

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale PDTA

Timomi e Carcinomi Timici 2024



Compito del GOM – TIMO: Timomi e Carcinomi Timici sarà quello di Presa in Carico Multidisciplinare al fine di definire la diagnosi, attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Per la particolarità delle Patologie Timiche, il GOM è comprensibilmente collegato ad altri GOM che in Diagnosi Differenziale abbiano escluso Neoplasia di loro competenza. Le figure professionali, qui di seguito indicate, rappresentano la composizione del GOM - Timomi e Carcinomi Timici e ne favoriranno il funzionamento. Il Core Team del GOM comprende le figure professionali che permetteranno la presa in carico multidisciplinare

ACCOGLIENZA	Case Manager Medico	Identificato nell'Ambito del GOM Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
	Medico di Medicina Generale	Segnalazione dell'assistito e partecipazione al GOM
		Servizio civile Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO CORE TEAM	Oncologi Chirurghi Radioterapisti Neurologi	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Toracica UOC Radioterapia UOC Neurologia
ASSISTENZA Extended Team	Oncologi Chirurghi Toracici Radioterapisti Medici nucleari Radiologi Neurologi Immunologi Ematologi Infettivologi Endocrinologi Genetisti Biologi Molecolari Anatomopatologi Medici del dolore Cardiologi Cardiochirurgia Psicologi Nutrizionisti Fisioterapisti Logopedisti Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Toracica UOC Radioterapia UOC Medicina Nucleare UOC Radiologia UOC Neurologia UOC Immunologia UOC Ematologia UOC Infettivologia UOC Endocrinologia UOC Genetica Medica UOC Biologia Molecolare UOC Anatomia Patologica UO Terapie Palliative UO Cardiologia UOC Cardiochirurgia UO Psicologia UO Nutrizione UO Medicina Riabilitativa
	Farmacisti Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	UO Farmacia Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

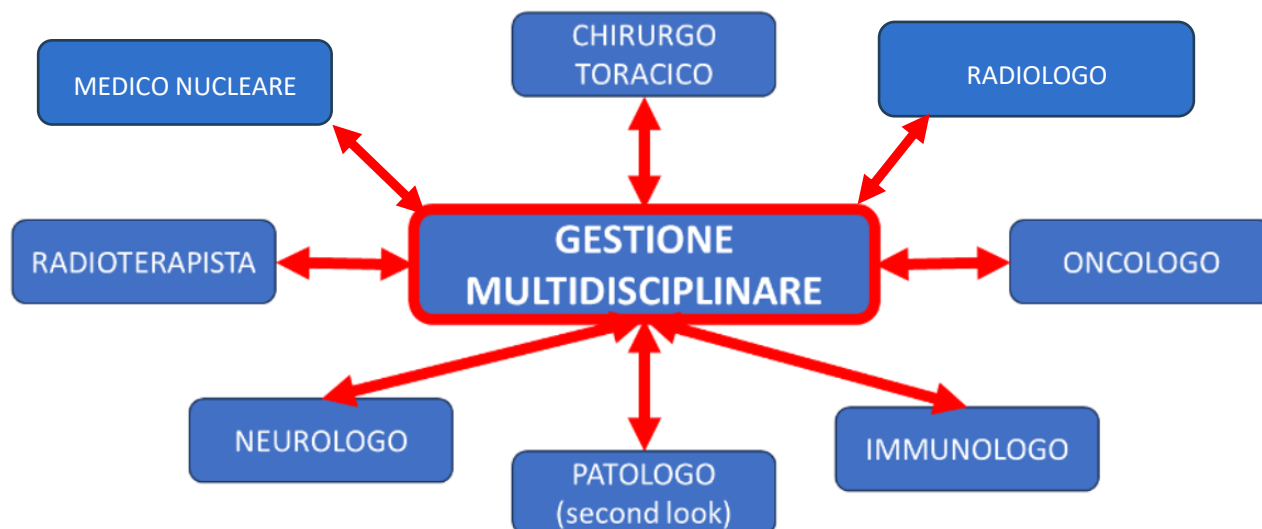
Brevi Note di Epidemiologia

I tumori epiteliali timici (TET), sebbene rari, sono le neoplasie più frequenti del mediastino anteriore e comprendono i timomi (90% dei casi), carcinomi timici (5-10% dei casi) e le neoplasie neuroendocrine del timo (2-5%) (vedi PDTA Neuroendocrini). Circa il 30-40% dei tumori del timo vengono riscontrati accidentalmente in corso di accertamenti radiologici, in assenza di sintomatologia specifica. I sintomi più comuni presenti al momento della diagnosi di tali neoplasie sono da ricondurre alla compressione delle altre strutture presenti nel mediastino anteriore (dolore toracico, dispnea, calo della voce, tosse). Un terzo dei pazienti presenta disordini immunitari, principalmente la Miastenia Gravis (30-45% dei casi), che è particolarmente comune nei timomi di tipo AB, B1, B2, B3, mentre nel 5%-10% dei casi i pazienti sono risultati portatori di Aplasia eritrocitaria o Ipogammaglobulinemia (Sindrome di Good). I disordini autoimmuni di rado si osservano nel carcinoma del timo, che invece è un tumore aggressivo a rapida crescita locale e tende più frequentemente ad estendersi a distanza rispetto al timoma. Trattandosi di neoplasie rare, i dati a disposizione derivano perlopiù da analisi retrospettive o da pochi studi prospettici non randomizzati condotti su un numero limitato di pazienti. Pertanto, la gestione dei pazienti con TET è molto complessa e richiede il coinvolgimento di più specialisti: oncologo medico, patologo, chirurgo toracico, radioterapista, radiologo, medico nucleare, neurologo, immunologo al GOM TIMO. (Figura 1). Ulteriori obiettivi del board multidisciplinare (MTB) includeranno la revisione istologica da parte di patologi esperti, come procedura importante per la diagnosi ottimale e le scelte terapeutiche. Si è calcolato, infatti, che il tasso di discrepanze diagnostiche riscontrate complessivamente nei pazienti tumore epiteliale del timo è di circa il 40%¹. Inoltre, il GOM, attraverso la registrazione dei casi su piattaforma ROC e/o CRCTR parteciperà alla raccolta prospettica di dati a livello nazionale in un database centralizzato per migliorare gli standard terapeutici e migliorare la ricerca su questa patologia ultra rara^{1,2}.

¹ Impact of expert pathologic review of thymic epithelial tumours on diagnosis and management in a real-life setting: A RYTHMIC study. Thierry J. Molina a, Maria V. Bluthgen, Lara Chalabreysse. Eur J Cancer 2021 Jan;143:158-167.

² <https://www.tyme.eu>

Figura 1. Gestione multidisciplinare delle neoplasie epiteliali timiche

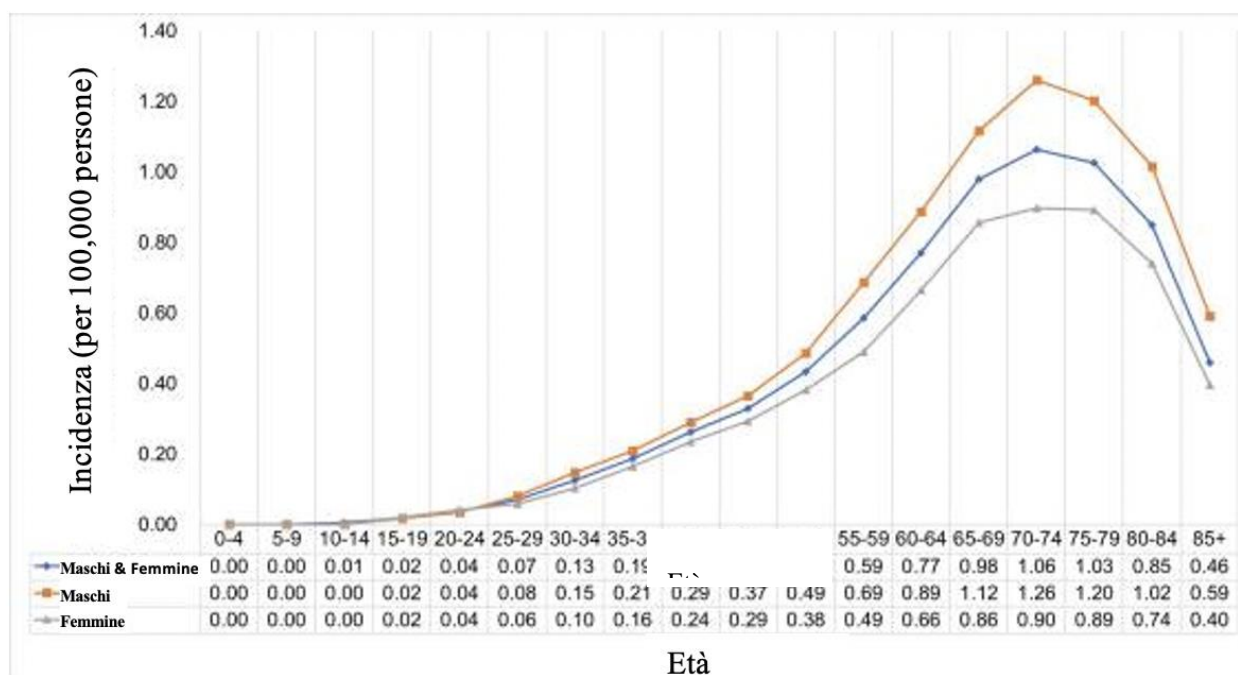


Incidenza

Secondo stime Internazionali si ritiene che l'incidenza sia di 1,5 – 1,7 casi/milione con un picco tra la IV e la VI decade. Entrambi i sessi ne sono interessati in egual misura. Dagli Studi SEER americani si evince che l'incidenza del carcinoma del timo è aumentata dal 2004 al 2015, con una concomitante diminuzione del timoma dal 2008 al 2015. L'incidenza specifica per età del carcinoma timico ha raggiunto il picco all'età di 70-74 anni, con una incidenza pari a 1,06 per 100.000 abitanti³. In questo studio dei 13.586 pazienti con diagnosi globale di cancro del timo, 9041 (66,3%) erano Timoma, 2772 (20,4%) Carcinoma Timico, 481 (3,5%) Tumori Neuroendocrini - NET e 1319 (9,7%) avevano altri tipi di tumori. Sempre nello stesso Studio si analizzano le incidenze calcolate per 100.000 abitanti stratificate per età (Figura 2).

³Trends in the incidence of thymoma, thymic carcinoma, and thymic neuroendocrine tumor in the United States
 PLoS One. 2019 Dec 31;14(12):e0227197.

Figura 2. Incidenza (per 100,000 persone)



Anche in Europa l'incidenza è bassa tanto che rientrano tra i RARE CANCERS. Dati di Incidenza Europea per queste patologie non compaiono nel CANCER FACTSHEETS EU-27 COUNTRIES 2022⁴.

In Italia l'incidenza stimata è di circa 3.6/1,000,000 con circa 230 nuovi casi l'anno. Trattandosi di neoplasie a bassa incidenza non sono ricomprese nei dati AIRTUM pubblicati da AIOM^{5,6} sia per il 2022 che per il 2023. Ciò rende ancor più importanza al ruolo della Rete Oncologica Campana – ROC nella definizione di PDTA.

Fattori di rischio

Non è stato dimostrato che fattori ambientali o infettivi svolgano un ruolo significativo nella patogenesi dei tumori epiteliali del timo. I reports sullo sviluppo dei timomi dopo radiazioni, trapianto di organi solidi e immunosoppressione sono rari, mentre la predisposizione genetica, come la neoplasia endocrina multipla (MEN1), può influenzare lo sviluppo dei timomi come dei carcinoidi timici.

⁴ <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

⁵ www.aoim.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf

⁶ www.quotidianosanita.it/allegati/allegato_1702374653.pdf

Sopravvivenza

La sopravvivenza correla significativamente con alcuni fattori prognostici, tra cui l'istologia, lo stadio e la radicalità chirurgica. Dati internazionali concordano con una sopravvivenza globale a 5 anni per Timomi di Stadio I-III è di circa 85%, che scende al 65% per quelli di Stadio IV. Per i Carcinomi Timici la Sopravvivenza osservata è sempre inferiore anche nel gruppo con resezione totale della malattia⁷.

Mortalità

La mortalità dipende dallo stadio, ma il 50-60% dei pazienti non muore per progressione di malattia ma per le patologie autoimmuni associate.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con massa mediastinica
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia epiteliale timica accertata e follow-up dopo chirurgia

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON MASSA MEDIASTINICA

Soggetti adulti con massa mediastinica 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, dolore toracico), potranno afferire autonomamente o su indicazione del proprio medico di Medicina Generale (MMG) o di altro medico specialista presso un centro oncologico di II livello. Questo può essere un Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o un Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS).

Tuttavia, è fortemente raccomandato, seppure nel solo sospetto di patologia timica, che i pazienti vengano riferiti in centri di elevata, documentata e riconosciuta expertise per tale patologia.

Il paziente sarà sottoposto alla prima visita per la valutazione del caso presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. La gestione diagnostico-terapeutica sarà effettuata dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specializzato nella patologia timica (Figura 1). La Presa in Carico del paziente coinvolgerà diversi professionisti, tra cui oncologi, chirurghi toracici, radiologi, anatomopatologi, biologi molecolari, medici nucleari, radioterapisti, immunologi, neurologi,

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324679> - 19577051 - 20859124 – 25393794 – 12963221 - 15183468

infettivologi, ematologi e psico-oncologi. Un Case Manager designato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici di I livello, come TC torace-addome-collo con e senza mezzo di contrasto, o quando necessario di RMN con e senza mezzo di contrasto o PET FDG, in Rete interna alla struttura oppure, su indicazione degli specialisti del GOM, potrà indirizzare il paziente presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nell'ambito del processo diagnostico di una massa mediastinica anteriore, va considerato che i tumori epiteliali del timo ne rappresentano la causa più frequente, circa il 35% dei casi. Tuttavia, la diagnosi di Timoma e Carcinoma Timico è sequenziale all'esclusione di altra patologia neoplastica, primitiva o secondaria, a sede mediastinica e le possibili diagnosi differenziali includono:

- i linfomi (Hodgkin o non-Hodgkin), in circa il 25% dei casi. Considerare il linfoma è necessario in caso di linfadenopatie concomitanti, di insorgenza rapida di sintomatologia B o di concentrazione ematica elevata di lattato deidrogenasi (LDH, $\square 2$ - Microglobulina).
- i tumori a cellule germinali (teratomi o seminomi/tumori non seminomatosi), in circa il 20% dei casi. Il teratoma del mediastino, solitamente, presenta una morfologia eterogenea alle indagini radiologiche. I seminomi e i tumori a cellule germinali non seminomatosi, di norma, si caratterizzano per dimensioni rilevanti e insorgenza rapida. Nel sospetto di tumori a cellule germinali va praticato il dosaggio di LDH e di marcatori tumorali quali gonadotropina corionica umana β (β -HCG) e l'alfafetoproteina (AFP).
- il carcinoma del polmone, così come entità più rare, come i carcinomi *NUT*.
- l'iperplasia timica o il timo non involuto. L'iperplasia linfoide timica, generalmente associata alla miastenia grave, può manifestarsi anche in contesti di ipertiroidismo, connettiviti o vasculopatie.

Il sospetto diagnostico è basato sul giudizio clinico correlato all'anamnesi completa e all'esame obiettivo (segni neurologici, disordini immunitari, sintomi locali da compressione), agli esami di laboratorio ed alle caratteristiche radiologiche. La diagnostica radiologica prevede la tomografia computerizzata (TC) del torace, estesa all'addome superiore, con mezzo di contrasto, quale procedura radiologica di elezione per la diagnosi e la valutazione della resecabilità chirurgica. La risonanza magnetica (RM) è indicata per i pazienti allergici al mezzo di contrasto e per distinguere tra timoma e iperplasia timica e per le lesioni cistiche. La Tomografia ad emissione di positroni con 18-fluorodeossiglucosio (18F-FDG TC/PET) non è consigliata nella diagnosi differenziale delle masse timiche, poiché sia i tumori epiteliali del timo che l'iperplasia timica possono manifestare una captazione significativa. Tuttavia, la PET potrebbe rivelarsi utile nei tumori epiteliali del timo con

istologia aggressiva e stadio avanzato, ed è impiegata per la stadiazione di lesioni secondarie e nelle situazioni di sospetta recidiva (Tabella 1).

Tabella 1. Esami di stadiazione per Timoma/Carcinoma Timico

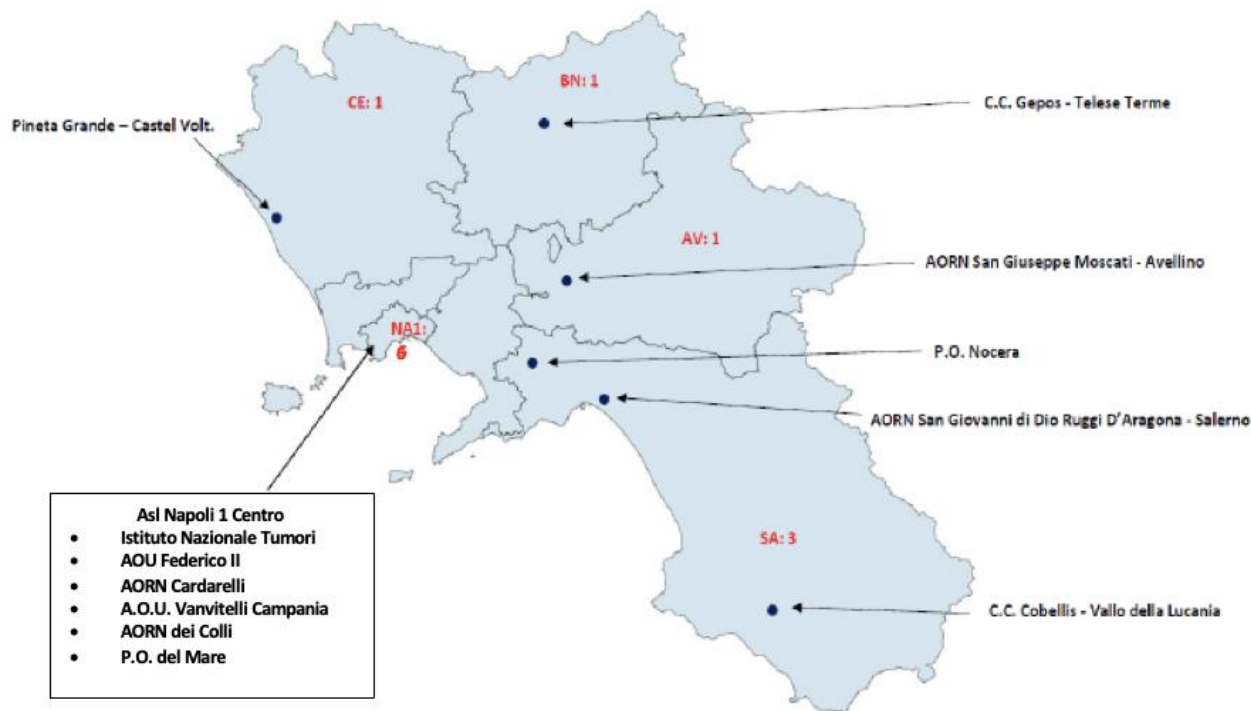
TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Torace-addome con mdc	Appropriato
RMN Torace con mdc	Appropriata in caso di allergia al mdc o per diagnosi differenziale (lesioni cistiche e iperplasia timica)
18F-FDG TC/PET	Appropriata per stadiazione di lesioni secondarie e valutazione recidiva di malattia

Pertanto, sono candidati al GOM-TIMO pazienti già valutati da altri GOM Specifici per altra neoplasia e quindi già sottoposti ad una Diagnosi Differenziale e finale di Massa Timica, nonché pazienti con iniziale diagnosi di Massa Mediastinica per i quali varranno le procedure di Diagnostica Biomorale, Strumentale (TAC Spirale con Mdc o 18 FDG PET/TAC) e Morfocellulari atte allo scopo. Inoltre, i pazienti valutati per Massa Mediastinica che riceveranno una Diagnosi Definitiva diversa da Neoplasia Timica saranno inviati al GOM Specifico.

Per tale ragione, ed al fine di garantire una tempestiva Diagnosi e Presa in Carico, i GOM attuativi del PDTA TIMOMA E CARCINOMI TIMICI dovranno interfacciarsi con i GOM NEOPLASIA DEL POLMONE e con i rispettivi Centri Regionali abilitati ad entrare nella Rete afferente ai GOM Neoplasie del Polmone. Agli stessi Centri è estesa l'abilitazione alla Rete dei Timoma e Carcinomi Timici, così come nella Mappa Regionale seguente.

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA – PDTA TIMOMI E CARCINOMI TIMICI

Strutture Regionali abilitate ad entrare in Rete



La mappa è in fase di revisione in base alla valutazione annuale del Decreto n.477 del 4 novembre 2021 attuato con Delibera 272 del 7.6.2022. Gli aggiornamenti della mappa saranno pubblicati sul sito della Rete Oncologica Campania (<https://www.reteoncologicacampana.it/>)

Accertamento diagnostico

Nelle situazioni in cui la diagnosi di tumore epiteliale del timo risulta altamente probabile, sulla base della storia clinica e delle caratteristiche radiologiche, ed è possibile eseguire una resezione chirurgica completa con timestomia e rimozione completa del tumore, del timo residuo e del tessuto adiposo peri timico, può non essere necessaria la caratterizzazione bioptica⁸.

Nel caso di necessità di diagnostica differenziale, di non resecabilità o di necessità di un trattamento preoperatorio, si raccomanda la tipizzazione diagnostica pretrattamento.

La procedura bioptica potrà essere eseguita attraverso diverse metodologie:

⁸ N.Girard, E. Ruffini et al Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ESMO 2015

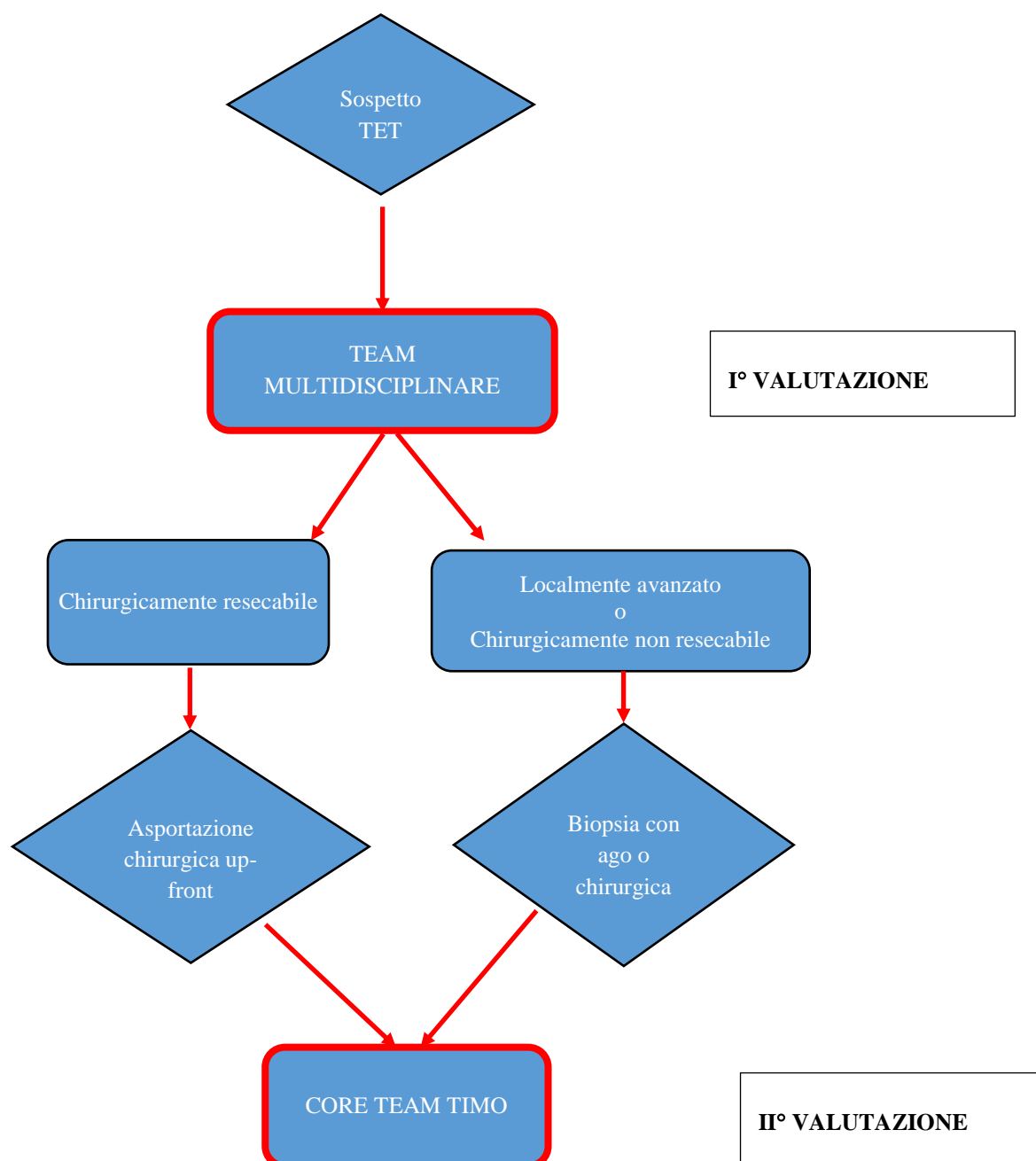
- la biopsia percutanea - l'approccio chirurgico incisionale tramite mediastinotomia, mini-toracotomia o chirurgia toracica video-assistita (VATS).

È essenziale eseguire biopsie estese e multiple della massa per ottenere una caratterizzazione accurata. L'uso dell'agoaspirato con ago sottile generalmente non è consigliato.

Tutte le valutazioni, comprese la decisione di intervento chirurgico up-front o di caratterizzazione bioptica, devono essere prese e condivise in ambito di un team multidisciplinare con esperienza nella gestione delle neoplasie epiteliali timiche (Figura 2).

La chirurgia radicale o la biopsia dovranno essere effettuate entro i 30 giorni successivi alla visita del gruppo multidisciplinare che ne avrà posto indicazione, e il risultato dell'istologico dovrà essere disponibile entro 14 giorni dall'esecuzione.

Figura 2. Percorso diagnostico del paziente con massa mediastinica



Anatomia Patologica

Per i pazienti affetti da Tumore Epiteliale del Timo (TET), è **mandatorio** sottoporre la diagnosi istopatologica a valutazione o revisione presso un centro di riferimento con patologi esperti (second opinion patologica). Studi precedenti hanno evidenziato che una second opinion patologica può determinare una modifica della diagnosi in circa il 40% dei casi.

Poiché la citologia ha un ruolo limitato, la diagnosi di TET dovrebbe sempre basarsi sull'analisi istologica di una biopsia adeguata o di un campione chirurgico.

Inoltre, il referto istologico dovrà indicare i seguenti parametri:

A - Indicazioni fornite dal Chirurgo

1. Tipologia di intervento (timectomia parziale, ossia rimozione di parte del timo; timectomia totale o standard, ossia rimozione del timo senza il tessuto adiposo circostante; timectomia estesa, ossia rimozione del timo e del tessuto adiposo mediastinico e cervicale; timectomia radicale o massimale, ossia rimozione del timo ed ampia resezione del tessuto adiposo del mediastino anteriore e medio e del collo dal diaframma alla tiroide e in mezzo ai due nervi frenici).
2. Orientamento del campione con l'utilizzo di suture, con particolare attenzione alla superficie posteriore, che è difficile da individuare per il Patologo.
3. Identificazione delle strutture vicine rimosse in blocco.
4. Identificazione (ed eventuale invio separato) di noduli tumorali extratimici e linfonodi (anteriori; intratoracici profondi/cervicali; extratoracici).

B - Esame macroscopico

1. documentazione macrofotografica.
2. valutazione delle dimensioni e del peso del campione.
3. valutazione della superficie del campione (integra vs interrotta) e dall'utilizzo di inchiostri di vari colori per marcare i diversi margini chirurgici (secondo l'orientamento fornito dal Chirurgo).
4. valutazione delle strutture rimosse in blocco, se presenti (pleura, pericardio, polmone, nervo frenico, grossi vasi, miocardio, diaframma, parete toracica, esofago).
5. valutazione su superfici di sezione effettuate parallelamente in senso cranio-caudale
6. descrizione dell'aspetto e delle dimensioni della neoplasia in sezione.
7. indicazione della distanza macroscopica della neoplasia dal margine chirurgico più vicino
8. campionamento della neoplasia in ragione di n. 1 blocco di tessuto per ciascun centimetro di diametro massimo.
9. campionamento della neoplasia in rapporto ai margini inchiostriati (ove possibile) con sezioni macroscopiche perpendicolari ai margini precedentemente inchiostriati.

10. descrizione (idealmente da riportare nel referto finale, e comunque da conservare almeno nell'archivio cartaceo e/o elettronico) di ciascun blocco tessutale prelevato (da neoplasia, da neoplasia in rapporto a margine chirurgico, da margine chirurgico).

11. identificazione e campionamento dei linfonodi.

C- Diagnosi istologica

I parametri fondamentali sono: istotipo; stato dei margini; risposta a terapia neoadiuvante (se applicabile); stadiazione patologica.

1. **ISTOTIPO** - La classificazione istologica dei tumori timici, seguendo la quinta edizione della classificazione WHO del 2021⁸, distingue tra Timomi con le sue varianti A, AB, B1, B2, B3, timoma micronodulare con stroma linfoide e il timoma metaplastico (Tabella 1), Carcinomi Timici e Tumori neuroendocrini del timo (Tabella 2).

Tabella 1. Frequenze relative medie per ciascun tipo di timoma alla diagnosi.

Timoma	Frequenza relativa media alla diagnosi
A	11,5%
AB	25,0%
B1	17,5%
B2	26,0%
B3	16,0%
Micronodulare	1,0%
Metaplastico	<1,0%

Tabella 2. Sottotipi Carcinoma Timico

Carcinomi squamosi Carcinoma squamocellulare, NAS Carcinoma squamocellulare basaloide Carcinoma linfoepiteliale Adenocarcinomi Adenocarcinoma, NAS Adenocarcinoma papillare di basso grado Carcinoma timico con caratteristiche simil-carcinoma adenoideo-cistico Adenocarcinoma, tipo enterico Carcinomi adenosquamosi Carcinoma, indifferenziato, NAS Carcinomi NUT	Carcinomi simil-ghiandole salivari Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma a cellule chiare Carcinoma sarcomatoide Carcinosarcoma Tumori neuroendocrini Tumore carcinoide, tumore neuroendocrino NAS Carcinoide tipico/tumore neuroendocrino, grado 1 Carcinoide atipico/tumore neuroendocrino, grado 2 Carcinoma neuroendocrino Carcinoma a piccole cellule Carcinoma a piccole cellule, combinato Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
---	--

⁸ <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/35>

La diagnosi e la tipizzazione del timoma spesso possono essere formulate sulla base dell'aspetto morfologico (colorazione con ematossilina ed eosina - HE). Pertanto, sono stati introdotti criteri sia "Obbligatori"⁹ di descrizione morfologica che "Opzionali" basati sull'utilizzo di determinazioni immuno-istochimiche per la diagnosi (Tab. 3), in accordo con WHO e con NCCN^{10,11} con l'utilizzo frequente di marcatori immunoistochimici come p63, p40 o CK34BetaE12 per valutare la densità delle cellule epiteliali (CE) e differenziare tra timomi B1 e B2. La positività anomala al CD20 nelle CE è associata a Timomi A e AB. Il Carcinoma Timico presenta un fenotipo istologico aggressivo. Marcatori immunoistochimici come CD5, CD117, Glut1 per le CE e TdT, CD1a per i timociti, sono utili per differenziare i carcinomi timici dai timomi e dalle metastasi al timo. Altri marcatori come EBV, proteina NUT, CK20, MUC2 o CDX2 sono preziosi per la diagnosi di istotipi specifici come adenocarcinomi e varianti rare dei carcinomi timici.

⁹ International Agency for Research on Cancer; 2021 [2021 9 12]. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 5

¹⁰ Cancer Manag Res. 2019; 11: 6803–6814

¹¹ NCCN vs 1.2024 rilasciate il 21.11.23 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf

Tabella 3. Classificazione WHO Criteri Obbligatori ed Opzionali

Sottotipi	Criteri Obbligatori	Criteri Opzionali
Tipo A	Presenza di cellule epiteliali blande, fusate (almeno focalmente); scarsità o assenza di cellule T immature (TdT+) in tutto il tumore	Cellule epiteliali poligonali Cellule epiteliali CD20+
Variante Tipo A Atipico	Criteri del timoma di tipo A; inoltre: necrosi tumorale di tipo comedonico; aumento del conteggio mitotico (>4/2mm ²); affollamento nucleare	Cellule epiteliali poligonali Cellule epiteliali CD20+
Tipo AB	Presenza di cellule epiteliali blande, a forma di fuso (almeno focale); abbondanza di cellule T immature (TdT+) localmente o in tutto il tumore	Cellule epiteliali poligonali Cellule epiteliali CD20+
Tipo B1	Architettura e citologia timo-simili: abbondanza di cellule T immature, aree di differenziazione midollare (isole midollari); scarsità di cellule epiteliali poligonali o dendritiche senza clustering (cioè cellule epiteliali contigue)	Corpuscoli di Hassall; spazi perivascolari
Tipo B2	Aumento del numero di cellule epiteliali poligonali o dendritiche singole o raggruppate mescolate con abbondanti cellule T immature	Isole midollari; Corpuscoli di Hassall; spazi perivascolari
Tipo B3	cellule epiteliali poligonali da leggermente a moderatamente atipiche; ponti intercellulari assenti o rari; scarsità o assenza di cellule T TdT+ mescolate	Corpuscoli di Hassall; spazi perivascolari
MNT	Noduli di cellule epiteliali blande o ovali circondate da uno stroma linfoide privo di cellule epiteliali	Follicoli linfoidi; cellule B monoclonali e/o plasmacellule (rare)
Timoma Metaplastico	Tumore bifasico composto da aree solide di cellule epiteliali su uno sfondo di cellule fusate; assenza di cellule T immature	Pleomorfismo delle cellule epiteliali; actina, cheratina o cellule fusate EMA +

2. **STATO DEI MARGINI CHIRURGICI** – E' un fattore prognostico essenziale che va valutato anzitutto attraverso un accurato protocollo macroscopico. Specificare a referto se i margini sono: indenni R0, con distanza minima della neoplasia da margine chirurgico più vicino; microscopicamente coinvolti R1 (specificare quale/i); macroscopicamente coinvolti R2 (specificare quale/i).
3. **RISPOSTA A TERAPIA NEOADIUVANTE** - Le caratteristiche istologiche da valutare per il grado di regressione tumorale (TRG) sono: quantità di tessuto vitale, necrosi, fibrosi, modificazioni cistiche. Secondo le linee-guida RCPA il TRG va valutato come segue:

- Score 1 (risposta tumorale minima o assente): tessuto neoplastico vitale con modificazioni fibro-infiammatorie e cistiche assenti o limitate a pochi foci.
 - Score 2 (risposta tumorale parziale): regressione multifocale o diffusa e modificazioni cistiche, con tessuto tumorale vitale variabile da aggregati solidi diffusi, strie o noduli a residui tumorali multifocali ma facilmente identificabili.
 - Score 3 (risposta tumorale completa o quasi completa): principalmente regressione, senza residuo tumorale o con poche cellule isolate o piccolo aggregati neoplastici (tutti di diametro inferiore a 2 mm).
4. **STADIAZIONE TNM E MASAOKA-KOGA.** Alla morfologia microscopica si aggiunge il sistema di **Stadiazione TNM e Masaoka-Koga** ampiamente accettato per la gestione e determinazione della prognosi sia per i timomi che per i carcinomi del timo. La stadiazione consigliata per i tumori timici è la 9° edizione della classificazione TNM, pubblicata nel dicembre 2023¹² come risultato di una collaborazione iniziata nel 2011 tra l'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) e l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Il TNM si basa su un database retrospettivo mondiale formato da casi provenienti da centinaia di istituzioni, con il contributo di diverse istituzioni europee, americane, coreane, dell'Alleanza Cinese per la Ricerca sul Timoma (CHART), dell'Associazione Giapponese per la Ricerca sul Timo (JART) e della Società Europea dei Chirurghi Toracici (ESTS).

5. Stadiazione Masaoka-Koga

Stage I	Tumore completamente capsulato
Stage II	(A) Invasione microscopica transcapsulare (B) Invasione macroscopica nel tessuto timico, o nel tessuto adiposo circostante o aderente ma non infiltrante a livello della pleura mediastinica o del pericardio
Stage III	Invasione macroscopica negli organi circostanti o della pleura mediastinica (ie, pericardio, grossi vasi, polmone) (A) senza invasione dei grossi vasi (B) con invasione dei grossi vasi
Stage IV	(A) Metastasi pleuriche o pericardiche (B) Metastasi linfatiche o ematogene

¹² Ruffini e Huang, JTO 2023

9° edizione classificazione TNM

Stadio	T	N	M	Estensione del tumore
I	1° 1b	0	0	≤ 5 cm° > 5 cm°
II	2	0	0	Pericardio, polmone e n.frenico
IIIA	3	0	0	Invasione di almeno uno dei seguenti: vena brachiocefalica, vena cava superiore, parete toracica, vasi polmonari extrapericardici
IIIB	4	0	0	Invasione di almeno uno dei seguenti: aorta, vasi dell'arco aortico, arteria polmonare intrapericardica, miocardio, trachea, esofago
IVA	Uno qualsiasi	1 0, 1	0 1a	Linfonodi anteriori (peritimici) Noduli separati (impianti) pleurici/pericardici
IVB	Uno qualsiasi	2 Uno qualsiasi	0, 1a 1b	Linfonodi intratoracici/cervicali Nodulo polmonare intraparenchimale, metastasi di organo a distanza

°Indipendentemente dall'invasione della pleura mediastinica. L'invasione della pleura mediastinica

deve essere registrata come un "descrittore istologico aggiuntivo".

Nella recentissima classificazione TNM 9° edizione è stato riconosciuto il valore prognostico della dimensione del tumore piuttosto che dell'invasione della pleura mediastinica.

La classificazione TNM ha apportato modifiche significative rispetto alla precedente stadiazione di Masaoka-Koga. Tra le variazioni rispetto a Masaoka-Koga, il TNM ha unificato gli stadi I-III di Masaoka nello stadio I perché dall'analisi dei dati non sono state trovate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza; l'invasione pericardica è stata down-stadiata da stadio III di Masaoka a stadio II TNM. La Tabella 4 sottolinea sinteticamente le rilevanti differenze tra sistema TNM e Masaoka-Koga. Attualmente è ancora accettabile utilizzare entrambi i sistemi, TNM e Masaoka-Koga.

Tabella 4. Corrispondenze e differenze tra il sistema TNM e il sistema Masaoka-Koga

Stadio TNM 8°			Stadio Masaoka-Koga	Criteri
T	N	M		
1a	0	0	I	Tumore completamente capsulato
1a	0	0	IIa	Invasione microscopica transcapsulare
1a	0	0	IIb	Invasione macroscopica nel tessuto timico, o nel tessuto adiposo circostante o aderente ma non infiltrante a livello della pleura mediastinica o del pericardio
			III	Invasione macroscopica negli organi circostanti o della pleura mediastinica
1b	0	0		-pleura mediastinica
2	0	0		-pericardio
3	0	0		-polmone, vena brachiocefalica, vena cava superiore, nervo frenico, parete toracica, vena o arteria polmonare extra-pericardica
4	0	0		Aorta, vasi dell'arco aortico, arteria polmonare intrapericardica, miocardio, trachea, esofago
1-4	0	0	IVa	Metastasi pleuriche o pericardiche
			IVb	Metastasi linfatiche o ematogene
1-4	1	0-1b		-coinvolgimento dei linfonodi peritimici
1-4	2	0-1b		-coinvolgimento dei linfonodi profondi cervicali o toracici
1-4	0-2	1b		-metastasi nel parenchima polmonare o a distanza

Prognosi dei tumori epiteliali del timo

La radicalità dell'intervento e la stadiazione Masaoka-Koga (o TNM) sono i più importanti fattori prognostici sia per la sopravvivenza libera da malattia sia per quella complessiva dei TET¹³.

Per quanto riguarda il tipo WHO, di seguito viene riportata una tabella sulla sopravvivenza complessiva (OS) a 10 anni dei TET in base al tipo WHO dopo chirurgia radicale (Tabella 5):

Tabella 5.

Tipo istopatologico WHO	OS a 10 anni dopo chirurgia radicale R0
Timomi A, AB, B1	80-100%
Timomi B2 e B	60-80%
Carcinoma timico e Tumori neuroendocrini	40%

Nei timomi il tipo WHO però non è un fattore prognostico indipendente perchè esso è influenzato anche da fattori epidemiologici e dalla diversa proporzione con cui ciascun tipo di timoma si associa ai vari stadi Masaoka-Koga (o TNM)¹³.

La classificazione WHO è un fattore prognostico indipendente solo per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia ed esclusivamente negli stadi I e II, dove si ha un rischio di recidiva maggiore nei timomi B rispetto ai timomi AB¹⁴ (Tabella 6).¹⁴

¹³ Roden A et al Modified Masaoka stage and size are independent prognostic predictors in thymoma and modified Masaoka stage is superior to histopathologic classifications

¹⁴ Weis CA et al JTO 2015 The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database

Tabella 6.

Stadio I TNM	Rischio recidiva a 10 anni dopo R0
Timoma A	5-10%
AB	Raro
B1	10%
B2	32%
B3	29%

Per i carcinomi timici e per i tumori neuroendocrini, invece, il tasso di recidiva a 5 anni dall'intervento è rispettivamente del 35% e del 39%.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON TIMOMA O CARCINOMA TIMICO CONFERMATO E FOLLOW-UP POST-CHIRURGICO

Nel caso di un esito istologico positivo per una neoplasia timica sia essa operata o biopsiata, il paziente sarà indirizzato alle fasi successive del percorso terapeutico che dipende dallo stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale upfront, e malattia avanzata), dalle caratteristiche della neoplasia (carcinoma timico/tumore neuroendocrino del timo o in caso di timoma ad alto grado B3), dalla radicalità dell'intervento e dalle comorbidità del paziente. Se la procedura diagnostica è eseguita internamente al Centro di II livello, il Case Manager organizzerà una nuova visita entro 7 giorni dalla disponibilità dell'esame istologico. Ciò permetterà al Gruppo di Oncologia Multidisciplinare (GOM) di valutare il successivo percorso di cura o di follow-up (Figura 1). I percorsi sono stati indicati secondo le principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ITMIG, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

MALATTIA RESECABILE (Masaoka-Koga stage I–III, TNM stage I–IIIA)

La strategia terapeutica si basa sulla resecabilità del tumore. Se la resezione completa è ritenuta realizzabile in upfront, come nel caso dei tumori di stadio I/II di Masaoka-Koga e di alcuni tumori di stadio III (classificati come stadio I, II, IIIA/T3 nel sistema TNM proposto da IASLC/ITMIG), la chirurgia rappresenta il primo step di trattamento, eventualmente seguita da ulteriori trattamenti postoperatori (adiuvanti) (Figura 3).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

A prescindere dal tipo di accesso chirurgico, per ottenere una resezione radicale (R0), risulta fondamentale rimuovere la massa tumorale en bloc assieme al resto della ghiandola timica e al grasso peritimico, ottenere dei margini sufficientemente ampi e liberi da malattia ed evitare la rottura intraoperatoria della capsula tumorale.

La timectomia può essere eseguita per via trans-sternale, toracotomica, transcervicale (cervicotomia), videoscopica (VATS o RATS), tramite combinazioni dei vari approcci. L'accesso chirurgico che rimane ancora oggi il *gold standard* per i TET è la sternotomia mediana; tuttavia, si sta assistendo ad un utilizzo sempre più frequente della toracosopia video-assistita, con l'eventuale aggiunta della tecnologia robotica (RATS). Le due tecniche sono sovrapponibili in termini di degenza postoperatoria e di radicalità oncologica e la scelta fra le due tecniche si basa sulla disponibilità di risorse, sull'esperienza dei chirurghi e sulla lista di attesa. La VATS (video-assisted thoracic surgery) è una tecnica mininvasiva che, in quanto tale, rispetto alla sternotomia o alla toracotomia, provoca un trauma chirurgico minore, permettendo così di ridurre le perdite ematiche durante l'intervento, le complicanze chirurgiche intraoperatorie e postoperatorie, il dolore post-operatorio e i tempi dell'ospedalizzazione. La RATS (robotic-assisted thoracic surgery) sembra offrire una migliore visualizzazione e una precisione superiore alla VATS. La RATS (robotic-assisted thoracic surgery) e la VATS sono preferibili alla sternotomia mediana soprattutto nei tumori in stadio precoce (stadio I e II di Masaoka-Koga). Per i TET in stadio localmente avanzato (III o IVA di Masaoka-Koga) l'accesso chirurgico più frequente è in sternotomia mediana che consente l'ampia visualizzazione del mediastino anteriore e delle cavità pleuriche, data l'assenza di dati di follow-up a lungo termine. La chirurgia può eventualmente associarsi ad un trattamento preoperatorio o di induzione tramite chemioterapia o chemioradioterapia perché una risposta positiva in termini di riduzione dimensionale potrebbe orientare verso un intervento chirurgico meno invasivo e più utile per controllo locale. Per lo stadio IVb, invece, l'approccio è quasi esclusivamente medico (Tabella 7)¹⁵

L'approccio nelle forme di tumore invasivo è l'asportazione *en-bloc* di tutte le strutture interessate. Le strutture più frequenti comprendono il parenchima polmonare, solitamente mediante resezione sub-lobare anatomica (segmentectomia) o non anatomica (wedge) atipica, il pericardio, i vasi venosi mediastinici, le strutture nervose (n. frenico) ed eventuali depositi pleurici. Particolare attenzione va prestata alla resezione del nervo frenico nei pazienti miastenici per il rischio di insufficienza

¹⁵ Marino M, Di Tommaso L, Pelosi G, Barberis M, Conforti F, De Pas T, Zucali P, Petrini I, Spaggiari L, Ruffini E, Filosso P, Alloisio M, Vitolo V, Scorsetti M, Orecchia R, Mantegazza R, Abatedaga L: Raccomandazioni 2020 tumori epiteliali del timo (TET). Gruppo di Lavoro AIOM eds, 2020

respiratoria postoperatoria. Se possibile, il chirurgo deve tendere alla resezione completa anche in corrispondenza del nervo frenico, che talvolta comporta la resezione dello stesso. Tuttavia, nei pazienti ad alto rischio con Miastenia Gravis, è possibile lasciare un residuo tumorale sul nervo che non sembra impattare la sopravvivenza a lungo termine, pur aumentando la probabilità di recidiva locale. La resezione delle strutture vascolari venose (vena anonima e vena cava superiore) include la resezione parziale con sutura tangenziale o resezione completa e anastomosi con ricostruzione mediante protesi vascolare. Le aree con margini di resezione dubbie sono contrassegnate da clip per consentire una precisa centratura della radioterapia postoperatoria. Non sono raccomandati esami estemporanei intraoperatori per valutare il coinvolgimento dei margini di resezione, dato l'alto rischio di falsi negativi.

L'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) raccomanda una linfadenectomia loco-regionale differenziata in base alla stadiazione ed al tipo istologico. Nei timomi in stadi precoci (Stadio I-II) è raccomandato solo il campionamento delle stazioni N1 peritimiche (che solitamente vengono asportate con il pezzo operatorio) e se possibile mediastiniche anteriori/cervicali anteriori. Nei carcinomi timici e nei tumori neuroendocrini del timo (ogni stadio) e in tutti i timomi in stadi localmente avanzati (Stadi IIIA, IIIB e IVA) si raccomanda il campionamento, oltre alle stazioni N1, anche di alcune stazioni N2 (almeno la stazione paratracheale).

Tabella 7. Trattamento proposto in accordo alla stadiazione IASLC/ITMIG TNM 8°

Stadio I • T1a e T1b N0	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio II • T2 N0	Biopsia preoperatoria non necessaria Chirurgia radicale (approccio mini-invasivo VATS/RATS)
Stadio IIIA – IIIB (malattia resecabile) • T3N0 • T4N0	Biopsia preoperatoria a discrezione del chirurgo. Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IIIA – IIIB (malattia non resecabile) • T3N0 • T4N0	Biopsia preoperatoria indicata. Trattamento preoperatorio (Chemioterapia o chemio-radioterapia) Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IVA • Qualunque T N0-1 M0-1a	Biopsia preoperatoria indicata. Trattamento preoperatorio (Chemioterapia o chemio-radioterapia) Chirurgia radicale allargata alle strutture interessate (approccio sternotomico).
Stadio IVB • Qualunque T N0-2 M0-1b	Chirurgia non indicata, se non in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare.

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Nel trattamento dei TET la radioterapia postoperatoria viene utilizzata per ridurre il rischio di recidiva locale¹⁶. La PORT in genere ha una durata di cinque settimane e la dose di radiazioni assorbita dal paziente è di 1,8-2.0 Gy (Gray) al giorno per un totale di 45-50 Gy se R0 (resezione completa), 54 Gy se R1 (residuo microscopico) e 60-70 se R2 (residuo macroscopico). Gli effetti avversi più frequenti di questo trattamento sono l'esofagite, la pericardite, la pericardite costrittiva, la fibrosi valvolare cardiaca, la polmonite e la fibrosi polmonare.

La PORT (postoperative radiotherapy) fa parte del trattamento standard nei seguenti casi (Tabella 8):

Timomi A-B3

Malattia resecabile (stadi Masaoka I, II e IASLC/ITMIG TNM I, II):

La resezione chirurgica completa R0 di un timoma ben capsulato e non invasivo è curativa. Il rischio di recidiva locale inferiore al 2%.

- **In casi di Timoma in stadio I (T1a N0) operato radicalmente (R0)** la radioterapia postoperatoria non è indicata. Si potrebbe prendere in considerazione la radioterapia (dose di 45-50 Gy; 1.8 - 2 Gy/fr) in caso di interessamento extracapsulare in istologie aggressive (B2, B3) o di interessamento extracapsulare massivo, indipendentemente dall'istologia (livello di evidenza alto, linee guida ESMO, NCCN).
- **Nel Timoma stadio I (T1b N0)**, la radioterapia è indicata (dose di 45-50 Gy; 1.8 - 2 Gy/fr). Tuttavia, andrà considerato l'impatto che la recentissima classificazione TNM 9° edizione¹² avrà su questa indicazione, poiché è stato riconosciuto il valore prognostico della dimensione del tumore piuttosto che dell'invasione della pleura mediastinica (distinzione tra T1a e T1b per dimensione, <5cm e >a 5 cm).
- **Nel Timoma stadio II (T2 N0) dopo resezione completa (R0)**, la letteratura riporta risultati contraddittori sull'uso della radioterapia adiuvante. In caso di resezione incompleta di Timoma, è fortemente raccomandata la RT postoperatoria e in particolare per R1 è indicata la dose di 54 Gy (1.8 - 2 Gy/fr) (NCCN 2024) e per R2 è indicata la dose di 60-70 Gy (1.8 - 2 Gy/fr) (NCCN 2024), eventualmente associata a chemioterapia per finalità di radicalizzazione.

¹⁶ Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D et al. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. J Thorac Oncol 2014; 9: 541–548.

¹² Ruffini e Huang, JTO 2023

Carcinoma timico

Malattia resecabile (stadi Masaoka I, II e IASLC/ITMIG TNM I, II):

- **In caso di Carcinoma Timico in stadio I** e resezione chirurgica R0 la radioterapia non è sempre raccomandata. L’NCCN raccomanda follow up, ed analogamente al gruppo TYME (Italian collaborative group for ThYmic MalignanciEs) non supporta l’indicazione a RT postoperatoria.

L’ESMO non esclude la RT postoperatoria, ritenendola proponibile in presenza di fattori di rischio per recidiva locale dopo discussione con il chirurgo, l’anatomo patologo ed il radiologo a dosi di 45-50Gy.

Le raccomandazioni alla terapia adiuvante possono essere meglio modulate sulla base del TNM.

-T1a N0, senza estensione al grasso mediastinico la RT postoperatoria non è indicata, a fronte di scarsi fattori di rischio di recidiva locale.

- T1a N0 in presenza di estensione di malattia al grasso mediastinico la RT postoperatoria può essere indicata.

- T1b N0 (invasione pleurica) la RT postoperatoria è indicata.

Tuttavia, andrà considerato l’impatto che la recentissima classificazione TNM 9° edizione (Dicembre 2023) avrà su questa indicazione, poiché è stato riconosciuto il valore prognostico della dimensione del tumore piuttosto che dell’invasione della pleura mediastinica (distinzione tra T1a e T1b per dimensione, <5cm e >a 5 cm).

In caso di resezione R1 la RT postoperatoria è invece sempre raccomandata con dosi dell’ordine di 54 Gy.

- **In caso di Carcinoma Timico stadio II (T2 N0)** e resezione chirurgica R0 la radioterapia va sempre considerata e le dosi di prescrizione sono comprese tra 45-50Gy.

In caso di resezione incompleta R1 di carcinoma timo (stadio II), la raccomandazione a RT postoperatoria è forte in associazione con chemioterapia (dose: 50-54 Gy 1.8 - 2 Gy/fr).

Nello stadio II la radioterapia postoperatoria ha infatti mostrato un vantaggio in termini di progression free survival nei pazienti sottoposti a radioterapia postoperatoria pari a 91.3% vs 68.3% nei casi in cui la RT non veniva somministrata.

Tabella 8. Indicazione alla PORT (postoperative radiotherapy).

→R0		MASAOKA-KOGA	8 TH edition TNM	9 TH edition TNM	
PORT non indicata	Neoplasia incapsulata	I	T1a	T1a ≤ 5 cm	← MAI
PORT ruolo controverso	Neoplasia extracapsulare	IIA IIB	T1a invasione capsula, invasione grasso med T1b pleura mediastino	T1b >5 cm	← B2-B3 o TC
PORT da considerare	Invasione pericardio, pleura, grossi vasi, organi circostanti N+ M+	III IVb IVa	T2 pericardio T3 polm, grossi vasi res T4 miocardio, trachea, esof, grossi vasi non res N1 N2 M1a noduli pleurici o pericardici	T2 pericardio T3 polm, grossi vasi res T4 miocardio, trachea, esof, grossi vasi non res N1 N2 M1a noduli pleurici o pericardici	← SEMPRE

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE

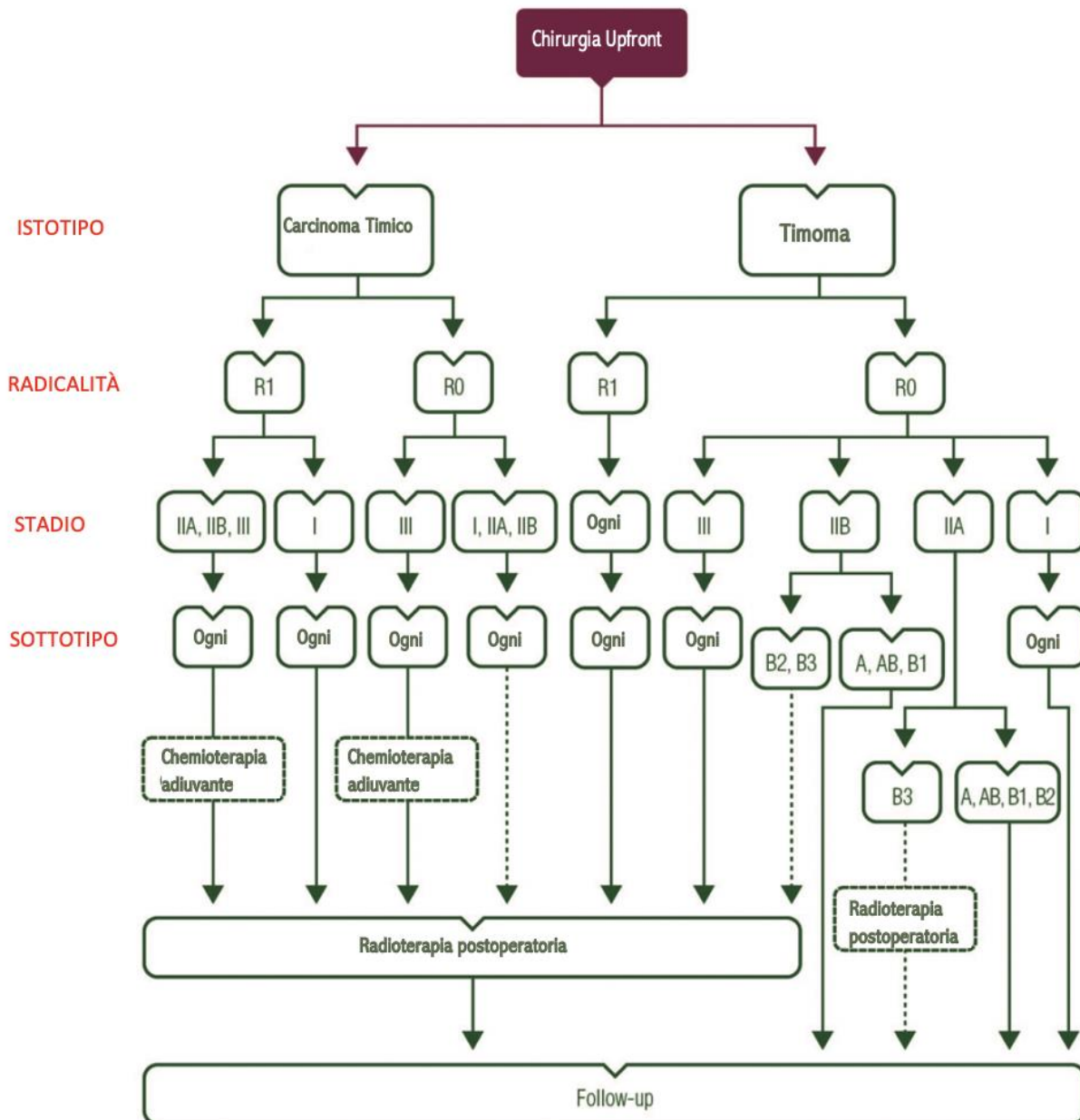
Timomi.

Nei pazienti con malattia resecabile, non è indicato un trattamento chemioterapico ad intento adjuvante, in considerazione della assenza di evidenza che dimostri un vantaggio di sopravvivenza associato alla somministrazione della chemioterapia.

Carcinomi timici

Un trattamento chemioterapico post-chirurgico adjuvante per malattia R0, può essere discusso con il paziente, in caso di carcinoma timico in stadio III secondo Masaoka-Koga o pT2-T4 (II-III B TNM), alla luce del maggior rischio di recidiva di malattia, pur in assenza di evidenza di beneficio da studi clinici randomizzati. Un trattamento chemioterapico post-chirurgico deve essere sempre preso in considerazione in caso di intervento chirurgico non radicale di tipo R1 o R2.

Figura 3. Percorso terapeutico per malattia resecabile (stadi Masaoka-Koga I-III, TNM I-III)



MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA (Masaoka-Koga III/IVA, TNM IIIA-IIIB-IVA)

Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile è indicata la biopsia, seguita da chemioterapia di induzione come parte di una strategia sequenziale ad intento curativo che integri la successiva chirurgia e radioterapia in caso di ottenimento di malattia resecabile, o un trattamento radioterapico definitivo o chemio-radioterapico concomitante, in caso contrario. I pazienti non idonei al trattamento locale dovrebbero ricevere solo chemioterapia palliativa.

TERAPIA SISTEMICA

Timomi A-B3

La chemioterapia può essere utilizzata nel trattamento dei TET in un setting neoadiuvante o come terapia definitiva nei pazienti non candidati ad intervento chirurgico.

In neoadiuvante essa aumenta la probabilità di ottenere una resezione radicale con l'intervento chirurgico nei TET potenzialmente resecabili in stadio III o IVa di Masaoka-Koga con percentuali di ORR in studi di fase II per poli-chemioterapia dal 69.6% al 77%.

Il regime chemioterapico di induzione da preferire è la combinazione di doxorubicina, cisplatino e ciclofosfamide (regime PAC), sulla base del migliore rapporto attività/tolleranza riportato per questo schema, rispetto a quello degli altri regimi chemioterapici testati in studi di fase II a singolo braccio, in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica. Non sono disponibili studi randomizzati. Nei pazienti non candidabili ad un regime chemioterapico contenente antracicline, lo schema suggerito è la combinazione di cisplatino ed etoposide.

Il trattamento chemioterapico intraoperatorio (“Hypertermic intrapleural chemotherapy” o HIPEC) potrebbe essere considerato nei timomi in stadio IVa di Masaoka-Koga per trattare le metastasi pleuriche o in aggiunta alla resezione delle stesse, pur in assenza di solide evidenze in tal senso.

In assenza di evidenza disponibile sulla durata ottimale del trattamento di induzione, si consiglia di proseguire la chemioterapia fino a massimo della risposta e/o tolleranza, per un massimo di 4-6 cicli, prevedendo una rivalutazione radiologica della risposta di malattia dopo i primi 2-4 cicli di trattamento.

Carcinomi timici

Il regime chemioterapico di induzione da preferire è la combinazione di carboplatino e paclitaxel, sulla base del migliore rapporto attività/tolleranza riportato per questo schema, rispetto a quello degli altri regimi chemioterapici testati in studi di fase II, in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica. In assenza di evidenza disponibile sulla durata ottimale del trattamento di induzione, si

consiglia di proseguire la chemioterapia fino a massimo della risposta e/o tolleranza, per un massimo di 4-6 cicli, prevedendo una rivalutazione radiologica della risposta di malattia dopo i primi 2-4 cicli di trattamento.

RADIOTERAPIA

Timomi A-B3

Malattia localmente avanzata OPERABILE upfront o dopo chemioterapia (stadi Masaoka Koga III – IVA, IASLC/ITMIG TNM stadio III A-IIIB - IVA) (Figura 4):

Dopo la resezione chirurgica up-front o esiti della chemioterapia neoadiuvante, le linee guida internazionali raccomandano la radioterapia adiuvante nello stadio III, sia in caso di resezione chirurgica completa sia incompleta. La dose prescritta è generalmente di 45-50 Gy (1.8 - 2 Gy/fr) se i margini sono R0, seguita da un boost in base allo stato dei margini.

Nello stadio IVA, se il tumore diventa operabile dopo chemioterapia neo-adiuvante, la radioterapia postoperatoria è indicata a dosi di 45-50 Gy solo nei casi in cui i linfonodi sono positivi (pN1) o se ci sono margini positivi. La dose prescritta sarà limitata dalla tolleranza cardiaca.

Il position paper italiano sui tumori del timo del 2018 suggerisce l'uso della radioterapia solo nei casi N1. Riguardo al ruolo e all'indicazione della radioterapia nei casi M1a (noduli pleurici o pericardici), le evidenze in letteratura sono limitate.

Malattia localmente avanzata NON RESECABILE dopo chemio (stadio Masaoka III e IASLC/ITMIG TNM IIIA IIIB IVA, IVB: any T N2 M0 M1a)

Nel caso in cui la chirurgia non sia fattibile dopo la chemioterapia neoadiuvante o a causa delle condizioni generali del paziente, ma la malattia è ancora limitata al torace con coinvolgimento linfonodale N2 o presenza di noduli pleurici o pericardici M1a, la radioterapia è consigliata con dosi e intenti radicali, e si valuta l'associazione con chemioterapia (dosi 60-70 Gy, 1.8 - 2 Gy/fr). Le dosi prescritte saranno sempre vincolate alla tolleranza degli organi a rischio (OAR). Quando l'estensione della malattia impedisce dosi curative, la radioterapia sarà somministrata con intento sintomatico palliativo, adattando le dosi alle necessità del paziente e alle condizioni cliniche.

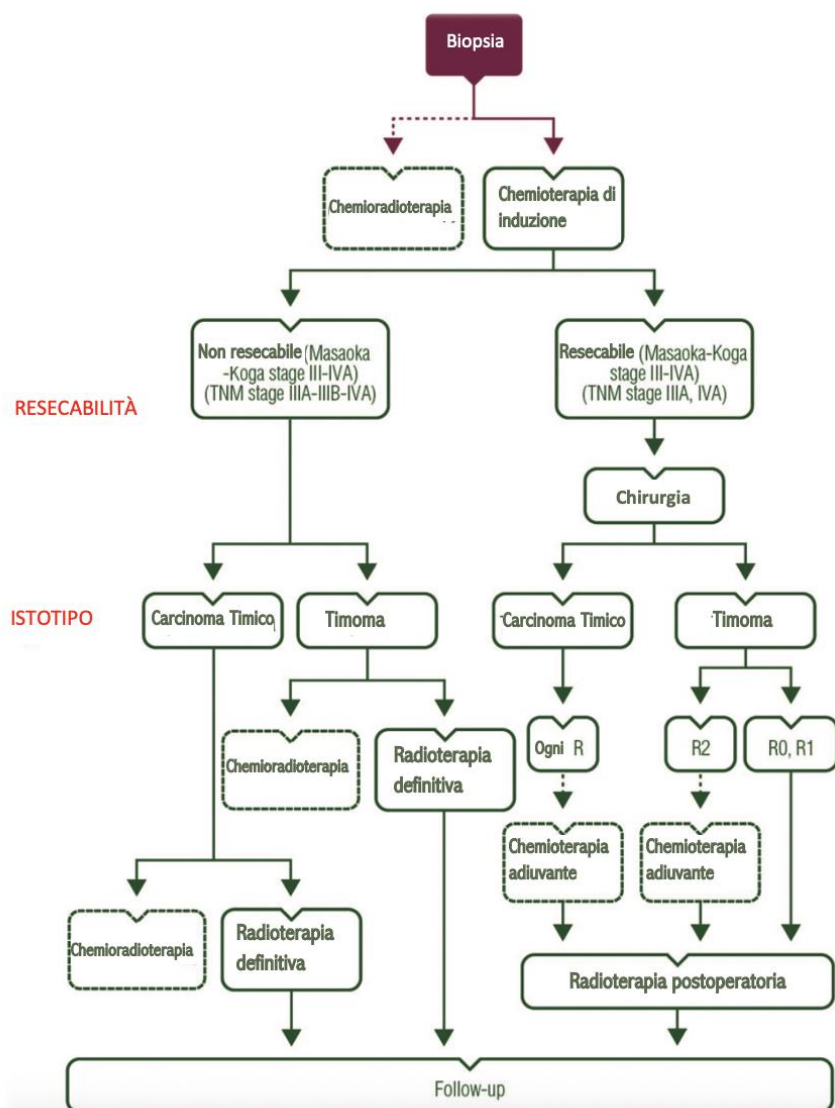
Carcinomi timici

Malattia localmente avanzata OPERABILE upfront o dopo chemioterapia (stadio Masaoka Koga III – IVA, IASLC/ITMIG TNM stadio III A-IIIB - IVA) (Figura 4):

La RT è sempre raccomandata. Studi clinici retrospettivi ed una recente metanalisi hanno infatti mostrato un vantaggio in termini di progression free survival con l'aggiunta di radioterapia postoperatoria del 50.2% nei pazienti sottoposti a RT postoperatoria vs 26.1% senza RT. La dose prescritta varia in base allo stato dei margini (45-50 Gy + boost in base allo stato dei margini). Nel

carcinoma timico, **nello stadio IVA**, a differenza di quanto accade nel timoma, non ci sono dati che sostengano il ruolo della chirurgia. La radioterapia è indicata (in associazione a chemioterapia) e la RT va prescritta a dosi radicali, nel rispetto dei limiti di dose per OAR (polmone).

Figura 4. Percorso terapeutico per malattia localmente avanzata non resecabile (Stadio Masaoka-Koga III/IVA e TNM IIIA-IIIB-IVA)



MALATTIA METASTATICA (Stadio Masaoka IV e IASLC/ITMIG TNM IV)

Nel trattamento della malattia con estensione metastatica oltre lo spazio chirurgico (IVB, qualsiasi T, qualsiasi N, M1b) per diffusione ematogena, la radioterapia assume un ruolo prevalentemente palliativo con varie schedule possibili (8 Gy in singola frazione, 20 Gy in 5 frazioni 30 Gy in 10 frazioni) rispetto alle condizioni cliniche del paziente e allo scopo del trattamento.

TERAPIA SISTEMICA

Timomi A-B3

Nei pazienti con malattia metastatica confinata alla pleura e/o pericardio e resecabile (stadio IVA Masaoka o TNM IVA/M1a) è consigliato un trattamento chemioterapico di induzione nell'ambito di un approccio multimodale, che preveda successivamente un trattamento chirurgico e/o radioterapico. La strategia terapeutica multimodale, se perseguibile, è l'opzione terapeutica consigliata.

Tuttavia, non ci sono evidenze che supportino un vantaggio in termini di sopravvivenza derivabile da un approccio multimodale con chemioterapia neoadiuvante seguita da un trattamento locale, versus un trattamento chirurgico up-front, ma quest'ultima opzione può essere comunque discussa con il paziente.

Nei pazienti con malattia metastatica non resecabile (Masaoka IVB e TNM IVB/M1b) o non candidabili ad un trattamento locale, è indicato un trattamento sistemico chemioterapico ad intento palliativo.

Il regime da preferire è rappresentato da una poli-chemioterapia con doxorubicina, cisplatino e ciclofosfamide (regime PAC), sulla base del migliore rapporto attività/tolleranza, non esistendo studi randomizzati che abbiano confrontato l'efficacia di diversi regimi chemioterapici.

In assenza di evidenze che indichino la durata ottimale del trattamento, si consiglia di proseguire il trattamento di prima linea fino a massimo della risposta e/o tolleranza, per un massimo di 6 cicli.

Regimi alternativi in pazienti non candidabili ad un trattamento con antracicline, sono la combinazione di cisplatino ed etoposide o carboplatino e paclitaxel.

Nei pazienti in progressione ad un trattamento polichemioterapico di prima linea, e con un Performance Status permissivo (i.e. ECOG 0-2), può essere considerato un trattamento chemioterapico di seconda linea. Studi di fase II condotti in seconda linea o in linee successive di terapia, con monochemioterapia o polichemioterapia, riportano percentuali di risposte obiettive di malattia che variano dal 15% al 40%.

Trattamenti raccomandati sono rappresentati dalla combinazione di gemcitabina e capecitabina, o da monochemioterapia con paclitaxel, pemetrexed, ifosfamida, etoposide, gemcitabina o 5-fluoruracile.

Pur in assenza di evidenze, nei pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva e un'adeguata PFS da un trattamento di prima linea contenente sali di platino e adriamicina, può essere considerato un re-challenge con schemi polichemioterapici contenenti sali di platino. Alla luce della limitata efficacia dei trattamenti chemioterapici di seconda linea o successiva, l'inclusione dei pazienti in studi clinici disponibili è fortemente raccomandata.

Altre opzioni terapeutiche (studi non randomizzati):

- *Sunitinib*. Lo studio (Thomas et al, 2015)¹⁶ ha testato l'attività del farmaco in 16 pazienti affetti da timoma dopo una prima linea base platino, con DCR dell'81%, mPFS di 6.6 e mOS di 15.5 mesi.
- *Everolimus*. Lo studio (Zucali et al, 2017)¹⁷, ha testato l'attività di everolimus in 32 pazienti con timoma riportando un DCR del 92% e mPFS di 16.6 mesi. Attenzione deve essere posta al monitoraggio degli eventi avversi, ed alle polmoniti interstiziali in particolare nei pazienti affetti da immunodeficienza. Il farmaco è OFF LABEL.
- *Octreotide*. Associato o meno a prednisone, questo farmaco rappresenta un'opzione terapeutica proponibile in pazienti non candidabili a trattamento chemioterapico e con PET-gallio positiva, alla luce delle attività antitumorale riportata in diversi studi di fase II¹⁸.

Alla luce dell'alto rischio di eventi avversi immuno-relati nei pazienti affetti da timoma, la somministrazione di immune-checkpoint inhibitors non è indicata al di fuori di studi clinici.

Carcinomi timici

Nei pazienti con malattia metastatica (Masaoka IVA-IVB, o TNM IV/M1a-b), è indicato un trattamento sistemico chemioterapico ad intento palliativo.

Il regime da preferire è rappresentato da una poli-chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, sulla base del migliore rapporto attività/tolleranza, non esistendo studi randomizzati che abbiano confrontato l'efficacia di diversi regimi chemioterapici.

¹⁶ Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 177–86

¹⁷ Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, et al. Phase II Study of Everolimus in Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy *J Clin Oncol* 2018; 36:342-349

¹⁸ Palmieri G, Lastoria S, Montella L, Martignetti A, Lombardi G, Salvatore M, et al. Role of somatostatin analogue-based therapy in unresponsive malignant thymomas. *Ann Med* 1999;31(Suppl 2):80–5.

In assenza di evidenze che indichino la durata ottimale del trattamento, si consiglia di proseguire il trattamento di prima linea fino a massimo della risposta e/o tolleranza, per un massimo di 6 cicli.

Un regime alternativo, da considerare in pazienti non candidabili ad un trattamento con taxani, è rappresentato dalla combinazione di cisplatino ed etoposide.

Nei pazienti in progressione ad un trattamento polichemioterapico di prima linea, e con un Performance Status permissivo (i.e. ECOG 0-2), può essere considerato un trattamento di seconda linea.

Studi di fase II condotti in seconda linea o in linee successive di terapia, riportano scarse percentuali di risposte obiettive che variano dal 5% al 26%.

La terapia con sunitinib è al momento il trattamento rimborsato di seconda linea (legge 648) in pazienti affetti da carcinoma pretrattati con polichemioterapia contenente sali di platino, con più alta percentuale di ORR (21.4%) e di DCR (89.3%)¹⁹ (Proto et al.2023).

Ulteriori trattamenti da considerare come linee successive di terapia, sono rappresentati dalla combinazione di gemcitabina e capecitabina, antraciclina associata o meno a ciclofosfamide, o da monochemioterapia con pemetrexed, ifosfamide, etoposide, paclitaxel o 5-fluoruracile. Pur in assenza di evidenze, nei pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva e un'adeguata PFS da un trattamento di prima linea contenente sali di platino, può essere considerato un rechallenge con schemi polichemioterapici contenenti sali di platino con o senza antracicline (eg. regime PAC o cisplatino ed etoposide). Tuttavia, alla luce della limitata disponibilità di dati, l'inclusione dei pazienti in studi clinici eventualmente disponibili è fortemente suggerita.

Opzioni terapeutiche off label: terapie a bersaglio molecolare e immunoterapia

- *Imatinib*. Può essere considerato in pazienti con carcinoma timico e mutazioni attivanti del gene c-KIT, presenti in circa il 5-10% dei casi.
- *Lenvatinib*. Uno studio di fase II²⁰ ha arruolato 42 pz con carcinoma timico avanzato esclusivamente di etnia Asiatica, e ha mostrato una ORR del 38%. Lenvatinib rappresenta quindi una opzione terapeutica off-label proponibile in pazienti che abbiano ricevuto almeno un regime chemioterapico di prima linea contenente sali di platino ma che non abbiano ricevuto farmaci ad attività anti-angiogenica.
- *Everolimus*. Uno studio di fase II (Zucali et al, 2017)¹⁷, ha testato l'attività di everolimus in 19 pazienti con carcinoma timico riportando un DCR del 79% e mPFS di 5.6 mesi.

Due studi di fase II hanno valutato l'attività dell'immunoterapia con pembrolizumab, arruolando rispettivamente 41 e 26 pazienti con carcinoma timico in stadio avanzato pretrattati con

¹⁹ Proto et al.2023

²⁰ Sato et al.2020

chemioterapia, con percentuali di risposte obiettive riportate sono state rispettivamente del 22.5% e 19%.

La percentuale di eventi avversi immunorelati di grado 3 o superiore, è stata del 15% in entrambi gli studi.

Al contrario, l'accrual di pazienti in uno studio di fase due con nivolumab, è stato interrotto precocemente per futility ad un'interim analysis preplanificata.

La terapia con pembrolizumab rappresenta una opzione terapeutica off-label, proponibile in pazienti che abbiano ricevuto almeno un regime chemioterapico di prima linea contenente sali di platino, ma particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio degli eventi avversi immunorelati.

FOLLOW UP

Non sono disponibili solidi dati prospettici per produrre delle raccomandazioni sul follow-up dei pazienti nel post-trattamento. Basandosi sul consenso degli esperti (ESMO 2015) e sui dati di incidenza cumulativa delle recidive nel tempo, si potrà procedere per il follow-up come segue:

- TC torace 3-4 mesi dopo l'intervento chirurgico sia per timoma che per carcinoma timico
- Per i Timomi stadio I/II completamente resecati: TC ogni anno per 5 anni, poi ogni 2 anni
- Per i timomi di stadio III/IV, carcinoma del timo (I-IV resecato) o qualsiasi istologia dopo resezione R1-2: TC ogni 6 mesi per 2 anni, poi ogni anno
- continuare del follow-up per 10-15 anni in centri di elevata expertise

Oltre al follow-up oncologico, è necessario monitorare con esami pertinenti e orientati secondo sospetto clinico, la possibile insorgenza anche tardiva di malattie autoimmuni.

SINDROMI IMMUNITARIE ASSOCIATE TIMOMI E CARCINOMI TIMICI

Un terzo dei pazienti con timoma presenta disturbi autoimmuni. La Miastenia Gravis è particolarmente comune nei timomi di tipo B1, B2, B3 (40-50%), ed è quasi sempre associata ad anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, meno frequentemente all'anti-Musk o all' anticorpo diretto contro la lipoproteina di tipo 4 a bassa densità (LRP4). Altri Disturbi immunologici comprendono l'aplasia eritrocitaria (Red Pure Cell Aplasia, 5% dei casi) e l'ipogammaglobulinemia (sindrome di Good: 5-10% dei casi) (Tabella 9).

Oltre all'anamnesi e all'esecuzione di un esame clinico completo (ponendo particolare attenzione ai segni neurologici), è raccomandato un controllo immunologico sistematico quando si sospetta una diagnosi di tumore epiteliale del timo, che comprenda: esame emocromo-citometrico completo di reticolociti, l'elettroforesi delle proteine sieriche, le immunoglobuline, nonché come già detto la valutazione di anticorpi per la diagnosi di Miastenia Gravis (ESMO 2015).

È noto ormai che i disturbi immunitari, in particolare la miastenia, l'immunodeficienza e l'aplasia midollare, possono influenzare il corso di tutti gli interventi terapeutici, compresi la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

Visto l'impatto che le sindromi autoimmuni hanno sul percorso diagnostico-terapeutico e sull'outcome di questi pazienti, è necessario che specialisti neurologi, immunologi, ematologi ed infettivologi siano parte integrante e attiva della discussione multidisciplinare.

Tabella 9. Malattie autoimmuni associate ai tumori del timo.

Malattie Neurologiche	Antigeni bersaglio
Miastenia Gravis	AChR nicotino muscolare, LRP4
Sindrome di Eaton-Lambert (LEMS)	Canali del Ca ⁺ Voltaggio-dipendenti (VGCC)
Neuromiotonia/Sindrome di Morvan	Lgl1, Caspr2
Encefalite Limbica/altre Encefaliti	Lgl1, Caspr2, AMPAR, GABAAR
Sindrome della persona rigida	GAD
Neuropatia disautonomica	3/7 nicotino ganglionare
Miopatie Infiammatoria	Recettore per Rianodina muscolare
Malattie Ematologiche	Antigeni bersaglio
Aplasia della serie rossa	Non noto
Ipogammaglobulinemia	Non noto
Malattie Dermatologiche	Antigeni bersaglio
Alopecia	Follicolo pilifero (melanociti/cheratinociti)
Vitiligine	Antigeni delle cellule pigmentate (VT90, VT75, VT45)
Pemfigo bolloso	Collagene XVII e distonina-e
Malattie Gastrointestinali	Antigeni bersaglio
Pseudo-ostruzione	CV2
Malattie Endocrinologiche	Antigeni bersaglio
Ipercalcemia	Paratormone
Sindrome di Cushing	Antigeni della corteccia surrenalica
Sindromi multi-organo associate al timoma	

CURE PALLIATIVE

La attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase di terminalità. Il sistema della ROC intende seguire il modello della simultaneous care con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC. 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. È 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

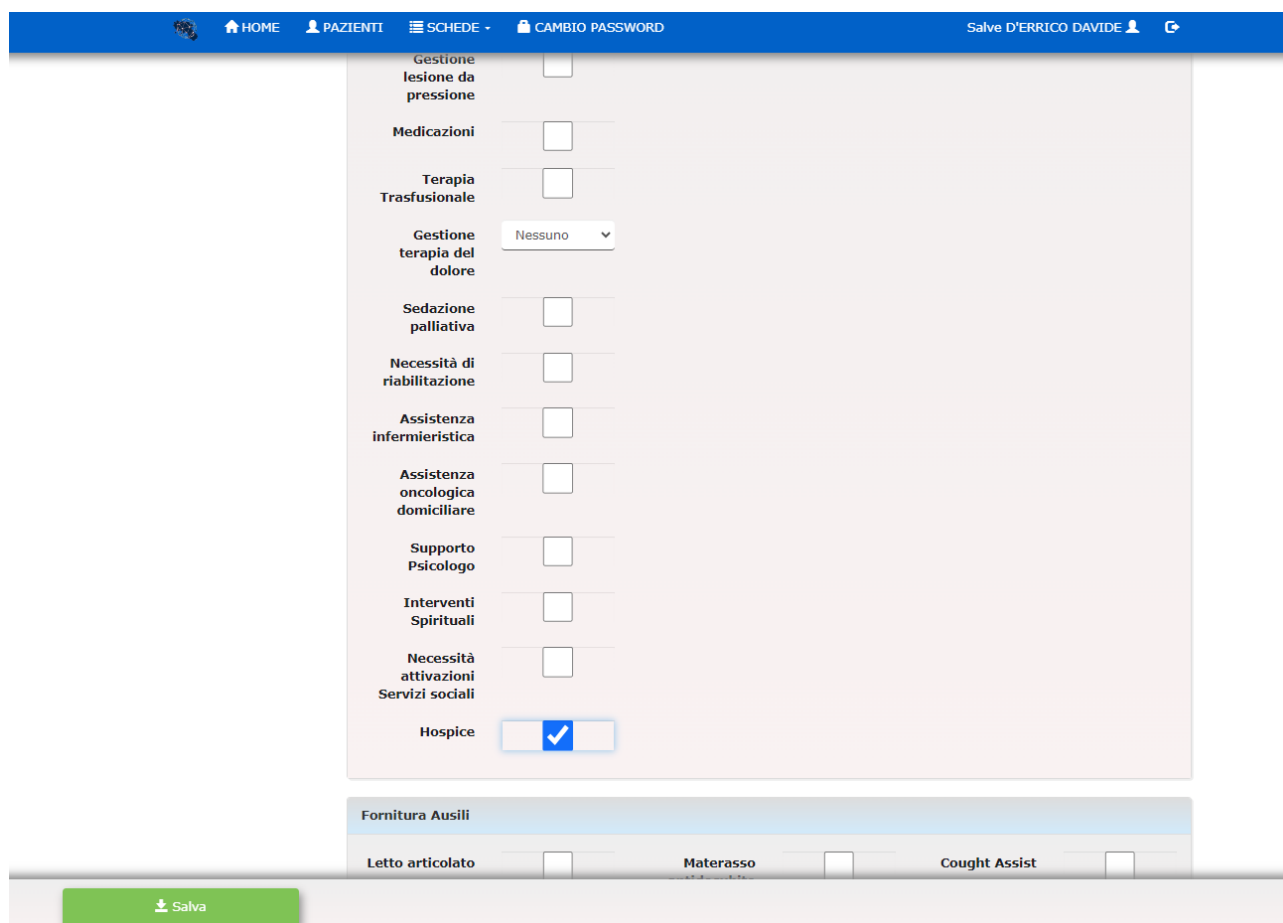
Quando la malattia è in fase terminale, il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti 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.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed

Internazionali (ESMO, NCCN).

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.



The screenshot shows a web application interface for the ROC platform. At the top, there is a blue navigation bar with the following elements: a home icon, 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE -', 'CAMBIO PASSWORD', and a user profile for 'Salve D'ERRICO DAVIDE'. Below the navigation bar, the main content area is a form for activating hospice services. The form contains several rows, each with a label and a checkbox:

- 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:

Below this main form, there is a section titled 'Fornitura Ausili' (Provision of Aids) with three items, each having a checkbox:

- Letto articolato:
- Materasso:
- Cought Assist:

At the bottom left of the interface, there is a green button labeled 'Salva' (Save).

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 626 del 29/09/2023 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi 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.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Percorso diagnostico per alcuni GOM

Alcuni GOM hanno organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

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. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presenza 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.

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 prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera 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 miglior indicazione diagnostico-terapeutica. 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 segnalati nel referto le valutazioni, 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 per problematiche COVID 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 renderli disponibili per i MMG e medici invianti

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 alla compilazione degli 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.

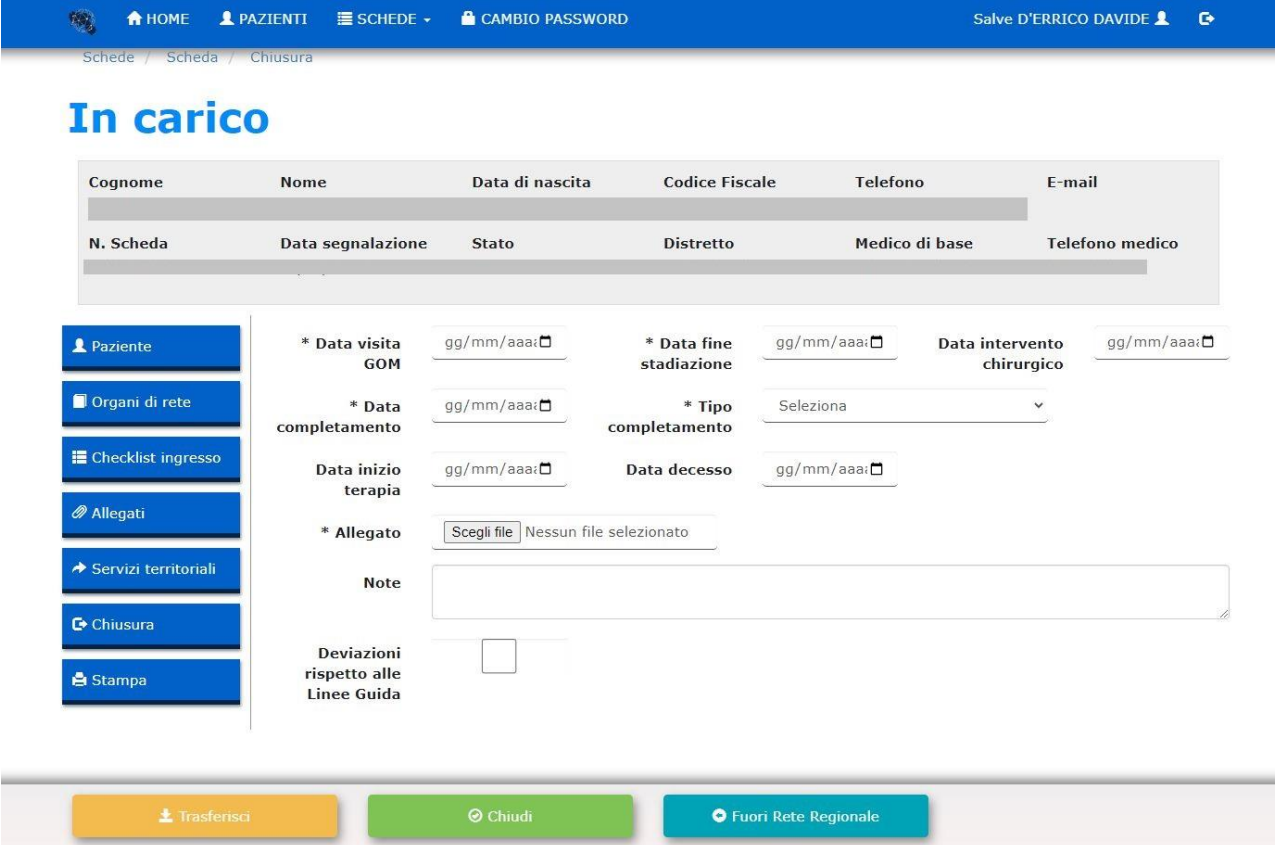
Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione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

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

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

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM da indicazione che differisce dalle normali linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente vuole essere seguito extra-regione



The screenshot shows a web interface for patient management. 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, there is a breadcrumb trail: 'Schede / Scheda / Chiusura'. The main heading is 'In carico'. Below this, there is a table with columns for patient information: 'Cognome', 'Nome', 'Data di nascita', 'Codice Fiscale', 'Telefono', and 'E-mail'. Below the table, there is a form with various fields: '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', 'Chiusura', and 'Stampa'. The main form area contains several fields: '* Data visita GOM' (date picker), '* Data fine stadiazione' (date picker), 'Data intervento chirurgico' (date picker), '* Data completamento' (date picker), '* Tipo completamento' (dropdown menu), 'Data inizio terapia' (date picker), 'Data decesso' (date picker), '* Allegato' (file upload button), 'Note' (text area), and 'Deviazioni rispetto alle Linee Guida' (checkbox). At the bottom, there are three buttons: 'Trasferisci', 'Chiudi', and 'Fuori Rete Regionale'.

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.

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"/>

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"/>

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"/>	Insonnia	<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/Mioclonie	<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

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 oncologici a 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 5**). 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 6**).

Precedenti cardiologici noti	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Se si specificare:				
<input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ipertensione arteriosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Infarto miocardico-cardiopatía ischemica
<input type="checkbox"/> Arteriopatía obliterante periferica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Ipertensione polmonare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Tromboembolismo venoso
<input type="checkbox"/> Fibrillazione atriale e altre aritmie	<input type="checkbox"/>	<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	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
Terapia oncologica attuale:				
<input type="checkbox"/> Chirurgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Chemioterapia	<input type="checkbox"/> Farmaci a bersaglio molecolare	
Radioterapia su campo cardiaco:				
<input type="checkbox"/> Attuale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Pregressa	<input type="checkbox"/> Nessuna	
Trattamenti antineoplastici precedenti:				
Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
Comorbidità				
<input type="checkbox"/> CKD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> BPCO	<input type="checkbox"/> Diabete	
<input type="checkbox"/> Epatopatía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Anemia		
<input checked="" type="checkbox"/> Altro	<input type="text" value="gozzo tiroideo"/>			

Figura 5

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto 📄 Scarica documento

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete <input type="checkbox"/>	Ipertensione Arteriosa <input type="checkbox"/>	Dislipidemia <input type="checkbox"/>	Fumo <input type="checkbox"/>
Obesità <input type="checkbox"/>	Familiarità <input type="checkbox"/>		
Pressione Arteriosa: <input style="width: 40px;" type="text"/> / <input style="width: 40px;" type="text"/> mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca <input type="checkbox"/>	Ipertensione arteriosa <input type="checkbox"/>	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica <input type="checkbox"/>	Arteriopatia obliterante periferica <input type="checkbox"/>
Ipertensione 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"/>	Epatopatia <input type="checkbox"/>
Anemia <input type="checkbox"/>	Altro <input type="checkbox"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" 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 style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura 6

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana 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

Salve D'ERRICO DAVIDE
HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

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

Trial clinico

Chiusura

Stampa

N° linee di trattamento precedenti

Le condizioni cliniche del paziente

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità

Candidabile ad una terapia standard

Metastasi cerebrali

Disponibile NGS

MSI e/o altri Target

Invia

Valutazione nutrizionale e psico-oncologica

La presa in carico dei GOM deve avvenire in maniera olistica includendo anche l'aspetto psico-sociale e nutrizionale. La piattaforma ROC dà la possibilità di inserire nella sezione "allegati" la relazione nutrizionale e psicologica a testimonianza del percorso di screening previsto dai due PDTA specifici.

Allegati

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

Tipo Allegato:

Descrizione:

File: Nessun file selezionato

Allegati

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

Tipo Allegato:

Descrizione:

File: Nessun file selezionato

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai dei 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 afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

Il case manager nella Rete Oncologica Campana

Nell'ambito della Rete Oncologica Campana, il ruolo del case manager è cruciale per garantire un'assistenza continua e coordinata ai pazienti oncologici. Il case manager agisce come figura centrale nella gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, assicurando che ogni paziente riceva cure personalizzate e tempestive, riducendo le frammentazioni e migliorando l'efficienza del sistema sanitario. Il case manager è un professionista che coordina uno o più casi clinici a lui affidati. Esistono diversi profili professionali che ricoprono questo ruolo, ma dal 2023 tutti i nuovi case manager devono essere infermieri con specifica formazione e competenza.

I case manager nella Rete Oncologica Campana svolgono una serie di attività fondamentali per il supporto ai pazienti oncologici, facilitando la comunicazione fra i vari specialisti coinvolti nel percorso di cura del paziente e assicurando che tutte le informazioni cliniche siano condivise tempestivamente tra i membri del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM).

Sono il portale di accesso per le richieste di presa in carico che vengono inviate, tramite la piattaforma ROC, dal territorio, dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da altri specialisti in possesso delle credenziali ROC. Insieme ai medici, i case manager attivano la continuità territoriale o altri servizi offerti dalla piattaforma, garantendo così un percorso di cura integrato e personalizzato per ogni paziente.

Il case manager si occupa della programmazione di esami richiesti dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM), della gestione riunioni multidisciplinare e della verifica della completezza delle schede relative ai pazienti da discutere.

Il case manager rappresenta un punto di riferimento essenziale per i pazienti oncologici e le loro famiglie, garantendo un percorso di cura integrato e personalizzato.

L'implementazione efficace dei case manager nella Rete Oncologica Campana, con un carico di lavoro stimato di un case manager ogni 150 pazienti discussi annualmente, non solo migliora la qualità dell'assistenza, ma contribuisce anche a ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, riducendo i tempi di attesa e migliorando gli esiti clinici.

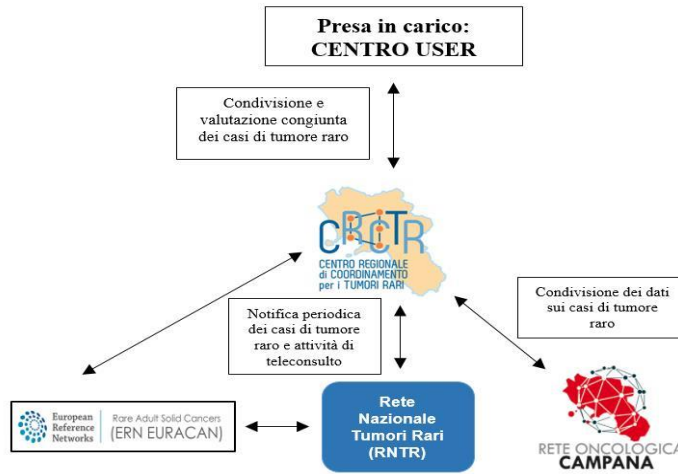
Corsi annuali di aggiornamento per i case manager sono tenuti annualmente dalla Rete Oncologica

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 è disponibile una piattaforma digitale

per la registrazione dei casi interfacciabile ed integrabile con la piattaforma digitale della ROC.



Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

I tempi indicati di seguito per il percorso del paziente sono da intendere come riferimenti teorici, suscettibili di modifiche in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e alla complessità diagnostica e all’offering delle Aziende della Rete Oncologica e dell’intero sistema regionale. Sono di seguito indicati al fine di monitorare i percorsi e di identificare eventuali azioni di miglioramento

- Il primo accesso al GOM avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- 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, 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 Campana.
- 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 15 giorni** in casi di malattia avanzata e/o localmente avanzata; **entro 30-40 giorni** in caso di chemioterapia adiuvante successiva ad intervento chirurgico per malattia localizzata. La radioterapia andrebbe iniziata alla guarigione chirurgica e/o entro i 4-5 mesi dalla chirurgia o a 21 gg dalla fine della chemioterapia.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	R. Bianco, S. Tafuto, P. Muto, E. Mercadante, A. Servetto
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio M. Grimaldi, A.O.R.N. San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)
Farmacisti revisori	Piera Maiolino, Teresa Tramontano, IRCCS Pascale

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<p>PDTA mammella</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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 stakeholders, al fine di regolamentare l'impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM - Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di <u>performance</u> sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG - Si auspice di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica
---------------------------------	---