

PATOLOGIE RARE IN ONCOLOGIA
"TUMORI RARI":
FONDAMENTI SCIENTIFICI ED ASPETTI LEGISLATIVI

Il trattamento integrato dei sarcomi

A.Comandone, A.Boglione

SC Oncologia Ospedale Gradenigo
Torino

La Medicina è un Sistema Complesso

1. I SISTEMI

1.1. Cosa è un sistema

Sistema è un termine di validità molto generale che indica un insieme di elementi generalmente in relazione tra di loro e che è utile per descrivere qualche realtà che ci interessa. I sistemi possono essere classificati in moltissimi modi e sono considerazione di studio in tutte le discipline sia scientifiche (fisica, chimica, biologia, medicina, ecc.) che umane (economia, sociologia, politica ecc.). **I sistemi si possono dividere in due grandi categorie: i *sistemi complessi* e i *sistemi non complessi.***



La Medicina è un Sistema Complesso

1.2. Sistemi non complessi

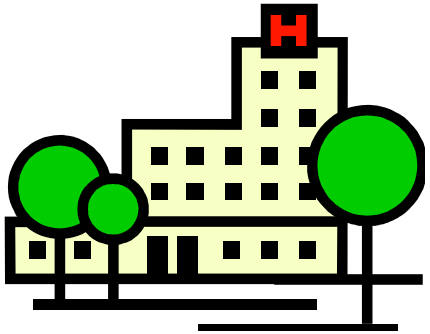
I sistemi non complessi sono sistemi per cui è *possibile stabilire delle leggi che li governano* e per i quali è possibile fare previsioni o avere soluzioni basate su procedimenti analitico-deduttivi .

1.3. Sistemi complessi

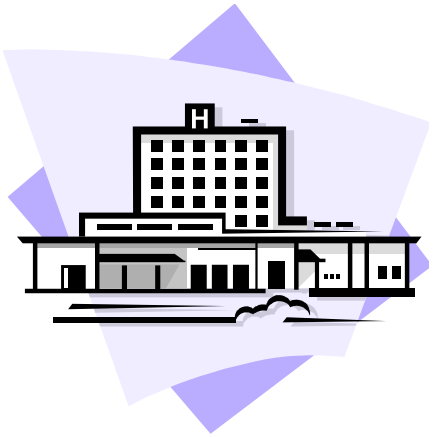
I sistemi complessi sono caratterizzati dal fatto che *non è possibile stabilire delle leggi che li governino e sono quindi imprevedibili.* Il loro comportamento non è lineare e possono in certi casi assorbire grandi perturbazioni senza avere effetti importanti mentre al contrario certe piccole perturbazioni possono provocare effetti catastrofici.

Un sistema complesso, non avendo nessuna legge generale che lo governa, è imprevedibile tuttavia esso può essere caratterizzato da comportamenti tipici attraverso i quali è ad esempio possibile prevedere l'apparizione di un fenomeno ma non in generale un tempo preciso in cui questo può avvenire.

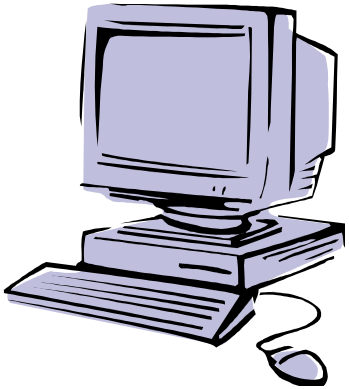
Perché l’approccio multidisciplinare nei sarcomi?



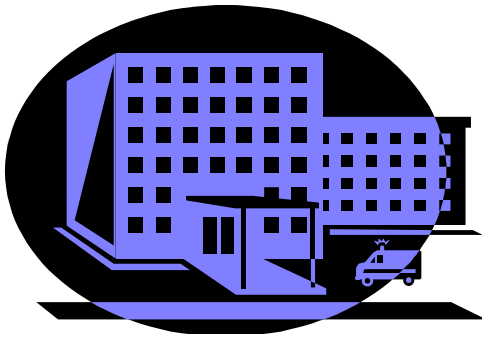












GRUPPO ITALIANO TUMORI RARI

GRUPPO PIEMONTESE SARCOMI

Italian Group on Rare Tumors and Piedmont Group for Sarcomas



STM sono un «sistema complesso»

- Sono molti tipi diversi di tumori rari
- Alcune forme sono molto rare
- Si manifestano in aree anatomiche diverse
- Nessun chirurgo ha expertise globale
- Il Patologo deve essere dedicato
- La Radioterapia utilizza tecnologie sofisticate
- La terapia medica dovrebbe essere orientata sull'istotipo
- La strategia terapeutica va personalizzata

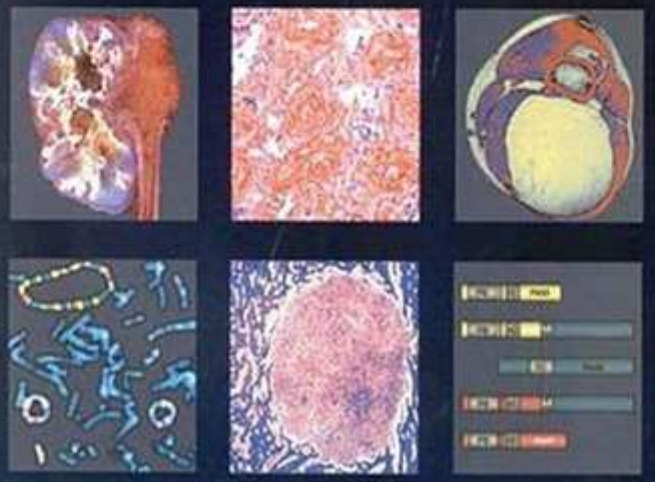
Rarità x molteplicità= complessità

World Health Organization Classification of Tumours

Pathology & Genetics

Tumours of Soft Tissue and Bone

Edited by Christopher D.M. Fletcher, K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens



WHO classification of soft tissue tumours

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/	8857/0
Pleomorphic lipoma	8854/0
Hibernoma	8880/0

Intermediate (locally aggressive)

Atypical lipomatous tumour/	
Well differentiated liposarcoma	8851/3

Malignant

Dedifferentiated liposarcoma	8858/3
Myxoid liposarcoma	8852/3
Round cell liposarcoma	8853/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign

Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans	
fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)

Superficial fibromatoses (palmar / plantar)	
Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Lipofibromatosis	

Intermediate (rarely metastasizing)

Solitary fibrous tumour	8815/1
and haemangiopericytoma	9150/1
(incl. lipomatous haemangiopericytoma)	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/3
Myxoinflammatory	
fibroblastic sarcoma	8811/3
Infantile fibrosarcoma	8814/3

Malignant

Adult fibrosarcoma	8810/3
Myxofibrosarcoma	8811/3
Low grade fibromyxoid sarcoma	8811/3
hyalinizing spindle cell tumour	
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign

Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Diffuse-type giant cell tumour	9251/0
Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Giant cell tumour of soft tissues	9251/1

Malignant

Pleomorphic 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	8830/3
Giant cell 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	
with giant cells	8830/3
Inflammatory 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma with	
prominent inflammation	8830/3

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {726} and the Systematize Nomenclature of Medicine (http://snomed.org).

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

Angioleiomyoma	8894/0
Deep leiomyoma	8890/0
Genital leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

Glomus tumour (and variants)	8711/0
malignant glomus tumour	8711/3
Myopericytoma	8713/1

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign

Rhabdomyoma	8900/0
adult type	8904/0
fetal type	8903/0
genital type	8905/0

Malignant

Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. spindle cell,	8912/3
botryoid, anaplastic)	8910/3
Alveolar rhabdomyosarcoma	
(incl. solid, anaplastic)	8920/3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3

VASCULAR TUMOURS

Benign

Haemangiomas of	
subcut/deep soft tissue:	9120/0
capillary	9131/0
cavernous	9121/0
arteriovenous	9123/0
venous	9122/0
intramuscular	9132/0
synovial	9120/0
Epithelioid haemangioma	9125/0
Angiomatosis	
Lymphangioma	9170/0

Intermediate (locally aggressive)

Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1

Intermediate (rarely metastasizing)

Retiform haemangioendothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1
Composite haemangioendothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS

Soft tissue chondroma	9220/0
Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

Intramuscular myxoma	8840/0
(incl. cellular variant)	
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing	
angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour	8842/0
(incl. atypical / malignant)	
Mixed tumour/	8940/1
Myoepithelioma/	8982/1
Parachordoma	9373/1

Malignant

Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	9231/3
("chordoid" type)	
PNET / Extraskeletal Ewing tumour	
pPNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid	
cell differentiation (PEComa)	
clear cell myomelanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

Pluridisciplinarietà quando

- Per valutare il quadro clinico alla prima diagnosi
- Per valutare le condizioni fisiche e psicologiche del Paziente
- Per impostare gli esami diagnostici
- Per praticare la biopsia
- Per definire la strategia terapeutica migliore
- Per valutare i risultati del trattamento
- Per discutere punti di forza e di debolezza del percorso e del trattamento. Per migliorare l'expertise.
- Nella fase avanzata di malattia
- Nel follow up

La Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

- CAS (Centro Accoglienza e Servizi): riceve la segnalazione riguardante il Paziente e lo indirizza nel suo iter diagnostico e terapeutico

- GIC (Gruppo Interdisciplinare di Cura): insieme di specialisti di differenti materie che si ritrovano regolarmente per definire il percorso del Paziente.

Pluridisciplinarietà chi:
GIC (Gruppo Interdisciplinare Cure)

Sempre presenti

- Ortopedico dedicato
- Oncologo
- Oncologo Pediatra
- Radioterapista
- Anatomo Patologo
- Radiologo
- Infermiere
- Data Manager
- Palliativista

Presenti su chiamata

- Chirurgo plastico
- Chirurgo toracico
- Chirurgo generale
- Psicoconcologo
- Perfusionalista
- Assistente sociale
- Mediatore culturale

Organizzazione

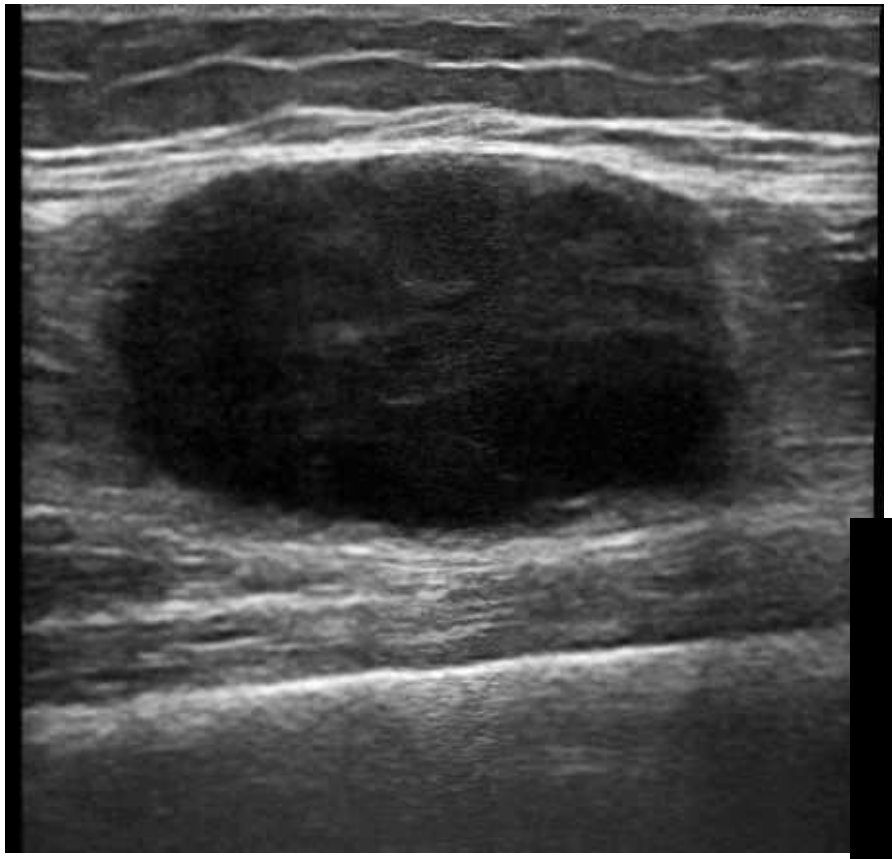
- Riunioni settimanali interaziendali
- Non prevista la presenza del Paziente
- La descrizione dei casi viene inviata il giorno prima ai componenti del GIC
- Discussione collegiale e verbalizzazione delle decisioni
- Il paziente viene poi convocato dallo specialista di riferimento

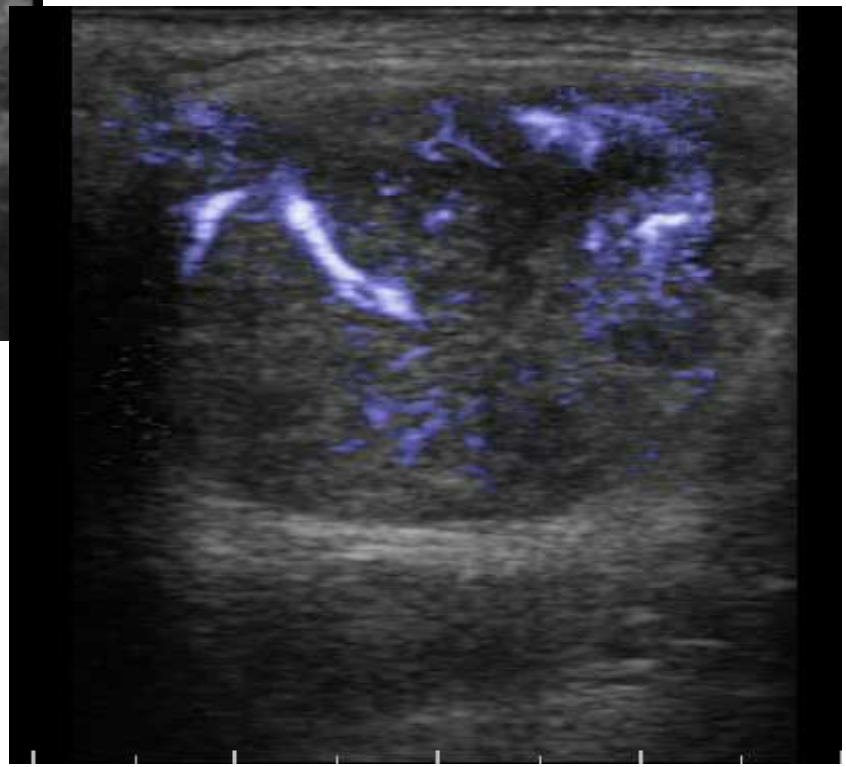
1) Prima diagnosi

- Anamnesi
- Esame clinico
- Performance status
- Ipotesi diagnostica
- Esami di primo livello
- Contatto con Gruppo interdisciplinare

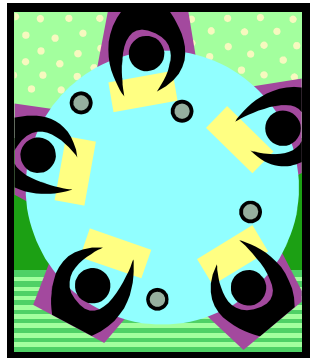


1° STEP ecografia





2) Primo incontro GIC



- Anamnesi (paziente non presente)
- Descrizione quadro radiologico da parte dello Specialista
- Impostazione iter diagnostico successivo:

  .esami II livello (RM, TC)

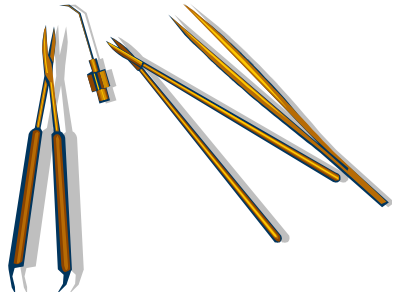
  .biopsia
- Chi informa il Paziente? (ruolo del curante e dello psicooncologo)
- Rapporti con il Collega Inviante

La biopsia

- Qualsiasi massa sospetta dei tessuti molli delle estremità, del tronco o del retroperitoneo va sottoposta a biopsia
- La biopsia va fatta da persona esperta, meglio se è l'operatore che prenderà in carico il Paziente.
- Deve rispettare i piani anatomici ed essere compresa nel campo di asportazione successivo

(LG AIOM , LG ESMO)

3) La biopsia



Tipo di biopsia

- BIOPSIA AD AGO GROSSO
- mano libera
- ecoguidata
- amplificatore di brillanza
- TAC guidata

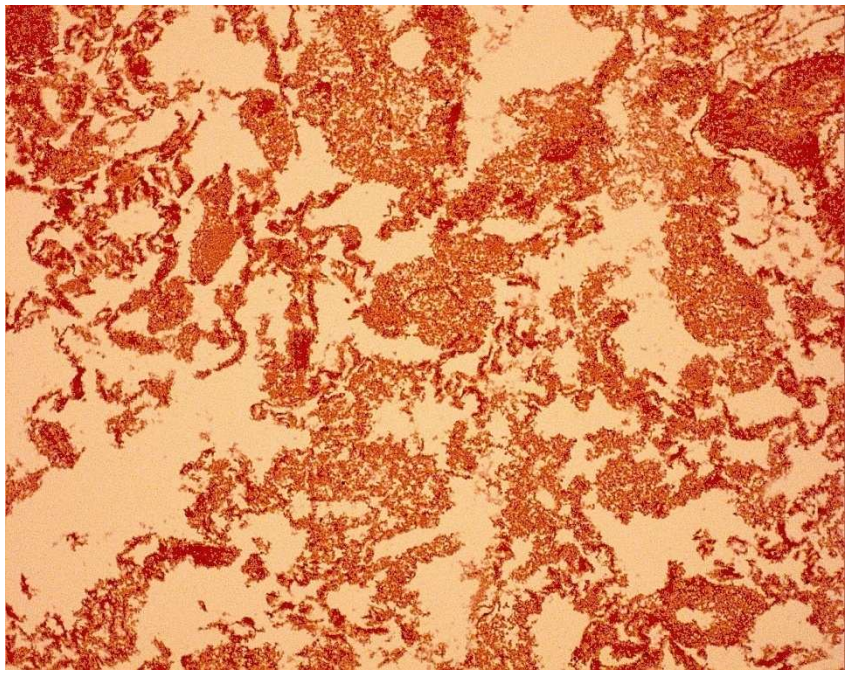
- BIOPSIA INCISIONALE

- BIOPSIA EXCISSIONALE

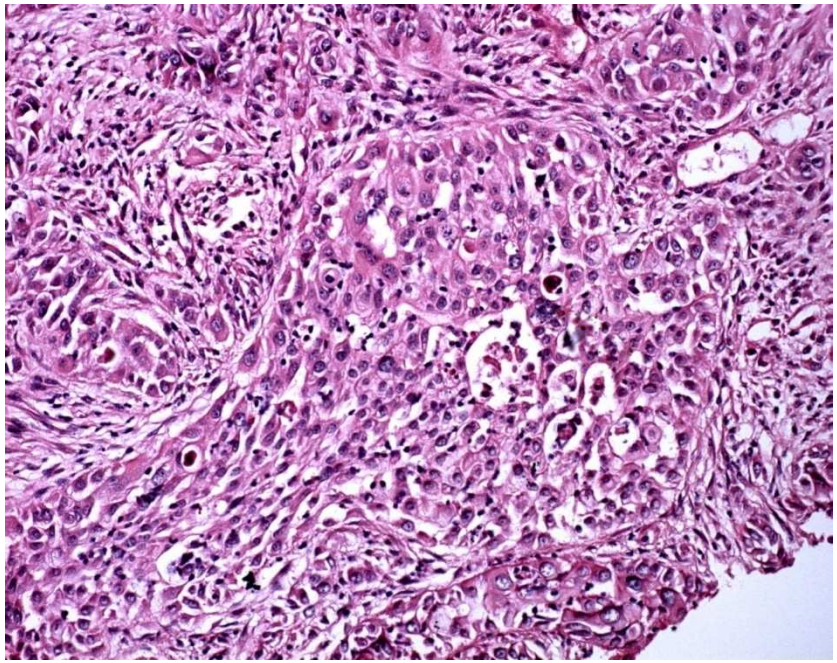
Motivi della scelta

- Sede
- Paziente
- Tipo di lesione
- Esperienza
- Linee Guida

AGOBIOPSIA



AGO SOTTILE

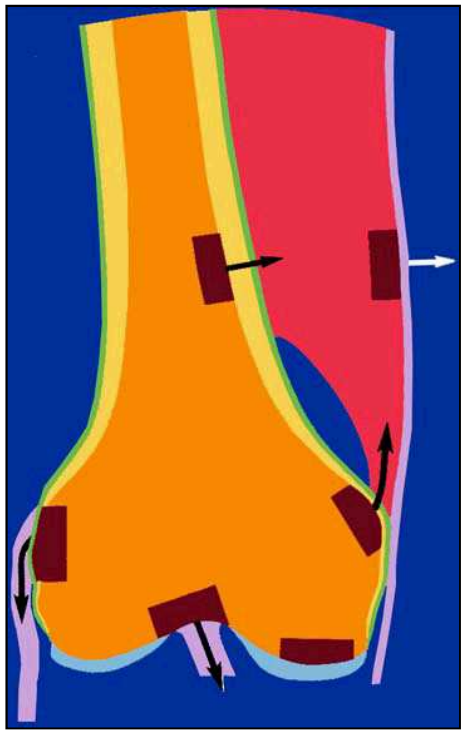


TRU-CUT

UN ACCESSO INCONGRUO PUO’
COMPLICARE
O
COMPROMETTERE LA POSSIBILITA’ DI UN
TRATTAMENTO CONSERVATIVO



…la via d'accesso deve:





Compartimento

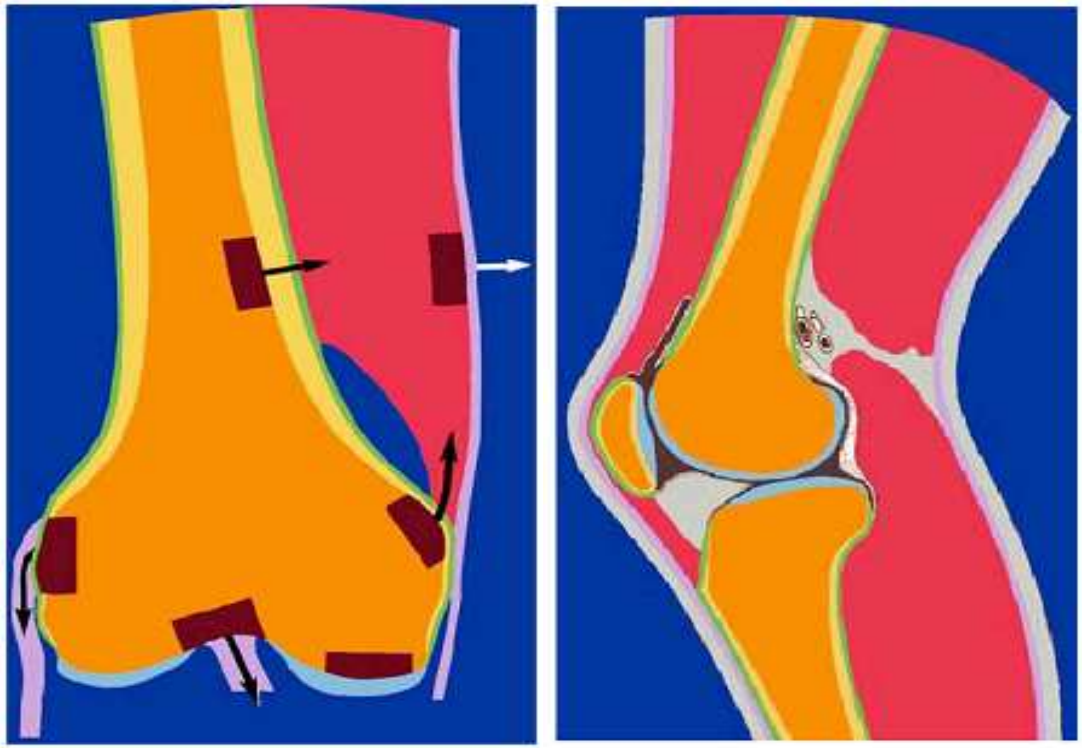
Struttura anatomica o spazio delimitato dalle naturali barriere anatomiche che contrastano l'estensione del tumore

ENNEKING 1980

la via d'accesso deve:

PUNTO DI ENTRATA DELL'AGO SULLA LINEA DI INCISIONE DELL'INTERVENTO DEFINITIVO

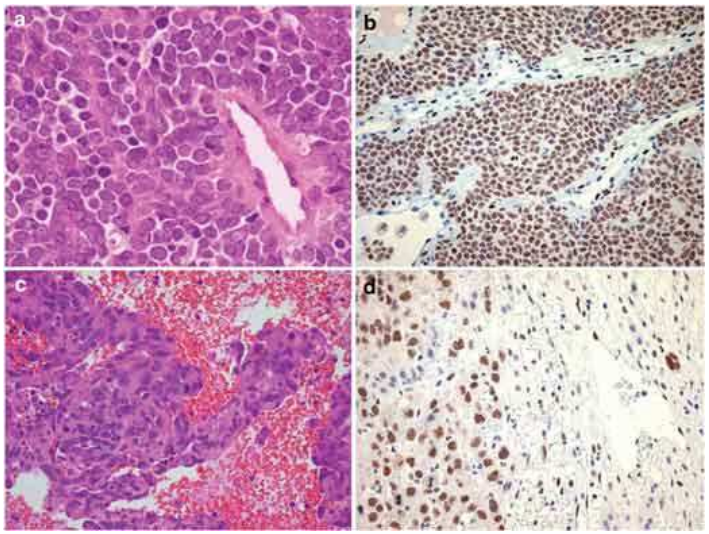
,



- **NON DEVE ATTRAVERSARE PIU' COMPARTIMENTI**

Che cosa chiedo al Patologo dopo la biopsia

- Tipo istologico di sarcoma
- Grading



4) La Fase terapeutica

- E’ strategica. Molti sarcomi guariscono se “first shot, best shot”
- Qui la multidisciplinarietà è fondamentale
- La decisione terapeutica dipende da volume, sede, rapporti anatomici e tipo istologico
- Aderire a protocolli Nazionali e Internazionali è spesso garanzia di miglior risultato.

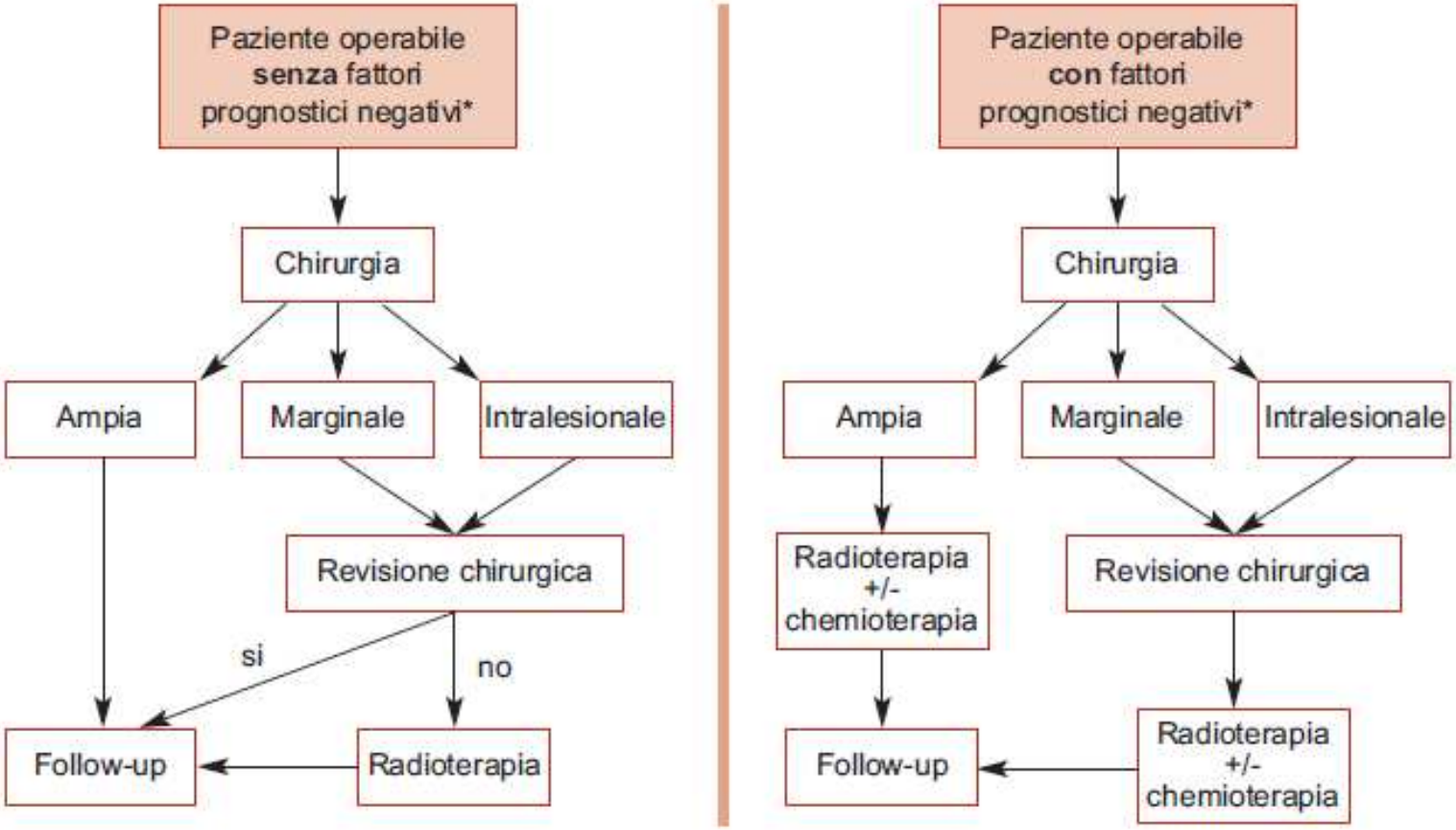
4) La Fase terapeutica

- La malattia è localizzata o metastatica?
- Si può operare subito?
- In quali tempi?



- Quale équipe plurispecialistica debbo organizzare? (chirurgo vascolare, chirurgo plastico, perfusionista, chirurgo toracico?)
- Se l'intervento non è possibile quale soluzione alternativa?

4.2 TRATTAMENTO DEL PAZIENTE OPERABILE



* Presenza di almeno due dei seguenti fattori progostici:
- alto grado di malignità
- diametro > 5 cm
- localizzazione sottofasciale

5)La Chirurgia

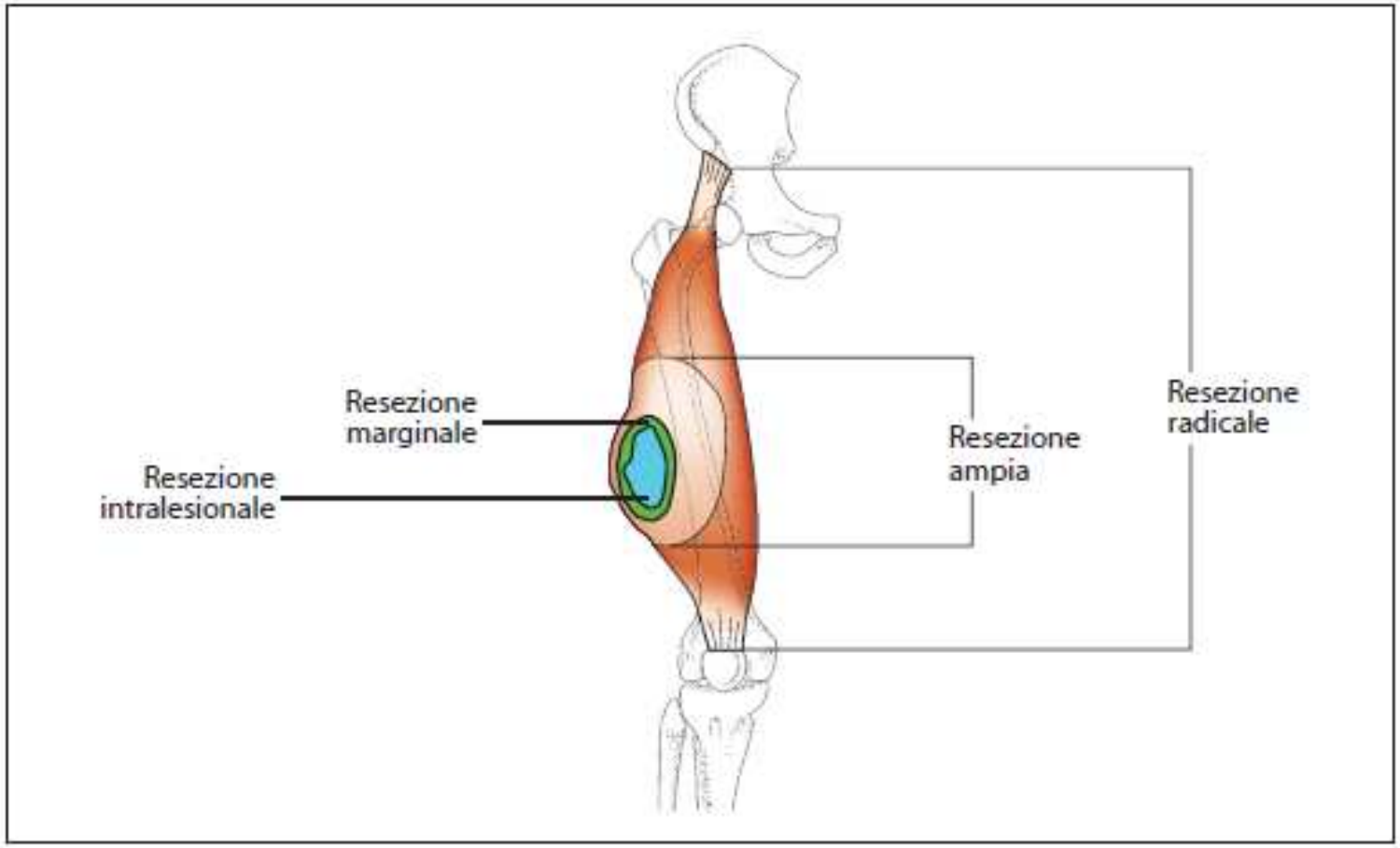


Figura 6.1
Classificazione dei margini di resezione chirurgica secondo Enneking.[24]

6) Istologico definitivo

- Tipo istologico di STM

(esame morfologico, IHC, Biologia molecolare)

- Volume malattia
- Grading
- Margini
- Confronto con precedenti se recidivo
- Eventuale richiesta seconda opinione

WHO classification of soft tissue tumours

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiomyolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/	8857/0
Pleomorphic lipoma	8854/0
Hibernoma	8880/0

Intermediate (locally aggressive)

Atypical lipomatous tumour/	
Well differentiated liposarcoma	8851/3

Malignant

Dedifferentiated liposarcoma	8858/3
Myxoid liposarcoma	8852/3
Round cell liposarcoma	8853/3
Pleomorphic liposarcoma	8854/3
Mixed-type liposarcoma	8855/3
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign

Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans	
fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)

Superficial fibromatoses (palmar / plantar)	
Desmoid-type fibromatoses	8821/1
Lipofibromatosis	

Intermediate (rarely metastasizing)

Solitary fibrous tumour	8815/1
and haemangiopericytoma	9150/1
(incl. lipomatous haemangiopericytoma)	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Low grade myofibroblastic sarcoma	8825/3
Myxoinflammatory	
fibroblastic sarcoma	8811/3
Infantile fibrosarcoma	8814/3

Malignant

Adult fibrosarcoma	8810/3
Myxofibrosarcoma	8811/3
Low grade fibromyxoid sarcoma	8811/3
hyalinizing spindle cell tumour	
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8810/3

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign

Giant cell tumour of tendon sheath	9252/0
Diffuse-type giant cell tumour	9251/0
Deep benign fibrous histiocytoma	8830/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Giant cell tumour of soft tissues	9251/1

Malignant

Pleomorphic 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	8830/3
Giant cell 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma	
with giant cells	8830/3
Inflammatory 'MFH' / Undifferentiated	
pleomorphic sarcoma with	
prominent inflammation	8830/3

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {726} and the Systematize Nomenclature of Medicine (http://snomed.org).

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

Angioleiomyoma	8894/0
Deep leiomyoma	8890/0
Genital leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

Glomus tumour (and variants)	8711/0
malignant glomus tumour	8711/3
Myopericytoma	8713/1

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign

Rhabdomyoma	8900/0
adult type	8904/0
fetal type	8903/0
genital type	8905/0

Malignant

Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3
(incl. spindle cell,	8912/3
botryoid, anaplastic)	8910/3
Alveolar rhabdomyosarcoma	
(incl. solid, anaplastic)	8920/3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3

VASCULAR TUMOURS

Benign

Haemangiomas of	
subcut/deep soft tissue:	9120/0
capillary	9131/0
cavernous	9121/0
arteriovenous	9123/0
venous	9122/0
intramuscular	9132/0
synovial	9120/0
Epithelioid haemangioma	9125/0
Angiomatosis	
Lymphangioma	9170/0

Intermediate (locally aggressive)

Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1

Intermediate (rarely metastasizing)

Retiform haemangioendothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1
Composite haemangioendothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS

Soft tissue chondroma	9220/0
Mesenchymal chondrosarcoma	9240/3
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

Intramuscular myxoma	8840/0
(incl. cellular variant)	
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing	
angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0

Intermediate (rarely metastasizing)

Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour	8842/0
(incl. atypical / malignant)	
Mixed tumour/	8940/1
Myoepithelioma/	8982/1
Parachordoma	9373/1

Malignant

Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8804/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	9231/3
("chordoid" type)	
PNET / Extraskeletal Ewing tumour	
pPNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid	
cell differentiation (PEComa)	
clear cell myomelanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

Esame Morfologico

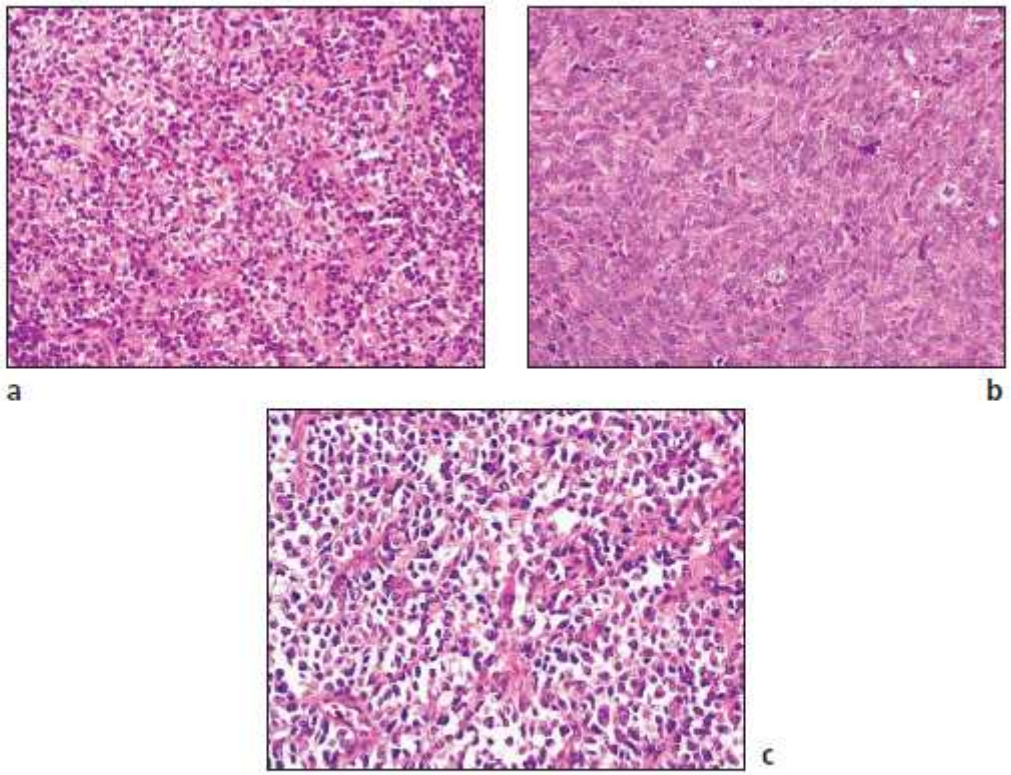


Figura 2.6
a. Sarcoma di Ewing; **b**. sarcoma sinoviale poco differenziato a cellule rotonde; **c**. rabdomiosarcoma alveolare di tipo solido.

VOLUME 28 · NUMBER 10 · APRIL 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

BIOLOGY OF NEOPLASIA

Translating Gene Expression Into Clinical Care: Sarcomas As a Paradigm

Torsten O. Nielsen and Robert B. West

ABSTRACT

Whereas most solid tumors are characterized by considerable genetic instability and molecular heterogeneity, sarcomas include many subtypes with very specific underlying molecular events driving oncogenesis. Gene expression profiling and other modern techniques have consequently had particular success in identifying the critical biologic pathways active in specific sarcomas, yielding insights which can be translated into useful diagnostic biomarkers. Public availability of data sets and new sequencing-based technologies will accelerate this process. Molecular studies have also identified oncogenic pathways of particular importance in sarcomas which can be targeted by investigational drugs. Examples include histone deacetylases in translocation-associated sarcomas of young adults, Akt/mammalian target of rapamycin in pleomorphic sarcomas, and macrophage colony-stimulating factor in tenosynovial giant cell tumor. Despite challenges in organization and accrual, future clinical trials of sarcomas need to be designed that take into account specific molecular subtypes as distinct diseases.

J Clin Oncol 28:1796-1805. *© 2010 by American Society of Clinical Oncology*

CLASSIFICAZIONE BIOMOLECOLARE DEI SARCOMI

GRUPPO	ISTOLOGIA	CARATTERI
GIST, DFSP, EWING	NON PLEIOMORFI	EVENTI MOLECOLARI CONOSCIUTI
CORDOMI, S. EPITELIOIDI	NON PLEIOMORFI	EVENTI MOLECOLARI PROBABILI
LIPOSARCOMA DEDIFFERENZIATO, MPNST, MIXOINFIAMM.	GENERALMENTE PLEIOMORFI	EVENTI MOLECOLARI POSSIBILI MA NON TIPICI
FIM, LEIOMIOSARCOMA, OSTEOSARCOMA	PLEIOMORFI	NON IDENTIFICATI EVENTI MOLECOLARI

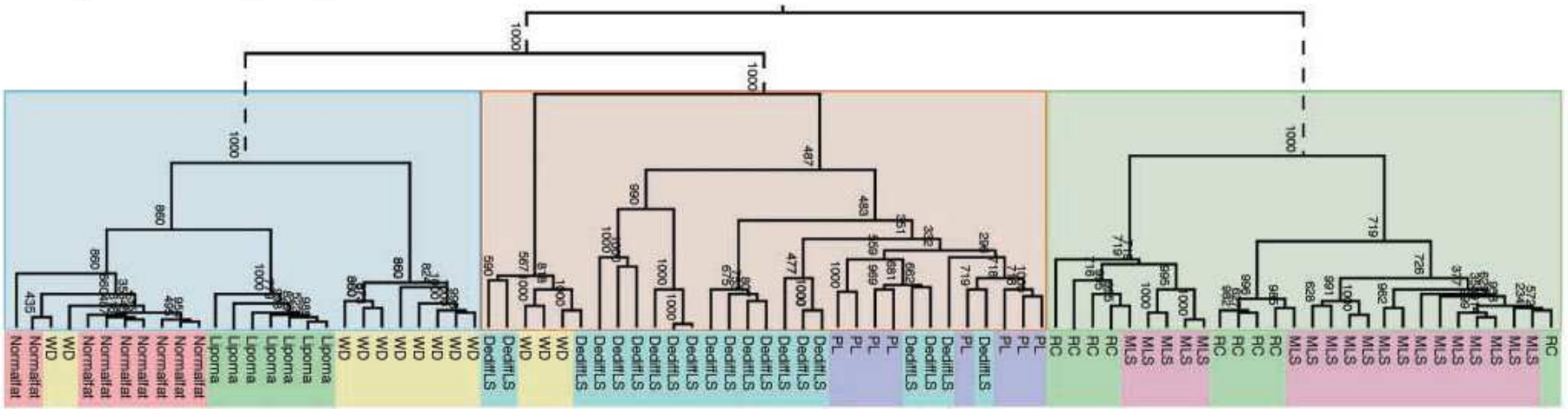
GENETIC ALTERATIONS: “COMPLEX” CARYOTYPE

Research Article

Cancer Res 2007; 67: (14). July 15, 2007

Gene Expression Profiling of Liposarcoma Identifies Distinct Biological Types/Subtypes and Potential Therapeutic Targets in Well-Differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma

Samuel Singer,[1] Nicholas D. Socci,[4] Grazia Ambrosini,[3] Elliot Sambol,[1] Penelope Decarolis,[1] Yuhsin Wu,[1] Rachael O’Connor,[1] Robert Maki,[3] Agnes Viale,[5] Chris Sander,[4] Gary K. Schwartz,[3] and Cristina R. Antonescu[2]



Lipoma

Lipo-sarcoma

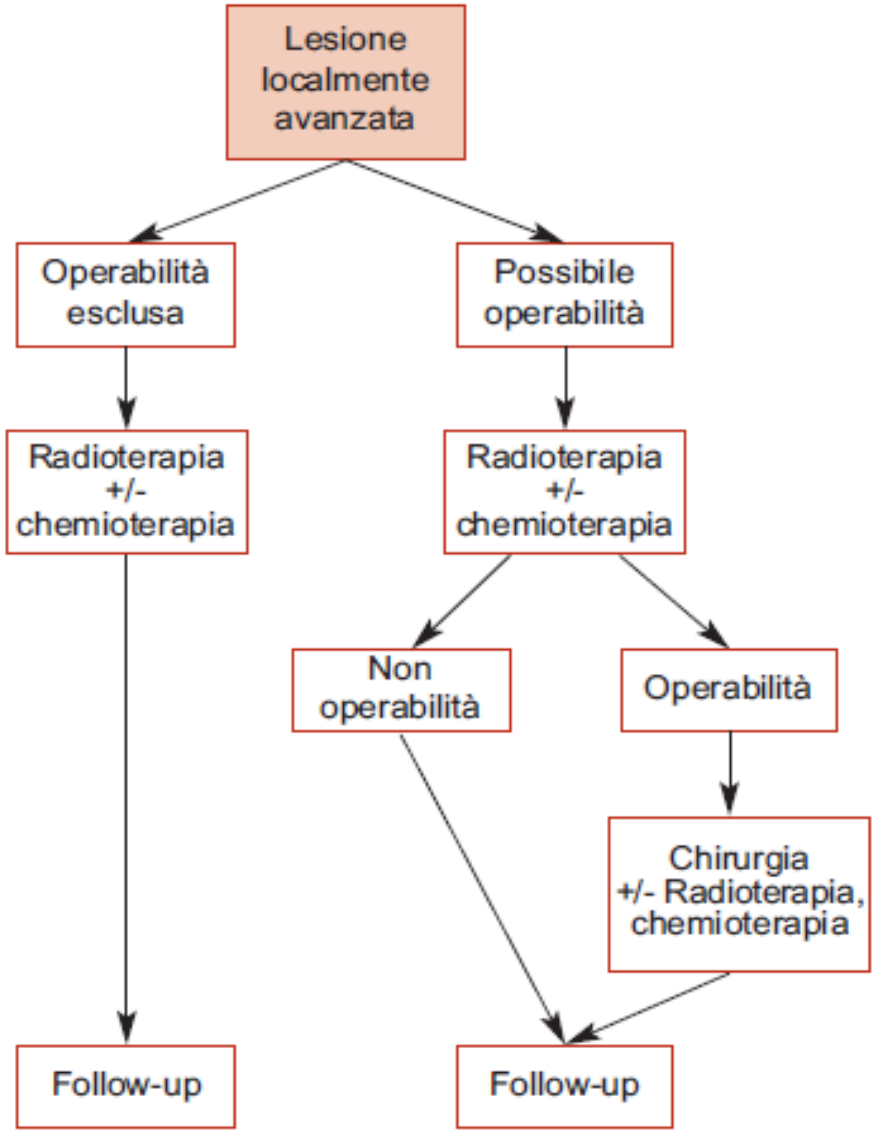
Dedifferentiated -pleomorphic liposarcoma

Myxoid liposarcoma

Sarcomi e biologia molecolare

- Fondamentale passo conoscitivo MA:
- Non sostituisce la diagnosi morfologica
- Non è tipica di un solo sarcoma
- Non è prognostica
- Non è predittiva
- Non è per il momento un target per i farmaci

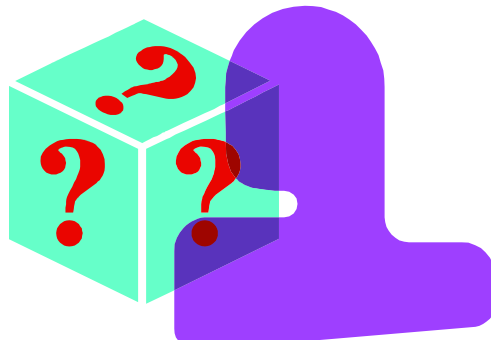
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA



5 a) Terapia neoadiuvante

- Il sarcoma è operabile d'emblée?
- Se no, che cosa mi aspetto dalla terapia neoadiuvante?
- Può veramente modificare l'intervento successivo?

- Quale sequenza tra CT e RT?



VOLUME 30 · NUMBER 8 · MARCH 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

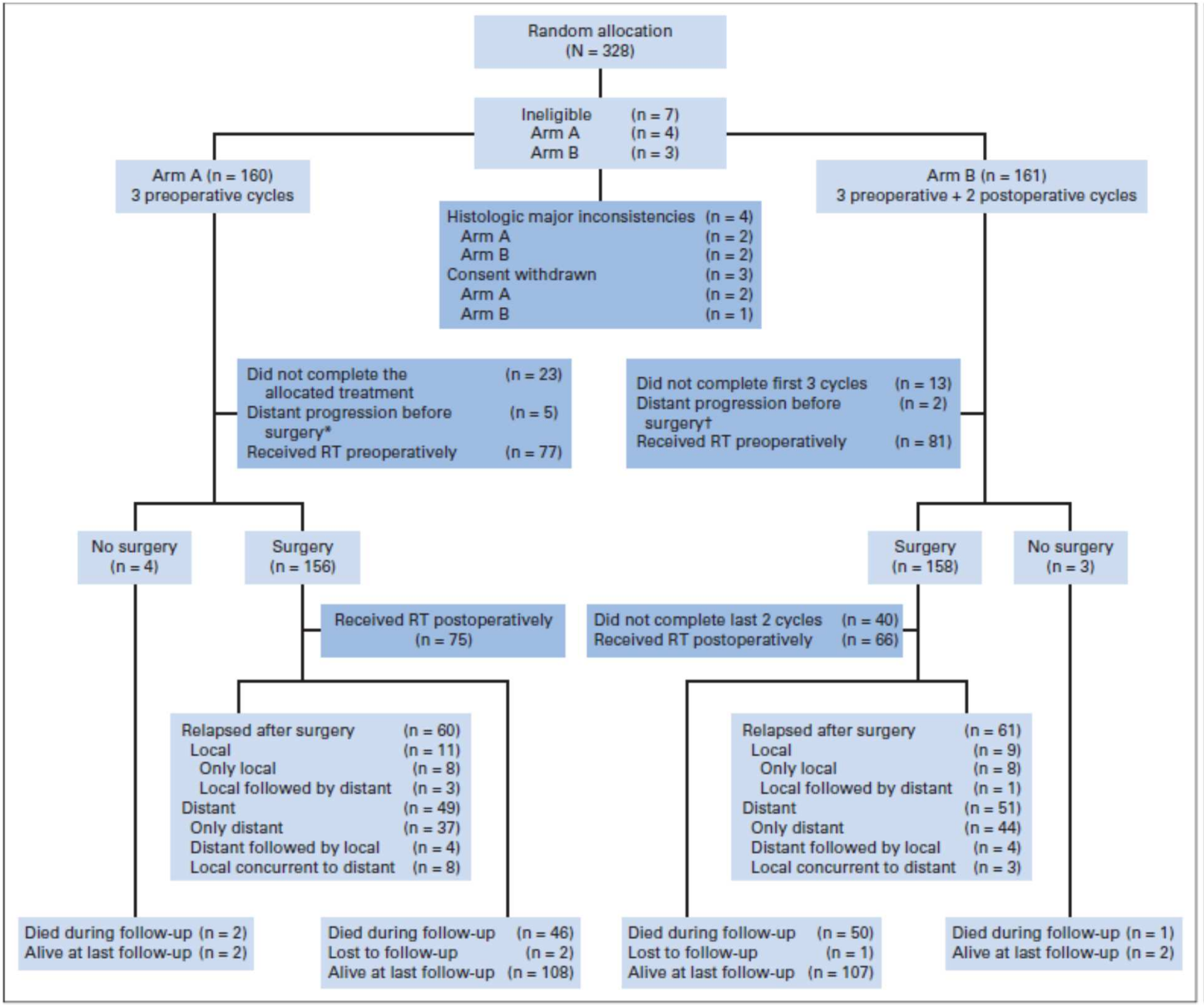
ORIGINAL REPORT

Short, Full-Dose Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Adult Soft Tissue Sarcomas: A Randomized Clinical Trial From the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group

Alessandro Gronchi, Sergio Frustaci, Mario Mercuri, Javier Martin, Antonio Lopez-Pousa, Paolo Verderio, Lidia Mariani, Pinuccia Valagussa, Rosalba Miceli, Silvia Stacchiotti, Angelo Paolo Dei Tos, Antonino De Paoli, Alessandra Longhi, Andres Poveda, Vittorio Quagliuolo, Alessandro Comandone, Paolo Giovanni Casali, and Piero Picci

Alessandro Gronchi, Paolo Verderio, Lidia Mariani, Pinuccia Valagussa, Rosa-

ABSTRACT


Random allocation
(N = 328)
Ineligible (n = 7)
Arm A (n = 4)
Arm B (n = 3)
Arm A (n = 160)
3 preoperative cycles
Arm B (n = 161)
3 preoperative + 2 postoperative cycles
Histologic major inconsistencies (n = 4)
Arm A (n = 2)
Arm B (n = 2)
Consent withdrawn (n = 3)
Arm A (n = 2)
Arm B (n = 1)
Did not complete the allocated treatment (n = 23)
Distant progression before surgery* (n = 5)
Received RT preoperatively (n = 77)
Did not complete first 3 cycles (n = 13)
Distant progression before surgery† (n = 2)
Received RT preoperatively (n = 81)
No surgery
(n = 4)
Surgery
(n = 156)
Surgery
(n = 158)
No surgery
(n = 3)
Received RT postoperatively
(n = 75)
Did not complete last 2 cycles (n = 40)
Received RT postoperatively (n = 66)
Relapsed after surgery (n = 60)
Local (n = 11)
Only local (n = 8)
Local followed by distant (n = 3)
Distant (n = 49)
Only distant (n = 37)
Distant followed by local (n = 4)
Local concurrent to distant (n = 8)
Relapsed after surgery (n = 61)
Local (n = 9)
Only local (n = 8)
Local followed by distant (n = 1)
Distant (n = 51)
Only distant (n = 44)
Distant followed by local (n = 4)
Local concurrent to distant (n = 3)
Died during follow-up (n = 2)
Alive at last follow-up (n = 2)
Died during follow-up (n = 46)
Lost to follow-up (n = 2)
Alive at last follow-up (n = 108)
Died during follow-up (n = 50)
Lost to follow-up (n = 1)
Alive at last follow-up (n = 107)
Died during follow-up (n = 1)
Alive at last follow-up (n = 2)

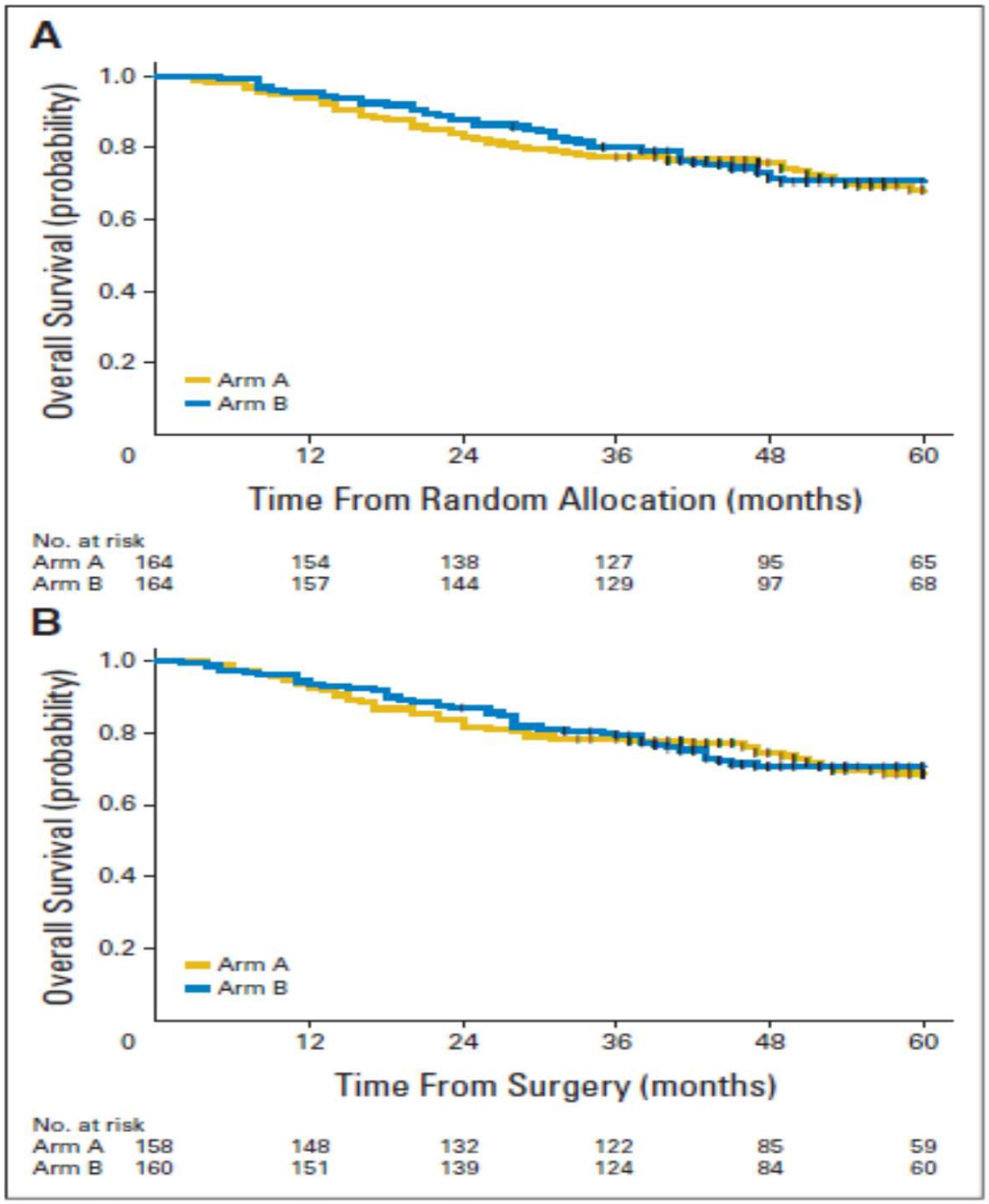


Fig 2. Five-year probability of overall survival (A) from random assignment and (B) from surgery according to study arm.

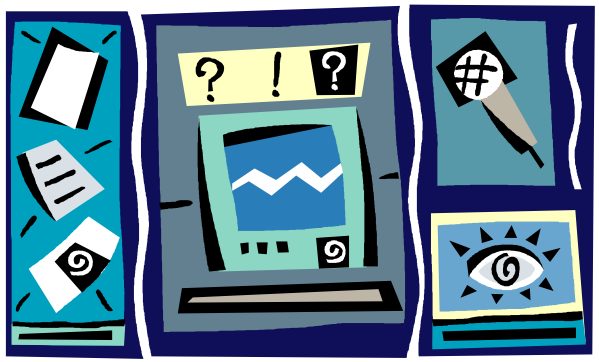
Terapia neoadiuvante

- La chemioterapia preoperatoria ± radioterapia è un'opzione proponibile nei STM e delle estremità e del tronco ad alto grado di malignità e con dimensioni > 5 cm per un miglior controllo locale e sistemico della malattia. Tre cicli preoperatori con antracicline ± ifosfamide potrebbero essere lo standard.

(LG AIOM 2012 LG ESMO 2012)

7) Terapia adiuvante

- Serve un trattamento adiuvante?
- Radioterapia esclusiva ?
- Chemioterapia + Radioterapia?
- Quale sequenza?
- Quando iniziare?
- Valutazione complicanze post chirurgiche



A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma

CANCER August 1, 2008 / Volume 113 / Number 3

TABLE 3
Absolute Risk Reductions and 95% Confidence Intervals for Local Recurrence, Distant Recurrence, Overall Recurrence, and Survival

	Local recurrence		Distant recurrence		Overall recurrence		Survival	
Treatment	ARR	95% CI	ARR	95% CI	ARR	95% CI	ARR	95% CI
Doxorubicin	3%	1%-7%	9%	4%-14%	9%	4%-14%	5%	6%-21%
Doxorubicin with ifosfamide	5%	1%-12%	10%	1%-19%	12%	3%-21%	11%	3%-19%
Combined	4%	0%-7%	9%	5%-14%	10%	5%-15%	6%	2%-11%

ARR indicates absolute risk reduction, 95% CI, 95% confidence interval.

Chemioterapia adiuvante

Data have been provided that adjuvant chemotherapy might improve, or at least delay, distant and local recurrence in high-risk patients. A meta-analysis found a statistically significant, limited benefit in terms of both survival- and relapse-free survival [5]. However, study results are conflicting. It is also unknown whether adjuvant chemotherapy may be particularly beneficial in specific subgroups. Therefore, adjuvant chemotherapy is not standard treatment in adult-type STS and can be proposed as an option to the high-risk individual patient (high-grade, deep, >5 cm tumor) for shared decision-making with the patient [II, C]. A randomized trial showed no differences between 3 (pre-operative) and 5 (pre- and postoperative) courses of full-dose chemotherapy [6].

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
doi:10.1093/annonc/mds253

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

The ESMO / European Sarcoma Network Working Group*

Trattamento del paziente operabile. Radioterapia.

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



SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO

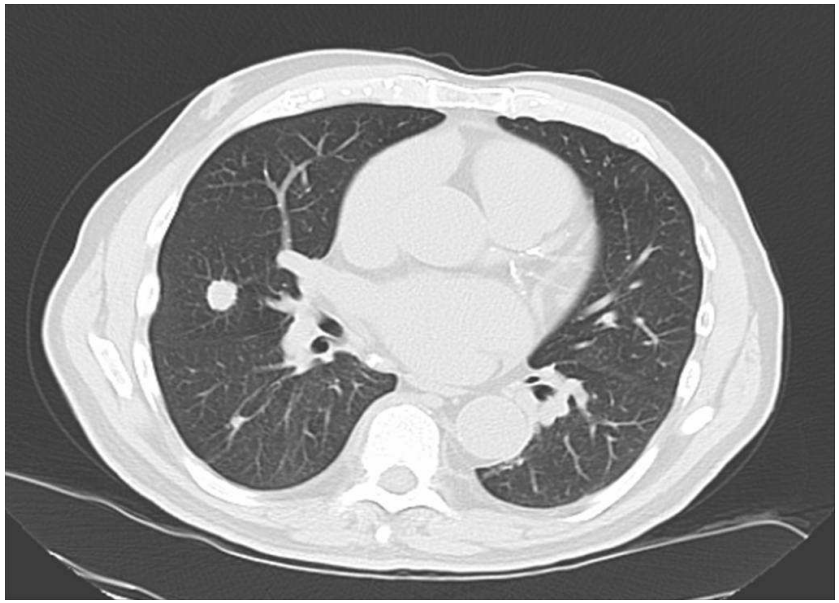
linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Trattamento del paziente operabile. Radioterapia.

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

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO
linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Malattia Metastatica





8)Malattia metastatica

- Se oligometastatica polmonare considerare l'intervento anche reiterato
- Minori evidenze di efficacia della chirurgia in caso di coinvolgimento di altri organi
- In caso di malattia sistemica non operabile: considerare la chemioterapia
- Possibilità di più linee di terapia.
- Il problema della valutazione della risposta

8) Malattia metastatica

- Quando sono comparse le metastasi?
- In quali sedi?
- Dopo quanto tempo dalla terapia sul primitivo? Dopo quali terapie ancillari?
- Le lesioni sono operabili?
- Se non operabili quale terapia? Di buona pratica clinica o all'interno di un protocollo?
- Informazione del Paziente

Chemioterapici attivi nei STS

Farmaco	RR
• Epirubicina	20-25%
• DOXO	15%
• Ifosfamide	20-25%
• Deticene	16%
• Temozolamide	6%
• Gemcitabina	7%

Farmaco	RR
• Taxolo	8%
• Taxotere	5%
• Etoposide	8%
• Trabectedina	10%

Sarcomi :
terapia differenziata per istotipo

- **Angiosarcoma** Taxolo, Sutent, Sorafenib.
- **Leiomiosarcoma** Trabectidina, Gemcitabina, Taxolo
- **Sinovialsarcoma** Pazopanib, Trabectidina
- **Emangiopericitoma Maligno** Sorafenib, Interferon
- **Dermatofibrosarcoma protuberans** Imatinib.
- **Desmoide** Tamoxifene, FANS, Imatinib,

- **Sarcomi stromali utero** Antiaromatasici.
- **Liposarcoma Mixoide** Trabectidina.

Sarcomi:
terapia differenziata per istotipo

- **Tumore gigantocellulare** Denosumab
- **Sinovite Villonodulare** Imatinib, Sunitinib
- **S. di Ewing** Anti IGF
- **Osteosarcoma:** Muramil Tripeptide,
  Fibromatosi Aggressiva Methotrexate + Vinorelbina

9) Cure palliative

Peculiarità dei sarcomi

- **Spesso giovani**, o giovani-adulti con figli piccoli o adolescenti
- Spesso **invalidanti**
- Spesso ad **elevato impegno terapeutico**
- **“rari”**
- Spesso **lungo decorso**, anche nella fase palliativa, *ma a volte repentina evoluzione “terminale”*

10) Il Follow up

- Nessuna LG stabilisce le cadenze ottimali
- Chi lo conduce?
  - Oncologo: comparsa di recidive o metastasi
    complicanze tardive dei trattamenti
  - Chirurgo: esiti funzionali
    complicanze tardive dell'intervento
- Il Paziente viene visto alternativamente dagli specialisti
- Importante il ruolo del MMG

Verifica costante dell'attività del Gruppo Pluridisciplinare

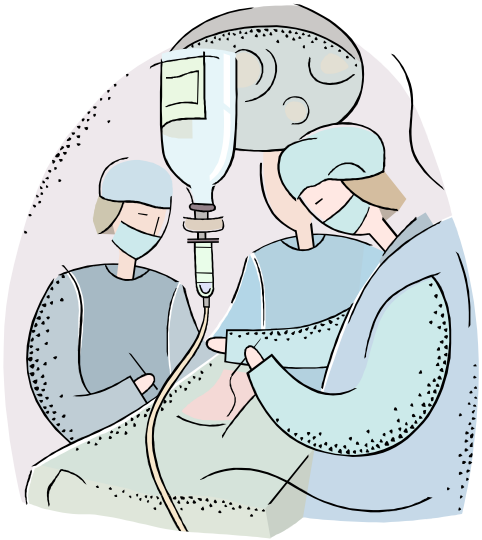
- Conservazione dei dati e costante aggiornamento (data manager fondamentale)
- Revisione dei casi e report del follow up
- Analisi critica dei risultati. Valutazione degli insuccessi
- Confronto con Gruppi Nazionali e Internazionali
- Pubblicazione dei risultati
- Diffusione della cultura dei sarcomi sul territorio

Conclusioni

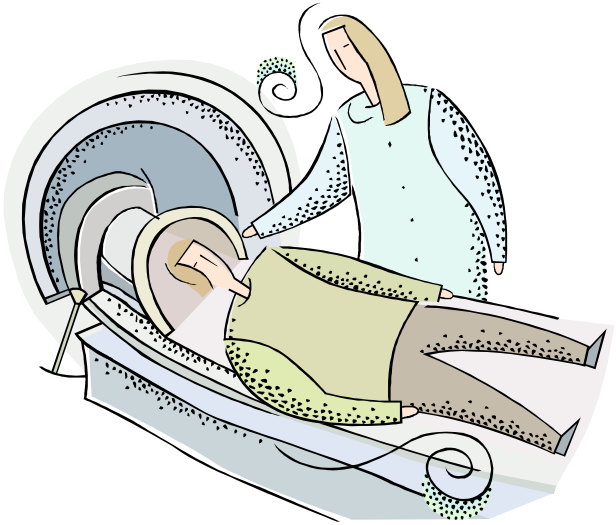
- La multidisciplinarietà nella diagnosi e terapia dei sarcomi è fondamentale
- I Centri Specialistici sono imprescindibili in alcune fasi (diagnosi di 2° livello, intervento, terapie sperimentali), ma i Centri afferenti possono avere un grande ruolo nella prima diagnosi e nel follow up
- La pluridisciplinarietà va intesa in senso molto ampio (regionale, nazionale e internazionale), per questo l'organizzazione in rete è fondamentale



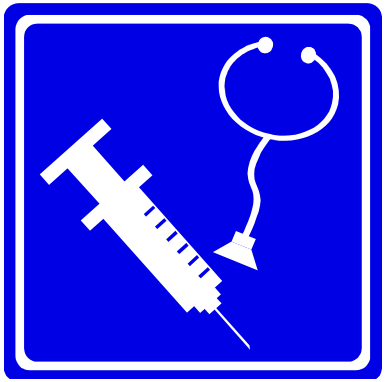




« Il tutto è maggiore della somma delle parti » **(Aristotele)**







alessandro.comandone@gradenigo.it
antonella.boglione@gradenigo.it