

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)  
per le Neoplasie Neuroendocrine**

**Edizione 2023**



**Tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, presa in carico ed assistenza e che costituiscono il G.O.M. (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) per le neoplasie neuroendocrine toraciche ed addominali sporadiche, nonché per le neoplasie neuroendocrine a trasmissione ereditaria (sindromi MEN: neoplasie neuroendocrine familiari multi ghiandolari).**

|   |  |  |
|---|--|--|
| ACCOGLIENZA   | Case Manager   | Identificato nell'Ambito del GOM                       |
|   | Medico   | Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM |
|   |  | Servizio civile  |
|   |  | Associazioni volontariato                              |
| PRESA IN CARICO<br>(Core Team)                              | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica                                   |
|   | Chirurghi Generali   | UOC Chirurgia Generale                                 |
|   | Chirurghi Toracici   | UOC Chirurgia Toracica                                 |
|   | Endocrinologi  | UOC Endocrinologia                                     |
| ASSISTENZA<br>(Extended Team)                               | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica                                   |
|   | Chirurghi Generali   | UOC Chirurgia Generale                                 |
|   | Chirurghi Toracici   | UOC Chirurgia Toracica                                 |
|   | Endocrinologi  | UOC Endocrinologia                                     |
|   | Gastroenterologi   | UOC Gastroenterologia                                  |
|   | Pancreatici  | UOC Chirurgia Epato-bilio-pancreatica                  |
|   | Genetisti  | UOC Genetica Medica                                    |
|   | Patologi clinici   | UOC Patologia clinica                                  |
|   | Biologi Molecolari   | UOC Biologia Molecolare                                |
|   | Anatomopatologi  | UOC Anatomia Patologica                                |
|   | Radiologi  | UOC Radiodiagnostica                                   |
|   | Radiologi interventisti  | UOC Radiologia Interventistica                         |
|   | Medici del dolore  | UO Terapie Palliative                                  |
|   | Cardiologi   | UO Cardiologia   |
|   | Psicologi  | UO Psicologia  |
|   | Nutrizionisti  | UO Nutrizione  |
|   | Cardiochirurghi  | UOC Cardiochirurgia                                    |
| Personale infermieristico                                   |  |  |
| Farmacisti  | UO Farmacia  |  |
| Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico | Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA) |  |

## NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

### Brevi note epidemiologiche

Le neoplasie neuroendocrine (NEN), più comunemente note come tumori neuroendocrini (NET), rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che può insorgere in qualsiasi distretto corporeo, la cui incidenza complessiva è inferiore a 6 nuovi casi anno per 100.000 individui.

Nei due terzi dei casi nascono dal tratto gastroenteropancreatico (GEP). L'incidenza annuale mondiale di GEP-NEN è aumentata, con un aumento di cinque volte negli ultimi 30 anni negli Stati Uniti, da 1,09 a 5,25 casi su 100.000, probabilmente a causa di miglioramenti nello screening del cancro endoscopico. Le GEP-NEN provengono da diversi tessuti gastrointestinali, tra cui stomaco, duodeno, digiuno / ileo, pancreas, colon e retto.

Le NEN polmonari rappresentano 1-2% di tutti i tumori maligni polmonari ed il 10-30% di tutte le neoplasie neuroendocrine. Il sottotipo più comune è il carcinoma a piccole cellule (SCLC), mentre il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC) ne rappresenta il 3%, il carcinoide atipico (CA) lo 0.2% e il carcinoide tipico (CT) l'1-2%. Le NEN del Timo sono ancora più rare con una incidenza di < 1 caso/100.000 abitanti/anno, rappresentando il 2-5% di tutte le neoplasie timiche ed il 2% delle neoplasie mediastiniche. Gli uomini risultano più frequentemente affetti da tale neoplasia con un rapporto di 3:1 rispetto alle donne.

### PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso **diagnostico/stadiativo** per persone con **neoformazioni polmonari di natura neuroendocrina** sporadiche e familiari (Fig.1)
- Percorso **diagnostico/stadiativo** per persone con **neoformazioni addominali neuroendocrine** sporadiche e familiari (Fig.2)
- Percorso **terapeutico** per persone con **neoplasia polmonare / addominali neuroendocrine** sporadiche e familiari (Fig.3-4)

### PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI POLMONARI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI

La presenza di una neoformazione toracica deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia polmonare. Andranno pertanto messe in atto una serie di procedure diagnostiche di seguito elencate

### **Anamnesi familiare**

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET, VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

### **Anamnesi personale**

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti spesso anche polmonari (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi) e per la presenza di sintomi da sindrome polmonare ostruttiva (tosse con emoftoe).

### **Dosaggio oncomarkers**

Nonostante non sia possibile, ancora oggi, identificare markers tumorali standard di riferimento per le neoplasie neuroendocrine, la Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurono Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina. Nel caso invece, si evincano dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero, presso i laboratori di riferimento. In caso di iponatremie persistenti, di evidenza di fenotipo cushingoide ed acromegalico, verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), della Sindrome di Cushing e di acromegalia ectopiche (ACTH, GH, IGF1).

### **Esame Obiettivo**

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

### **Stadiazione**

#### **a. La presa in carico**

Donne ed uomini adulti, con sospetto tumore polmonare sulla base di una radiografia del torace e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. tosse, dispnea, emoftoe), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro

oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale polmonare.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato, entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, pneumologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, anatomo-patologo, chirurgo toracico, radioterapista, medico di laboratorio e psicologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami ematochimici di routine e markers oncologici, degli esami radiologici e di medicina nucleare di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68, TC encefalo in caso di sintomatologia sospetta per lesioni cerebrali. Tali esami saranno effettuati nella Rete interna alla Struttura a cui è affetto il paziente, oppure su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

#### **a. Indagini strumentali e cito/istologiche**

Nelle NEN toraciche le metodiche radiologiche rivestono un ruolo di primaria importanza sia nello staging che nel follow-up. Si basano su due esami di imaging morfologico principali: la tomografia computerizzata multistrato e la risonanza magnetica che riveste un ruolo fondamentale nelle NEN del timo.

Le metodiche di imaging funzionale medico-nucleare (PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, 18F-Dopa, 18F-FDG; Scintigrafia con 111In-pentetreotide o OctreoScan SRS) affiancano l'imaging morfologico convenzionale nella caratterizzazione delle lesioni NEN toraciche. Il grado di differenziazione influenza l'uptake dei diversi radiofarmaci. Le forme ben differenziate come i carcinoidi tipici presentano un basso metabolismo glucidico (bassa avidità per 18F-FDG), mentre una più intensa captazione del 18F-FDG si osserva nei carcinoidi atipici, e in misura ancora più elevata nel LCNEC e SCLC. Diversamente, tutte le forme ben differenziate si caratterizzano per elevati uptake al PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami cito/istologici di II livello necessari per la diagnosi (fibro-broncoscopia con biopsia, biopsia polmonare TC-guidata in base alla localizzazione della lesione, biopsia linfonodo superficiale, biopsia d'organo ECO/TC guidata). In caso di esame citologico la procedura dovrà essere preferenzialmente effettuata in presenza di un anatomo-

patologo dedicato alla patologia neuroendocrina per la valutazione della adeguatezza del prelievo, per ridurre al minimo la necessità del ricorso ad accessi successivi. Nel caso in cui l'esame cito/istologico risulti non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (broncoscopia mediante EBUS con agoaspirato trans-bronchiale, biopsia chirurgica mediante mediastino-scopia, videotoracotomia e minitoracotomia). In caso di sospetto o certezza di neoplasia toracica neuroendocrina metastatica, verranno avviate contestualmente all'esame istologico le necessarie indagini molecolari, Il referto cito/istologico, comprensivo di valutazioni di biologia molecolare, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura. In merito alle NEN polmonari, sulla base dei recenti dati presenti in Letteratura relativi alla determinazione del Ki67, la valutazione di quest'ultimo parametro dovrebbe essere inserita nella diagnosi istopatologica definitiva, analogamente a quanto già praticato per le NEN del tratto gastro-entero-pancreatico.

### Esami di stadiazione morfologici e funzionali

| TIPOLOGIA DI ESAME                       | APPROPRIATEZZA                  |
|--|---------------------------------|
| TC Total Body con e senza mdc            | Appropriata                     |
| RMN mediastino con mdc                   | Appropriata in casi selezionati |
| RMN addome superiore e inferiore con mdc | Appropriata in casi selezionati |
| RMN cerebrale con mdc                    | Appropriata in casi selezionati |
| PET-TC con 18F-FDG                       | Appropriata in casi selezionati |
| PET-TC con 68Ga-DOTA-peptidi             | Appropriata in casi selezionati |
| PET-TC con 18F-Dopa                      | Appropriata in casi selezionati |
| Scintigrafia con 111In-pentetreotide     | Appropriata in casi selezionati |
| Fibrobroncoscopia/EBUS con TBNA          | Appropriata in casi selezionati |
| Biopsia TC-guidata                       | Appropriata in casi selezionati |
| Medistinoscopia                          | Appropriata in casi selezionati |

### Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di terapia o follow-up. La terapia del tumore polmonare neuroendocrino differisce a seconda delle caratteristiche anatomico-patologiche (Carcinoide Tipico versus Carcinoide Atipico, Carcinoma Neuroendocrino A Grandi Cellule versus Carcinoma Polmonare a piccole cellule o microcitoma (per quest'ultimo si rimanda al PDTA del tumore del polmone) e dello stadio (malattia

localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale “ab initio”, e malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide .

## **Stadiazione secondo il sistema UICC-TNM 8° Edizione**

### **- Stadi iniziali (I-II)**

#### **a. Chirurgia**

In caso di diagnosi istologica di carcinoide tipico ed atipico localizzato e di carcinoma neuroendocrino a grandi cellule localizzato (stadio I-II) (Fig.1), l'intervento chirurgico andrà eseguito entro 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa e degli esami necessari per la valutazione funzionale (prove di funzionalità respiratoria, scintigrafia polmonare perfusionale, ecocardiogramma etc.) nei centri di I fascia per la patologia tumorale polmonare della Rete al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico.

#### **b. Terapia medica**

La terapia adiuvante non è ancora uno standard nell'ambito delle NENs a primitività polmonare. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico adiuvante potrà trovare indicazione solo in casi selezionati, giovani con ampia aspettativa di vita e ad elevato rischio di progressione (carcinoide atipico con pN2, LCNEC), su esclusiva indicazione del GOM. La radioterapia può essere considerata in casi selezionati R1. In tali casi, eventuali terapie con SSAs, terapie target con everolimus, chemioterapia/radioterapia dovranno essere avviate entro 40-60 giorni dall'intervento chirurgico. Per la terapia della sindrome da carcinoide vedi pag. 16.

## - **Stadi avanzati o metastatici non resecabili (III-IV)**

### **a. Terapia medica**

In pazienti ritenuti non operabili la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs e/o everolimus, chemioterapia con temozolomide in monoterapia o con capecitabina nel caso di carcinoide tipico ed atipico oppure nelle forme più indifferenziate come il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule il trattamento chemioterapico con carboplatino o cisplatino ed etoposide.

### **b. Terapia radiorecettoriale**

La terapia radiorecettoriale con Itrio-90 (Y90 - PRRT) può essere presa in considerazione in presenza di malattia ben o moderatamente differenziata, plurimetastatica ed in progressione da altre terapie, con elevata espressione dei recettori della somatostatina alla Ga68-PET. Attualmente, gli istotipi carcinoide tipico ed atipico metastatici sembrano essere le forme che meglio rispondono alla PRRT.

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine polmonare è schematizzato nella fig.3.

### **c. Trattamento radiologico delle metastasi epatiche**

I trattamenti di radiologia interventistica diretti alle metastasi epatiche si dividono in due classi principali: ablativi e vascolari.

Le tecniche ablative locali rivestono un ruolo importante nel trattamento delle metastasi epatiche per le quali non c'è un'indicazione chirurgica, per sede, numero e dimensioni delle lesioni [11].

Benché siano disponibili più tecniche ablative, quali la crioterapia, la termoablazione con microonde, con laser o con elettroporazione, la tecnica più diffusa è certamente la termoablazione con radiofrequenza (RFA). In pazienti ben selezionati tale metodica consente di ottenere risultati sovrapponibili alla chirurgia.

L'embolizzazione è rivolta alla cura dei pazienti affetti da metastasi epatiche, non operabili, sia con lo scopo di ridurre la sintomatologia indotta dalle metastasi stesse specie quelle producenti ormoni vaso-attivi e quindi favorire anche l'esecuzione di trattamenti sistemici o di favorire con il debulking una chirurgia resettiva in casi selezionati. Accanto alla embolizzazione può essere



proposto un trattamento simile, la chemioembolizzazione (TACE). Da un punto di vista tecnico i due trattamenti non differiscono molto, se non nel materiale che viene infuso per via intrarteriosa, infatti nella TACE viene impiegato un farmaco (adriamicina, streptozotocina), miscelato ad un agente embolizzante. Un ulteriore trattamento con approccio vascolare analogo a quanto descritto per TAE e TACE è la radioembolizzazione delle metastasi epatiche, che può essere eseguita mediante infusione intrarteriosa di microsferi pre-caricate con Itrio90 (90Y), in pazienti con malattia epatica diffusa, non resecabile, già sottoposti a TAE e/o TACE.

In linea generale, non essendo stato dimostrato un vantaggio in termini di TTP o di PFS nell'uso della TACE vs TAE, si ritiene preferibile usare la TAE meno gravata da eventi avversi indotti dalla somministrazione intrarteriosa dei farmaci chemioterapici.

## **PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI ADDOMINALI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI**

La presenza di una neof ormazione addominale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia gastro-entero-pancreatica. Bisogna mettere in atto diverse procedure diagnostiche:

### **Anamnesi familiare**

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET, VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

### **Anamnesi personale**

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi) insieme a sintomatologia addominale da compressione o altro.

### **Esami di Laboratorio specifici: Dosaggio oncomarkerse di biologia molecolare**

Nonostante non sia possibile, ancora oggi, identificare markers tumorali standard di riferimento per le neoplasie neuroendocrine, la Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurono Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina. Nel caso invece, si evincano dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero presso i laboratori di riferimento. In caso di fenotipo cushingoidee di crisi ipoglicemiche ricorrenti verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da Cushing ectopico e dell'insulinoma. (fig.2) Sarà fondamentale, in particolar modo per le patologie neuroendocrine giovanili, a sede pancreatica, identificare le mutazioni geniche che sono espressione di familiarità, come mutazioni a carico dei geni RET, VHL, MEN1. La presenza di tali mutazioni nel giovane paziente porrà l'indicazione ad estendere la stessa ricerca in ambito dei consanguinei più diretti.

## **Esame Obiettivo**

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

## **Stadiazione**

### **a. La presa in carico**

Donne ed uomini adulti, con sospetta neoplasia neuroendocrina addominale sulla base di una ecografia dell'addome e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. ascite, aumento di volume dell'addome per meteorismo persistente, segni e sintomi di sub-occlusione intestinale, segni e sintomi di dispepsia, segni e sintomi di sindrome da carcinoide quali diarrea e rash cutanei al volto e a collo), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale addominale. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, gastroenterologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, chirurgo generale, anatomo-patologo, biologo molecolare, genetista, medico di laboratorio radioterapista e psicologo). L'infermiere Case-Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami di I livello: di laboratorio, radiologici e di medicina nucleare, TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68/Octreoscan. Tali esami saranno effettuati presso la Rete interna alla struttura, oppure, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. L'ecografia con mezzo di contrasto addominale (CEUS) e la TC encefalo con mdc saranno praticate laddove necessario (fig.2).

### **b. Indagini strumentali e cito/istologiche**

Il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i Centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM

responsabile della Presa in Carico.

In caso di diagnosi di neoplasia neuroendocrina addominale la definizione di estensione del primitivo (T) deve essere ottenuta mediante TC addome con mezzo di contrasto. La valutazione dell'estensione della malattia, del coinvolgimento linfonodale (N) deve essere eseguita tramite TC con mdc, PET/TC -18FDG, PET con Ga-68 (si possono effettuare entrambe le PET in relazione ai livelli di Ki 67 e quindi al grading della neoplasia: G1-G2-G3) e con biopsia della neoformazione individuata (eco guidata, TC guidata, mediante esame endoscopico ed ecoendoscopico in caso di neoplasie pancreatiche, duodenali, gastriche, del retto, del colon). Nei pazienti in cui vi sia un fondato sospetto di neoplasia che origini dall'intestino tenue: duodeno, digiuno ed ileo, sarà necessaria l'esecuzione di una entero-TC e/o di un esame endoscopico con videocapsula e/o di una entero RMN per l'identificazione della neoplasia. Entrambe le PET costituiscono una indagine di livello superiore, e dovrebbero essere utilizzate sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma bioptica in caso di positività a livello linfonodale e talvolta ove necessario un approfondimento funzionale della patologia. Entrambe le PET La PET/TC con 18-FDG sono indicate per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, e per un migliore orientamento terapeutico (terapie sistemiche). La PET Ga-68, invece, è mandatoria nei pazienti candidati a PRRT (terapia radio-recettoriale) e per lo stesso follow-up terapeutico. A differenza della PET/TC 18-FDG, la PET con GA- 68 trova indicazione in pazienti con neoplasie neuroendocrine ben differenziate (neoplasie forme G1 e G2 (Ki 67 <20%) e, oltre ad orientare ulteriormente sull'opportunità di un trattamento con SSAs rappresentano indagini strumentali funzionali di scelta per quei pazienti con patologia neoplastica neuroendocrina addominale metastatica candidati alla PRRT nel corso del follow-up terapeutico.

Inoltre, entrambe le PET, trovano indicazione anche nelle forme tumorali neuroendocrine miste e, cioè quelle con foci di cellule neoplastiche sia ben differenziati che moderatamente o scarsamente differenziati. In particolare, poi, nelle forme NET G3, ossia negli istotipi con Ki67 compreso tra 20-55%, può prendersi in considerazione l'uso nello stesso paziente sia della PET con Ga68 che FdG. Ciò renderebbe possibile l'acquisizione di ulteriori dettagli diagnostici che aiuteranno ad inquadrare meglio il paziente da un punto di vista non solo prognostico ( malattia più aggressiva vs meno aggressiva) ma anche terapeutico (chemioterapia vs PRRT) .

In presenza di sintomatologia neurologica sarà utile la RM encefalo con mdc. Qualora la diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico.

## Esami di stadiazione morfologici e funzionali

| TIPOLOGIA DI ESAME                         | APPROPRIATEZZA   |
|--|--|
| TAC Total Body con e senza mdc             | Appropriata  |
| RMN addome superiore e inferiore con mdc   | Appropriata in casi selezionati                                  |
| RMN cerebrale con mdc                      | Appropriata in casi selezionati                                  |
| RMN per sella turcica con mdc              | Appropriata in casi selezionati (MEN-1)                          |
| Scintigrafia delle paratiroidi 99mTC -MIBI | Appropriata in casi selezionati (MEN-1)                          |
| Scintigrafia MIBG                          | Appropriata in casi selezionati (feocromocitomi e paragangliomi) |
| PET-TC con 68Ga-DOTA-peptidi               | Appropriata in casi selezionati                                  |
| PET-TC con 18F-Dopa                        | Appropriata in casi selezionati                                  |
| Scintigrafia con 111In-pentetreotide       | Appropriata in casi selezionati                                  |
| Biopsia TC- o eco-guidata                  | Appropriata in casi selezionati                                  |
| EGDS                                       | Appropriata in casi selezionati                                  |
| Colonscopia                                | Appropriata in casi selezionati                                  |
| Entero-TC o Entero RMN                     | Appropriata in casi selezionati                                  |
| Esame endoscopico con videocapsula         | Appropriata in casi selezionati                                  |

## Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del tumore addominale neuroendocrino differisce a seconda della sede (pancreas, digiuno, duodeno, ileo, stomaco, retto, colon) e delle caratteristiche anatomo-patologiche (grading della neoplasia e quindi grado di aggressività della stessa: G1-G2-G3), dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio" o malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide.

I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETS, NCCN, ESMO) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione(fig.4).

La stadiazione per i NET G1 e G2 segue il sistema stadiativo ENETS-AJCC 8° Edizione. La stadiazione per i NEC segue i sistemi stadiativi degli adenocarcinomi della medesima sede anatomica.

#### - **Stadi iniziali (I-II)**

In caso di diagnosi istologica di neoplasia neuroendocrina a sede gastro-entero-pancreatica (GEP-NEN) ben o moderatamente differenziata, relativamente all'esito del percorso stadiativo, il paziente sarà avviato ad intervento chirurgico con intento di radicalità. L'intervento chirurgico andrà eseguito entro i 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa nei centri di I fascia per la patologia tumorale addominale della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico (terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio (SSAs), terapie target, chemioterapia/radioterapia ecc.) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico. Il ricorso ad eventuali procedure radioterapiche post terapia medica dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida del settore.

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. I pazienti con una storia di GEP-NEN in quanto patologie evolutive, rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita. In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate

linee guida del momento. In presenza di sindrome da carcinoide (NEN funzionanti), in relazione alle diverse ipersecrezioni di amine/ormoni di volta in volta riscontrate, verranno approntati specifici approcci terapeutici: SSAs (Octreotide LAR o Lanreotide), Interferone  $\alpha$ 2b e telotristat in caso di malattia resistente. In presenza di sindrome da carcinoide e metastasi epatiche alla terapia medica potranno associarsi diverse procedure di radiologia interventistica, a seconda delle caratteristiche morfo-funzionali della malattia.

- **Stadi avanzati o metastatici non resecabili (III-IV)**

**a. Chirurgia**

L'approccio chirurgico trova indicazione nelle forme G1/G2 di NEN di origine gastro-entero-pancreatica, avanzate e/o metastatiche, nei seguenti casi:

- Resezione del primitivo in NEN ileale quantunque metastatico ma a rischio di sindrome occlusiva.
- Resezione del primitivo con metastasectomia epatica con finalità di radicalizzazione (metastasi sincrone, in 1 o più tempi operatori)
- Metastasectomia di metastasi metacrone con finalità di radicalizzazione.
- In casi selezionati, in presenza di esclusiva malattia metastatica a sede epatica, in pazienti fit e in giovane età è previsto un eventuale percorso trapiantologico presso centri di alta specializzazione.

**b. Terapia medica**

In pazienti ritenuti non operabili, G1/G2 localmente avanzati o metastatici, la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs sia nel caso di NEN non funzionanti che funzionanti. L'approccio successivo, poi, si differenzierà in base alla sede primitiva del tumore.

Terapie target come l'everolimus trovano indicazione come da linee guida nelle NEN di origine gastro-entero-pancreatica in progressione al trattamento con SSAs. In alternativa, solo nelle forme pancreatiche metastatiche in progressione, sarà possibile usare il sunitinib. La chemioterapia con temozolomide e capecitabina trova indicazione nelle NEN gastro-entero-pancreatiche in rapida progressione, con estesa malattia tumorale, e soprattutto con un grading G2 ossia quando il ki67 è  $> 10\%$

In pazienti con impegno epatico esclusivo o con malattia metastatica sindromica resistente alla terapia medica trova indicazione l'approccio radiologico interventistico con procedure quali

embolizzazione, termoablazione, radioembolizzazione.

I pazienti ritenuti non operabili, G3 localmente avanzati o metastatici devono essere avviati a chemioterapia secondo lo schema con derivati del Platino (Cisplatino /Carboplatino) ed Etoposide. In assenza di standard terapeutici di II linea a progressione il paziente potrà essere trattato con regimi quali FOLFIRI (fluorouracile + irinotecan) o Temozolomide + Capecitabina.

### **c. Terapia radio-recettoriale**

La terapia radiorecettoriale (PRRT) sarà presa in considerazione in presenza di malattia metastatica, soprattutto con localizzazione extraepatica, ed in progressione. In particolar modo, L'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), con determina n.501 del 14.3.2019, pubblicata in G.U. n.75 del 29.3.2019, ha disposto il regime di rimborsabilità per il radio-farmaco LUTATHERA (Lutezio-177Lu-oxodotreotide) con l'indicazione in pazienti adulti per il trattamento di tumori gastroenteropancreatici (GEP-NENs) ben differenziati (G1-G2), in progressione, non operabili e/o metastatici, positivi ai recettori della somatostatina. Al Luthatera, farmaco soggetto a prescrizione medica limitata, classificato in termini di rimborsabilità in classe H/OSP, è stato riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica. La Regione Campania, attraverso la UOD Politica del farmaco e dispositivi, con provv. n. 0316206 del 20.5.2019 ha ritenuto di dover definire gli spazi di competenza per la gestione del Lutathera. In particolare, ha sancito che la terapia con Luthatera può essere eseguita in regime di ricovero ordinario, e, in ottemperanza al D.lgs. 26.05.2000 n.187, in strutture ospedaliere dotate di degenza protetta, autorizzate alla detenzione di Lutezio-177Lu, sotto la responsabilità delle specialista che è da identificarsi con il medico nucleare. In considerazione dell'approccio terapeutico specialistico e multidisciplinare richiesto per il trattamento dei tumori neuroendocrini, il trattamento con Lutathera può essere proposto da medici specialisti quali l'oncologo, endocrinologo o gastroenterologo con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini, dopo discussione collegiale multidisciplinare, con preferenza dei medici inseriti nel Centro di Eccellenza Enets (European Neuroendocrine Tumor Society) di Napoli, che comprende al momento cinque strutture ospedaliere che sono: Università degli Studi di Napoli Federico II, IRCCS – Istituto Nazionale Tumori – Fondazione “G. Pascale”, AORN “A. Monaldi”, AORN “A. Cardarelli” e Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".

Pertanto, alla luce dei requisiti autorizzativi specificamente richiesti, la Regione Campania con provv. n. 0316206 del 20.5.2019 individua ad oggi quale centro proscrittore del farmaco LUTATHERA, autorizzato alla somministrazione del radio farmaco Lutezio-177Lu, l'IRCCS –



Istituto Nazionale Tumori – Fondazione “G. Pascale”, UOC Medicina Nucleare. Successivamente anche l’Università degli Studi Federico II è stata accreditata come centro prescrittore del farmaco Lutathera.

Verosimilmente, nel prossimo futuro, altre UOC di medicina nucleare campane avranno i requisiti autorizzativi previsti all’uso del LUTATHERA. In tal caso, come previsto dal provv. n. 0316206 del 20.5.2019 della Regione Campania, saranno le loro stesse Direzioni Sanitarie ad attestare il possesso dei requisiti autorizzativi necessari.

In tutti i pazienti sono previste in ogni caso terapie di palliazione e di supporto specifiche quali terapia antalgica, terapia di nutrizione clinica, radioterapia e impiego di bifosfonati o denosumab in presenza di metastasi ossee. In particolar modo per tali patologie, spesso a lunga sopravvivenza, si rende indispensabile un supporto psicologico prolungato

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine addominali è schematizzato nella fig.4.

### **c. Terapia dei NET G3 (Ki67 20-55%)**

Fino a poco tempo fa le neoplasie neuroendocrine gastro-entero-pancreatiche con ki67 > 20% venivano trattate con chemioterapia a base di platino, solitamente cis-platino (CDDP) o carboplatino (CBDCA) in combinazione con etoposide (VP16), perché considerate scarsamente indifferenziate e platino-sensibili.

Con la nuova classificazione dei GEP-NET del 2017 ed in particolare, con la definitiva identificazione dell’istotipo NET G3 tra le forme ben differenziate nonostante l’espressione di un ki67 > 20%, si è compreso che questa nuova categoria presentava un atteggiamento prognostico ed una risposta terapeutica del tutto peculiare rispetto alle forme tipicamente indifferenziate NEC G3.

Entrambi gli studi prospettici PROMID e CLARINET hanno convalidato l’effetto antiproliferativo degli analoghi della somatostatina (SSTs) in GEP-NET G-1 e G-2. Sono principalmente utilizzati nel trattamento dei NET ben differenziati in prima linea e per il trattamento della sindrome secretoria. Entrambi gli studi hanno anche dimostrato che le SSAs hanno una maggiore efficacia in neoplasie neuroendocrine con basso indice Ki-67, limitata compromissione epatica e a lenta crescita.

In tali studi non sono stati inclusi pazienti NET G3, e quindi in questa categoria di pazienti l’uso degli SSAs dovrebbe essere limitato ai pazienti sindromici.

Però, data l’elevata frequenza dell’espressione del recettore della somatostatina nei NET G3, come confermato dall’imaging <sup>68</sup>Ga Dota PET o dalla colorazione immunoistochimica, la terapia con analoghi della somatostatina è da considerarsi assolutamente ragionevole. Non sono stati eseguiti

studi prospettici, ma vi sono prove aneddotiche sostanziali che suggeriscono l'esistenza di un beneficio, soprattutto se si considera che la sopravvivenza libera da progressione sia più breve nei NET G3 rispetto ai NET G1/G2. In definitiva per i pazienti con G3 NET positivi al recettore della somatostatina, è ragionevole usare gli analoghi della somatostatina, ma si raccomanda di eseguire l'imaging ogni 2-3 mesi per valutare la progressione della malattia e consentire il passaggio a un regime diverso in presenza di una progressione.

Sunitinib, un inibitore della tirosin-chinasi a prevalente azione anti-angiogenetica, ha dimostrato di essere efficace nei pNET ben differenziati (G1/G2). L'attività è stata dimostrata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III dove il sunitinib ha dato un miglioramento della PFS mediana in pazienti con NET pancreatico avanzato ben differenziato rispetto al placebo (12,6 mesi vs 5,8).

In un studio di fase II in aperto, non randomizzato, prospettico, 31 pazienti con GEP-NEN hanno ricevuto sunitinib a una dose di 37,5 mg/die come dosaggio giornaliero continuo fino a progressione o tossicità inaccettabile. Dei 31 pazienti valutati per la risposta, 4 (12,9%) pazienti avevano ORR; DCR era del 58%. Non c'era alcuna correlazione tra la differenziazione del tumore e la risposta alla terapia. Tuttavia, questo studio pur dimostrando una certa attività del farmaco nei NET G3, ha reclutato solo 6 pazienti con tale istotipo e pertanto non possiede lo spessore statistico per suggerire un trattamento con il sunitinib per i NET G3.

L'attività di everolimus in NET G1/G2 è ben consolidata con gli studi RADIANT nei NET ben differenziati di origine gastrointestinale o polmonare. Pochi casi clinici e un recente studio retrospettivo Italiano hanno mostrato una possibile attività di everolimus in pazienti con NET G3 pancreatico. Lo studio ha incluso solo pazienti con NET G3 avanzato con istologia ben o moderatamente differenziata e Ki 67 < 55%. Sono stati inclusi quindici pazienti. La PFS mediana era di 6 mesi e l'OS era di 28 mesi.

Piccoli studi prevalentemente retrospettivi, evidenziano l'attività della combinazione Temozolomide + Capecitabina, prevalentemente nelle neoplasie neuroendocrine a primitività pancreatico inoperabili, metastatiche, in progressione. La combinazione, soprattutto per la difficoltà di approvvigionamento della streptozotocina in Europa e per maggiore maneggevolezza, sta acquisendo un consenso sempre maggiore nell'ambito della comunità scientifica come schema di trattamento anche in questo istotipo di NENs.

Un recente studio europeo multicentrico ha riportato l'esperienza con PRRT per NEN G3 negli ultimi due decenni in 149 pazienti (GEP 83%; primitività sconosciuta 17%). 58 (39%) sono stati classificati come NET G3. In questi pazienti i risultati sono stati promettenti con l'ORR che raggiungeva il 42% e DCR del 93%. Eventi avversi di Grado 3/4 sono stati osservati nel 13% dei pazienti, più frequentemente di tipo ematologico e renale.

Questi dati mostrano un'attività promettente della PRRT nei pazienti NET G3.

In definitiva, la reale efficacia della PRRT nei NET G3 andrebbe valutata in studi clinici ad hoc, così come la collocazione della stessa PRRT in una ipotetica sequenza terapeutica.

In considerazione, però, dell'estrema rarità dell'istotipo, risulterebbe davvero difficile non solo disegnare uno studio con un adeguato spessore statistico ma anche completarne il reclutamento. Per il momento, la PRRT può essere considerata una scelta ragionevole per i pazienti che sovraesprimono i recettori della somatostatina alla 68Ga DOTA PET, soprattutto se in progressione da SSAs.

### **La terapia della sindrome da carcinoide nelle neoplasie neuroendocrine di origine polmonare e gastroenteropancreatica.**

L'approccio terapeutico della sindrome da carcinoide è sovrapponibile in entrambe le forme di NENs, polmonari e gastroenteropancreatiche. Nel caso in cui il paziente riferisca segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti si provvederà al dosaggio degli oncomarkers e di ormoni specifici presso i laboratori di riferimento. Nel caso in cui questi esami risultino alterati, e quindi si ponga diagnosi di sindrome da carcinoide, il paziente va subito avviato a terapia specifica con analoghi della somatostatina, poiché tale sindrome se misconosciuta si associa a sindrome cardiaca da carcinoide, caratterizzata da insufficienza valvolare tricuspide, che se non trattata anche chirurgicamente (sostituzione valvolare) può determinare scompenso cardiaco dx, il paziente pertanto va avviato a screening e follow-up con ecocardiogramma e consulenze cardiocirurgiche, poiché ad oggi, i dati scientifici indicano una peggiore sopravvivenza nei pazienti con sindrome cardiaca da carcinoide rispetto a quelli che pur con la stessa malattia anche metastatica non presentano tale sindrome. Gli analoghi a lento rilascio della somatostatina (SSAs) verranno presi in considerazione quale terapia anche in caso di Sindrome di Cushing ectopico, di acromegalia ectopica, mentre l'utilizzo dei vaptani va preso in considerazione in presenza di SIADH.

## **CURE PALLIATIVE**

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

E' opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

## **FOLLOW UP**

I pazienti con una storia di neoplasia neuroendocrina sia con primitività gastro-entero-pancreatica che polmonare rimangono a rischio di eventi correlati o non correlati alla neoplasia di base e sono pertanto meritevoli per tutta la durata della vita di controlli clinico-strumentali di follow up.

Le linee guida nazionali ed internazionali prevedono un follow up diverso a seconda della sede primitiva della neoplasia neuroendocrina, dello stadio e anche del grading, Per esempio, il follow up del paziente con NEN ben differenziato e precoce dell'appendice potrà prevedere una semplice ecografia addominale annuale a differenza di un paziente affetto da NEC indifferenziato G3 del polmone che potrebbe richiedere anche una TC Total body con mdc e una PET-FDG ogni tre mesi.

Quindi, in definitiva, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali progressioni di malattia e recidive locali o a distanza, dopo trattamento chirurgico radicale, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico–strumentale (controllo oncologico + dosaggio oncomarkers, TC, PET Ga68/FdG, Esami endoscopici), su esclusiva indicazione del GOM. In caso di recidiva o progressione di malattia, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento).

*Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETS, NCCN, ESMO).*

### **Attivazione Hospice - piattaforma ROC**

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice

HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Hospice

Fornitura Ausili

Letto articolato  Materasso  Cought Assist

Salva

## Procedura generale di funzionamento dei GOM

### Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (DD n 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

### **Percorso diagnostico GOM**

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

### **Primo contatto con il paziente**

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio.

### **Presa in carico del paziente**

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

## **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM può svolgersi in presenza o in modalità telematica

## **Comunicazione al paziente**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

## **Verbali**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la indicazione diagnostico-terapeutica proposta. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderlo disponibile per gli MMG e medici segnalatori

## **Chiusura scheda - piattaforma ROC**

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede all'inserimento delle date per gli indicatori richiesti.

**Visita GOM:** si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

**Fine stadiazione:** si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

**Intervento chirurgico:** è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

**Data completamento:** è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.



**Tipi di completamento:** bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

**Data di inizio terapia:** la data in cui i pazienti iniziano il trattamento

**Data decesso:** la data dell'eventuale decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.

**Deviazioni rispetto alle Linee Guida:** il GOM completa il campo se l'indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

**Fuori Rete Regionale:** il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione

| Cognome | Nome | Data di nascita | Codice Fiscale | Telefono | E-mail |
|---------|------|-----------------|----------------|----------|--------|
|         |      |                 |                |          |        |

| N. Scheda | Data segnalazione | Stato | Distretto | Medico di base | Telefono medico |
|-----------|-------------------|-------|-----------|----------------|-----------------|
|           |                   |       |           |                |                 |

**Paziente**

\* Data visita GOM: gg/mm/aaa:

\* Data fine stadiazione: gg/mm/aaa:

Data intervento chirurgico: gg/mm/aaa:

\* Data completamento: gg/mm/aaa:

\* Tipo completamento: Seleziona

Data inizio terapia: gg/mm/aaa:

Data decesso: gg/mm/aaa:

\* Allegato:  Nessun file selezionato

Note:

Deviazioni rispetto alle Linee Guida:

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

### **Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC**

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore).

Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

## Servizi

| Cognome   | Nome              | Data di nascita | Codice Fiscale | Telefono       | E-mail          |
|-----------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| N. Scheda | Data segnalazione | Stato           | Distretto      | Medico di base | Telefono medico |

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist Ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Chiusura
- Stampa

Indirizzo diverso da residenza

\* Data presunta dimissione gg/mm/aaa

\* Relazione Servizi  Nessun file selezionato

Il paziente è metastatico

Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti?

Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19?

I conviventi sono stati vaccinati?

Altre infezioni in atto?

Se si, specificare

Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19?

Il paziente è stato vaccinato?

Precedenti trattamenti attuati

|                          |                          |                          |                          |              |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
| Chirurgia                | <input type="checkbox"/> | Chemioterapia endovenosa | <input type="checkbox"/> | Radioterapia | <input type="checkbox"/> |
| Terapia oncologica orale | <input type="checkbox"/> | Ormonoterapia            | <input type="checkbox"/> | Nessuno      | <input type="checkbox"/> |

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)

< 10 giorni  < 3 mesi  3- 6 mesi  > 6 mesi

Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi

Il paziente è pianamente informato della prognosi

È presente un caregiver attivo

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

|  |                          |  |                          |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| Cardiopatologia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie            | <input type="checkbox"/> | Cardiopatologia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia                                | <input type="checkbox"/> |
| Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatologia organica ed ischemica | <input type="checkbox"/> | Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale | <input type="checkbox"/> |
| Ipertensione arteriosa   | <input type="checkbox"/> | Accidenti vascolari cerebrali  | <input type="checkbox"/> |
| Diabete Mellito  | <input type="checkbox"/> | Malattie endocrine   | <input type="checkbox"/> |
| Piaghe da decubito   | <input type="checkbox"/> | Malattie epato-biliari   | <input type="checkbox"/> |
| Malattie osteo-articolari  | <input type="checkbox"/> | Malattie gastrointestinali   | <input type="checkbox"/> |
| Parkinsonismi  | <input type="checkbox"/> | Depressione  | <input type="checkbox"/> |
| Deficit sensoriali   | <input type="checkbox"/> | Vasculopatie periferiche   | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malattie respiratorie  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malattie renali  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Malnutrizione  | <input type="checkbox"/> |
|  |                          | Anemia   | <input type="checkbox"/> |

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

|             |                          |                |                          |                  |                          |
|-------------|--------------------------|----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| Agitazione  | <input type="checkbox"/> | Angoscia       | <input type="checkbox"/> | Anoressia        | <input type="checkbox"/> |
| Ansia       | <input type="checkbox"/> | Astenia/Fatica | <input type="checkbox"/> | Cefalea          | <input type="checkbox"/> |
| Confusione  | <input type="checkbox"/> | Delirium       | <input type="checkbox"/> | Depressione      | <input type="checkbox"/> |
| Diarrea     | <input type="checkbox"/> | Disfagia       | <input type="checkbox"/> | Dispepsia        | <input type="checkbox"/> |
| Dispnea     | <input type="checkbox"/> | Edemi          | <input type="checkbox"/> | Emorragia        | <input type="checkbox"/> |
| Febbre      | <input type="checkbox"/> | Insomnia       | <input type="checkbox"/> | Mucosite         | <input type="checkbox"/> |
| Prurito     | <input type="checkbox"/> | Xerostomia     | <input type="checkbox"/> | Stipsi           | <input type="checkbox"/> |
| Sudorazione | <input type="checkbox"/> | Tosse          | <input type="checkbox"/> | Tremori/Mioclone | <input type="checkbox"/> |
| Vertigini   | <input type="checkbox"/> | Vomito/Nausea  | <input type="checkbox"/> |                  |                          |

Altre Problematiche

|           |                          |                   |                          |                       |                          |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Alcolismo | <input type="checkbox"/> | Tossicodipendenza | <input type="checkbox"/> | Problemi psichiatrici | <input type="checkbox"/> |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky

**SCALA ECOG**

0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)

1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)

2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)

3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)

4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)

5 - Morte

**ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE**

Nutrizione artificiale

Ossigenoterapia

Gestione accessi venosi già posizionati

Gestione Stomie

Gestione incontinenza

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

**Fornitura Ausili**

Letto articolato

Materasso antidecubito

Cought Assist

Ventilazione meccanica a lungo termine

Deambulatore

Comunicatore

## **Rete Cardioncologica (CardioROC)**

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologica grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura A**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura B**).

Precedenti cardiologici noti      Si       No

---

Se si specificare:

|  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca                | <input checked="" type="checkbox"/> Iperensione arteriosa                 | <input type="checkbox"/> Infarto miocardico-cardiopatia ischemica |
| <input type="checkbox"/> Arteriopatia obliterante periferica   | <input type="checkbox"/> Iperensione polmonare                            | <input type="checkbox"/> Tromboembolismo venoso                   |
| <input type="checkbox"/> Fibrillazione atriale e altre aritmie | <input type="checkbox"/> Allungamento del tratto QT                       |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Altro                      | <input type="text" value="Insufficienza valvolare mitralica di grado 1"/> |   |

---

Il paziente assume terapia cardiologica      Si       No

---

Terapia oncologica attuale:

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> Chirurgia | <input type="checkbox"/> Chemioterapia | <input type="checkbox"/> Farmaci a bersaglio molecolare |
|------------------------------------|--|---|

---

Radioterapia su campo cardiaco:

|                                  |                                    |                                  |
|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Attuale | <input type="checkbox"/> Pregressa | <input type="checkbox"/> Nessuna |
|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|

---

Trattamenti antineoplastici precedenti:      Si       No

---

Comorbidità

|   |   |                                  |
|---|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CKD              | <input type="checkbox"/> BPCO               | <input type="checkbox"/> Diabete |
| <input type="checkbox"/> Epatopatia       | <input type="checkbox"/> Anemia             |                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Altro | <input type="text" value="gozzo tiroideo"/> |                                  |

**Figura A**

### Consulenza cardiologica per paziente complesso

**Anamnesi generale**

\* Allegato Referto 📄 Scarica documento

---

**Fattori di rischio cardiovascolare**

|                      |                          |                      |                          |              |                          |      |                          |
|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|------|--------------------------|
| Diabete              | <input type="checkbox"/> | IperensioneArteriosa | <input type="checkbox"/> | Dislipidemia | <input type="checkbox"/> | Fumo | <input type="checkbox"/> |
| Obesita              | <input type="checkbox"/> | Familiarita          | <input type="checkbox"/> |              |                          |      |                          |
| Pressione Arteriosa: | <input type="text"/>     | /                    | <input type="text"/>     | mm/Hg        |                          |      |                          |

---

**Precedenti eventi cardiovascolari**

|                        |                          |                        |                          |  |                          |                                     |                          |
|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Insufficienza cardiaca | <input type="checkbox"/> | Iperensione arteriosa  | <input type="checkbox"/> | Infarto miocardico-cardiopatía ischemica | <input type="checkbox"/> | Arteriopatía obliterante periferica | <input type="checkbox"/> |
| Iperensione polmonare  | <input type="checkbox"/> | Tromboembolismo venoso | <input type="checkbox"/> | Fibrillazione atriale e altre aritmie    | <input type="checkbox"/> | Allungamento del tratto QT          | <input type="checkbox"/> |

---

**Comorbidità**

|        |                          |       |                          |                      |                          |            |                          |
|--------|--------------------------|-------|--------------------------|----------------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| CKD    | <input type="checkbox"/> | BPCO  | <input type="checkbox"/> | Diabete              | <input type="checkbox"/> | Epatopatía | <input type="checkbox"/> |
| Anemia | <input type="checkbox"/> | Altro | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> |                          |            |                          |

---

**Anamnesi farmacologica prossima e remota**

Terapia oncologica attuale

|                              |                          |                                      |                          |   |                          |                     |                          |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| Antracicline                 | <input type="checkbox"/> | Fluoropirimidine                     | <input type="checkbox"/> | Composti del platino                      | <input type="checkbox"/> | Agenti alchilanti   | <input type="checkbox"/> |
| Taxani                       | <input type="checkbox"/> | Inibitori HER 2                      | <input type="checkbox"/> | Inibitori VEGF                            | <input type="checkbox"/> | Inibitori BCR-ABL   | <input type="checkbox"/> |
| Inibitori del proteasoma     | <input type="checkbox"/> | Inibitori del checkpoint immunitario | <input type="checkbox"/> | Ormonoterapia                             | <input type="checkbox"/> | Inibitori di BRAF   | <input type="checkbox"/> |
| Inibitori di ALK             | <input type="checkbox"/> | Inibitori HDAC                       | <input type="checkbox"/> | Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton | <input type="checkbox"/> | Immunoterapia CAR-T | <input type="checkbox"/> |
| TKIs                         | <input type="checkbox"/> | Altro                                | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/>                      |                          |                     |                          |
| Scrivere i nomi dei farmaci: | <input type="text"/>     |                                      |                          |   |                          |                     |                          |

**Figura B**

### Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campania c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è

arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

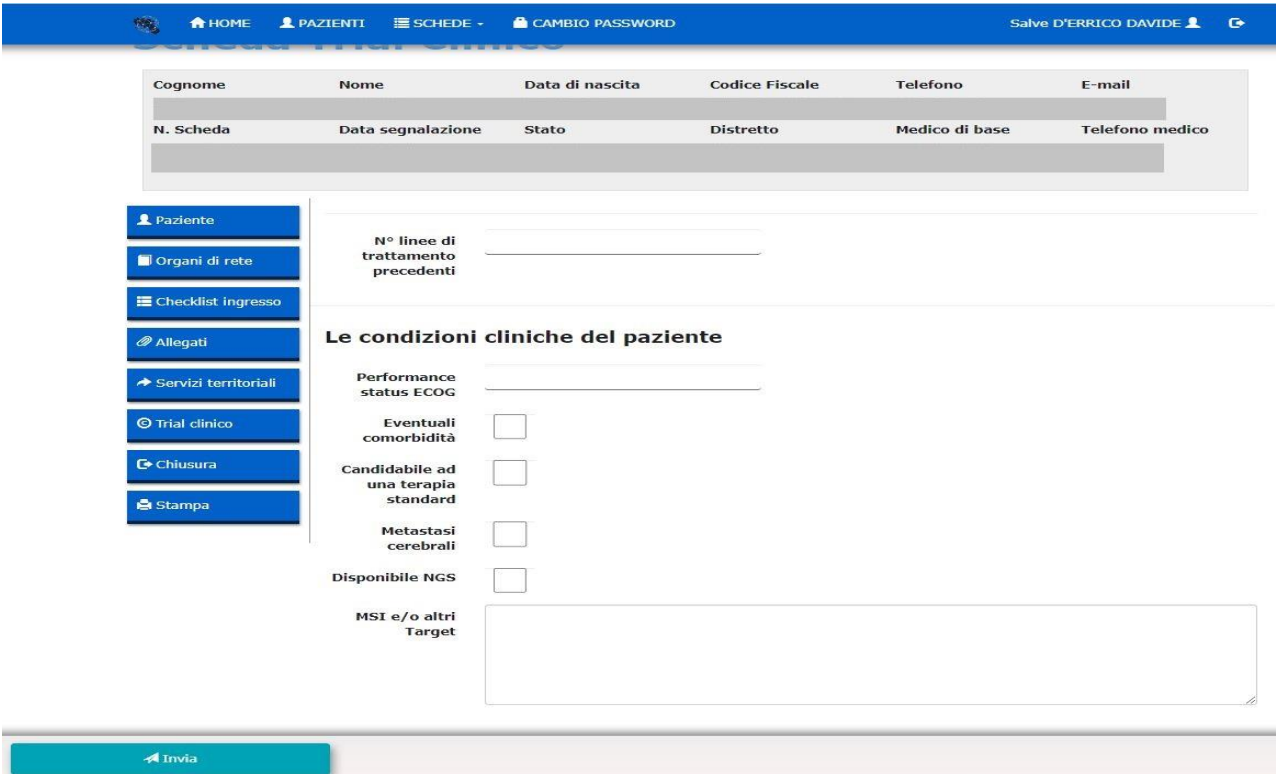
La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

**I Centri di Fase I sono:** A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli



The screenshot shows a web interface for patient registration. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. The user is logged in as 'Salve D'ERRICO DAVIDE'. Below the navigation bar is a table with columns: 'Cognome', 'Nome', 'Data di nascita', 'Codice Fiscale', 'Telefono', and 'E-mail'. The second row contains 'N. Scheda', 'Data segnalazione', 'Stato', 'Distretto', 'Medico di base', and 'Telefono medico'. On the left side, there is a vertical menu with buttons: 'Paziente', 'Organi di rete', 'Checklist ingresso', 'Allegati', 'Servizi territoriali', 'Trial clinico', 'Chiusura', and 'Stampa'. The main form area is titled 'Le condizioni cliniche del paziente' and includes the following fields: 'N° linee di trattamento precedenti' (text input), 'Performance status ECOG' (text input), 'Eventuali comorbidità' (checkbox), 'Candidabile ad una terapia standard' (checkbox), 'Metastasi cerebrali' (checkbox), 'Disponibile NGS' (checkbox), and 'MSI e/o altri Target' (text area). At the bottom, there is a large teal button labeled 'Invia'.



## Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

**I centri MTB in Regione attualmente attivi** sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d'Aragona e Moscati (Avellino).

### Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC

|  |  |
|--|--|
| <b>Struttura richiedente</b>                         |  |
| <b>Nome Paziente</b>                                 |  |
| <b>Cognome Paziente</b>                              |  |
| <b>Data Nascita (gg/mm/aa)</b>                       |  |
| <b>Sesso</b>   | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F  |
| <b>Etnia</b>   | <input type="checkbox"/> Caucasica <input type="checkbox"/> Asia orientale <input type="checkbox"/> Altro: |
| <b>Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)</b> |  |

| <b>Criteri di Eleggibilità</b>   |   |
|--|---|
| Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)  | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)  | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS. | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

| <b>Disponibilità di materiale biologico</b>  |   |
|--|---|
| Disponibilità di campione biologico alla diagnosi  | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati) | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

| <b>Patologia</b>                   |   |
|------------------------------------|---|
| Sede Tumore Primitivo              |   |
| Istologia                          |   |
| Sedi malattia                      |   |
| Intervento chirurgico su primitivo | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Il paziente presenta comorbidità   | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Se si, indicare quali:             |   |
| Si tratta di un paziente Naïve     | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

## **Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM**

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere. La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di appartenenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuta presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

### **Procedura generale per i Tumori rari**

In aggiunta alle procedure standard contemplate in ogni PDTA, per i pazienti affetti da tumore raro è necessario implementare le seguenti fasi:

#### **1. Presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro**

La presa in carico dei pazienti affetti da tumore raro avviene ad opera dei Centri User, ossia di strutture proposte a livello regionale ed attualmente in attesa di *endorsement* da parte dell'AGENAS, identificate nell'ambito dei CORP e CORPUS della ROC, quali Istituzioni Sanitarie dotate di requisiti di elevata competenza ed esperienza per il trattamento dei tumori rari e che operino in stretta relazione con il Centro Regionale di Coordinamento per i Tumori Rari (C.R.C.T.R.). Il CRCTR ha la funzione cardine di costituire il “nodo di riferimento” e di integrazione a livello regionale tra la Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR) ed il network europeo ERN-EURACAN (*European Reference Networks – European network for Rare Adult solid Cancer*) dedicato ai tumori rari solidi dell'adulto.

## **2. Condivisione dei percorsi diagnostico-terapeutici tra Centro User e CRCTR**

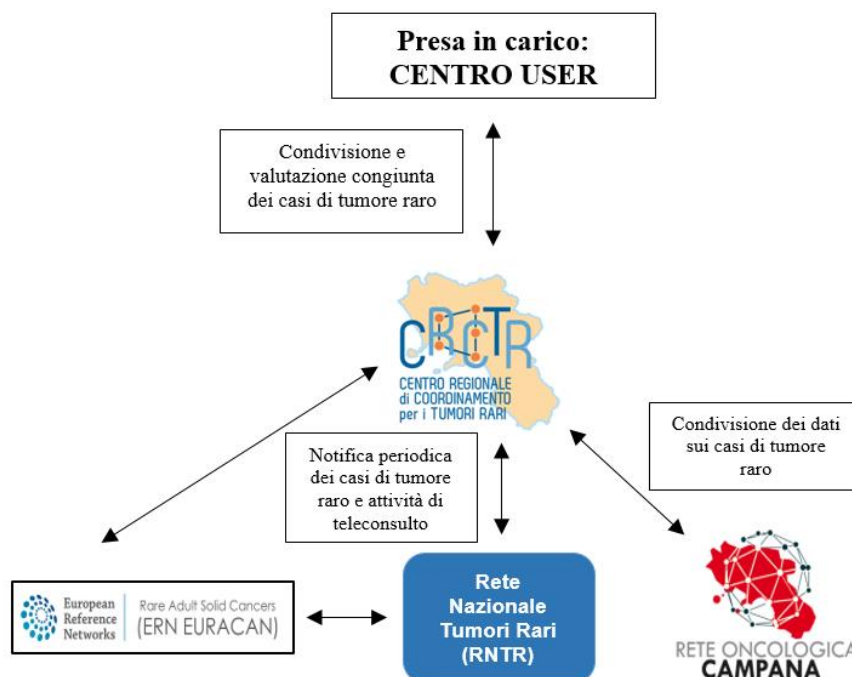
In ottemperanza alle norme stabilite dal Ministero della Salute nell'ambito della organizzazione della RNTR, ogni Centro User della Regione Campania condivide con il CRCTR il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da tumore raro al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati.

## **3. Registrazione dei casi ed organizzazione delle attività di teleconsulto**

In ottemperanza alla Normativa Ministeriale ed al Decreto di Istituzione del Centro di Coordinamento Regionale (DCA N. 90 del 31/10/2019), il CRCTR ha il compito di:

- Verificare che le attività di presa in carico e gestione clinica dei pazienti affetti da tumore raro siano coerenti con le progettualità della ROC e con le norme della RNTR, e garantire ai pazienti un accesso tempestivo ai migliori trattamenti e la continuità di cure pre- e post-ospedaliere.
- Rappresentare il nodo di comunicazione operativa tra le Istituzioni della ROC, la RNTR ed il Network ERN-EURACAN, al fine di organizzare le attività di teleconsulto, a livello regionale, nazionale e, laddove venga ritenuto necessario, a livello europeo.
- Effettuare un censimento sistematico con notifica periodica alla RNTR di tutti i casi di tumore raro presi in carico a livello regionale ed una verifica delle attività svolte in relazione alle normative ministeriali.

A tal fine saranno disponibili piattaforme digitali per la registrazione dei casi che possano interfacciarsi ed integrarsi con la piattaforma digitale della ROC.



### Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

Il primo accesso al GOM per neoplasia neuroendocrina avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania

La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.

Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**

**Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.

Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, ove necessario l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.

Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.

Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.

Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.

L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

## Piano di revisione del PDTA

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Coordinamento piano PDTA ROC | Sandro Pignata   |
| Primi estensori              | S Tafuto, A Colao, A. Di Sarno, F. Fiore, M. Giuliano, V. Montesarchio, V. Ravo, C. Mocerino   |
| Seconda valutazione          | Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL<br>Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli<br>Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli<br>Cesare Gridelli, A.O. Moscati<br>Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio<br>Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano<br>Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli<br>Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi<br>Bruno Daniele, Ospedale del Mare<br>Sabino De Placido, Federico II<br>Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli<br>Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta<br>Filomena Sibilio, ASL Napoli 2<br>Mario Fusco, ASL Napoli 3<br>Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno<br>Stefano Pepe, ASL Salerno<br>Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1<br>Elena Fossi, ASL Benevento |
| Terza valutazione            | Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC   |
| Note Epidemiologiche a cura: | M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania   |
| Associazioni pazienti        | FAVO, ITANET, NET_ITALY  |
| Società Scientifiche         | Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)  |

**Su suggerimento delle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania si sottolinea quanto segue:**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>PDTA NET</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Si auspica la piena l'attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del "Molecular Tumor Board" regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholder, al fine di regolamentare l'impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li><br/><li>- Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</li></ul> |
|-----------------|--|