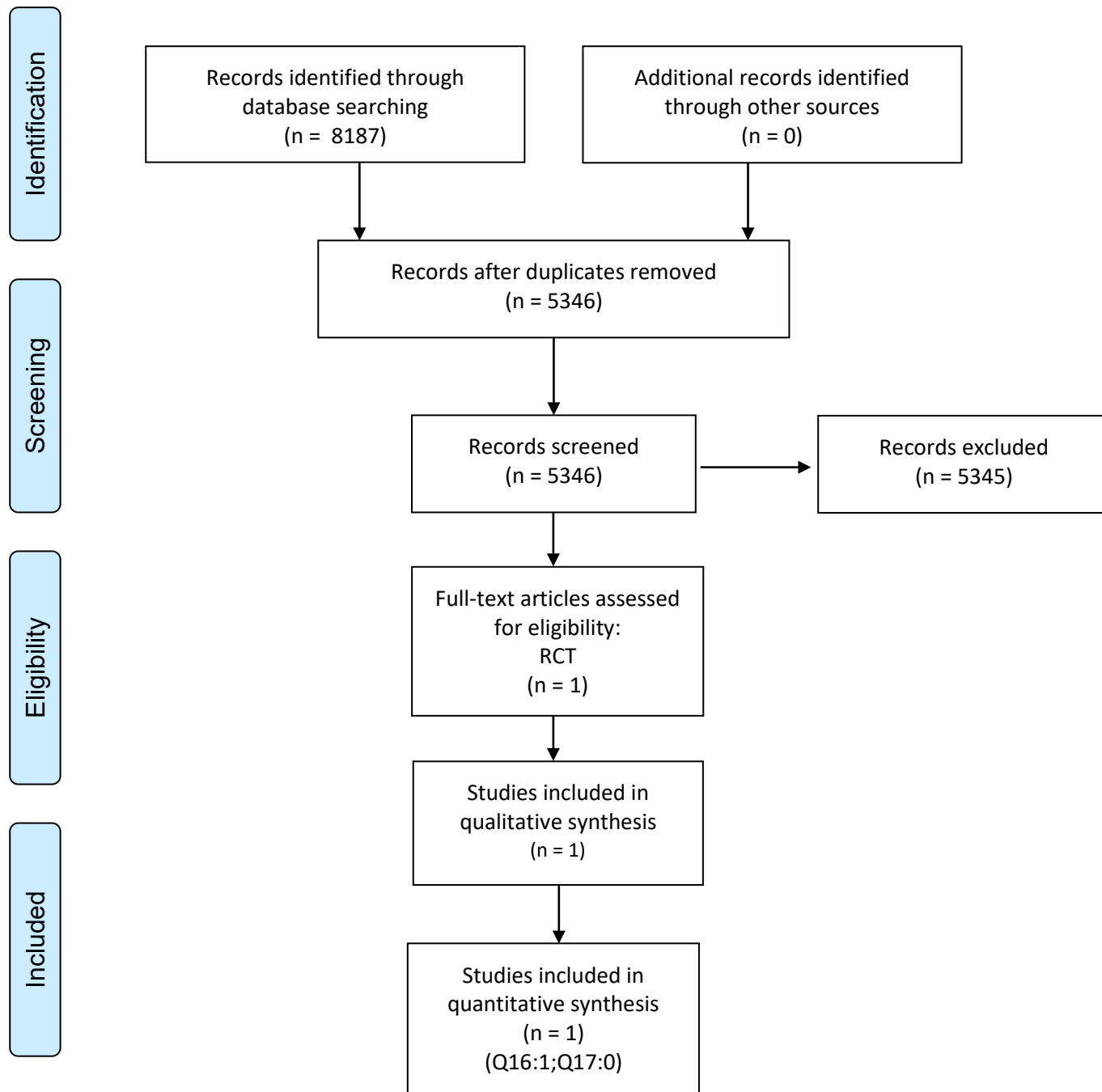


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13-15



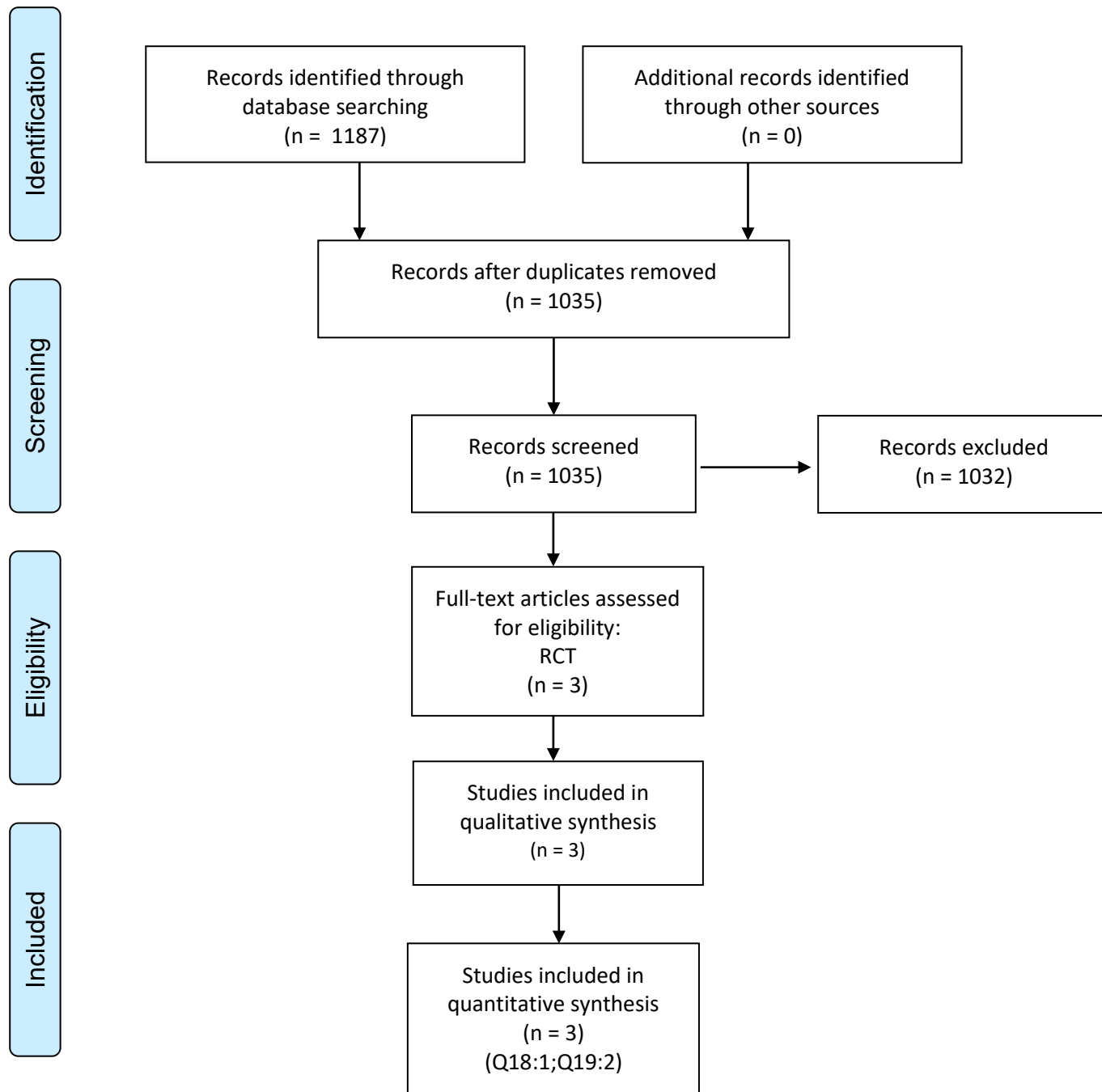


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16-17



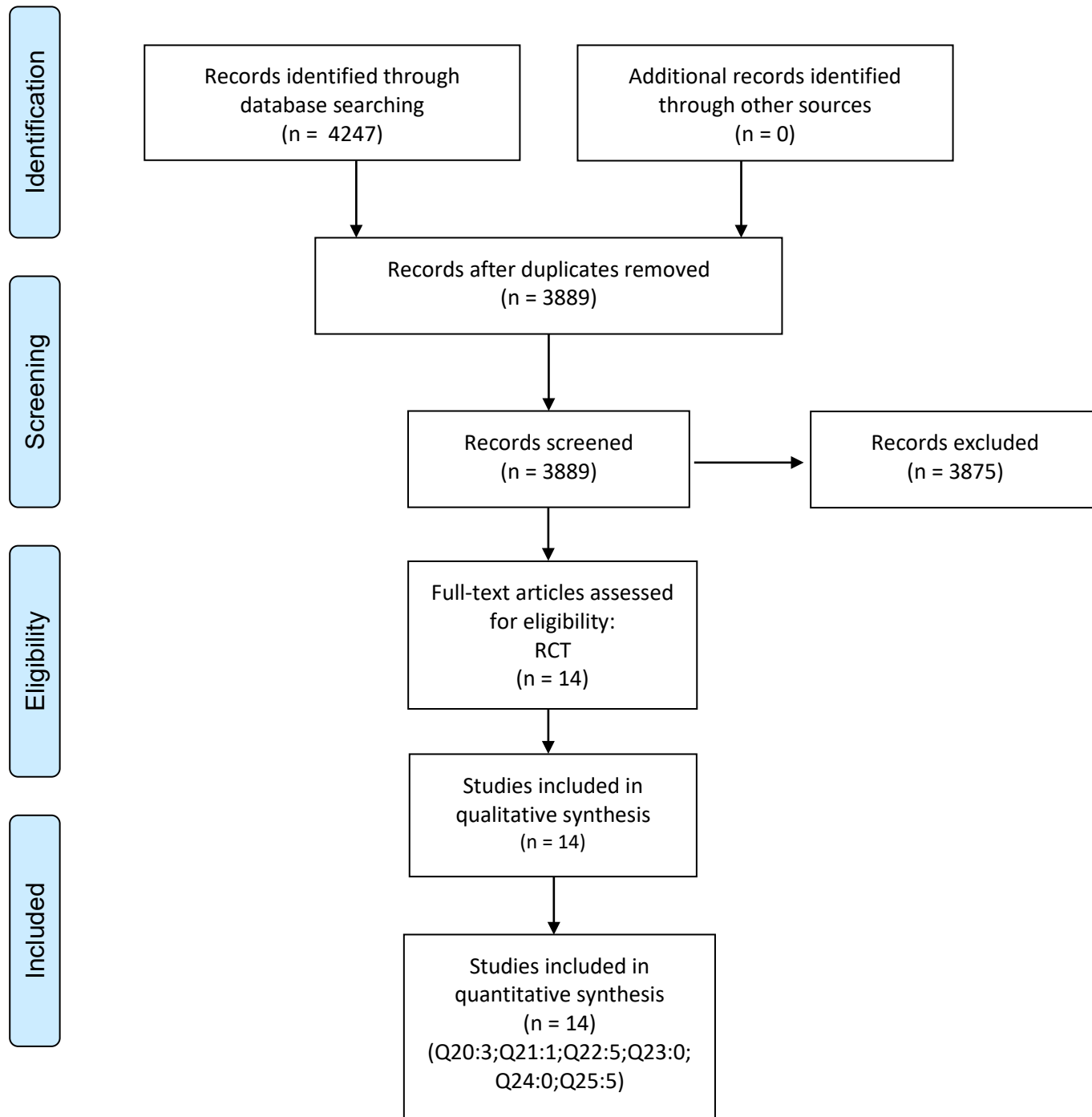


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18-19



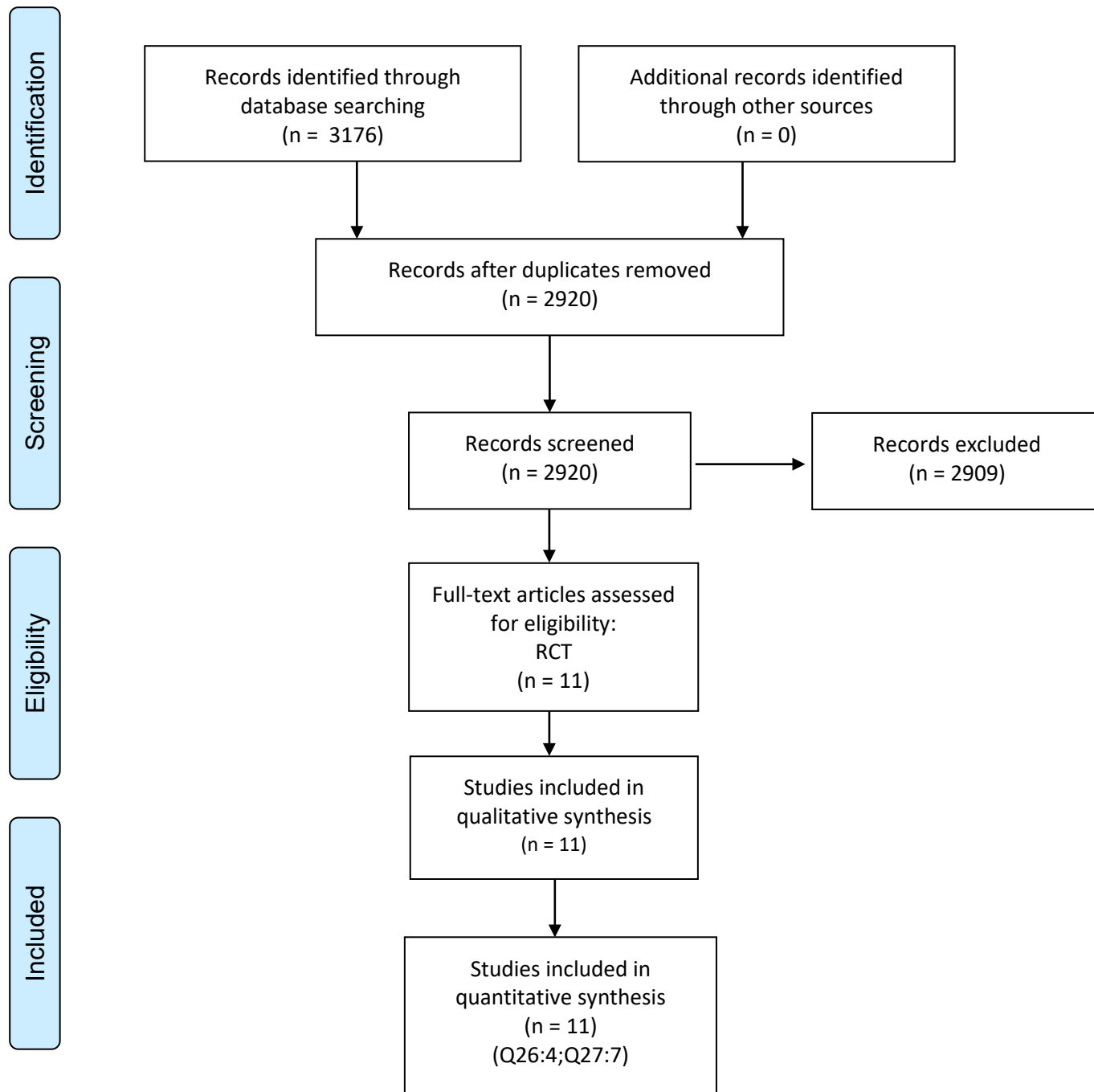


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20-25



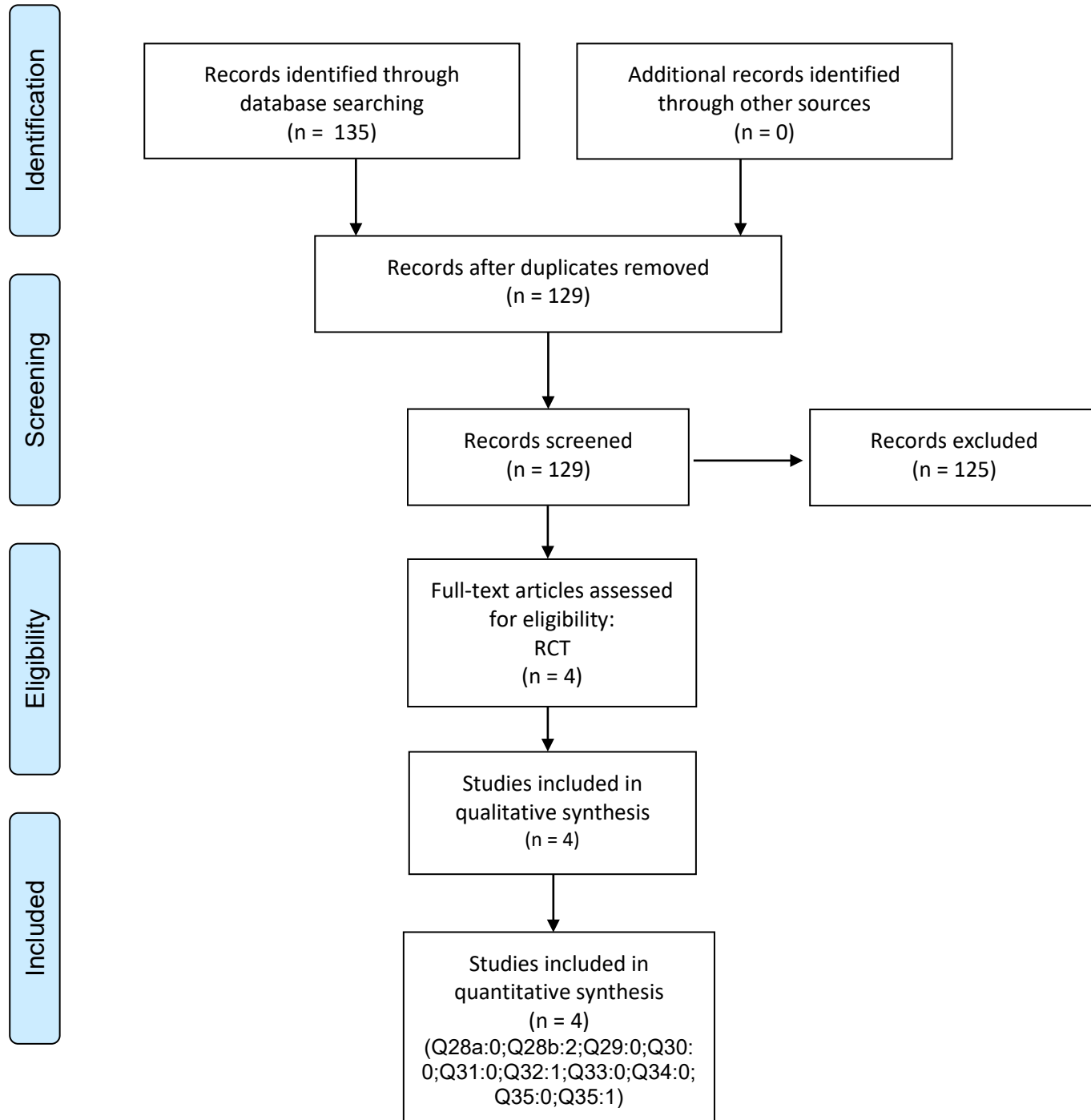


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26-27



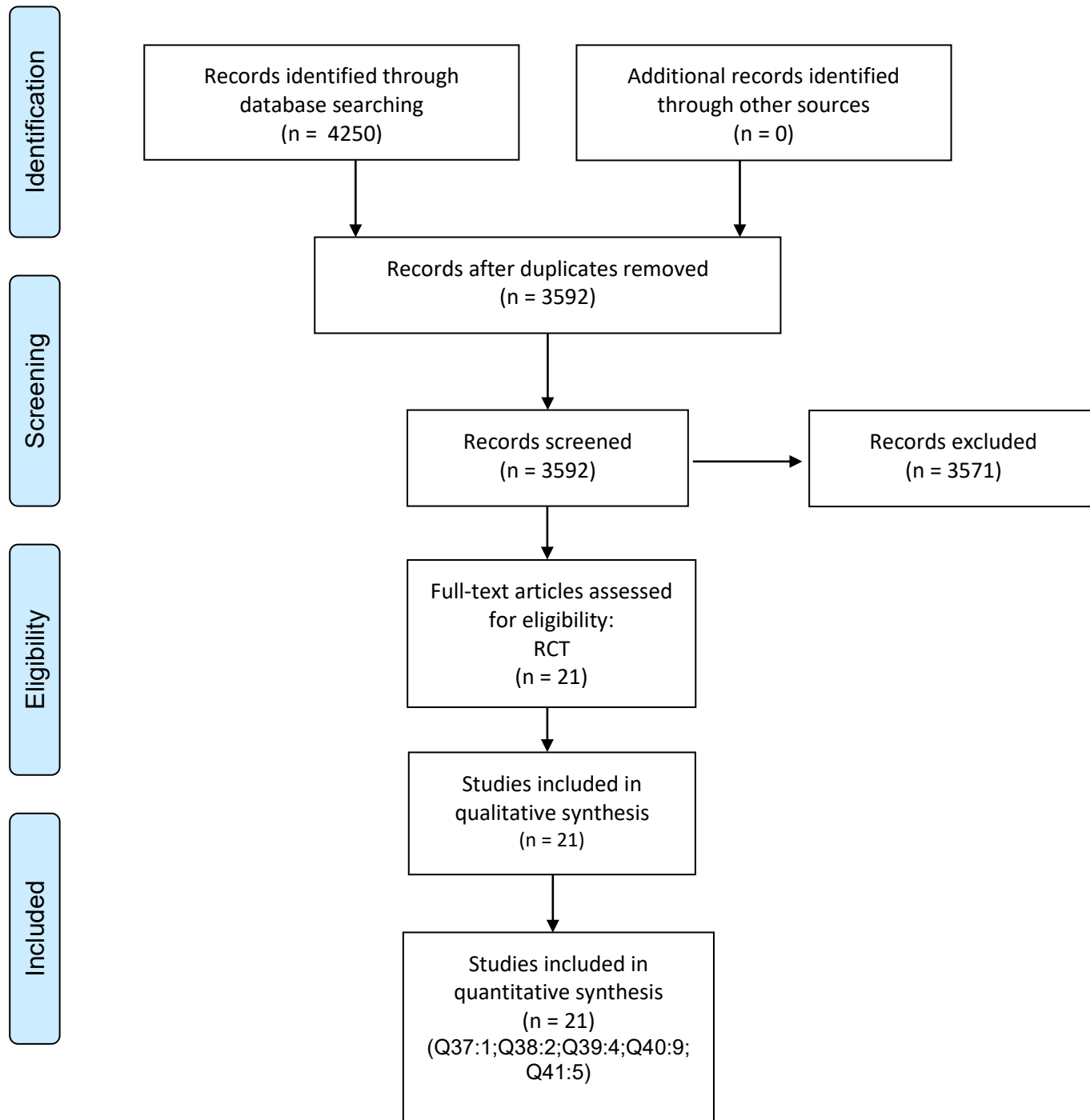


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28a-36



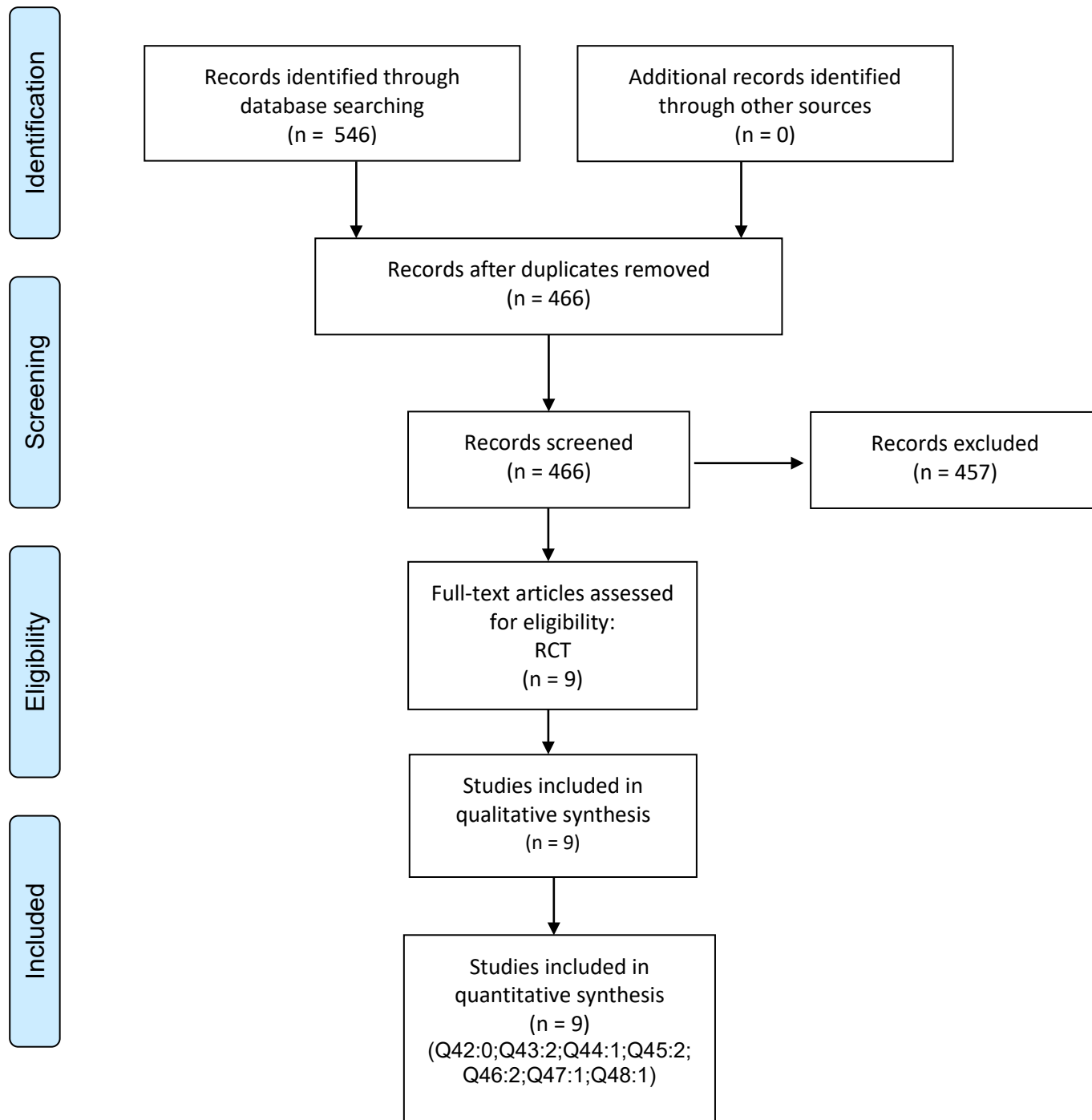


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q37-41





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42-48





Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	237
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	237
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	237
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	237
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	237
C. METODOLOGIA	238
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	242
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	242
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	242
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	242
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	242
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	243
4. BIBLIOGRAFIA.....	245
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	246
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	246
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	246
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	246
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	247
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	248
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	248
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	249
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	250
Qualità dell'evidenza (GRADE)	251
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	254
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	254
3. Raccomandazioni cliniche	254
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	255
3.2. GRADE-Adolopment	258
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	258
5. CRITICAL APPRAISAL.....	258
6. Voci bibliografiche.....	261

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più

appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)

Condizionata favore	a	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata sfavore	a	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore		“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM

Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

symposium article

Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the "right" program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

S. Spina¹, M. Valerini², D. Di Lorenzo³, A. Moliterni⁴, G. Carrozzi⁵, R. Labianca⁶

On behalf of the AIOM Guidelines Task Force

Background: While there is no doubt that the use of evidence-based clinical guidelines is essential to improve patient care, the degree of adherence to these guidelines is often low. The aim of this study was to assess the degree of adherence to the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) guidelines in clinical practice in Italy.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 2014. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals.

Results: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

Conclusion: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

RIGHT-2

Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM)

Marica Basso¹, Maria Santoro², Antonina Moliterni³, Michela Santoro⁴, Sara Riccardi⁵, Daniela Marchi⁶, and Stefano Di Gennaro⁷

Background: Clinical guidelines (CGs) are developed to reduce the variability in clinical practice and to improve the quality of patient care. However, the degree of adherence to CGs is often low. The aim of this study was to assess the degree of adherence to the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) guidelines in clinical practice in Italy.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 2014. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals.

Results: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

Conclusion: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

RIGHT-3

Lung Cancer

Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study

Stefano Basso¹, Antonina Moliterni², Antonina Moliterni³, Antonina Moliterni⁴, Antonina Moliterni⁵, Antonina Moliterni⁶, Antonina Moliterni⁷, Antonina Moliterni⁸, Antonina Moliterni⁹, Antonina Moliterni¹⁰

Background: Clinical guidelines (CGs) are developed to reduce the variability in clinical practice and to improve the quality of patient care. However, the degree of adherence to CGs is often low. The aim of this study was to assess the degree of adherence to the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) guidelines in clinical practice in Italy.

Methods: A cross-sectional study was conducted in 2014. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals. The study included 100 oncologists from 10 different Italian hospitals.

Results: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

Conclusion: The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low. The study found that the degree of adherence to the AIOM guidelines was low.

Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1.SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2.METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in “ricerca libera” (utilizzando l’operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l’intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all’abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l’intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l’incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (**Tab.2**) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (**Tab.3**) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

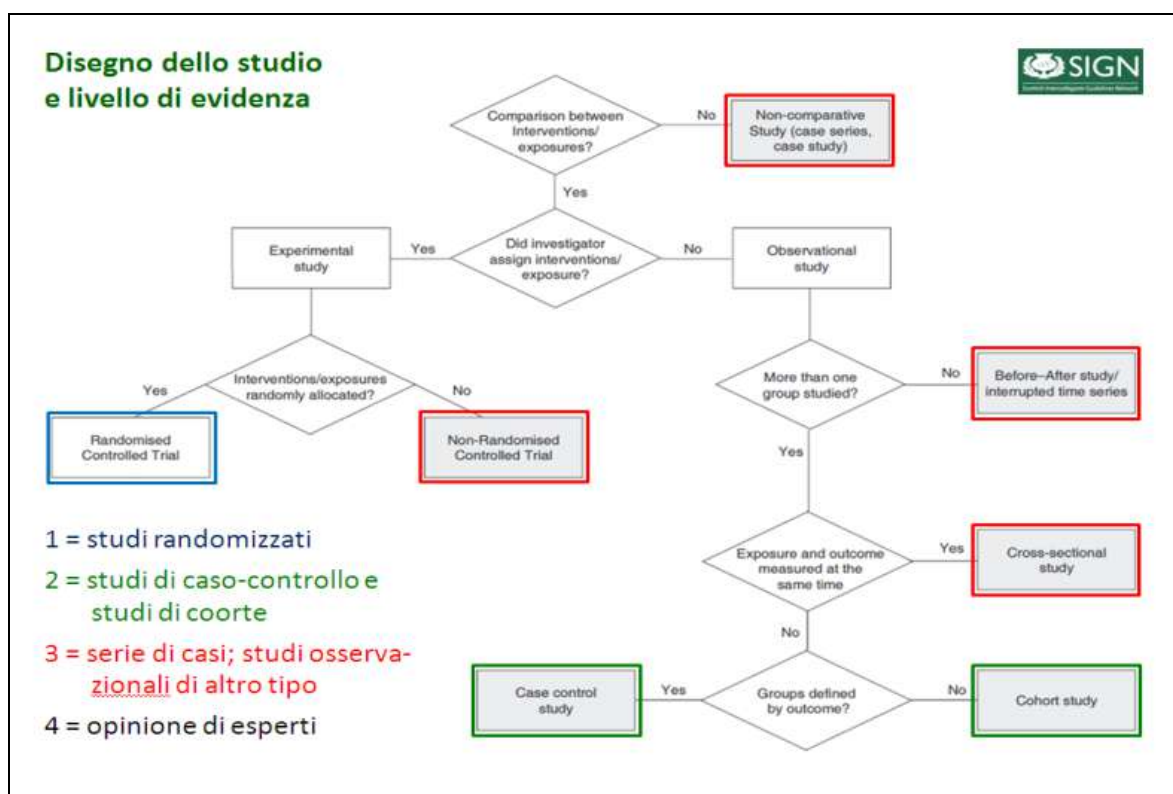


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.

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

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

- confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta	Studio osservazionale = bassa	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli) 		
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello) 		

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più

rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;

- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Implicazioni per le ricerche future:
Certeza delle Prove La certeza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certeza globale delle prove:
COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-

metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	regressioni)
--	--------------

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Massimo Aglietta	Nessun commento	
Roberto Angioli	Nessun commento	
Ferdinando Carlo	Nessun commento	
Maria Cananzi	Nessun commento	
Antonella Campana	Nessun commento	
Antonella Messina	Nessun commento	
Franco Gherlinzoni	Nessun commento	
Lorenzo Livi	Nessun commento	
Silvia Stacchiotti	Nessun commento	
Vittorio Quagliuolo	Nessun commento	
Laura Ranieri	Nessun commento	



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRO.....
Cognome.....COMANDONE.....
Qualifica.....DIRETTORE SC ONCOLOGIA ASL CITTA' DI TORINO.....
Ente di appartenenza.....ASL CITTA' DI TORINO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....ADVISORY BOARD SANDOZ, PHARMAR.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....
.....

No

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....
.....



Data..... 03/XII/2020.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANTONELLA
Cognome..... BOGUONE
Qualifica..... IRPUGENTS NOTO
Ente di appartenenza..... ASL CITTA' DI TORINO / PRESIDIO SAN GIOVANNI BSG

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....
Alby/lowe *21/1/2022*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIOVANNI

Cognome.....GRIGNANI.....

Qualifica.....DIR MEDICO I LIVELLO.....

Ente di appartenenza.....FPO – IRCCS CANDIOLO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
BAYER, NOVARTIS, LILLY, PHARMAMAR, MERCK, EISAI, GLAXO,

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Giovanni Grignani... Data...2 GENNAIO 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Giuseppe

Cognome Badalamenti

Qualifica Professore Associato

Ente di appartenenza A.O.U. Paolo Giaccone

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....

21-09-21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONELLA

Cognome BRUNELLO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO 1° LIVELLO

Ente di appartenenza ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO – IOV, IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulenza per Lilly, Roche, Pharmamar, Eisai
Travel Grants Ipsen, Pharmamar, TAKEDA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 12/10/2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Antonio Lucarello". The signature is written in a cursive style and is centered on the page.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Paolo Giovanni**

Cognome **Casali**

Qualifica **Direttore di Struttura**

Ente di appartenenza **Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

N/A.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

N/A.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

N/A.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

N/A

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

N/A

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

N/A

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Fondi per la ricerca al mio Istituto per studi clinici ai quali ho partecipato: da :

Advenchen Laboratories, Amgen Dompé, AROG Pharmaceuticals, Bayer, Blueprint Medicines, Daiichi Sankyo, Deciphera, Eisai, Eli Lilly, Epizyme Inc, Glaxo, Karyopharm Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, PharmaMar


Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

prof. Paolo G. Casali

In fede.....  Data..... 12.10.21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANGELO

Cognome... DEL TOS

Qualifica... PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza... UNIVERSITA' DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuno

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuno

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ADVISORY BOARDS: ROCHE, BAYER, NOVARTIS;
PHARMANAN

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

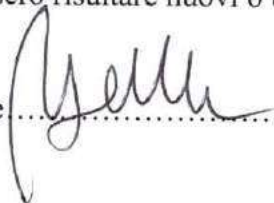
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

 08.02.22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Antonino

Cognome...De Paoli.....

Qualifica...Medico Oncologo Radioterapista.....

Ente di appartenenza...CRO-IRCCS Aviano (PN)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna partecipazione.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna appartenenza.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuna consulenza.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:...Nessun interesse.....

Tipo di azione:...Nessuna azione.....Numero di azioni: Ness

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede...

Data 01-03-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... VIRGINIA.....

Cognome..... FERRARESI.....

Qualifica... Oncologo Medico- Responsabile UOSD Sarcomi e Tumori Rari.....

Ente di appartenenza..... IRCCS - Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena".....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....
.....

.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

NO.....

.....

....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazioni per partecipazioni a congressi nazionali e internazionali (BMS, Pierre-Fabre, Novartis,MSD).....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data...5.01.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANGIOLA

Cognome..... GADDUCCI

Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza..... DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA

E SPERIMENTALE DIVISIONE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA
UNIVERSITA' di PISA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... nessuna

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... nessuna

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... nessuna

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
..... *nessuno*
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
..... *nessuno*

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... *nessuno*

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *28/9/2024* Data..... *Angelo Gobbia*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Alessandro.....

Cognome...Gronchi.....

Qualifica.....Responsabile SS Chirurgia dei Sarcomi.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Partecipazione ad advisory board di Novartis, Pfizer, Bayer, Lilly, PharmaMar, SpringWorks,

Nanobiotix.....

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 01/03/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....EMANUELA.....

Cognome.....PALMERINI.....

Qualifica.....Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza...IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli.....

.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....E. Palmerini has served on an advisory board for Amgen, Daiichi Sankyo, Lilly and EUSA Pharmaceutical, Deciphara and SynOx and has received other research support from Bristol Myers Squibb, Pfizer and PharmaMar, and Daiichi Sankyo and travel support from Lilly, Pharmamar, Takeda..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Maria Abbondanza

Cognome...Pantaleo Qualifica...Oncologo Medico

Qualifica Dirigente Medico in Oncologia – Professore Associato in Oncologia Medica

Ente di appartenenza...Università di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); NO
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione. NO
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory Board: Roche, Lilly, Pfizer, Blueprint

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

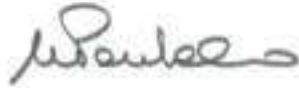
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
Research Grant Novartis
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Paulino', is centered on the page.

Data Bologna, 27/09/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... BRUNO
Cognome..... VINCENZI
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' CAMPUS BIO-MEDICO ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
 PHARMANOR: CONTRIBUTO x RICERCA SPONTANEA


- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
 ADVISORY BOARD: LILLY, ABBOTT, STAM

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
 Data..... 21/11/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... MASSIMO
Cognome... AGLIETTA
Qualifica... PROF. ORDINARIO UNIV. TORINO - DIRETT. ONCOLOGIA MEDICA
Ente di appartenenza... UNIV. DI TORINO c/o FPO-IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

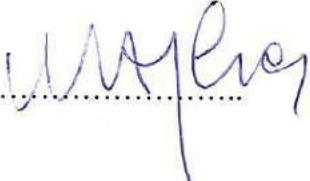
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 07/10/2021 ... Data... 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ROBERTO
Cognome..... ANGIOLI
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO GINECOLOGIA. OSTETRICIA
Ente di appartenenza..... POLICLINICO UNIV. CAMPUS BIOMEDICO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

MSD Advisory (4.12.221)

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Beto Ag. v. Data 20/3/221



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Ferdinando Carlo Maria**

Cognome **Cananzi**

Qualifica **Aiuto U.O. Chirurgia Sarcomi, Melanomi e Tumori Rari - Ricercatore Universitario in Chirurgia Generale**

Ente di appartenenza **IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

sponsorizzazione partecipazione a congresso/corso da Pharmamar

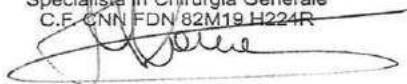
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Istituto Clinico Humanitas
Dr. FERDINANDO CARLO MARIA CANANZI
Specialista in Chirurgia Generale
C.F. CNN FDN 82M19 H224R



In fede

Data 10.10.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Antonella.....

Cognome...Campana.....

Qualifica...Prof. Associato (Area 13).....

Ente di appartenenza.....Università del Molise.....

Nessuno impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: ~~tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:~~

- ~~• partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);~~
- ~~• appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.~~
- ~~• lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

~~Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:~~

- ~~• borse di studio o di ricerca istituite dall'industria~~
- ~~• fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.~~

~~Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:~~

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede .....

Roma, 27 settembre 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONELLA

Cognome... MASSIMA

Qualifica... DIRIGENTE MEDICO I° LIVELLO

Ente di appartenenza... ISTITUTO NAZIONALE DEI TUTORI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Alteo Data. 14/10/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FRANCO
Cognome GHERLINZONI
Qualifica DIRETTORE SOC DI ORTOPEDIA – OSPEDALE DI GORIZIA –
OSPEDALE DI MONFALCONE
Ente di appartenenza ASUGI (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Giovanni...', written in a cursive style.

Gorizia 4 Febbraio 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lorenzo.....

Cognome.....Livi.....

Qualifica.....Professore Ordinario.....

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Firenze.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...nessuna.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...nessuna.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

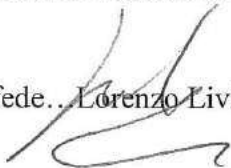
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... Lorenzo Livi... Data...02/03/2021.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... VITTORIO.....

Cognome QUAGLIUOLO.....

Qualifica RESPONSABILE UO CHIRURGIA SARCOMI MELANOMI E TUMORI RARI

Ente di appartenenza...IRCCS HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....NO.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....NO.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....NO.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....NO.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....


Data 02 marzo 2021..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LAURA
Cognome..... RANIERI
Qualifica..... INFERMIERA COORDINATRICE
Ente di appartenenza..... OSP. S. GIOVANNI CALABITA - FATEBENE FRATELLI -
ISOLA TIBERINA (ROMA)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... NO
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

No

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

No

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Stefco Luvera Data 27/09/21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Silvia.....

Cognome... Stacchiotti.....

Qualifica... Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza..... Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Aadi, Invited speaker
Astex, Advisory Board
Bavarian Nordic, IDMC
Bayer, Advisory Board
Daiichi, Advisory Board

Deciphera, Advisory Board
Eli Lilly, Advisory Board
Epizyme, Expert Testimony
Glaxo Smith Kline, Invited Speaker, Advisory Board
Ikena, Advisory Board
Maxivax, Advisory Board
Novartis, Advisory Board
Pharmamar, Invited Speaker, Advisory Board
Rain Therapeutics, Advisory Board

Fondi per studi clinici in cui sono coinvolta come PI o subPI alla mia Istituzione:

Advenchen, Amgen Dompè, Bayer, Blueprint, Daiichi, Deciphera, Eli Lilly, Epizyme, Glaxo Smith, Hutchison MediPharma International Inc, Karyopharm, Novartis, Pfizer, Pharmamar, SpringWorks,

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....

.....

.....


.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 16.02.22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

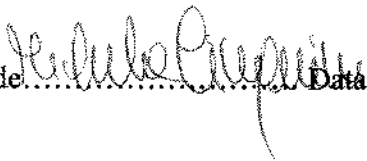
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

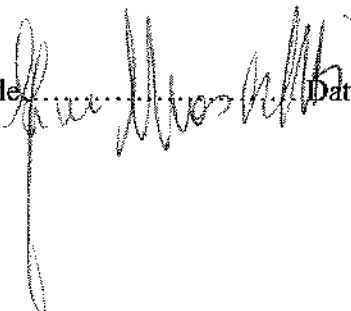
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21*



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM