



SOMMARIO

1	INTRODUZIONE	2
2	SCOPO	3
3	CAMPO DI APPLICAZIONE	3
4	RIFERIMENTI	4
5	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI.....	5
6	PROTOCOLLO.....	5
6.1	INTRODUZIONE	5
6.2	DIAGNOSI.....	6
6.3	ANALISI MOLECOLARE	7
6.4	STADIAZIONE.....	8
6.5	TERAPIA.....	9
6.6	FOLLOW-UP.....	10
7	PERCORSO DEL PAZIENTE CON GIST IN AOUC.....	12
8	MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA.....	18
9	STRUMENTI DI REGISTRAZIONE	19
10	LISTA DI DISTRIBUZIONE.....	19

Gruppo di redazione: Bechi Paolo (Chirurgia), Biagini Anna Rosa (Endoscopia digestiva), Briganti Vittorio (Medicina Nucleare), Castiglione Francesca (Anatomia Patologica/biologo molecolare), Cianchi Fabio (Chirurgia), Coratti Andrea (Chirurgia), Colagrande Stefano (Radiologia), Farsi Marco (Chirurgia), Fei Leonardo (Psiconcologia), Falchini Massimo (radiologia interventistica), Galli Andrea (Gastroenterologia), Gasperoni Silvia (Oncologia Medica), Lanini Iacopo (Terapia del dolore), Livi Lorenzo (Radioterapia), Lucarelli Edvige (Radiologia), Manetti Roberto (Endoscopia chirurgica), Mannelli Massimo (Endocrinologia), Massi Daniela (Anatomia Patologica), Mediatì Rocco (Terapia del dolore), Mercatelli Andrea (RSD Dipartimento Oncologia), Messerini Luca (Anatomia Patologica), Milla Monica (Endoscopia Digestiva), Mini Enrico (Oncologia Traslazionale), Nannoni Anita (DPS dietista), Naspetti Riccardo (Endoscopia), Pancani Serena (DPS dietista), Papi Laura (Genetica Medica), Pupi Alberto (Medicina Nucleare), Taddei Antonio (Chirurgia), Valeri Andrea (Chirurgia)

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDAZIONE	Silvia Gasperoni	Coordinatore GIST Unit	19/09/2017	F.to in originale
VERIFICA	Mazzei Teresita	Direttore CORD	21/09/2017	F.to in originale
	Adriana Torricini	Staff U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management	19/09/2017	F.to in originale
APPROVAZIONE	Luca Lavazza	Direttore Sanitario	25/09/2017	F.to in originale

Consultabile nella intranet



1 INTRODUZIONE

La rarità e la complessità della patologia in oggetto rendono necessaria una pianificazione multidisciplinare del trattamento dei pazienti con GIST (Tumore stromale gastrointestinale) all'interno di un network di collaborazioni con esperti di diverse discipline. Il modello organizzativo della UNIT permette la collaborazione strutturata dell'equipe multiprofessionale e multidisciplinare identificando specifici ambiti di competenza. L'istituzione di un Gruppo Oncologico Multidisciplinare dedicato alla patologia rappresenta il momento fondamentale di incontro con i professionisti esperti e rappresenta la sede opportuna di confronto, per permettere l'impostazione dell'iter di cura e la rivalutazione delle scelte terapeutiche durante il follow-up.

Il paziente deve poter accedere ad un ambulatorio dedicato ai tumori rari con il professionista di riferimento (l'oncologo medico ed il chirurgo) che lo seguirà nelle varie fasi dell'iter di cura. Nel percorso del paziente con GIST devono essere identificati tutti i reparti di supporto necessari nella gestione delle patologie in oggetto. L'outcome di questi pazienti è fortemente condizionato dalla corretta stadiazione ed impostazione terapeutica ab inizio, pertanto la concentrazione della casistica in una unità di competenza permette di uniformare ed ottimizzare i percorsi diagnostici e terapeutici.

Nel modello organizzativo della Rete Oncologica Regionale le Unità di Competenza sono strutture di riconosciuta professionalità, per la gestione di patologie oncologiche di alta complessità e hanno un ruolo strategico nell'iter diagnostico e terapeutico essendo presenti tutte le figure professionali necessarie per la gestione multidisciplinare. L'Unità di competenza collabora con le Unità Associate, nodi della rete dove vengono gestite fasi del processo diagnostico/terapeutico di media bassa/intensità, potendosi in essa effettuare trattamenti oncologici e radioterapici in accordo a quanto programmato nella UC, oltre al Follow-up.

La GIST Unit presso l'AOUC, in relazione ai requisiti di attività/tecnologici/expertice oltre a garantire la gestione in equipe multidisciplinare del paziente con questa tipologia di tumore si pone come obiettivo quello di coordinare l'attività delle Unità Associate in un percorso diagnostico e terapeutico condiviso in Area Vasta Centro, nell'ambito della rete regionale malattie rare riveste il ruolo di Unità capofila di percorso aziendale per il GIST, è uno dei centri HUB della Rete Nazionale Tumori Rari, ha ottenuto l'endorsement ministeriale per i tumori rari finalizzata alla candidatura alla Rete Europea Tumori Rari solidi dell'adulto (EURACAN) della quale è membro attivo per i sarcomi ed i GIST.



2 SCOPO

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione del paziente con GIST al fine di garantire il corretto percorso diagnostico terapeutico all'interno dell'AOUC.

Il percorso unico diagnostico e terapeutico per la presa in carico del paziente con GIST deve includere l'adulto ed il giovane adulto.

Oltre la fase dell'iter di presa in carico del paziente in ambito aziendale, il percorso va integrato con il territorio (Medico di medicina Generale), l'Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, la rete oncologica toscana (ITT), la rete regionale delle malattie rare (RTMR), la rete nazionale tumori rari (RTR) e le European Reference Network per i tumori rari (EURACAN).

L'AOUC individua un responsabile della GIST Unit ed un gruppo di professionisti che includa un referente per ognuna delle discipline specialistiche coinvolte. Sarà mandato del responsabile e degli altri professionisti definire la struttura organizzativa interna della GIST Unit, recepire le linee guida di riferimento e la periodicità di aggiornamento, aggiornare il presente percorso diagnostico-terapeutico ed individuare le modalità di integrazione con le UA di Area Vasta Centro.

Obiettivo del presente protocollo è anche quello di:

- Uniformare i comportamenti dei professionisti nelle varie fasi del percorso di diagnosi e cura di questa patologia
- Informare e formare gli operatori sanitari sul PDTA
- Standardizzare e rendere omogenee le procedure diagnostiche e terapeutiche
- Monitorare attraverso indicatori le fasi del percorso sia come indicatori di processo che di esito

3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il PDTA coinvolge le seguenti discipline specialistiche e professioni sanitarie:

- . Oncologia Medica
- . Chirurgia generale oncologica
- . Anatomia patologica
- . Gastroenterologia
- . Oncologia traslazionale
- . Endocrinologia
- . Radiologia diagnostica
- . Radiologia interventistica



- . Medicina nucleare
- . Psiconcologia
- . Terapia del dolore e cure palliative
- . Dipartimento professioni sanitarie (Linea di Produzione dietetica e Nutrizione)

La GIST UNIT si avvarrà della collaborazione di tutte le professionalità sanitarie con specifica esperienza, necessarie al percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo.

4 RIFERIMENTI

- Raccomandazioni cliniche per la diagnosi e cura dei tumori stromali gastrointestinali GIST nel paziente adulto e pediatrico Delibera Regionale 618 18.5.2015
- DGR N. 36/2013 Percorso diagnostico -terapeutico nei GIST pediatrici e dell'adulto
- Linee guida AIOM Sarcomi dei tessuti molli e GIST edizione 2016
- ESMO clinical practice guideline Annals of Oncology 25, 2014
- ESMO-EURACAN CPG 2017
- NCCN Guidelines version 2.2017
- Integrazione provv DG 731/2016 Gruppi oncologici multidisciplinari aziendali (gom) e relative funzioni di coordinamento n. 5 del 5/1/201776
- DGR 394 3-5-2016: Riordino della Rete chirurgica oncologica toscana: primi indirizzi alle Aziende Sanitarie per la costituzione della Rete dei Centri per il trattamento dei tumori rari/infrequenti e ad alta complessità - definizione dei requisiti organizzativo-assistenziali.
- Provv. DG n 330 del 9/6/2016- DGRT sui percorsi per tumori rari – provvedimenti di prima attuazione
- Pratiche Sicurezza Paziente HANDOVER - Passaggio di consegne fra equipe medico assistenziali all'interno di un percorso clinico
- Modulo di consenso al trattamento dei dati personali M/903/D02-C
- Modulo di consenso informato ai trattamenti/procedure MCI/903/P03-A
- “ Preservazione della Fertilità” sec Delibera della Giunta Regionale Toscana n. 809 del 4 agosto 2015



5 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare
GIST: Tumore stromale gastrointestinale
CORD: Centro Oncologico di Riferimento Dipartimentale
SOD: Struttura Organizzativa Dipartimentale
UC: Unità di competenza
UA: Unità Associate
TC: Tomografia Computerizzata
RM: Risonanza magnetica Nucleare
PET: Positron Emission Tomography
SDH: Succinato deidrogenasi
EUS : Ecoendoscopia
RNTR: Rete Nazionale Tumori Rari
RTMR: Registro Toscano Malattie Rare
ERN: European Reference Network
ESMO: European Society of Medical Oncology
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
AIOM: Associazione Italiana Oncologia Medica
FNA: fine needle agobiopsy
HPF: High Power Field

6 PROTOCOLLO

I tumori stromali gastrointestinali

6.1 INTRODUZIONE

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono sarcomi dei tessuti molli che originano dal tessuto mesenchimale nel tratto gastrointestinale. Sono tumori rari con una incidenza stimata del 1,5/100.000 /anno. In Toscana l'incidenza stimata in base al Registro Tumori è di 15 nuovi casi/anno.

L'età media di insorgenza è intorno ai 60-65 anni, negli uomini l'incidenza è superiore rispetto alle donne. I GIST pediatrici sono molto rari, caratterizzati dalla prevalenza nel sesso femminile, assenza di mutazioni KIT/PDGFRalfa, localizzazione gastrica multicentrica e metastasi linfonodali.

Numerose sindromi sono associate ai GIST:- Neurofibromatosi-1 (associata a GIST wild type, sede nel piccolo intestino e multicentrico), - Triade di Carney caratterizzata da GIST gastrici,



paragangliomi e condromi polmonari, - Sindrome di Carney-Stratakis: caratterizzata da mutazioni della linea germinale della Succinato deidrogenasi sub unità B (SDHB), C (SDHC) e D (SDHD) che portano ad una diade di GIST e paraganglioma.

6.2 DIAGNOSI

I GIST possono insorgere in qualunque sede lungo il tratto gastroenterico, ma sono comuni nello stomaco (50%) e nel piccolo intestino (25%). Il colon (10%), l'omento e il mesentere (7%), l'esofago (5%) sono siti di malattia meno comuni.

Una piccola percentuale dei GIST insorgono nel retroperitoneo, ma non evidenziano una chiara associazione anatomica con quelli del tratto gastrointestinale. Le metastasi epatiche e/o la disseminazione all'interno della cavità addominale sono manifestazioni cliniche comuni di malattia. Le metastasi linfonodali sono poco frequenti, così come è rara la diffusione al polmone o in altre sedi extra-addominali. Molti GIST sono diagnosticati clinicamente a causa dei sintomi che provocano, altri sono identificati all'autopsia.

Il sospetto diagnostico di GIST avviene mediante esofagogastroduodenoscopia eseguita o per una sintomatologia aspecifica oppure a seguito di anemia acuta o cronica.

Procedura di seconda istanza è l'ecoendoscopia (EUS), inoltre permette l'esecuzione di EUS-guided FNA (con ago 19-22G). L'aspirato, se in quantità sufficiente, consente di eseguire un'analisi immunoistochimica (CD117, CD34, smooth muscle actin SMA, S100). Per aumentare il potere diagnostico della EUS guided FNA si può ricorrere all'EUS-guided core needle biopsy.

Per lesioni della parete gastrointestinale la cui natura non è accertabile con le metodiche scarsamente invasive, la diagnosi di GIST può essere eseguita con l'asportazione della lesione per via endo-laparoscopica.

La diagnosi istologica di GIST si basa sugli aspetti morfologici e sulla positività immunoistochimica per l'anticorpo CD117 (c-kit) della neoplasia. In circa il 5%-10% dei casi di GIST l'anticorpo CD117 non è espresso (GIST CD117 negativi), in questi casi per formulare la diagnosi si può utilizzare l'anticorpo per DOG1, oppure fare ricorso all'analisi mutazionale nei rari casi CD117-/DOG1-.

Nella diagnosi istologica devono essere riportate la sede della neoplasia, la dimensione maggiore ed il numero di mitosi valutate su 5 mm².



Il rischio di ricaduta viene valutato sulla base dell'indice mitotico, la dimensione del tumore, la sede del tumore, i margini chirurgici e se è avvenuta la rottura del tumore. I sistemi usati sono quello di Fletcher 2002 e quello di Miettinen 2006, sono stati anche sviluppati nomogrammi (dove indice mitotico e dimensione del tumore sono considerati variabili continue non lineari), e le mappe prognostiche, nelle quali indice mitotico e dimensioni del tumore sono variabili continue non lineari e la rottura del tumore è considerata in aggiunta alla sede del tumore. Lo stato mutazionale non è ancora incorporato in nessuna classificazione di rischio, sebbene alcuni genotipi abbiano una diversa storia naturale e presentazione clinica.

6.3 ANALISI MOLECOLARE

La maggior parte dei GIST presentano mutazioni somatiche del gene KIT (80% dei casi) o del gene PDGFR α (10% dei casi). A fini terapeutici vengono ricercate nei casi selezionati le mutazioni del gene KIT a livello dell'esone 9 e 11.). E' necessario garantire al momento della diagnosi di GIST la determinazione dello stato mutazionale di ckit e PDGFRalfa e SDH. E' opportuno indagare prima le mutazioni più frequenti (KIT esone 9/11 e PDGFRA esone 18) e soltanto in caso di negatività, indagare le mutazioni meno frequenti (KIT esone 8/13/17 e PDGFRA esone 12/14). Questi parametri sono fondamentali per permettere la corretta pianificazione terapeutica identificando i pz responsivi alla terapia con inibitori tirosinchinasici (kit mut es 11-es 9) o resistenti (PDGFRalfa mutati es 18 D842V (resistenza primaria) e devono essere valutati al momento della definizione della diagnosi di gist in fase metastatica o nel GIST resecato a moderato o alto rischio di ricaduta sec Miettinen. La sensibilità analitica dell'Next Generation Sequencing è di gran lunga maggiore rispetto al sequenziamento tradizionale Sanger e può identificare mutazioni rappresentate a bassa frequenza, 5%-10%, infatti la sensibilità analitica può essere critica nel caso di piccole biopsie con una bassa frazione tumorale e nel caso di metastasi in progressione durante il trattamento farmacologico con inibitori delle tirosinchinasi . Nei pazienti wild type per ckit e PDGFRalfa è raccomandato analizzare la subunità B di SDH con metodi immunoistochimico (IHC). La perdita di espressione immunoistochimica della subunità B di SDH identifica i gist SDH-deficient. Da un punto di vista istologico, i GIST "SDH-deficient" sono caratterizzati da un pattern di crescita multinodulare. I GIST "SDH-deficient" differiscono dai GIST KIT/PDGFR-mutati sia per caratteristiche cliniche, che patologiche. Infatti in questo sottogruppo è prevalente il sesso femminile, la giovane età, la sede gastrica, la multifocalità, l'insolito pattern di progressione con possibile coinvolgimento linfonodale o cutaneo/sottocutaneo, ed il decorso indolente



(solo una minoritaria frazione metastatizza anche dopo lunghi intervalli dalla resezione della neoplasia primitiva ed, anche nello stadio metastatico, la sopravvivenza può essere molto lunga).

L'identificazione dei GIST "SDH-deficient" è importante almeno per tre motivi: per la scelta della terapia più appropriata (inibitori delle tirosinchinasi di seconda e terza generazione, inibitori di IGF1R, modulatori epigenetici), per effettuare il counselling genetico e per attuare un follow up adeguato in vista del fatto che questi pazienti possono sviluppare nel corso della loro vita altri tumori (altri GIST indipendenti, paragangliomi, tumori renali ed adenomi ipofisari).

Una volta indagata la possibilità di un GIST "SDH-deficient", è necessario escludere la possibilità di un GIST BRAF-mutato. I GIST BRAF-mutati riportati in letteratura ad oggi sono 28, sono quindi molti rari, rappresentando probabilmente meno dell'1% di tutti i GIST. Non differiscono clinicamente né istologicamente da quelli KIT/PDGFR-mutati, tranne che per la loro tendenza a localizzarsi nel piccolo intestino. Se non è chiaro il valore prognostico della mutazione di BRAF, è invece riconosciuto il suo valore predittivo. Da una parte la mutazione di BRAF rende il trattamento con Imatinib inefficace e rappresenta un meccanismo di resistenza primitiva e secondaria, ma dall'altra parte sensibilizza il GIST al trattamento con gli inibitori di BRAF.

Una volta indagata ed esclusa la presenza della mutazione di BRAF rimangono un sottogruppo di GIST, valutabili intorno all'8-10%, orfani da un punto di vista eziopatogenetico, indicati oggi come GIST "quadruplo-negativi".

6.4 STADIAZIONE

Le tecniche di diagnostica per immagini nella valutazione dei GIST includono: endoscopia, ecografia endoscopica, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), PET con FDG (fluorin-18-fluorodeossiglucosio). La TC addome e pelvi con mdc rappresenta il gold standard nello studio dei GIST, in quanto svolge un ruolo importante non solo nella caratterizzazione della lesione, ma anche nella sua localizzazione, nell'estensione e nel follow-up. La RM può essere un'alternativa.

Alche la TC torace e/o Rx torace, esami di laboratorio completano gli esami di staging del paziente asintomatico con GIST.

L'Ecografia endoscopica (EUS) è una tecnica utile per la diagnosi di lesioni di dimensioni < 2 cm, che solitamente sono riscontrate in modo incidentale. Tale tecnica è indicata per lo studio di alcuni distretti: esofago, stomaco, duodeno, ano-retto. I limiti intrinseci risiedono nel fatto che l'EUS può sottostimare l'estensione del tumore, con una sensibilità diagnostica per i GIST maligni che varia di caso in caso tra l'80% e il 100%.



La PET assume un ruolo marginale nella diagnostica e nella stadiazione, ma l'acquisizione dell'attività metabolica delle lesioni può giustificare il suo utilizzo prima dell'inizio della terapia con Imatinib per valutare la risposta precoce al trattamento.

6.5 TERAPIA

Nei casi di tumore primitivo asportabile radicalmente la chirurgia rappresenta il gold standard terapeutico; nelle lesioni voluminose o localizzate in sedi che richiedono interventi altamente demolitivi è da considerare una terapia neo-adiuvante con Imatinib (previa diagnosi istologica e analisi mutazionale) per 6-12 mesi. Nella malattia localizzata l'escissione chirurgica completa nella malattia localizzata con margini negativi (R0) senza exeresi linfonodale delle stazioni clinicamente negative è il trattamento standard, interventi R1 possono essere accettati qualora non sia possibile eseguire terapia neoadiuvante e la chirurgia R0 comporti complicanze postchirurgiche maggiori, soprattutto qualora si tratti di lesioni a basso rischio. A fronte invece di una resezione R1 già avvenuta, un re-intervento può essere proposto se questo non implica sequele funzionali. La chirurgia laparoscopica è chiaramente controindicata in lesioni voluminose per l'aumentato rischio di rottura tumorale associata ad un rischio molto alto di ricaduta.

Sebbene l'intervento chirurgico rappresenti la terapia di prima linea per i tumori stromali del tratto gastrointestinale, le recidive sono frequenti e si verificano in un tempo mediano di 24 mesi dall'intervento. La probabilità di ricaduta è funzione di alcune caratteristiche cliniche: dimensione del tumore, numero di mitosi, sede della malattia che definiscono le classi di rischio di ricaduta della malattia.

I pazienti a significativo rischio di ricaduta (tumore di dimensioni > 5 cm, alto indice mitotico > 5 x HPF o alto rischio di ricaduta >50%) sono candidati ad un trattamento adiuvante con Imatinib per 3 aa, con un vantaggio nella sopravvivenza libera da recidiva e nella sopravvivenza globale. L'analisi mutazionale può essere di aiuto nel selezionare i pazienti che meglio possono beneficiare del trattamento le mutazione di PDGFRalfa D842V sono resistenti in vitro ed in vivo a Imatinib, I GIST WT-associati ad NF1 sono resistenti ad Imatinib nella malattia avanzata, anche per i wild type SDH-deficient non vi è consenso se debbano essere trattati con terapia adiuvante). I pazienti con rottura del tumore, sono considerati a rischio molto alto di ricaduta in sede peritoneale, pertanto devono essere trattati con Imatinib, anche se la durata ottimale del trattamento non è definita.

Imatinib, un inibitore del recettore tirosin-chinasico (TKI), è attualmente considerato la terapia standard per i GIST operati a significativo rischio di ricaduta, per le forme recidivate o metastatiche



della malattia. La dose standard è 400 mg al die, ma in pazienti con mutazione dell'esone 9 di KIT è indicata la dose di 800 mg/die. Il trattamento deve essere continuato a tempo indeterminato dal momento che l'interruzione è seguita da una progressione tumorale rapida entro 6 mesi, anche quando le lesioni secondarie sono state asportate chirurgicamente. Uno stretto monitoraggio della risposta tumorale deve essere programmato nelle fasi iniziali del trattamento ma deve essere mantenuto anche nel follow-up perché il rischio di progressione dovuto a resistenza secondaria è comunque persistente nel tempo. La chirurgia del residuo metastatico della malattia in risposta ad Imatinib non è mai stato validato prospetticamente anche se è associato ad una buona prognosi. L'escissione chirurgica della malattia in progressione limitata o della progressione focale identificata dal "nodulo nel nodulo" si associa ad un miglior intervallo libero da progressione nello stesso range di una seconda linea con sunitinib, pertanto può essere un'opzione nella progressione limitata a Imatinib purché venga mantenuto il trattamento con Imatinib dopo la chirurgia. Trattamenti locoregionali con ablazioni o radioterapia palliativa possono essere un'opzione di trattamento nella progressione focale. Alla progressione ad Imatinib 400 mg/die, l'approccio standard è l'incremento della dose di Imatinib a 800 mg/die. Deve essere esclusa la falsa progressione all'imaging, dovuta al pattern di risposta, o alla mancata compliance del paziente all'assunzione del farmaco, o alle interazioni farmacologiche con i farmaci concomitanti. In caso di progressione o intolleranza a Imatinib il trattamento standard di seconda linea è il Sunitinib con un regime terapeutico di 50 mg/die per 4 settimane ogni 6, anche se la schedule continuativa alla dose di 37,5 mg/die può essere efficace e ben tollerata e considerata una opzione ben individualizzata.

Dopo Sunitinib uno studio randomizzato prospettico controllato con placebo ha dimostrato che il Regorafenib è in grado di prolungare la sopravvivenza libera da progressione, attualmente il farmaco rappresenta l'indicazione terapeutica di terza linea.

Il re-challenge o la continuazione del trattamento con Imatinib in pazienti che erano già stati esposti al farmaco è una opzione per i pazienti in progressione. Vi è evidenza infatti che riprendere un trattamento con un inibitore tirosin chinasi, anche in caso di precedente progressione, rallenta la crescita della malattia rispetto alla sospensione. In pazienti con malattia metastatica dovrebbe sempre essere considerata la partecipazione a trial clinici per nuove terapie.

6.6 FOLLOW-UP

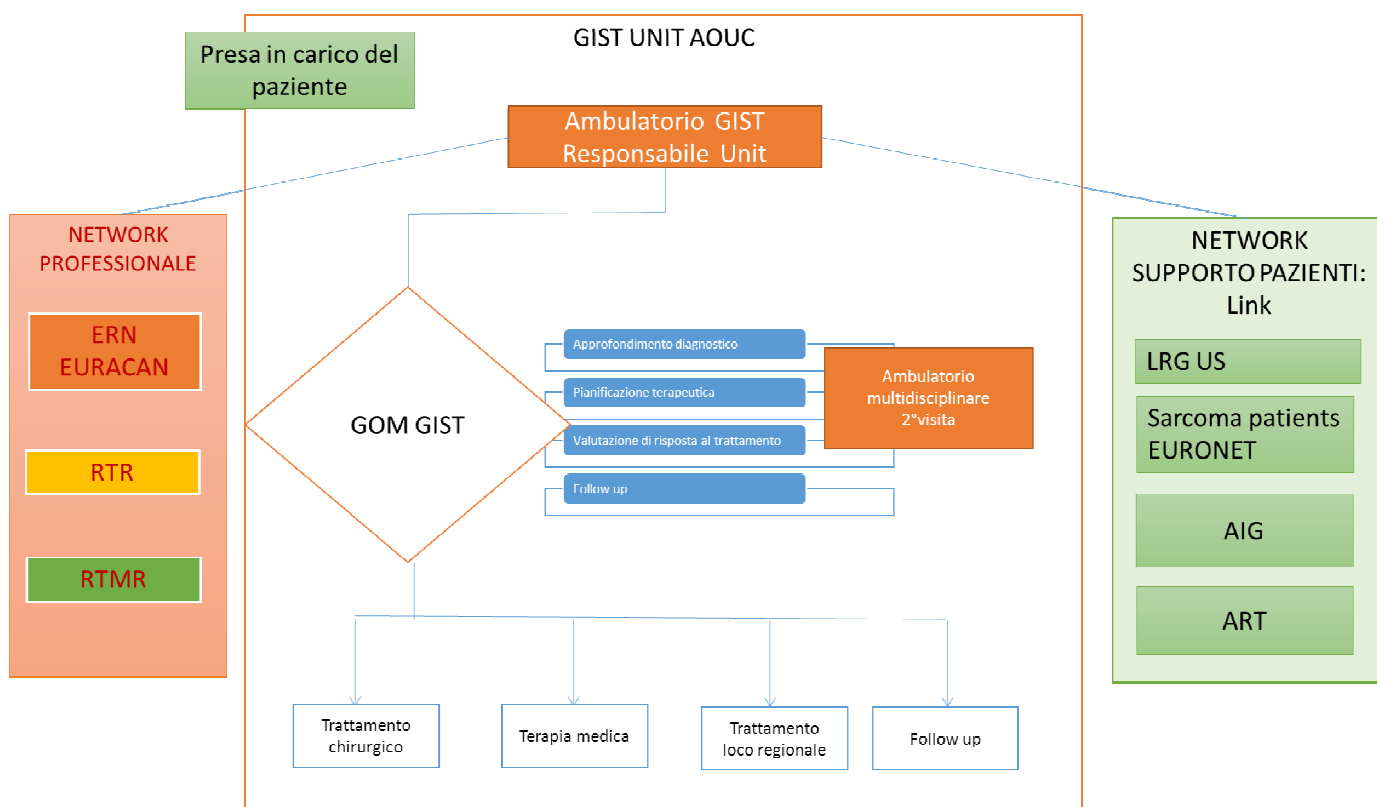
La schedule ottimale di follow-up non è nota. Nella nostra istituzione i pazienti alto rischio di ricaduta vengono sottoposti a TC addominale o RM ogni 3–6 mesi per 3 anni durante la terapia

adiuvante, poi al termine della terapia adiuvante dei 3 anni, ogni 3 mesi per due anni, a seguire ogni 6 mesi fino a 5 anni dal termine della terapia adiuvante, e annualmente per altri 5 anni.

Per i tumori a basso rischio, se viene scelto di effettuare un follow-up di routine viene consigliato TC or RM, ogni 6–12 mesi per 5 anni.

I GIST a rischio molto basso non richiedono un follow-up, sebbene si debba tenere in considerazione che il rischio di ricaduta non è nullo.

ALGORITMO DI PERCORSO GIST DELL'ADULTO/GIOVANE ADULTO AOUC



LRG: Life Raft Group (Associazione pazienti con GIST US), Sarcoma patients EURONET. AIG: Associazione Italiana GIST (AIG), ART: Association Rare Tumors.

**Il GOM GIST è costituito da un core team nel quale è rappresentato il chirurgo, il radiologo e l'oncologo, sono associate in un GOM allargato tutte le figure professionali necessarie alla gestione ed alla pianificazione dell'iter di cura: anatomo patologo, radiologo interventista, gastroenterologo, medico nucleare, endoscopista. Poiché il GIST può insorgere in tutto il tratto gastroenterico è stata effettuata la scelta strategica di riunire il GOM GIST associato al GOM gastroenterico sup-inf, GOM esofago, GOM epatobiliopancreatico per coprire tutta la patologia e coinvolgere tutti i professionisti interessati. Il GOM GIST si riunisce il primo Martedì del mese ed il Terzo Lunedì del mese h 13.00-14.00, associato al GOM GI sup e inf e all'HBP per diagnosi e terapia, il primo e terzo giovedì del mese con il GIST esofago per GOM diagnostico (rivalutazione delle risposte ai trattamenti). I casi discussi vengono inseriti mediante accesso alla cartella condivisa (//servers/GOM GIST), precompilazione verbale con sua stampa e firma del verbale durante la riunione, archiviazione in cartella del verbale GOM.*



7 PERCORSO DEL PAZIENTE CON GIST IN AOUC

Il percorso del paziente oncologico con GIST in AOUC inizia nel momento del sospetto diagnostico sia esso radiologico o istologico formulato da:

- Ambulatorio chirurgico o ambulatorio endoscopico che valuta il paziente in prima diagnosi
- il MMG
- un presidio della rete regionale toscana
- altro centro extra regione
- per second opinion richiesta dal paziente in carico ad altro centro regionale o extra-regionale

La modalità di accesso alla GIST Unit avviene attraverso:

- CORD
- centro di ascolto regionale malattie rare,
- prenotazione prime visite nell'ambulatorio GIST attraverso l'accettazione/accoglienza Oncologia
- richiesta di consulenze oncologiche per i pazienti ricoverati.

La GIST Unit dal momento della presa in carico del paziente garantisce:

- Prima Visita ambulatoriale in ambulatorio GIST dedicato con oncologo referente di patologia (coordinatore GIST Unit) e ambulatorio multidisciplinare GIST per i pazienti per i quali il GOM GIST lo richieda (Oncologo/chirurgo/radiologo). E' in questo contesto che viene comunicata la diagnosi, la prognosi e la strategia di cura previa condivisione del piano di trattamento e firma del consenso informato alle cure/procedure. Durante la prima visita viene presentata al paziente la possibilità di attivare in AOUC percorso di preservazione della fertilità, prima dell'inizio del programma di terapia.
- Consulenze per i pazienti ricoverati con diagnosi di GIST per inquadrare il percorso
- Valutazione GOM GIST per pianificazione strategia terapeutica.

In questa sede viene programmata qualora sia richiesta:

- a) diagnosi istologica previa biopsia (EUS /percutanea) e analisi di biologia molecolare eseguita in sede (AOU Careggi) se necessaria second opinion con doppio controllo con l'Anatomia Patologica dell'Ospedale di Treviso nell'ambito della Rete nazionale tumori rari
- b) richiesta, ove necessaria, consulenza genetica nel sospetto di forme sindromiche
- c) richiesti ulteriori accertamenti diagnostici



- a. programmazione di esami di staging (EUS, TC, RM, EGDS, colon/retto scopie, PET) con un percorso dedicato e facilitato nella prenotazione (PACC GOM staging diagnostico),
- b. programmazione esami diagnostici per valutare la risposta precoce alla terapia (PET/TC) con percorso dedicato e facilitato nella prenotazione (AOU Careggi) (PACC GOM monitoraggio risposta ai trattamenti)
- d) attivazione percorso chirurgico con chirurgia/equipe di riferimento per l'intervento.

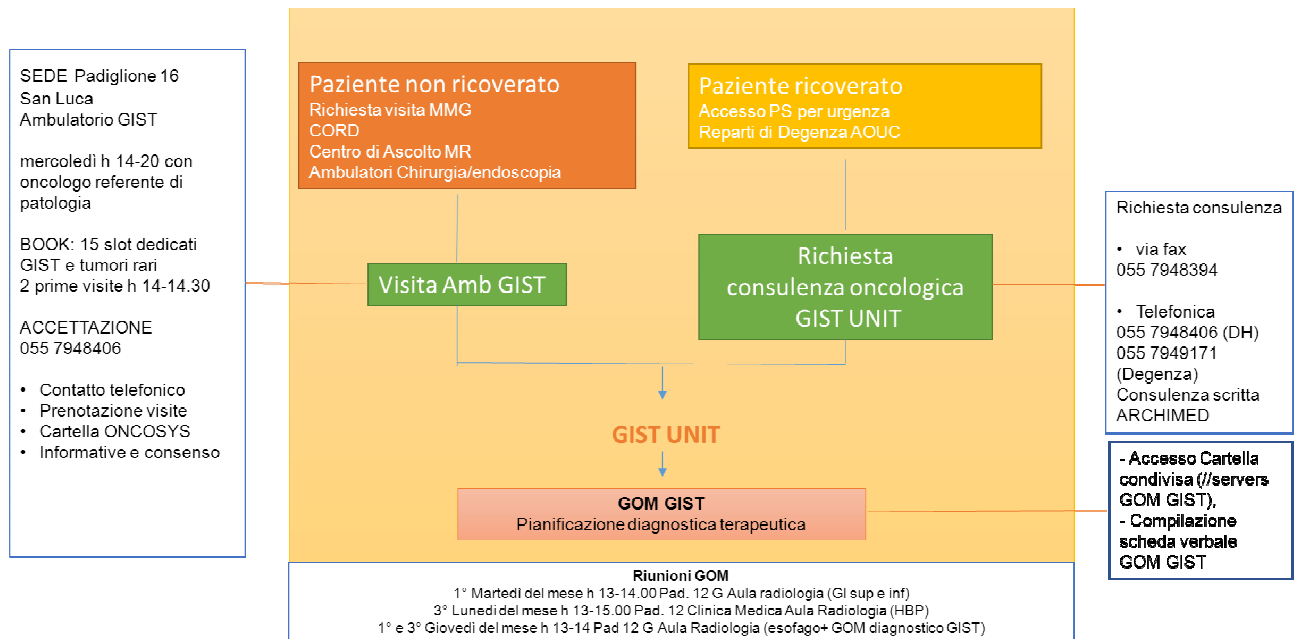
La GIST Unit è funzione e garanzia di alimentazione alla rete regionale, nazionale ed europea, garantendo:

- a) il link con la rete regionale malattie rare previo inserimento del paziente con GIST nel Registro Toscano delle malattie rare (AOU Careggi/Meyer), previa acquisizione del consenso informato scritto
- b) l'inserimento del paziente in protocolli clinici con farmaci sperimentali (in AOU Careggi) o mediante link con la Rete Nazionale Tumori Rari e la rete europea ERN-EURACAN
- c) inserimento del paziente con GIST nel registro di patologia GIST nell'ambito dello studio osservazionale con finalità epidemiologica (AOU Careggi)
- d) link con Sarcoma patients EURONET (link europeo), the Life Raft Group (Link US)
- e) link con l'Associazione Italiana pazienti con Gist, (AIG) e l'Associazione tumori rari ART (con gruppi di supporto per i pazienti con GIST e care giver, che afferiscono all'AOUC: gruppi dei pari).

La strategia terapeutica viene impostata alla luce delle linee guida europee ESMO/EURACAN, linee guida AIOM, integrate con le raccomandazioni regionali promosse e condivise dal gruppo multidisciplinare dell'AOUC/MEYER. La terapia impostata può essere eseguita a Careggi o nei singoli presidi di residenza dei pazienti (Unità Associate) sia regionali che extra regione, previa compilazione di relazione clinica per il medico curante e per il referente oncologo del centro oncologico prossimo al domicilio del paziente. I pazienti saranno rivisti dall'Unità di Competenza per la rivalutazione trimestrale e discussi all'interno del GOM per ulteriori indicazioni terapeutiche. Viene rilasciata documentazione di supporto ai trattamenti impostati e lettera informativa per il medico di medicina generale di riferimento per condividere la gestione del paziente nelle singole fasi del percorso di cura. Durante la fase dei controlli di FOLLOW-UP schedulati in accordo alle linee guida e condotti nei singoli presidi, può essere richiesta un'ulteriore valutazione multidisciplinare durante una delle riunioni collegiali programmate, per impostare iter di cura alla progressione.

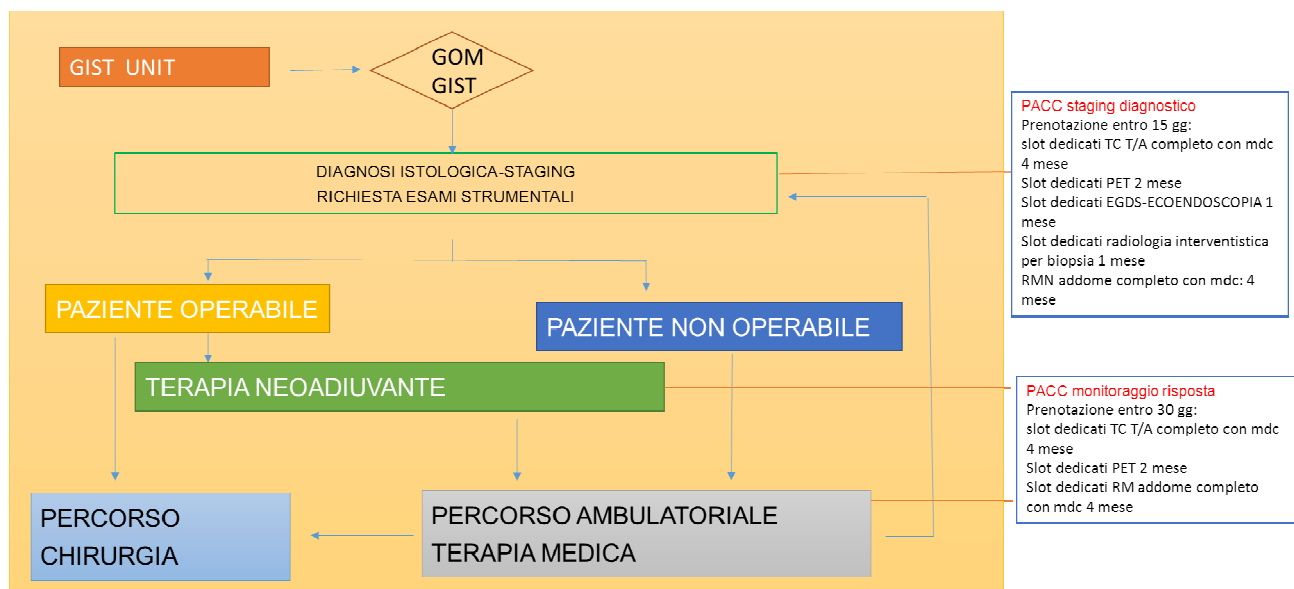
ALGORITMO GIST 1.

ACCOGLIENZA (ORGANIZZAZIONE CLINICA-GESTIONALE)

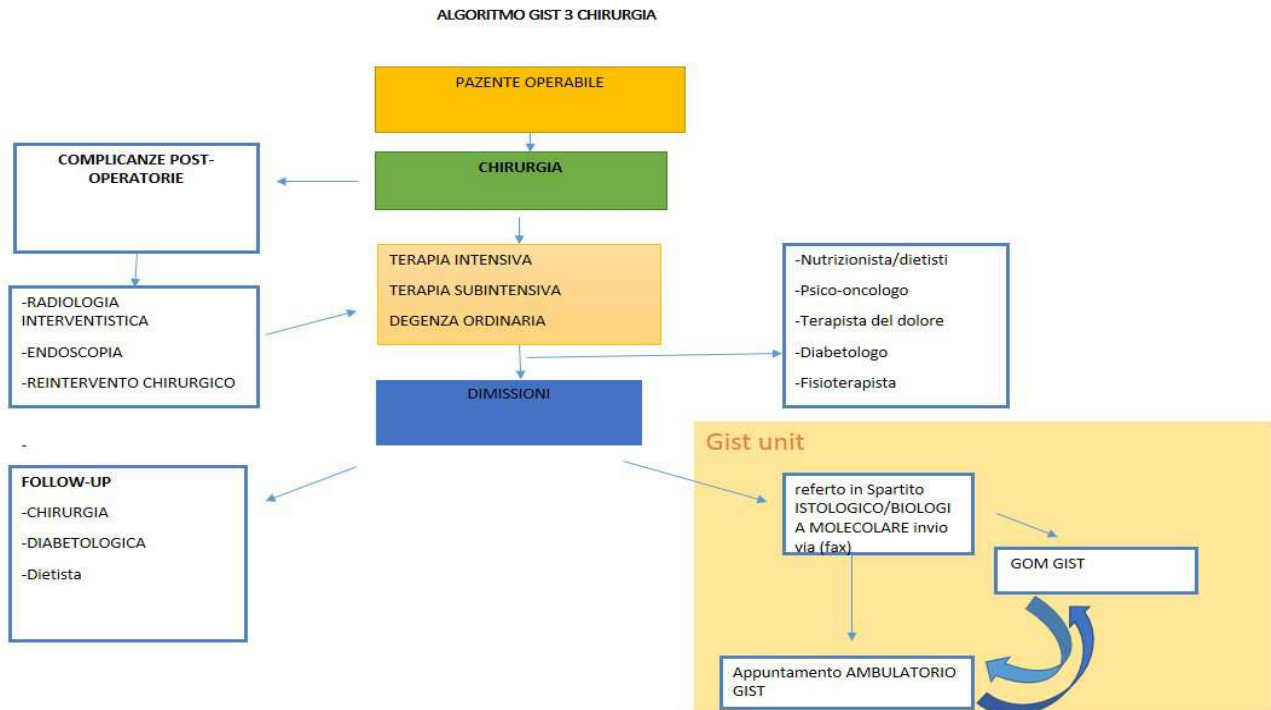


ALGORITMO GIST 2.

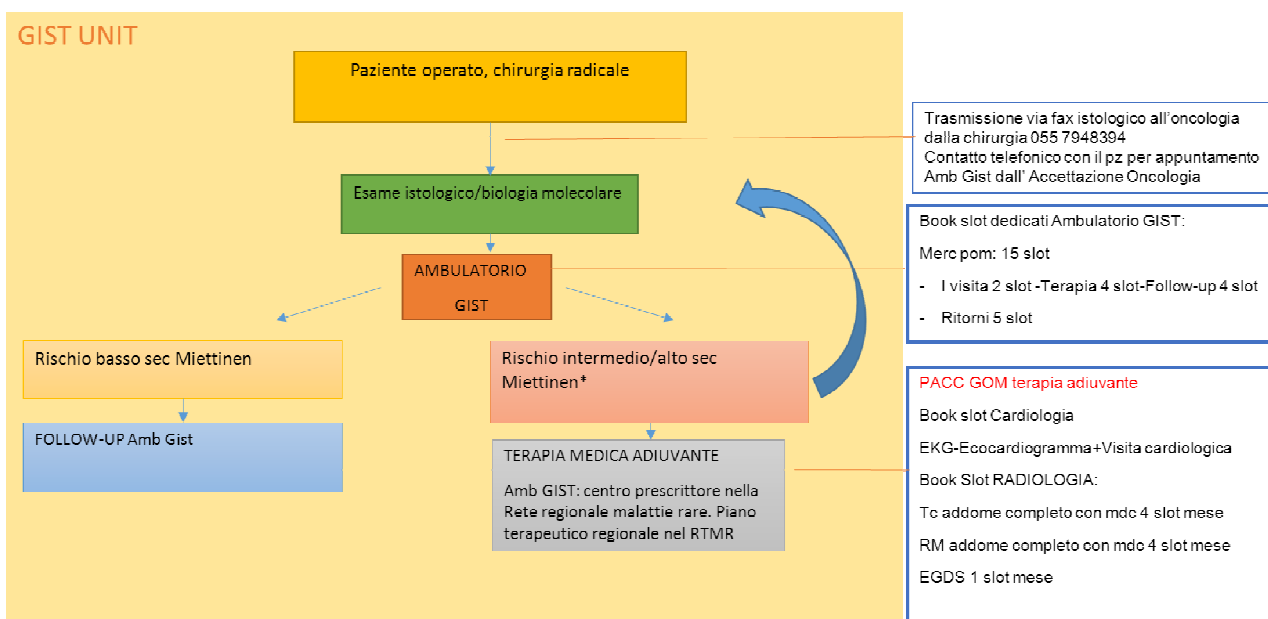
PIANIFICAZIONE DIAGNOSTICA - TERAPEUTICA



ALGORITMO GIST 3.
CHIRURGIA

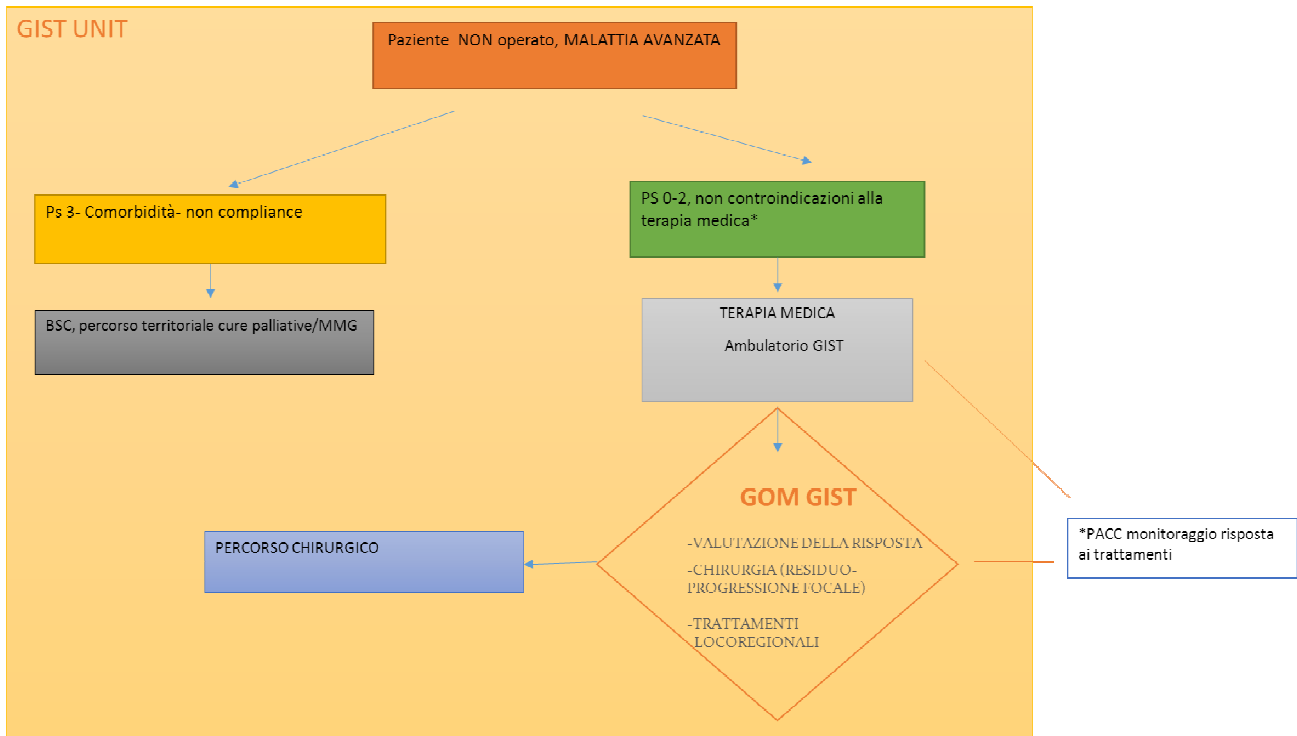


ALGORITMO GIST 4.
TERAPIA MEDICA ADIUVANTE



ALGORITMO GIST 5.

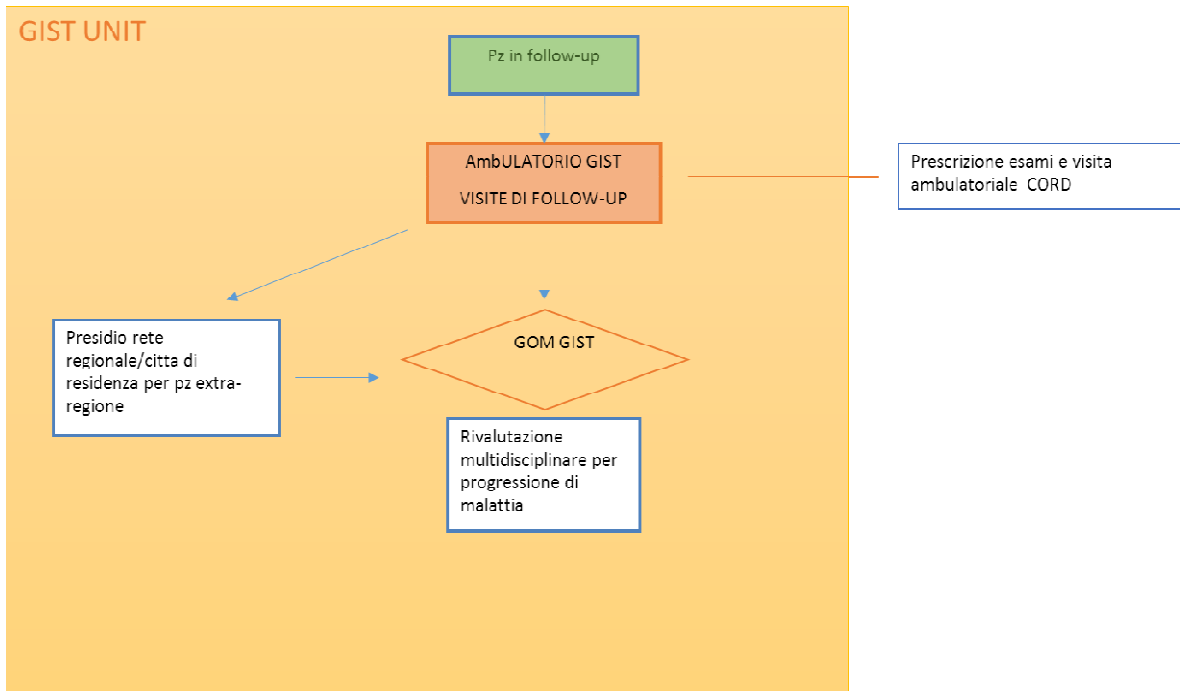
TERAPIA MEDICA MALATTIA AVANZATA



ALGORITMO GIST 6.

FOLLOW UP

La schedule dei controlli di follow-up viene definita in base al rischio di ricaduta secondo le linee guida ESMO/EURACAN.





8 MONITORAGGIO IMPLEMENTAZIONE PDTA

Indicatore di processo N. pazienti in carico alla Unit
Responsabile rilevazione: Responsabile Unit
Frequenza rilevazione: annuale
Fonte: Agenda Book, Cartella condivisa
Standard atteso: 45 pz negli ultimi 3 aa

Indicatore di processo N.° prime visite GIST
N.° 1° visite GIST effettuate GIST UNIT
----- x 100 = %
N.° totale pazienti eleggibili al percorso GIST (N diagnosi istologiche GIST AOUC)
Responsabile rilevazione: Responsabile Unit
Frequenza rilevazione: annuale
Fonte: Agenda Book, Cartella condivisa
Standard atteso: 10 pz aa (60%)

Indicatore di processo N. valutazioni GOM/aa (N tot, %) (n schede)
N.° valutazioni GOM effettuate
----- x 100 =... %
N.° totale pazienti eleggibili al percorso GIST (N diagnosi istologiche GIST AOUC)
Responsabile rilevazione: Responsabile Unit
Frequenza rilevazione: annuale
Fonte: Agenda Book, Cartella condivisa
Standard atteso: 15 valutazioni GOM (aa) 80%



9 STRUMENTI DI REGISTRAZIONE

- Cartella condivisa (//SERVERS/GOM GIST): schede pazienti valutati al GOM GIST(n pz valutati GOM)
- Cartella Oncosys: dati individuali per singolo paziente con diagnosi di GIST (n. prime visite/aa con GIST, n pz in carico alla struttura)
- Software Spartito: Flussi Anatomia patologica AOUC (n. diagnosi istologiche/biologia molecolare/aa)
- Flussi ambulatoriali BOOK : accessi visite ambulatorio gist

10 LISTA DI DISTRIBUZIONE

Direzione sanitaria

Direzione e Staff Dipartimento Oncologico

Direzione e Staff Dipartimento dei Servizi

Direzione e Staff Dipartimento DEA

Direzione Dipartimento Professioni Sanitarie

SOD Chirurgia generale oncologica

SOD Oncologia Medica

SOD Gastroenterologia

SOD Endocrinologia

SOD Endoscopia Digestiva

SOD Anatomia patologica

SOD Medicina Nucleare

DPS Linea di produzione dietetica e nutrizione

SOD Psiconcologia

SOD Terapia del dolore e cure palliative

SOD Chirurgia d'urgenza e dell'apparato digerente a indirizzo oncologico e funzionale

SOD Chirurgia generale, d'urgenza e mininvasiva

SOD Chirurgia generale ed endocrina

SOD Chirurgia oncologica ad indirizzo robotico

SOD oncologia traslazionale

SOD Radiodiagnostica 1

SOD Radiodiagnostica 2

SOD Radiodiagnostica 5

SOD Radiodiagnostica di emergenza urgenza



SOD radiodiagnostica e interventistica dell'apparato digerente
SOD Radiologia diagnostica
SOD Radiologia interventistica
AAA Degenza Chirurgica D
SOD Medicina interna ed epatologia
SOD Medicina interna interdisciplinare
SOD Medicina interna perioperatoria
SOD Medicina interna per complessità assistenziale 1
SOD Medicina per complessità assistenziale 2
SOD Medicina per la complessità assistenziale 3
SOD Medicina per la complessità assistenziale 4
AAA Area medica San Luca Degenza 1
AAA Area medica San Luca Degenza 2
AAA Degenza Medicina C