

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST E SARCOMI UTERINI

Coordinatore: Alessandro Comandone

Estensori: M. Aglietta
P. Casali
A. P. Dei Tos
S. Ferrari
A. Gronchi
F. Grosso
M. Lopez

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:

AIRO (U. Ricardi)
CIOSM (M. Mercuri)
ISG (P. Picci)
SIGO (A. Gadducci)
SIRM (T. Cammarota, E. de Lutio)

INDICE

1.	Premessa	0
1.1	Criteri di ricerca	0
1.2	Classificazione dei livelli di evidenza e delle raccomandazioni	0
2.	Sarcomi degli arti, dei cingoli e del tronco superficiale	0
2.1	Introduzione	0
2.2	Fattori di rischio, familiari, ereditari	0
2.3	Classificazione istologica	0
2.4	Diagnosi	00
2.5	Stadiazione	00
3.	Sarcomi degli arti, dei cingoli e del tronco superficiale. Malattia locale limitata	00
3.1	Chirurgia	00
3.2	Radioterapia	00
3.3	Chemioterapia	00
4.	Sarcomi degli arti, dei cingoli e del tronco superficiale. Malattia localmente avanzata	00
4.1	Chemioterapia citoreduttiva	00
4.2	Radioterapia	00
4.3	Chemioterapia locoregionale	0
5.	Sarcomi degli arti, dei cingoli e del tronco superficiale. Malattia in fase metastatica.	00
5.1	Malattia polmonare operabile	00
5.2	Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare	00
6.	Trattamenti di seconda linea e linee successive	00
7.	Bibliografia	00
8.	Sarcomi del retroperitoneo	00
8.1	Diagnosi	00
8.2	Terapia	00
8.2.1	Chirurgia	00
8.2.2	Radioterapia e Chemioterapia	00
8.2.3	Radioterapia postoperatoria	00
8.2.4	Chemioterapia	00
8.2.5	Malattia in fase avanzata plurirecidiva e metastatica	00
8.3	Follow-up nei Sarcomi dei Tessuti Molli di qualsiasi sede	00
8.4	Supporto psico-oncologico	00
9.	Bibliografia	00

10. Tumori stromali gastrointestinali (GIST)	00
10.1 Introduzione – Caratteri generali	00
10.1.1 Caratteri istologici e di biologia molecolare. Classificazione.	00
10.2 Diagnosi	00
10.3 Terapia della malattia operabile	00
10.4 Terapia della malattia localmente avanzata o in sedi complesse	00
10.5 Terapia della malattia metastatica	00
10.6 Valutazione della risposta	00
10.7 Follow up	00
11. Bibliografia	00
12. Sarcomi uterini	00
12.1 Epidemiologia – Classificazione	00
12.2 Diagnosi	00
12.3 Stadiazione	00
13. Leiomiosarcoma	00
13.1 Classificazione istologica	00
13.2 Trattamento	00
13.2.1 Malattia localizzata	00
13.2.2 Malattia localmente avanzata e recidiva locale	00
13.2.3 Malattia metastatica	00
13.2.4 Trattamento di seconda/ulteriore linea	00
13.3 Smooth muscle tumour of unknown malignant potential	00
14. Sarcoma stromale endometriale	00
14.1 Classificazione istologica	00
14.2 Trattamento	00
14.2.1 Premessa	00
14.2.2 Malattia localizzata	00
14.2.3 Malattia localmente avanzata e recidiva locale	00
14.2.4 Malattia metastatica	00
14.2.5 Trattamenti di seconda/ulteriore linea	00
15. Sarcoma endometriale indifferenziato	00
15.1 Malattia localizzata	00
15.2 Malattia localmente avanzata e recidiva locale	00
15.3 Malattia metastatica e recidiva a distanza	00
15.4 Trattamento di seconda/ulteriore linea	00
16. Adenosarcomi e sarcomi con linea differenziativi specifica	00
17. Bibliografia	00

LINEE GUIDA PER SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST

Le presenti Linee Guida, frutto della collaborazione tra Esperti, trattano dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto ad insorgenza negli arti, nei cingoli, nel tronco superficiale, nel retroperitoneo e, in capitoli a parte dei Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) e dei sarcomi dell'utero. Le forme pediatriche, comprendenti il rabdomiosarcoma embrionale o alveolare ed i sarcomi di Ewing/ pPNET verranno trattati in un testo ad hoc.

1. PREMESSA

Una delle definizioni più condivise di Linea Guida, ripresa nel Programma Nazionale per le Linee Guida, afferma che "Le Linee Guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche".

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

Le Linee Guida dunque non sono direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, le responsabilità delle decisioni.

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

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

1.1 Criteri di ricerca e riferimenti utilizzati per l'estensione della presente Linea Guida.

Gli Autori delle presenti Linee Guida hanno utilizzato documenti analoghi, prodotti a livello nazionale ed internazionale come base di conoscenze scientifiche già assodate sui cui poi è stato elaborato l'intero percorso assistenziale, aggiornando i dati della ricerca ed adattando le indicazioni fornite dalla realtà italiana.

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

- Medline versione PUBMED
- (CANCERLIT)
- CARNET PDQ
- NCCN
- Cochrane Library Database of Systematic Reviews
- Inoltre sono state effettuate ricerche su articoli originali
- NHS
- PDQNCI
- ESMO Minimal recommendations.

Infine la presente traccia si basa su

- Linee guida per i Sarcomi dei tessuti molli redatte dal Consiglio Nazionale delle Ricerche pubblicate nel 2002.
- Linee Guida per i Tumori Rari redatte dal Consiglio Nazionale delle Ricerche. Pubblicate nel 2004.
- Linee Guida sui Sarcomi dei Tessuti Molli nell'Adulto, linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte pubblicate nel 2004 e riviste nel 2009.

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

Nei Sarcomi dei Tessuti Molli vi sarà una parte comune relativa ai caratteri generali, ed una specifica per sede anatomica di presentazione.

1.2. Classificazione dei livelli di evidenze e delle raccomandazioni.

In analogia a quanto già adottato in analoghe Linee Guida nazionali il metodo di classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni si è basato su informazioni scientifiche a valenza differenziata secondo uno schema di 6 livelli.

Livelli delle prove di efficacia.

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conferences o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Il grado delle raccomandazioni tiene conto di due fattori principali: il livello delle prove scientifiche disponibili e la rilevanza che viene attribuita dagli operatori a quella determinata decisione nell'ambito delle scelte possibili.

Il livello delle raccomandazioni viene classificato in 5 livelli (da A ad E) dove A è una raccomandazione positiva ed E una negativa.

- A** Forte raccomandazione a favore della esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I e II
- B** Questa particolare procedura o intervento non deve sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato
- C** Esiste incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** La procedura o l'intervento non è raccomandato
- E** Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento

In neoplasie rare, quali sono i Sarcomi dei Tessuti Molli ed i GIST, i livelli di evidenza e di raccomandazione sono meno forti rispetto ai tumori frequenti. Questo documento è dunque, per alcune sue parti, frutto di un consenso realizzatosi fra Esperti che in Italia si occupano prevalentemente o esclusivamente nella loro attività clinica e di ricerca di sarcomi. Dopo aperto dibattito si è convenuto che i livelli di evidenza, rivista la Letteratura per i singoli argomenti, siano nella quasi totalità di grado basso V e VI e non verranno espressi. I gradi di raccomandazione saranno invece esplicitati secondo i livelli convenzionali. Come metodologia di lavoro si è scelto un consenso fra gli esperti, in modo da riflettere un pensiero condiviso da tutti o dalla maggioranza. Si ottiene comunque un consenso aperto che va aggiornato periodicamente, pronto a recepire gli avanzamenti nella conoscenza della materia e i commenti degli utilizzatori di queste Linee Guida.

Vi è consenso unanime nel ritenere che l'approccio ai sarcomi deve sempre essere pluridisciplinare, come è possibile soltanto a livello istituzionale nei centri ad alta specializzazione.

Le presenti Linee Guida, pur essendo un utile strumento di lavoro, non possono sostituire l'ex-

pertise multidisciplinare e specialistica che viene offerto in Istituzioni espressamente dedicate all'argomento.

Nelle malattie rare e nei sarcomi in particolare, il riferimento a Centri ad alta specializzazione che garantiscano la multidisciplinarietà nelle diagnosi e nel trattamento è di fondamentale importanza, soprattutto in alcune fasi della malattia.

Va tenuto in conto che la centralizzazione trova ostacoli organizzativi quali l'obbligo della migrazione sanitaria dei pazienti e le lunghe liste di attesa nei Centri di Eccellenza. Una delle finalità principali di queste Linee Guida è di diffondere una cultura di base sull'argomento in tutto il territorio nazionale e, soprattutto, di creare una attiva e proficua collaborazione tra Istituzioni ad alta specializzazione e gli Ospedali in cui il trattamento dei STM è un evento sporadico e minoritario nella attività clinica quotidiana.

I tumori rari si caratterizzano inoltre per la difficoltà nella ricerca clinica, vista la bassa incidenza di queste neoplasie e la frequente non uniformità del trattamento. È dunque auspicio comune che i portatori di tali malattie vengano inseriti in studi clinici Nazionali e Internazionali e che le Linee Guida possano favorire questo processo.

2. SARCOMI DEGLI ARTI, DEI CINGOLI E DEL TRONCO SUPERFICIALE

2.1 Introduzione

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

Rappresentano dunque l'1% delle neoplasie in età adulta. In USA si calcolano circa 8700 casi/anno, mentre in Italia si stima un numero assoluto di 1500 casi/anno. Divengono ulteriormente rari se li si suddivide nei vari istotipi. L'andamento della incidenza è stabile nel tempo, pur con una modesta tendenza all'aumento nelle donne. L'andamento della incidenza in relazione all'età evidenzia un primo picco in età pediatrica poi un plateau e successivamente una tendenza all'aumento dell'incidenza piuttosto costante con l'età a partire dai 20 anni con un picco massimo dopo i 60 anni. Sotto il termine di STM sono raggruppati più di 50 tipi istologici diversi con caratterizzazioni biologiche specifiche e comportamenti distinti.

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

- nel bambino esistono le forme infantili, in particolare il rabdomiosarcoma, di cui non trattiamo in queste Linee Guida;
- nell'adulto prevalgono le forme fusocellulari.

La mortalità per queste forme è tuttora elevata: a 5 anni la sopravvivenza globale non supera il 55%. Un miglioramento sulla sopravvivenza nel solo sottogruppo dei STM degli arti si è verificata dal 1980 ad oggi grazie alla adozione di tecniche chirurgiche rispettose della suddivisione delle aree anatomiche in compartimenti.

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

2.2 Fattori di rischio, familiari, ereditari.

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

Vi è una associazione tra infezioni virali da Epstein Barr Virus in pazienti con AIDS e leiomiomasarcoma. Sarcomi secondari a radiazioni sono evidenti dopo trattamento per linfomi, carcinomi della portio o carcinomi mammari.

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

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

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

Alcune sostanze dei cicli lavorativi aumentano il rischio di manifestare un STM: cloruro di vinile e angiosarcomi epatici; pesticidi e sarcomi muscolari.

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

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

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

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

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

- 1) compromettere la qualità di successivi interventi
- 2) rendere necessari interventi aggiuntivi di radicalizzazione anche di grossa entità
- 3) compromettere la fattibilità di interventi conservativi
- 4) aumentare il rischio di recidiva locale

A

Non esistono evidenze di efficacia di un programma di screening nei STM anche se una diagnosi tempestiva migliora almeno le possibilità terapeutiche locoregionali.

2.3 Classificazione istologica.

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

La raccomandazione si basa sulla non elevata concordanza nell'attribuzione dell'istotipo e, in misura minore, del grading, due elementi che sono centrali per la successiva strategia terapeutica.

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

- descrizione macroscopica
- stato dei margini, così da consentire la attribuzione dell'intervento chirurgico alle categorie "radicale", "ampio", "marginale", "intralesionale".
- istotipo secondo WHO
- grado di malignità

B

L'esame istologico di un STM va riferito o almeno verificato in Servizi di Anatomia Patologica dotati di sufficiente esperienza, o è raccomandabile una seconda opinione patologica.

Il grado di malignità fa riferimento alla classificazione della French Federation of Cancer Centers (grado 1 basso grado; grado 2 grado intermedio; grado 3 alto grado), meno diffuso e raccomandato è il ricorso alla classificazione in 4 gradi (1 e 2 basso grado; 3 e 4 alto grado). Nel 2002 la WHO ha raccomandato lo schema FNCLCC sulla base di evidenze pubblicate. Ovviamente al momento del referto l'Istopatologo deve esprimere quale classificazione ha utilizzato.

La classificazione delle neoplasie mesenchimali maligne e di grado intermedio viene desunta dalle tre classificazioni in uso per le neoplasie dei tessuti molli (WHO 2002), del sistema nervoso (WHO 2000) e delle cute (WHO 2006). Tali classificazioni integrano il dato morfologico, immunofenotipico e genetico. La classificazione WHO 2002 dei tumori mesenchimali distingue neoplasie benigne, a comportamento biologico intermedio e maligne. Le lesioni intermedie sono definite come:

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

In questa trattazione si considerano solo lesioni maligne ed intermedie.

Neoplasie a differenziazione adipocitaria.

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

Neoplasie a differenziazione fibroblastica/miofibroblastica

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

Neoplasie a differenziazione “fibroistiocitaria”

- Tumore fibroistiocitario plessiforme
- Tumore a cellule giganti delle parti molli
- Sarcoma pleomorfo indifferenziato ad alto grado (ex-istiocitoma fibroso maligno)

Neoplasie a differenziazione muscolare liscia

- Leiomiomasarcoma

Neoplasie a differenziazione muscolare striata

- Rabdomyomasarcoma embrionale (Incluse varianti botrioide ed a cellule fusate)
- Rabdomyomasarcoma alveolare (inclusa variante solida e mista embrionale/alveolare)
- Rabdomyomasarcoma pleomorfo

Neoplasie a differenziazione vascolare

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

Neoplasie a differenziazione condro-ossea

- Osteosarcoma extrascheletrico

Neoplasie a differenziazione neuroectodermica

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

Neoplasie a differenziazione incerta.

- Tumore ialinizzante angiectatico delle parti molli
- Istiocitoma fibroso angiomaticoide
- Tumore fibromixioide ossificante
- Mioepitelioma
- Sarcoma sinoviale
- Sarcoma epitelioide
- Sarcoma alveolare delle parti molli
- Sarcoma a cellule chiare
- Condrosarcoma mixoide extrascheletrico
- Condrosarcoma mesenchimale
- Mesenchimoma maligno
- Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde
- Tumore rabdoide extrarenale
- Pecoma
- Sarcoma intinale

2.4 Diagnosi

Vi è unanime consenso tra gli Esperti nel raccomandare l'approfondimento diagnostico nel caso di massa superficiale dei tessuti molli di diametro maggiore a 5 cm o di massa profonda di qualsiasi dimensione.

In questo caso si deve fortemente sospettare un STM e porre in atto tutte le misure per una diagnosi adeguata o riferire direttamente il Paziente ad un Centro ad Alta Specializzazione.

Vi è consenso sulla raccomandazione che la diagnosi di STM debba essere sempre radiologica e patologica, quest'ultima indipendentemente dal sospetto clinico radiologico.

La diagnostica radiologica per immagini è fondamentale sia nelle fasi iniziali di diagnosi che nella stadiazione.

L'esame ecografico permette di misurare le dimensioni della massa, evidenzia i rapporti con la fascia, rileva la morfologia, i margini (regolari, irregolari, con o senza pseudocapsula), l'ecostruttura (solida, liquida, mista) rileva il coinvolgimento delle strutture circostanti e, con la tecnica ecopowerdoppler, la vascolarizzazione. L'indagine ecografica andrebbe completata con controllo con m.d.c. per distinguere le aree di neovascolarizzazione da quelle necrotiche o fibrocatrizziali.

La TAC, senza e con mezzo di contrasto, permette di calcolare le dimensioni della massa e l'estensione, definisce il compartimento anatomico interessato, i rapporti con il fascio vascolo nervoso e la distanza da punti anatomici poi facilmente reperibili in sala operatoria.

Consente inoltre la migliore delimitazione della massa rispetto alla componente edematosa peritumorale e l'eventuale interessamento della componente scheletrica.

La RM definisce la morfologia e le dimensioni della massa, distinguendo con maggiore specificità i confini tra massa tumorale, edema, pseudocapsula e tessuto sano.

Per pseudocapsula si intende l'area di confine composta da un sottile strato di tessuto fibroso normale e di tessuto reattivo, ma comprendente anche digitazioni e satelliti tumorali.

Evidenza il compartimento coinvolto dalla massa e i rapporti con le strutture vascolonervose descrivendo la vascolarizzazione e la appartenenza o meno ad un compartimento.

La stadiazione deve far seguito alla diagnosi di certezza che la massa sia un STM.

È indispensabile una valutazione con TAC con mezzo di contrasto del torace essendo i polmoni la sede più frequente di metastatizzazione (44-92%).

La bassa probabilità, ma non l'assenza di metastasi addominali o epatiche da STM degli arti e del tronco, soprattutto in assenza di malattia polmonare, lascia al singolo clinico la scelta sulla

effettuazione di una ecografia o di una TAC di tale regione anatomica.

L'esame diventa mandatario se vi sono sintomi o segni addominali sospetti.

Vi è consenso sulla raccomandazione che la diagnosi di STM debba essere una diagnosi patologica.

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

- 1) esame citologico mediante agoaspirato
- 2) biopsia con ago tranciante
- 3) biopsia incisionale
- 4) biopsia escissionale
- 5) accertamento intraoperatorio al congelatore.

L'agobiopsia, nonostante la diffusione nei Paesi Scandinavi, ha un impiego limitato nella maggior parte dei Centri di Alta Specializzazione Europei e Americani ed è utilizzato soprattutto nel sospetto di eventuali recidive. Il suo impiego in prima diagnosi su masse dei tessuti molli può essere giustificato in sedi critiche e di difficile accesso percutaneo, ma va sempre praticata da personale esperto. L'utilizzo dell'agobiopsia al fine della diagnosi di natura e/o di istotipo non è sempre considerato sufficientemente attendibile.

Maggiore numero di informazioni deriva dalla biopsia con ago tranciante.

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

La biopsia incisionale può essere impiegata tutte le volte che non si ottengano sufficienti informazioni dalla biopsia con ago. È importante che tale procedura venga effettuata nello stesso Centro che poi eseguirà la resezione chirurgica definitiva. È altresì fondamentale che vengano rispettati i dettami della Chirurgia oncologica, per evitare il rischio di contaminare i tessuti circostanti e di inficiare il controllo locale della malattia.

La definizione di biopsia escissionale viene talora applicata ad interventi di asportazione di lesioni delle parti molli, in assenza di preventiva diagnosi patologica. Non è metodica da raccomandare.

L'accertamento intraoperatorio al congelatore può consentire la esecuzione di un intervento oncologicamente adeguato, qualora sia stato preceduto da idonea stadiazione radiografica.

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

La biopsia deve seguire le regole della chirurgia oncologica per permettere l'asportazione in blocco al momento dell'intervento anche del tramite biottico.

B Masse profonde di qualsiasi dimensioni o masse superficiali >5 cm sono sospette per sarcoma e trattate come tali o inviate ai Centri di Alta Specializzazione.

A Una lesione clinicamente sospetta dei tessuti molli deve essere studiata mediante la esecuzione di ecografia o di appropriata tecnica per immagini.

B I pazienti con lesione potenzialmente maligna devono essere sottoposti a TAC e/o RM dell'area anatomica interessata dalla massa

A I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli devono essere sottoposti a biopsia diagnostica con ago, se necessario sotto controllo ecografico o TAC o con biopsia chirurgica.

A

La tecnica bioptica (con ago sotto controllo ecografico o TAC o chirurgica) deve tener conto dei principi di chirurgia oncologica e deve essere preferibilmente eseguita presso il Centro presso il quale verrà eseguito l'intervento chirurgico.

2.5 Stadiazione

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

La presenza di metastasi è un altro ovvio fattore prognostico.

La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I è circa il 90%, per lo stadio II 70%, per lo stadio III 50% e 10% per lo stadio IV. La classificazione e la caratterizzazione dei STM sta ora evolvendo con una migliore comprensione delle mutazioni genetiche. Informazioni sulla genetica possono migliorare la diagnosi, confermando rapporti tra sottotipi morfologici e compartimenti biologici e clinici.

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

GRADO E TNM	DESCRIZIONE		T1a T1b	T2a	T2b
G1	Ben differenziato	G1 G2	Stadio IA	Stadio IB	Stadio IIA
G2	Moderatamente differenziato	G3 G4	Stadio IIB	Stadio II C	Stadio III
G3	Scarsamente differenziato	N1	Stadio IV	Stadio IV	Stadio IV
G4	Indifferenziato	M1	Stadio IV	Stadio IV	Stadio IV
T1	Tumore < 5 cm in dimensione				
T1a	Superficiale				
T1b	Profondo				
T2	Tumore >5cm in dimensione				
T2a	Superficiale				
T2b	Profondo				
N1	Metastasi linfonodali				
M1	Metastasi a distanza				

3. STM DEGLI ARTI. MALATTIA LOCALE LIMITATA

3.1 Chirurgia.

Quando la malattia è solo in fase locale limitata, il trattamento di prima istanza è la Chirurgia. Questa può essere integrata con Radioterapia e Chemioterapia.

La Chirurgia (± Radioterapia) ha come scopo il controllo locale della malattia che oggi si raggiunge nell'85-90% dei casi a 5 anni.

La Chirurgia deve avere margini sicuri e di qualità, cercando per contro di ridurre i danni funzionali ed estetici. La qualità della chirurgia effettuata è da definire in base al margine peggiore.

La migliore qualità dei margini si ottiene con intervento radicale o ampio, mediante amputazione dell'arto o resezione di tutto il compartimento anatomico in cui è situato il sarcoma. L'intervento radicale presenta spesso sequele funzionali invalidanti, quindi viene generalmente sostituito da un intervento ampio, purchè seguito da Radioterapia.

In molti casi peraltro il sarcoma non insorge in compartimenti anatomici e dunque la resezione compartimentale non è possibile. L'intervento si definisce ampio quando i margini sono costituiti da:

- almeno un centimetro di tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di strutture non sacrificabili;
- almeno un millimetro di tessuto di qualità quali il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, la fasce muscolari.

Se il sarcoma è di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni >5cm, la Chirurgia è completata dalla Radioterapia locale. Chirurgia ampia, associata a Radioterapia determina un controllo locale simile alla resezione radicale.

La Radioterapia non è mai un rimedio per una chirurgia inadeguata, ma va impiegata a completamento di una chirurgia oncologicamente corretta.

La Chirurgia è marginale se la resezione cade nella zona reattiva circostante la pseudocapsula tumorale. È una Chirurgia che va considerata accettabile solo se non migliorabile, se non a costo di gravi danni funzionali o estetici.

Una Chirurgia marginale deve essere seguita da Radioterapia.

Un intervento è intralesionale quando vi è un residuo macroscopico di malattia.

Non è sanabile con la Radioterapia e va assolutamente radicalizzato.

Esistono poi errori di conduzione dell'intervento chirurgico:

scelta di una via di accesso chirurgica che violi il compartimento

vie di accesso oblique o trasversali che non rispettino il campo chirurgico

utilizzo di anestesia locale che può creare dei tramiti con l'ago in tessuti sani circostanti.

In tutte queste situazioni è necessaria la radicalizzazione e la successiva Radioterapia.

A

Per essere considerata adeguata, la resezione dei STM degli arti deve essere effettuata con margini ampi. Può essere considerata accettabile anche una resezione marginale, purchè seguita da Radioterapia, qualora l'unica alternativa sia un intervento demolitivo.

3.2 Radioterapia

La Radioterapia, la cui finalità è il controllo della malattia locale, può essere praticata in fase preoperatoria o postoperatoria. La Radioterapia non può mai sanare un intervento chirurgico inadeguato.

La modalità ottimale di associazione tra Chirurgia e Radioterapia non è ancora definita. Infatti non è dimostrato mediante studi randomizzati quale dei due approcci sia il migliore.

La Radioterapia preoperatoria consente di irradiare volumi ridotti rispetto alla postoperatoria, quando tutti i tessuti manipolati dal Chirurgo devono essere irradiati, compresa la cicatrice chirurgica in tutta la sua estensione.

Inoltre utilizza dosi totali inferiori rispetto alla Radioterapia postoperatoria (50 Gy in 25 frazioni anziché 60-66 Gy in 30 frazioni).

La Radioterapia preoperatoria può permettere un approccio chirurgico più conservativo, riduce il rischio di disseminazione locale ed ematogena dovuta alle manovre chirurgiche e consente una eventuale associazione con un tempo di radioterapia intraoperatoria o di brachiterapia perioperatoria.

L'aspetto negativo è rappresentato dalla maggiore morbilità in termini di guarigione della ferita chirurgica (31% di complicanze quali deiscenza della ferita, ematoma, sieroma, infezione, con Radioterapia preoperatoria, a confronto di un 17% con la post-operatoria). Viceversa, esiste un rischio di tossicità tardiva maggiore (fibrosi sottocutanea, fratture ossee) con la Radioterapia postoperatoria.

La Radioterapia post-operatoria trova ad oggi uno spazio maggiore di applicazione: completa la Chirurgia ampia o la Chirurgia marginale non migliorabile nei sarcomi di grado intermedio o elevato, soprattutto se di diametro maggiore di 5 cm o situati in sedi profonde.

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

In tutti i casi di recidiva locale, indipendentemente dal grado, trova poi una sicura indicazione, ad eccezione di alcuni istotipi particolari ad aggressività molto limitata quali il liposarcoma ben differenziato e il dermatofibrosarcoma protuberans.

La brachiterapia (posizionamento intraoperatorio di catereri guida con trattamento perioperatorio), così come la radioterapia intraoperatoria (IORT), rappresentano strumenti tecnici di intensificazione della dose radioterapica, da associare al tempo di radioterapia transcutanea per migliorare il controllo locale della malattia.

La IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy) rappresenta una nuova ma complessa modalità Radioterapica che nel trattamento dei Sarcomi dei Tessuti molli potrebbe essere potenzialmente

utile a migliorare ulteriormente la conformazione del trattamento in termini di maggior risparmio dei tessuti sani.

Dati preliminari dimostrerebbero una riduzione delle complicanze sulla cicatrice chirurgica se la IMRT viene utilizzata prima dell'intervento. Se applicata in fase adiuvante sembrerebbe ridurre la tossicità tardiva quale fibrosi dei tessuti sottocutanei, riduzione della funzionalità articolare e fratture ossee postattiniche.

La complessità e la scarsa diffusione sul territorio della IMRT, rende comunque ancora sperimentale o limitata a Centri Specialistici la sua applicazione che pertanto non può essere indicata in uso routinario.

A

La Radioterapia non può sostituire una Chirurgia inadeguata

A

La Radioterapia è generalmente indicata in pazienti con sarcoma di grado intermedio o elevato degli arti e tronco superficiale, con diametro maggiore di 5 cm, sottoposti a Chirurgia con margini ampi, o in tutti i casi di pazienti sottoposti a chirurgia marginale non radicabile indipendentemente dalle dimensioni.

C

Nei sarcomi a basso grado di malignità degli arti e del tronco superficiale, l'impiego della Radioterapia deve essere individualizzato sulla base dell'istotipo, della presentazione, dei margini chirurgici, facendo seguito a discussione tra esperti. Le motivazioni della scelta devono essere esplicitate.

3.3 Chemioterapia

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

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

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

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

Un recente studio di coorte in cui il 50% dei pazienti è stato trattato con Chemioterapia adiuvante, non ha confermato vantaggi ad un anno dall'inizio del trattamento. Sulla base di questi risultati vi è consenso sul fatto che la Chemioterapia adiuvante possa essere proposta al paziente con STM ad alto rischio informandolo dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili. Si definisce ad alto rischio un STM ad alto grado, di dimensioni superiori a 10 cm se superficiale o a 5 cm se profondo. Il rischio di sviluppare metastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni > 15 cm. Una Chirurgia condotta in maniera errata non può essere sanata da una Chemioterapia adiuvante.

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

Non vi sono evidenze che un uso primario della Chemioterapia, in forme aggredibili chirurgicamente, possa offrire un vantaggio sia nel controllo locale che a distanza. L'uso non va considerato uno standard di trattamento e va riservato a particolari situazioni cliniche.

A La CT non può sostituire un trattamento locale adeguato

C Nei STM degli arti e del tronco superficiale ad alto rischio può essere proposta la Chemioterapia adiuvante con Antraciclina + Ifosfamide. In casi selezionati il trattamento precauzionale può essere applicato in fase preoperatoria.

4. STM DEGLI ARTI. MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

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

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

Nel secondo caso possono essere proposte due strategie:

- a) intervento demolitivo d'emblée, in grado di risolvere il problema locale in una percentuale molto elevata di casi.
- b) terapia citoriduttiva (Radioterapia e/o Chemioterapia) seguita dalla Chirurgia.

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

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

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

4.1 Chemioterapia citoriduttiva

La finalità della Chemioterapia preoperatoria è duplice: ridurre la massa tumorale per facilitare un intervento conservativo con scopo citoriduttivo propriamente detto e sterilizzare i foci metastatici causa di ricomparsa della malattia a distanza con scopo neoadiuvante propriamente detto. In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante.

In studi clinici controllati il tasso di risposta della neoplasia primitiva si aggira sul 30-40%, ma un intervento più conservativo rispetto a quello pianificato, è ottenibile solo nel 20-30% dei casi. I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente una Antraciclina (Adriamicina o Epirubicina) con Ifosfamide. Lo studio italiano dell' Italian Sarcoma Group (ISG), recentemente concluso, ha posto a confronto due bracci di trattamento:

Farmorubicina e Ifosfamide, 3 cicli pre-operatori comuni ai 2 bracci → intervento chirurgico → solo controllo verso altri 2 cicli della stessa Chemioterapia dopo la Chirurgia.

La Chemioterapia preoperatoria è ormai ampiamente applicata nella strategia dei Gruppi ad alta specializzazione, anche se non è ancora da considerarsi un trattamento standard.

4.2 Radioterapia

Il razionale di una Radioterapia preoperatoria è stato precisato nel capitolo precedente sulla malattia locale. L'aggiunta di una Chemioterapia concomitante può peggiorare gli effetti tossici locali e sistemici, ma aumentarne nel contempo l'efficacia.

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

4.3 Chemioipertemia locoregionale

La perfusione ipertermico-antiblastica con TNF (tumor necrosis factor) o con Farmaci antiblastici tradizionali, ha come finalità esclusiva la citoriduzione della massa neoplastica primitiva, ma non il controllo degli eventuali foci metastatici. Lo scopo è di ridurre il volume della massa neoplastica e di permettere un intervento conservativo. Non vi sono però evidenze di efficacia da studi clinici controllati, ma solo da studi di fase II.

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

B Un trattamento citoriduttivo preoperatorio deve essere considerato nei pazienti con malattia localmente avanzata. Le opzioni possibili, anche combinate, consistono in: Citoriduzione con Chemioterapia sistemica, Radioterapia, Per fusione locoregionale con TNF

5. STM DEGLI ARTI. MALATTIA IN FASE METASTATICA

5.1 Malattia polmonare operabile

Vi è consenso nella raccomandazione di un trattamento chirurgico come prima scelta nella malattia polmonare con un numero limitato di metastasi, senza altre localizzazioni extrapolmonari e in cui l'intervento possa essere microscopicamente completo e funzionalmente accettabile.

Al contrario, una metastasectomia parziale o con malattia extrapolmonare concomitante, non porta beneficio per il paziente.

Nella decisione clinica, oltre al numero di metastasi, vanno considerati anche la posizione nel polmone delle lesioni secondarie, il performance status del paziente, il tempo alla progressione dopo intervento sul STM primitivo o dopo precedente metastasectomia e se, infine, le metastasi sono sincrone o metacrone.

Non esistono studi controllati che supportino queste affermazioni, anche se si è concordi sulla potenzialità eradicante della metastasectomia polmonare.

La Chemioterapia in fase citoriduttiva preoperatoria o complementare dopo intervento è frequentemente prescritta, anche se non vi sono studi pubblicati sulla efficacia di questi due approcci. Sia in fase preoperatoria che postoperatoria, l'associazione tra Antraciclina e Ifosfamide sembra essere la scelta più opportuna.

Si è infine concordi sulla utilità di metastasectomie reiterate quando vi sia ricaduta di malattia, rispettando sempre i criteri di radicalità e di selezione dei pazienti sopraindicate.

B La metastasectomia polmonare in malattia metastatica confinata nel polmone è il trattamento standard, purché l'intervento sia fattibile in maniera completa e funzionalmente accettabile.

C La Chemioterapia complementare alla Chirurgia può essere proposta in base ai fattori di rischio (numero delle lesioni ed intervallo libero)

5.2 Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare

La malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare determina una prognosi infausta in pochi mesi (sopravvivenza mediana 10-12 mesi).

Non vi sono evidenze che una malattia metastatica solo extrapolmonare pur operabile si giovino di un intervento chirurgico. In questi pazienti vi è consenso nel proporre una Chemioterapia con finalità palliativa. Le percentuali di risposta con la monochemioterapia non superano il 20%, con la poli-Chemioterapia possono giungere a 30-35% ma con tempo di progressione di 3-4 mesi.

La polichemioterapia offre migliori risultati in termini di risposta, ma non incide sulla sopravvivenza.

La terapia va scelta informando il paziente e considerando:

- eventuali pretrattamenti in fase neoadiuvante o adiuvante
- le condizioni generali del paziente
- la funzionalità renale, epatica e midollare.

Considerando la finalità palliativa del trattamento, si può proporre una mono-Chemioterapia con sola Antraciclina o sola Ifosfamide. L'associazione dei due farmaci risulta più efficace come risposta, ma anche più tossica.

A

Nei pazienti con malattia metastatica, non candidati a chirurgia, è raccomandabile una Chemioterapia. Questa sulla base anche di eventuali precedenti trattamenti adiuvanti può comprendere Antracicline ed Ifosfamide

6. TRATTAMENTI DI SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE

Una Chemioterapia di seconda linea viene in genere richiesta dal paziente o dai familiari nella speranza di prolungare la sopravvivenza. Non vi sono dati concreti sulla sua efficacia in tale senso, né sono disponibili studi che confrontino la chemioterapia alla sola terapia di supporto. Al presente, il trattamento più prescritto, se non utilizzato in prima linea, è l'Ifosfamide ad alte dosi (dosi maggiori a 10 g/m² per ciclo) di cui è segnalata una moderata attività anche in pazienti pretrattati con dosi convenzionali dello stesso farmaco.

L'infusione del farmaco può essere praticata in 3-4 giorni o come infusione protratta di 14 giorni, meno tossica.

Recentemente è stato approvato dall'EMA l'impiego di Trabectedina come seconda o ulteriore linea di trattamento.

In specifici istotipi di STM, alcuni farmaci mostrano un'attività antitumorale particolare. Ad esempio, il Paclitaxel e la Gemcitabina sono attivi nell'angiosarcoma; la Trabectedina è particolarmente attiva nel liposarcoma mixoide / a cellule rotonde ed è attiva negli altri liposarcomi e nel leiomiomasarcoma; il regime Gemcitabina +/- Docetaxel è attivo nel leiomiomasarcoma, in particolare dell'utero. Le evidenze fornite sono limitate, ma, considerando la rarità dei sarcomi e a maggior ragione dei sottotipi istologici, legittimano un utilizzo selettivo di tali farmaci nei rispettivi istotipi, meglio se all'interno di studi clinici e/o serie prospettiche di casi registrati.

Al contrario, l'impiego indiscriminato di nuovi farmaci in tutte le forme di sarcomi metastatici sfuggiti alla terapia convenzionale, non è raccomandabile al di fuori di studi pianificati a tal fine. Le terapie con alte dosi di farmaco e supporto di cellule staminali nei STM metastatici non hanno offerto ad oggi risultati significativi e non sono da raccomandare al di fuori di studi clinici. Anche le terapie biologiche a bersaglio molecolare (c.d. Targeted Therapies) non hanno offerto risultati nei STM degli arti.

L'unica eccezione è rappresentato dal Dermatofibrosarcoma protuberans,, sarcoma di basso grado di origine fibroblastica a localizzazione cutanea che, in una percentuale di casi esprime PDGFRB. Anche in questo caso il trattamento primario è la Chirurgia, ma di fronte a recidive non operabili od irradiabili o di malattia metastatica non bonificabile, è possibile proporre oltre alla Chemioterapia con Antracicline e Ifosfamide, anche un trattamento con Imatinib.

C

Ai pazienti con malattia metastatica in ricaduta è proponibile un trattamento di seconda linea generalmente con Ifosfamide. L'uso di altri farmaci è possibile in specifici istotipi.

7. BIBLIOGRAFIA

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
 Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
 Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. NEJM 353: 701-711; 2005
 Judson I, State-of-the-art approach in selective curable tumours: soft tissue sarcoma. Ann. Onc. 19: vii166-vii169; September 2008

Premessa

<http://www.pnlg.it>

NCCN sarcoma (soft tissue) 2007

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

START Soft tissue sarcoma

ACR Appropriateness Criteria for Soft tissue mass 1999

NCI guidelines Adults Soft Tissue Sarcomas

AA.VV Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i Tumori Rari CNR – MIUR Roma 2004.

Metodo di classificazione

<http://www.pnlg.it>

Introduzione

Tumori in Italia Rapporto 2006 I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002 www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html

Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines multidisciplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 15: 307-315; 2004

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 54:8-29; 2004

Fattori di rischio

Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma Seminars Oncol 24: 504-514; 1997

Zevi F, La Vecchia C, Randimbison L et al. Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland. Eur. J Cancer 35:1711-1716; 1999

McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. N Engl J Med 32:12-18; 1995

Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. Am J Epidemiol 135: 190-199; 1992

Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment should be given in specialist centres. Br.Med. J. 317:93-94; 1998

Wietz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. J Clin Oncol 21: 2719-25; 2003

Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. J Clin Oncol 20: 4344-4352; 2002

Classificazione anatomica patologica e classificazione

Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. Br J Surg 77: 756-758; 1990
 Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 4: 425-31; 1997

Hoerber I Spillane AJ, Fisher C, et al. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. Ann Surg Oncol 8: 80-87; 2001

Trovik CS, Bauser HC, Brosjo O, et al. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. Cytopathology 9: 320-328; 1998

Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. J Clin Oncol 7: 1845-1851; 1989

Guillon L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 15: 350-362; 1997

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Eds. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Sperling-Vergal, 2002
 Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. Ann Surg Oncol 6: 57-69; 1999

Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. J Clin Oncol 14: 1679-1689; 1996

Stadiazione

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Eds. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Sperling-Vergal, 2002
 Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 6: 57-69; 1999
 Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 20: 4344-4352; 2002
 Wunder JS, Healey JH, Davis AM, et al. A comparison of staging systems for localization extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 88: 2721-30; 2000
 Coindre JM, Troiani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58: 306-309; 1986
 Reccomandadations for the reporting of soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 30:3-7; 1999
 Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 33: 37-42; 1984

Diagnosi

Sanders TG, Parsons TW III. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia. *Cancer Control* 8: 221-231; 2001
 Denas BE, Heelan RT, Jane J, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AIR Am J Roentgenol* 150: 615-620; 1988
 Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response of therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 30: 83-101; 2004
 Somer EJ, Marsden PK, Benatar NA, et al. PET-MR image fusion in soft tissue sarcoma: accuracy, reliability and practicality of interactive point-based and automated mutual information techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 54-62; 2003
 Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *Br J Surg* 77: 756-758; 1990
 Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, et al. Utility of chest computer tomography for starting in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 92: 863-8; 2001
 Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 4: 425-31; 1997
 Siegel MJ. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol Clin North Am* 39: 701-20; 2001
 Skrzyszynski MC, Biermann JS, Montag A, et al. Diagnostic accuracy and charge-saving of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumours. *J Bone Joint Surg Am* 78: 644-9; 1996

Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*, 11:483-490; 2004
 Clark MA, Thomas JM. Portsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13: 290-291; 2003
 Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958
 Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 238: 358-371; 2003
 Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 157-163; 2000
 Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 100: 1943-1950; 2004
 Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 128: 402-410; 1993
 AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
 Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
 Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 353: 701-711; 2005
 Casali PG, Jost L, Sleijfer S. et al Soft tissue sarcomas:ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up *Ann.Oncol.* 20 iv132-136; May 2009

Malattia locale limitata

Chirurgia
 Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958
 Gerrard CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma in the limb predicts the risks of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 83: 1149-1155; 2001
 Pitcher ME, Thomas JM. Functional compartmental resection for soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 20:441-445; 1994
 Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 4:335-342; 2003
 Langstein NH, Robb GL. Reconstructive approaches in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 17:52-65; 1999
 Cahlon O, Spierer M, Brennan MF et al Long term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer* 112: 2774-2779;2008.

Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113:573-81

Radioterapia

Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42: 516-531; 2003

Janjan N, Crane C, Delclos M, et al. Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 25: 9-15; 2002

Tepper JE, Suit DH. Radiation therapy alone for sarcoma soft-tissue. *Cancer* 56: 475-479; 1985

Rosemberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The reatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of 1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and 2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196: 305-315; 1982

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235-2241; 2002

Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1461-1467; 2004

O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 5: 274-281; 2003

Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH et al Impact of intensity modulated radiation therapy on local control in primary soft tissue sarcoma of the extremity
J Clin Oncol 26:3440-3444 ;2008.

Krempien R, Roeder F, Oertel S. Et al Intraoperative electron beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma
Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 65: 773-779 2006.

Hu K S, Harrison LB Adjuvant radiation therapy of retroperitoneal sarcoma: the trole of intraoperative radiotherapy (IORT) *Sarcoma* 4: 11-16, 2000

Chemioterapia

Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350:1647-1654; 1997

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 29: 1238-1247; 2001

Coindre JM, Guillou L, Benhattar J, et al. Histologic Grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis *JCO* 15: 4040-4050; 2004

Malattia localmente avanzata

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235-2241; 2002

Snit HD, Maukim HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in treatment of primari soft tissue sarcoma. *Cancer* 55:2659-2667, 1985

Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 4: 429-437; 2003

Sijjeus PE, Eggermont AM, van Dijk PV, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated bu single dose TNF- α + melphalan isolated limb perfusion. *NMR Biomed* 8:215-224; 1995

Gutman in 5 delle Linee Guida CNR

Salas S, Bui B, Stoeckle E, et al. Soft tissue sarcomas of the trunk wall (STM-TW): a study of 343 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Onc* 20: 1127-1135; 2009

Malattia Metastatica

Temple LKF, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin thorac Cardiovasc Surg* 14: 35-44; 2002

van Geel ultima voce bibliografica di 5 Linee Guida CNR

Van Glabbeke N, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17: 150-157; 1999

Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 55: 1361-1366; 1985

Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tisse and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 13: 1537-45; 1995

Spira AI, Ettinger DS. The use of Chemotherapy in Soft tissue sarcomas. *The Oncologist* 7:348-359; 2002

Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1276-85; 1993

Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with

metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 7: 1208-16; 1989

Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 18: 2676-84; 2000

van Oosteronn AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy, in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 38: 2397-2406; 2002

Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 21: 317-321; 1998

Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20: 2824-2831; 2002

Fata R, O'reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 86: 2034-2037; 1999

Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 37: 870-877; 2001

D'Incalci M, Jimeno J. Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743. *Expert Opin Ingestig drugs* 12: 1843-1853; 2003

Yovine A, Riefrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 22:890-899; 2004

Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al Efficacy of trabectedin (ecteinascidin 743) in advanced pretreated mixoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology* 8: 595-602;2007

Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J. Clin. Oncol* 25: 2755-2763 2007

Follow-up

Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow up? *Ann Surg Oncol* 7: 9-14; 2000

Beitler AL, Virgo KS, Johnson FE, et al. Current follow-up strategies after potentially curative resection of extremity sarcomas: results of a survey of the members of the society of surgical oncology. *Cancer* 88: 777-85; 2000

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Psicooncologia

Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. Palliative major amputation and quality of life in cancer patients. *Acta Oncol* 36: 151-157; 1997

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Retroperitoneo

Clark MA, Thomas JM. Postsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13: 290-291; 2003

Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958

Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict patten of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 238: 358-371; 2003

Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 157-163; 2000

Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 100: 1943-1950; 2004

Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 128: 402-410; 1993

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 353: 701-711; 2005

8. SARCOMI DEL RETROPERITONEO

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

1. la ulteriore rarità: rappresentano solo lo 0,2% dei tumori e il 15% dei STM
2. l'indolenza della crescita con diagnosi generalmente tardiva
3. la classificazione in tipi istologici differente: liposarcoma e leiomiomasarcoma sono le forme più frequenti.
4. la impossibilità anatomica ad eseguire interventi ampi o radicali. Per definizione un intervento su un sarcoma del retroperitoneo è marginale.
5. la conseguente elevatissima recidività locale (60-80%), con, al contrario, una minor e più tardiva tendenza alla metastatizzazione
6. la prognosi a lungo termine peggiore (20% di sopravvissuti a 15 anni)

8.1 Diagnosi.

Vi è consenso che dopo un iniziale esame ecografico, il quadro clinico vada approfondito con TAC dell'addome, con e senza mezzo di contrasto e/o con RM con tecnica di soppressione del grasso.

La stadiazione preoperatoria va completata con una TAC torace.

La biopsia transcutanea con ago tranciante, quando possibile, pur con i limiti già espressi nella sezione relativa ai STM degli arti, può essere utile per giungere a definire la natura della massa. Per una diagnosi differenziale con tumori delle cellule germinali o con linfomi, la richiesta di marcatori specifici (α -fetoproteina, HCG, LDH, β 2micro) può essere di aiuto.

La stadiazione secondo AJCC e UICC viene applicata, ma si confà poco ai Sarcomi del retroperitoneo ed è scarsamente utile nella definizione clinica e prognostica.

B

I pazienti con lesione potenzialmente maligna del retroperitoneo devono essere sottoposti a TAC con e senza m.d.c. e/o RM dell'addome con sequenze di soppressione del grasso

A

I pazienti portatori di lesione sospetta del retroperitoneo devono essere sottoposti a biopsia diagnostica (agobiopsia o biopsia chirurgica) con possibile eccezione dei tumori adiposi per i quali la diagnosi radiologica può essere sufficiente.

8.2 Terapia

8.2.1 Chirurgia

Nella situazione più comune I STM del retroperitoneo in fase locale trovano nella Chirurgia il trattamento primario. Il tumore deve essere operato con gli stessi principi di trattamento dei STM degli arti, ma lo spazio retroperitoneale non consente una Chirurgia compartimentale e sono molto rari i casi in cui l'asportazione del tumore possa essere effettuata con margini ampi. Per definizione la Chirurgia dei STM del retroperitoneo è marginale. La Chirurgia di questi sarcomi non è recuperabile con un secondo intervento e non ci può essere una radicalizzazione. La Chirurgia multiviscerale di principio, per giungere ad una maggiore radicalità può essere una opzione proponibile.

Ripetuti interventi sono la norma nella storia naturale di questa malattia a causa delle frequenti recidive, ma gli interventi successivi al primo non riescono mai a raggiungere la radicalità, ma solo a ridurre il volume di malattia.

C

La Chirurgia del retroperitoneo è per definizione marginale. L'estensione della resezione ai visceri circostanti è un'opzione da valutare.

A

La chirurgia del retroperitoneo deve essere pianificata opportunamente perché non è radicalizzabile dopo il primo intervento.

8.2.2 Radioterapia e Chemioterapia.

Gli studi di Radioterapia ± Chemioterapia neoadiuvante per ridurre il volume della malattia e permettere un intervento chirurgico radicale non hanno offerto risultati significativi in termini di downstaging. Si è registrato una elevata tossicità.

Vi è consenso nell'affermare che non vi è indicazione a tali trattamenti al di fuori di studi clinici.

B

La Chemioterapia e la Radioterapia preoperatorie nei STM del retroperitoneo non sono indicate come trattamento standard.

Possono trovare una indicazione sul singolo caso, se motivate nel consenso informato e come scelta condivisa dal paziente. Possono inoltre essere praticate all'interno di studi clinici.

8.2.3 Radioterapia post-operatoria.

Poiché la recidiva è la norma in queste forme tumorali, il controllo locale potrebbe avere un importante effetto sulla sopravvivenza. La Radioterapia post-operatoria è erogata con la finalità del controllo locale, ma presenta importanti problematiche: il trattamento va esteso su vaste aree, con rischio di danni attinici sugli organi circostanti.

L'uso di una Radioterapia intra-operatoria (IORT) come parte di un programma radioterapico, come pure il ricorso a tecniche sofisticate e ad alto gradiente di dose quali la Radioterapia con modulazione di intensità (IMRT), rappresentano una possibile soluzione in termini di miglior risparmio dei numerosi organi critici (anse intestinali, reni, fegato, midollo spinale, vescica, retto).

B

La Radioterapia a dosi e campi adeguati, presenta importanti problematiche di fattibilità sia in fase pre che postoperatoria.

C

La Radioterapia post-operatoria può ridurre il rischio di recidiva locale di sarcoma del retroperitoneo, ma con rischi sugli organi critici.

8.2.4 Chemioterapia.

Non esistono evidenze di una efficacia della Chemioterapia adiuvante nei sarcomi del retroperitoneo. Nessuno studio è stato disegnato in modo specifico per rispondere a questo quesito. I Pazienti con STM del retroperitoneo trattati con Chemioterapia adiuvante erano una percentuale minima all'interno di studi pianificati per i sarcomi degli arti e dei cingoli.

A

La Chemioterapia adiuvante post-operatoria nei Sarcomi del retroperitoneo non ha dimostrato efficacia nel prevenire le recidive. E' auspicabile la pianificazione di uno studio controllato ad hoc.

8.2.5 Malattia in fase avanzata, plurirecidiva e metastatica

I Sarcomi del retroperitoneo tendono a recidivare localmente prima di causare metastasi peritoneali, epatiche e polmonari.

Vi è consenso sul fatto che fino a quando sia possibile, una Chirurgia reiterata va consigliata, anche sulle sedi metastatiche.

Giunti alla fase di inoperabilità o di fronte a reiterate recidive, è possibile pianificare una Chemioterapia palliativa secondo le indicazioni già espresse per i STM degli arti.

Sull'istotipo liposarcoma mixoide vi sono alcune evidenze di efficacia di un trattamento con Ifofamide in infusione ad alte dosi o di trattamento con Trabectedina.

A

I trattamenti di CT devono essere individualizzati usando criteri di analogia con le forme simili delle altre sedi anatomiche.

8.3 Follow up nei STM di qualsiasi sede

Per follow up intendiamo controlli clinici e strumentali proseguiti nel tempo, per giungere ad una diagnosi tempestiva di recidive locali o di metastasi a distanza, ritenendo utile un anticipo dia-

gnostico rispetto alla fase sintomatica. Altro scopo del follow up è di diagnosticare effetti tossici tardivi delle terapie. Si ritiene che nei sarcomi ad alto grado il rischio di ricaduta sia massimo nei primi 2-3 anni dopo l'intervento, mentre il rischio di ricaduta sembra più prolungato nel tempo nei sarcomi a basso grado.

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

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

Gli esami proposti e la tempistica dei medesimi provengono da esperienze limitate e non da studi randomizzati. Vi è comunque evidenza che la asportazione chirurgica radicale di recidive o di metastasi polmonari può prolungare la sopravvivenza del Paziente.

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

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

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

Per il tumore primitivo, la visita clinica supportata dalla ecografia e/o dalla TAC o RM della sede anatomica sono le metodiche da raccomandare.

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

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

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

A **I pazienti trattati per sarcomi dei tessuti molli devono essere seguiti in follow up per almeno 10 anni, differenziando il calendario ed il tipo di esame sulla base del tipo istologico e del grado istologico.**

8.4 Supporto Psico-oncologico

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

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

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

In casi di malattia in fase terminale, l'impostazione di una terapia palliativa efficace e la rinuncia a trattamenti inutili sono atteggiamenti fondamentali.

Nel trattamento dei STM il limite tra prestazione efficace ed accanimento terapeutico non è perfettamente definito. La scelta deve scaturire dal confronto tra Clinici e deve essere proposta considerando anche le esigenze del paziente.

B **Nei pazienti affetti da STM occorre porre attenzione agli aspetti psicologici, prevenendo nelle fasi più delicate o in caso di necessità, un supporto psicologico al paziente e alla famiglia, garantito da operatori con formazione specifica.**

9. BIBLIOGRAFIA

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
 Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
 Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 353: 701-711; 2005
 Judson I, State-of-the-art approach in selective curable tumours: soft tissue sarcoma. *Ann. Onc.* 19: vii166-vii169; September 2008

Premessa

<http://www.pnlg.it>

NCCN sarcoma (soft tissue) 2007

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

START Soft tissue sarcoma

ACR Appropriateness Criteria for Soft tissue mass 1999

NCI guidelines Adults Soft Tissue Sarcomas

AA.VV Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i Tumori Rari CNR – MIUR Roma 2004.

Metodo di classificazione

<http://www.pnlg.it>

Introduzione

Tumori in Italia Rapporto 2006 I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002 www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html

Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines multidisciplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 15: 307-315; 2004

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 54:8-29; 2004

Fattori di rischio

Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma *Seminars Oncol* 24: 504-514; 1997

Zevi F, La Vecchia C, Randimbison L et al. Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland. *Eur. J Cancer* 35:1711-1716; 1999

McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med* 32:12-18; 1995

Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 135: 190-199; 1992

Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *Br.Med. J.* 317:93-94; 1998

Wietz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 21: 2719-25; 2003

Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 20: 4344-4352; 2002

Classificazione anatomica patologica e classificazione

Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *Br J Surg* 77: 756-758; 1990
 Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 4: 425-31; 1997

Hoerber I, Spillane AJ, Fisher C, et al. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 8: 80-87; 2001

Trovik CS, Bauser HC, Brosjo O, et al. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. *Cytopathology* 9: 320-328; 1998

Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 7: 1845-1851; 1989

Guillon L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 15: 350-362; 1997

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Eds. *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York: Sperling-Vergal, 2002

Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 6: 57-69; 1999

Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. *J Clin Oncol* 14: 1679-1689; 1996

Stadiazione

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. Eds. AJCC cancer staging manual, 6th ed. New York: Sperling-Vergal, 2002
 Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 6: 57-69; 1999
 Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 20: 4344-4352; 2002
 Wunder JS, Healey JH, Davis AM, et al. A comparison of staging systems for localization extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 88: 2721-30; 2000
 Coindre JM, Troiani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58: 306-309; 1986
 Reccomandadations for the reporting of soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 30:3-7; 1999
 Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 33: 37-42; 1984

Diagnosi

Sanders TG, Parsons TW III. Radiographic imaging of musculoskeletal neoplasia. *Cancer Control* 8: 221-231; 2001
 Denas BE, Heelan RT, Jane J, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *Am J Roentgenol* 150: 615-620; 1988
 Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response of therapy of soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 30: 83-101; 2004
 Somer EJ, Marsden PK, Benatar NA, et al. PET-MR image fusion in soft tissue sarcoma: accuracy, reliability and practicality of interactive point-based and automated mutual information techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 54-62; 2003
 Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *Br J Surg* 77: 756-758; 1990
 Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, et al. Utility of chest computer tomography for starting in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 92: 863-8; 2001
 Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 4: 425-31; 1997
 Siegel MJ. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol Clin North Am* 39: 701-20; 2001
 Skrizynski MC, Biermann JS, Montag A, et al. Diagnostic accuracy and charge-saving of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumours. *J Bone Joint Surg Am* 78: 644-9; 1996
 Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*, 11:483-490; 2004
 Clark MA, Thomas JM. Portsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13: 290-291; 2003
 Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958
 Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict patten of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 238: 358-371; 2003
 Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 157-163; 2000
 Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 100: 1943-1950; 2004
 Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 128: 402-410; 1993
 AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
 Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004
 Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 353: 701-711; 2005
 Casali PG, Jost L, Sleijfer S. et al Soft tissue sarcomas:ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up *Ann.Oncol*. 20 iv132-136; May 2009

Malattia locale limitata

Chirurgia
 Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958
 Gerrard CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma in the limb predicts the risks of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 83: 1149-1155; 2001
 Pitcher ME, Thomas JM. Functional compartmental resection for soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 20:441-445; 1994
 Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 4:335-342; 2003
 Langstein NH, Robb GL. Reconstructive approaches in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 17:52-65; 1999
 Cahlon O, Spierer M, Brennan MF et al Long term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer* 112: 2774-2779;2008.

Radioterapia

Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 42: 516-531; 2003

Janjan N, Crane C, Delclos M, et al. Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 25: 9-15; 2002

Tepper JE, Suit DH. Radiation therapy alone for sarcoma soft-tissue. *Cancer* 56: 475-479; 1985

Rosemberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of 1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and 2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196: 305-315; 1982

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235-2241; 2002

Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1461-1467; 2004

O'Sullivan B, Ward I, Catton C. Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 5: 274-281; 2003

Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH et al Impact of intensity modulated radiation therapy on local control in primary soft tissue sarcoma of the extremity
J Clin Oncol 26:3440-3444 ;2008.

Krempien R, Roeder F, Oertel S. Et al Intraoperative electron beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma
Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 65: 773-779 2006.

Hu K S, Harrison LB Adjuvant radiation therapy of retroperitoneal sarcoma: the trole of intraoperative radiotherapy (IORT) *Sarcoma* 4: 11-16, 2000

Chemioterapia

Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350:1647-1654; 1997

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 29: 1238-1247; 2001

Coindre JM, Guillou L, Benhattar J, et al. Histologic Grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis *JCO* 15: 4040-4050; 2004

Malattia localmente avanzata

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235-2241; 2002

Snit HD, Maukim HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in treatment of primari soft tissue sarcoma. *Cancer* 55:2659-2667, 1985

Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 4: 429-437; 2003

Sijcus PE, Eggermont AM, van Dijk PV, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated bu single dose TNF- α + melphalan isolated limb perfusion. *NMR Biomed* 8:215-224; 1995

Gutman in 5 delle Linee Guida CNR

Salas S, Bui B, Stoeckle E, et al. Soft tissue sarcomas of the trunk wall (STM-TW): a study of 343 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Onc* 20: 1127-1135; 2009

Malattia Metastatica

Temple LKF, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin thorac Cardiovasc Surg* 14: 35-44; 2002

van Geel ultima voce bibliografica di 5 Linee Guida CNR

Van Glabbeke N, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17: 150-157; 1999

Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 55: 1361-1366; 1985

Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tisse and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 13: 1537-45; 1995

Spira AI, Ettinger DS. The use of Chemotherapy in Soft tissue sarcomas. *The Oncologist* 7:348-359; 2002

Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 11: 1276-85; 1993

Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 7: 1208-16; 1989

Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-

stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 18: 2676-84; 2000

van Oosteronn AT, Mourisdén HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy, in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 38: 2397-2406; 2002

Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 21: 317-321; 1998

Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 20: 2824-2831; 2002

Fata R, O'reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 86: 2034-2037; 1999

Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELIX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 37: 870-877; 2001

D'Incalci M, Jimeno J. Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743. *Expert Opin Ingestig drugs* 12: 1843-1853; 2003

Yovine A, Riofrio M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 22:890-899; 2004

Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al Efficacy of trabectedin (ecteinascidin 743) in advanced pretreated mixoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncology* 8: 595-602;2007

Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J. Clin. Oncol* 25: 2755-2763 2007

Follow-up

Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow up? *Ann Surg Oncol* 7: 9-14; 2000

Beitler AL, Virgo KS, Johnson FE, et al. Current follow-up strategies after potentially curative resection of extremity sarcomas: results of a survey of the members of the society of surgical oncology. *Cancer* 88: 777-85; 2000

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Psicooncologia

Merimsky O, Kollender Y, Inbar M, et al. Palliative major amputation and quality of life in cancer patients. *Acta Oncol* 36: 151-157; 1997

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Retroperitoneo

(mettere la bibliografia in fondo a tutto il capitoletto)

Gronchi Cancer sarcomi retroperitoneo (cercare)??

Clark MA, Thomas JM. Postsite recurrence after laparoscopy for staging of retroperitoneal sarcoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 13: 290-291; 2003

Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 44: 963-976; 1958

Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict patten of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 238: 358-371; 2003

Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 157-163; 2000

Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 100: 1943-1950; 2004

Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas: final results of a prospective, randomized clinical trial. *Arch Surg* 128: 402-410; 1993

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Regione Piemonte Ass. Sanità COR CPO Sarcomi dei tessuti molli nell'adulto - Linee Guida clinico organizzate per la Regione Piemonte Dicembre 2004

Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 353: 701-711; 2005

10. TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI (GIST)

10.1 Introduzione – Caratteri generali.

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

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

Le sedi di insorgenza più frequenti sono nell'ordine:

- stomaco (50%)
- piccolo intestino (25%)
- esofago (5%)
- retto (5%).
- rare le localizzazioni extra-intestinali (<5%).

10.1.1 Caratteri istologici e di biologia molecolare. Classificazione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) costituiscono un gruppo omogeneo di lesioni mesenchimali ad insorgenza nel tratto gastroenterico, caratterizzato da morfologia a cellule fusate, epitelioide o mista, e dall'espressione immunofenotipica di c-kit (CD117) in circa il 95% dei casi. Il comportamento biologico secondo le evidenze disponibili appare essere funzione delle dimensioni della neoplasia, del tasso di crescita (espresso dall'indice mitotico) e della sede. (Tabelle 1 e 2). E' opinione condivisa che a parità di dimensioni ed indice mitotico la sede gastrica si caratterizzi per un rischio inferiore rispetto al piccolo intestino. L'aggressività clinica si estrinseca prevalentemente sotto forma di disseminazione peritoneale e metastatizzazione epatica.

I GIST si caratterizzano dal punto di vista molecolare per la presenza di mutazioni attivanti del gene KIT (75-80% dei casi) e, in una minoranza dei casi (5%-10%), del gene PDGFRA. Le mutazioni coinvolgono prevalentemente l'esone 11 del gene KIT. Con frequenza inferiore sono mutati gli esoni 9, 13, 14 e 17 e gli esoni 12 e 18 del gene PDGFRA. Mutazioni del gene PDGFRA sembrano prevalere nei GIST a morfologia epitelioide. Esistono GIST "wild type" sia per KIT che per PDGFRA. Tale condizione è più frequente nei casi pediatrici e nei GIST associati a sindrome NF1 (malattia di Von Recklinghausen). Si osservano rari casi in contesto di gruppi familiari ed in complessi sindromici (Sindrome di Carney e di Carney e Stratakis).

L'analisi mutazionale dei geni KIT e PDGFRA costituisce parametro sia prognostico (GIST con mutazione dell'esone 9 e 11 tendono ad un comportamento biologico maggiormente aggressivo) che di predizione di risposta ai farmaci inibitori dei recettori ad attività tirosin chinasi.

PREDIZIONE DEL RISCHIO PER DIMENSIONE ED INDICE MITOTICO

(Fletcher CDM et al. *Hum Pathol.* 2002; 33:459-465)

	DIMENSIONE	CONTA MITOTICA
Rischio molto basso	< 2 cm	< 5 per 50 HPF
Rischio basso	2-5 cm	< 5 per 50 HPF
Rischio intermedio	≤ 5 cm	6-10 per 50 HPF
	5-10 cm	≤ 5 per 50 HPF
Rischio alto	> 5 cm	> 5 per 50 HPF
	> 10 cm	Qualunque indice mitotico
	Qualunque dimensione	> 10 per 50 HPF

■ PREDIZIONE DEL RISCHIO PER DIMENSIONE, INDICE MITOTICO E SEDE

(da Miettinen M, Lasota J. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:70-83)

DIMENSIONI (CM)	INDICE MITOTICO	GIST GASTRICO	DUODENO	DIGIUNO/ILEO	RETTO
≤ 2	≤ 5	nessuno	nessuno	nessuno	nessuno
> 2 ≤ 5		molto basso	basso	basso	basso
> 5 ≤ 10		basso	intermedio	dati insuff.	dati insuff.
> 10		intermedio	alto	alto	alto
≤ 2	> 5	nessuno	alto	dati insuff.	alto
> 2 ≤ 5		intermedio	alto	alto	alto
> 5 ≤ 10		alto	alto	alto	alto
>10		alto	alto	alto	alto

La diagnosi istopatologica di GIST dovrebbe includere l'indice mitotico e le dimensioni, e dovrebbe essere chiaramente correlata con la sede anatomica. Questi tre fattori contribuiscono infatti a definire la prognosi del Paziente.

Non mancano già oggi dati che sostengono condotte terapeutiche individualizzate su base molecolare e, questo sarà sempre più vero in futuro. Quindi, è raccomandabile l'effettuazione dell'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST.

A La diagnosi istopatologica di GIST dovrebbe includere l'indice mitotico e le dimensioni, e dovrebbe essere chiaramente correlata con la sede anatomica.

B E' raccomandabile considerare l'effettuazione dell'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST.

10.2. Diagnosi

La diagnosi di GIST segue in genere o un rilievo endoscopico di massa sottomucosa, o un rilievo radiologico o un rilievo laparotomico/laparoscopico di massa addominale (60%). Tipicamente, i GIST si sviluppano a partire dalla parete degli organi gastroenterici in maniera estrinseca, così da sembrare, in prima istanza, una massa di pertinenza addominale, i cui rapporti con la parete gastroenterica possono essere, radiologicamente, anche non evidenti. In una significativa proporzione di casi (40%), la diagnosi avviene in urgenza, per complicanze indotte dalla massa: perforazione, emorragia peritoneale, emorragia digestiva. In una proporzione di casi non ancora ben nota, la diagnosi è di "incidentaloma", ovvero di nodulo clinicamente silente, di piccole dimensioni, osservato nel corso di una endoscopia o di una laparoscopia o di una laparotomia eseguite per altro motivo.

Il GIST è da considerare una neoplasia maligna, e dunque al sospetto di GIST dovrebbe far seguito un accertamento istologico. Vi è consenso nel ritenere che i GIST di piccole dimensioni e con basso indice mitotico abbiano un comportamento meno aggressivo, con rischio molto basso di evolutività nel tempo. I casi più frequenti di GIST a rischio molto basso sono diagnosticati a livello gastrico. Non vi è un consenso assoluto sul comportamento da tenere nei confronti di un tumore di piccole dimensioni, potendo essere un GIST a basso grado di malignità e con scarsa potenzialità ad evolvere, o forme iniziali di un tumore molto più aggressivo. Essendo molto complessa una biopsia su forme di dimensioni inferiori al centimetro si accetta, in questi casi, di sottoporre la lesione a stretto follow-up. Nelle forme di dimensioni superiori ad un centimetro, o che manifestino evolutività clinica, vi è consenso sulla necessità di un approfondimento diagnostico di tipo biptico. La scelta diagnostica e la decisione deve essere motivata e condivisa con il Paziente.

C Una condotta di controllo nel tempo può essere ragionevole nel caso di sospetto endoscopico di GIST di dimensioni entro, orientativamente, 1 cm.

A In caso di massa compatibile con GIST avente dimensioni superiori a 1 cm e/o con evolutività clinica, vi è consenso sulla necessità di un approfondimento diagnostico.

La diagnosi più frequente di GIST avviene comunque per via radiologica con evidenza di massa di pertinenza gastroenterica o di massa con aree necrotiche a livello addominale. La diagnosi con TAC o RM pur essendo suggestiva di GIST pone frequentemente la necessità di una diagnosi differenziale con altre tipi di neoplasie che trovano sede in addome quali i linfomi, le neoplasie germinali, la fibromatosi mesenterica ed altri tipi di sarcomi. In questi casi la necessità di una caratterizzazione istologica della massa si impone, per giungere ad una corretta definizione della strategia terapeutica. L'esame istologico può essere ottenuto, oltre che con l'exeresi della massa anche con una biopsia transcutanea della stessa con ago tranciante. Quest'ultima metodica è in pratica esente da rischi, se praticata in ambiente esperto. L'indicazione deve essere dunque stabilita da un gruppo interdisciplinare con esperienza nelle patologie neoplastiche dell'addome, valutando in tale approccio i pro e i contro

B Una biopsia transcutanea con ago tranciante di una massa addominale compatibile con GIST può essere considerata l'approccio diagnostico di scelta, da effettuarsi da parte di Gruppi multidisciplinari esperti e salvo eccezioni in relazione a rischi nel caso specifico.

In alternativa si può proporre il trattamento chirurgico d'emblée. La scelta tra la biopsia preoperatoria e la chirurgia è da valutarsi caso per caso, anche in base all'esperienza del gruppo multidisciplinare. La scelta va condivisa con il Paziente.

C L'alternativa alla biopsia transcutanea è la chirurgia d'emblée.

10.3. Terapia della malattia operabile

L'intervento chirurgico è la scelta prioritaria nel trattamento dei GIST. Vi è consenso nel dare indicazione ad effettuare una resezione completa della neoplasia con margini liberi. Non vi è evidenza certa che un residuo microscopico, con margini positivi si associ ad una prognosi peggiore, tuttavia una chirurgia completa, con margini liberi, rappresenta l'obiettivo terapeutico fondamentale per ridurre il rischio di recidiva. In caso di chirurgia già effettuata con margini microscopicamente positivi (R1) un secondo intervento di radicalizzazione deve essere valutato alla luce della sua fattibilità e della necessità di ampie demolizioni. Soprattutto i GIST del retto, del duodeno e dell'esofago comportano problemi decisionali maggiori che debbono coinvolgere necessariamente il Paziente. In questi casi, pur in assenza di un'evidenza formale di efficacia per quanto riguarda l'outcome finale, si può proporre una citoreduzione preoperatoria con Imatinib, perseguendo lo scopo di una chirurgia meno demolitiva. L'intervento chirurgico deve essere condotto in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione peritoneale. La rottura della massa, con dispersione del suo contenuto, sia esso per cause naturali o per manovre chirurgiche, si associa ad una prognosi sfavorevole. Per questo, si può considerare una terapia preoperatoria nei casi in cui si ritenga sussista un rischio elevato di rottura intraoperatoria della massa tumorale, in quanto una risposta alla terapia medica preoperatoria è in grado di limitarlo.

A Dal punto di vista chirurgico, l'indicazione è quella ad una resezione completa della neoplasia, con margini liberi.

Dopo resezione completa di malattia può essere proposta una terapia adiuvante con Imatinib. Alla stesura delle presenti Linee Guida sono disponibili i risultati dello studio USA ACOSOG Z9001. Tale studio randomizzato e controllato poneva a confronto un trattamento adiuvante con Imatinib per un anno vs placebo. Lo studio ha dimostrato un vantaggio, in termini di sopravvivenza li-

bera da recidiva, nei pazienti trattati con Imatinib. Al momento sono disponibili i risultati a breve termine, mentre non abbiamo ancora dati relativi ad un follow up più prolungato e soprattutto alla efficacia sulla sopravvivenza globale.

La terapia adiuvante, ad oggi, è dunque un trattamento non convenzionale ma va offerta al paziente evidenziando l'incertezza sul beneficio a lungo termine e i possibili effetti negativi sia sulla insorgenza di resistenze secondarie della malattia sia sulla tossicità in un contesto adiuvante.

E' peraltro in corso il follow-up di altri due studi, già chiusi al reclutamento: il primo dell'EORTC randomizzato verso controllo dopo chirurgia, ha valutato 2 anni di terapia adiuvante ed ha posto come end point primario il tempo alla resistenza secondaria a imatinib. L'altro studio cooperativo tra Gruppo Tedesco e Scandinavo ha randomizzato 1 anno vs 3 anni di terapia adiuvante. I risultati di quest'ultimo studio potranno aiutare a decidere con il Paziente la migliore durata del trattamento adiuvante, a fronte di risultati dello studio USA, che riguardano la durata per un solo anno. E' logico riservare l'eventuale trattamento adiuvante ai Pazienti con rischio significativo di recidiva, valutato in base all'indice mitotico, alle dimensioni ed alla sede. E' anche logico considerare lo stato mutazionale, in rapporto all'esistenza di mutazioni meno o non sensibili a Imatinib in vitro e nell'esperienza clinica della malattia avanzata.

A **La terapia adiuvante con Imatinib è da considerare un trattamento non convenzionale, suscettibile di utilizzo individuale condividendo con il paziente l'incertezza sui suoi risultati a lungo termine, in presenza di un beneficio a breve termine. E' logico riservare il trattamento ai pazienti con GIST a rischio intermedio o alto. In futuro si dovrà tenere conto dell'analisi mutazionale.**

10.4. Terapia della malattia localmente avanzata o in sedi complesse

In caso di GIST localmente avanzato o non resecabile radicalmente, vi è indicazione alla citoriduzione con Imatinib. Una riduzione della massa o una evidenza di resecabilità comporta la necessaria indicazione alla chirurgia del residuo di malattia.

I GIST del retto o di altra sede anatomica critica, candidati a chirurgia demolitiva, possono anch'essi essere trattati con Imatinib a scopo citoriduttivo programmando la Chirurgia, quando sia stata ottenuta una adeguata remissione della massa. Tale evento si registra in genere dopo 6-12 mesi di terapia. La risposta tumorale può essere verificata rapidamente con esame PET, oltre che con la ripetizione a breve termine della TC, in modo da minimizzare il rischio di progressione di malattia sotto terapia farmacologica. Anche l'analisi mutazionale può orientare nella scelta dei casi in grado di trarre più probabilmente beneficio dalla citoriduzione.

A **In caso di GIST localmente avanzato, ovvero non resecabile in maniera completa, vi è una indicazione convenzionale alla citoriduzione con Imatinib. Una conversione a resecabilità comporta l'indicazione assoluta alla chirurgia del residuo neoplastico.**

10.5. Terapia della malattia metastatica

Nella malattia metastatica vi è un consenso nel ritenere la terapia medica il trattamento di primo livello, evitando interventi demolitivi che inoltre non conducono a benefici sulla sopravvivenza. In epoca pre-Imatinib i suddetti interventi conducevano a sopravvivenze mediane di 12-24 mesi. Imatinib ha cambiato la storia naturale della malattia, portando la sopravvivenza mediana almeno a 5 anni.

Imatinib è un inibitore multichinasico che agisce sulla proteinchinasi citoplasmatica BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica e su c-Kit e PDGFR nei GIST.

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

La risposta all'Imatinib è correlata allo stato mutazionale. Le malattie con mutazione dell'esone 11 rispondono meglio rispetto ai GIST wild-type o, in specifico con mutazione D842V di PDGFRA. I risultati dei principali studi randomizzati completati (USA – Canada e EuroAustraliano) conducono pertanto alle seguenti evidenze:

- la dose minima terapeutica è di 400 mg die
- la dose di 800 mg die non porta ad un significativo aumento della risposta sulla globalità dei

casi, ma è apparsa più efficace limitatamente al sottogruppo dei pazienti con mutazioni dell'esone 9 di KIT

- il trattamento va protratto indefinitamente fino a progressione di malattia (o a tossicità, la quale comunque deve essere attentamente gestita nell'ambito di un trattamento cronico)
- la percentuale di Remissioni complete è minima (0-4%); prevalgono le Remissioni Parziali o le risposte senza componente dimensionale (CR+PR+SD 83,7%)
- la valutazione del quadro di malattia con la PET ripetuta poco dopo l'inizio della terapia permette di predire la sensibilità del GIST ad Imatinib
- in circa il 15% dei GIST esiste una resistenza primaria all'Imatinib.
- la resistenza secondaria, così definita se insorge dopo almeno 6 mesi di terapia con Imatinib, può essere globale su tutti i focolai di malattia o solo su alcuni, o anche su parti delle singole lesioni.
- In caso di GIST in fase avanzata, locale inoperabile o metastatico, l'indicazione è la terapia medica con Imatinib. La terapia dovrebbe proseguire indefinitamente in assenza di progressione o di effetti collaterali gravi. La sua sospensione determina la inevitabile progressione di malattia.

A Vi è consenso nel ritenere che la terapia con Imatinib abbia cambiato la storia naturale dei GIST, con netto miglioramento della mediana di sopravvivenza nella malattia metastatica. La terapia va assunta continuamente ed attentamente monitorata

Imatinib è un farmaco complessivamente ben tollerato. Le tossicità possono richiedere transitorie sospensioni o riduzioni di dose, ma con ripristino della dose attiva al superamento degli effetti collaterali. La dose convenzionale di Imatinib è di 400 mg/die. Vi sono evidenze che una dose di 800 mg/die possa essere vantaggiosa in caso di mutazione dell'esone 9 di cKit. Queste sono evidenze derivanti da analisi retrospettive su sottogruppi limitati di pazienti. Dal punto di vista pratico, tutti i pazienti con GIST in fase avanzata vanno trattati con 400 mg/die di Imatinib. In caso di non risposta è ragionevole elevare la dose a 800 mg/die. In caso di progressione di malattia, primitiva o secondaria, se il paziente è trattato alla dose di 400 mg/die, vi è consenso ad aumentare la dose fino a 800 mg/die. In caso di ulteriore progressione di malattia, con Imatinib a 800 mg/die vi è indicazione a passare alla terapia con Sunitinib, un inibitore multichinasico con azione su Kit, PDGFR, VEGFR, RET e FLT₃.

Il farmaco va utilizzato alla dose di 50 mg/die per cicli di 4 settimane di cura e 2 settimane di intervallo. Una modalità alternativa, per cui esistono evidenze pubblicate di efficacia e tollerabilità forse migliore, è la somministrazione del farmaco ad una dose di 37,5 mg/die continuamente.

In caso di risposta ad Imatinib, può essere considerata la Chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi. L'indicazione ha valore nel caso sia possibile un'exeresi completa del residuo neoplastico e non siano necessari grossi interventi multiviscerali. Ad oggi non vi è evidenza sull'effettivo beneficio di tale condotta ed è in corso uno studio clinico randomizzato incentrato su un tale quesito. Tale approccio è invece da escludere senz'altro qualora la malattia sia in progressione generalizzata. Nei casi di progressione focale (una singola lesione o una parte di una lesione), la chirurgia può associarsi ad un intervallo libero da progressione più significativo e dunque può essere considerata, all'interno di una decisione condivisa con il paziente, al pari di metodiche ablative che si pongano gli stessi obiettivi.

Dopo fallimento delle terapie con Imatinib e Sunitinib vi è indicazione ad inserire il paziente in studi clinici su nuovi farmaci o su nuove associazioni di farmaci, oppure a pianificare la sola terapia di supporto. Sono riportate risposte episodiche con un ritorno ad Imatinib dopo Sunitinib anche in pazienti che già furono trattati con lo stesso Imatinib.

A La dose convenzionale di Imatinib è 400 mg die (livello I), e 800 mg die limitatamente ai pazienti con mutazione dell'esone 9 di KIT.

A In caso di progressione di malattia, primaria o secondaria, con Imatinib alla dose di 400 mg die, l'indicazione convenzionale è quella di un'elevazione della dose a 800 mg die.

C In caso di progressione di malattia con Imatinib a 800 mg die, l'indicazione convenzionale è il trattamento con Sunitinib.

C In caso di risposta a Imatinib, può essere considerata la chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi, condividendo con il paziente l'incertezza sul suo vantaggio e/o all'interno di studi clinici.

10.6. Valutazione della risposta

La valutazione della risposta nei GIST effettuata con TC con mezzo di contrasto può non valersi dei tradizionali criteri RECIST o WHO, che sono basati esclusivamente sulla misurazione dei diametri del tumore. Il GIST infatti può rispondere anche senza diminuire volumetricamente, andando incontro ad involuzione mixoide, o talora emorragica. E' ben dimostrato che questo tipo di risposta si associa ad un netto miglioramento della sopravvivenza, come la risposta volumetrica.

Criteri di risposta alternativi, come quelli proposti da Choi et al nel 2004, correlano meglio con l'outcome, ma possono porre problemi di riproducibilità.

Essi considerano nel criterio di risposta radiologico oltre alle dimensioni anche la densitometria delle lesioni alla TC.

Una adeguata valutazione della risposta clinica va eseguita in gruppo multidisciplinare e oltre alla TC può valersi della PET.

La PET è un esame utile per predire la risposta dei GIST alla terapia medica con Imatinib o in seconda linea con Sunitinib. Qualora la si voglia utilizzare, è necessario acquisire un esame di base da ripetere dopo un mese di terapia.

La PET non è invece esame da utilizzare nel normale follow up dei GIST.

B Nei GIST i criteri volumetrici RECIST possono non essere affidabili nella valutazione della risposta clinica.

A E' importante che la valutazione della risposta tumorale nei GIST consideri non solo un criterio dimensionale, ma anche quello metabolico- funzionale tramite PET e/o tissutale con TC o RM .

10.7. Follow up

Non vi è consenso sul tipo di follow up da adottare dopo intervento per GIST. I controlli in pazienti liberi da malattia possono prevedere un esame TC o RM dell'addome ogni 3 mesi per i primi 2-3 anni, poi ogni 6 mesi e quindi su base annuale dopo i 5 anni. La cadenza temporale va comunque orientata sulla base del livello di rischio.

C Non esiste consenso sul follow up nei GIST operati. I controlli vanno temporizzati sui fattori di rischio del paziente.

11. BIBLIOGRAFIA

De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231: 51-58; 2000
 Lopez M, Comandone A, Adamo V et al. Raccomandazioni cliniche per la diagnosi, la terapia e il follow up dei tumori stromali gastrointestinali. *La Clinica terapeutica* 157(3): 283-299, 2006
 AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002
 Casali PG, Jost L, Reichardt P et al Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up *Ann.Oncol.*20 Suppl 4 ii64-ii67;2009

Anatomia patologica e biologia molecolare

Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin Oncol.* 22:3813-3825 2004.
 Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
 Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C. et al Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 33:459-465;2002
 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70-83.

Diagnosi

Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 3:655-64; 2002
 Ghanem N, Altehoefer C, Frutwangler A, et al. Computer tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 13: 669-78; 2003
 Burkill GJ, Badran M, AL-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 226: 527-32; 2003
 Choi H, Charnsangavej C, Faria CF et al Correlation of computer tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with Imatinib mesylate. Proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 13: 1753-1759;2007

Terapia malattia locale

Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumor: before and after STI-571. *Hum Pathol* 33:466-77; 2002
 Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 3:655-64; 2002
 De Matteo RK, Gold JS, Saran L et al Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor(GIST) *Cancer* 112: 608-615;2008.
 Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Inter-group Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1097-104.
 Gronchi A, Judson I, Nishida T, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRJ Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer.* 2009 May;45(7):1103-6.

Malattia localmente avanzata

Katz D, Segal A, Alberman Y et al. Neoadjuvant Imatinib for unresectable GIST. *Anticancer Drug* 15(6): 599-602, 2004
 Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 3:655-64; 2002
 Demetri GD, von Mehren M, Blande CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 1127-34; 2004
 Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-34; 2004

Malattia metastatica

Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 3:655-64; 2002
 Demetri GD, von Mehren M, Blande CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 1127-34; 2004
 Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-34; 2004
 Debiec-Ryther M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 128: 270-79; 2005

Demetri G, Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 11: 4182-90; 2005

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of Sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of Imatinib: a randomized controlled trial. *The Lancet* 368: 1329-1338, 2006

Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al Prospective multicentric randomized phase III study of Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French sarcoma group. *J.Clin. Oncol.* 9: 1107-1113: 2007.

Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al Long term results from a randomized phase II trial of standard versus higher dose Imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing KIT. *J.Clin. Oncol.* 4: 620-625;2008.

Blanke CD, Rankin C, Demetri G et al Phase III randomized intergroup trial assessing Imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing the KIT receptor tyrosine kinase.s0033. *J.Clin. Oncol.* 4:626-632;2008

Follow up

AA. VV. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Sarcomi dei tessuti molli dell'Adulto CNR-MIUR Roma 2002

Lopez M, Comandone A, Adamo V, et al. Rccomandazioni cliniche per la diagnosi, la terapia ed il follow-up dei tumori stremali gastrointestinali. *Clin Ter* 157(3): 283-299; 2006

12. I sarcomi uterini

12.1 Epidemiologia - Classificazione

I sarcomi uterini rappresentano il 3-7% di tutte le neoplasie maligne dell'utero e hanno una incidenza annua di circa 1/100.000 donne. Gli istotipi più comuni sono rappresentati dal leiomiomasarcoma e dal sarcoma dello stroma endometriale. Più rari sono il sarcoma endometriale indifferenziato e i sarcomi a linea differenziativa specifica (sarcomi eterologhi puri). I carcinosarcomi (tumori mulleriani misti maligni), che tradizionalmente erano annoverati come sottotipi di sarcomi uterini, di cui rappresentano circa il 40%, sono attualmente assimilati a neoplasie a differenziazione epiteliale e sono pertanto esclusi dalla presente trattazione.

12.2 Diagnosi.

I sintomi di esordio più frequenti sono sanguinamento, dolore e massa pelvica. Frequentemente la diagnosi di sarcoma uterino viene posta postoperatoriamente, sui campioni di isterectomia o miomectomia. Ogni qualvolta vi sia un sospetto di neoplasia maligna dell'utero è utile che la paziente venga studiata con visita ginecologica e accertamento istologico. A questo proposito, in analogia ai sarcomi dei tessuti molli, vi è consenso nel raccomandare la centralizzazione della diagnosi patologica o la revisione dei nuovi casi di sarcoma uterino presso Servizi di Anatomia Patologica provvisti di esperienza specifica. La stadiazione deve sempre comprendere TC torace addome pelvi. Può essere utile in casi selezionati completare la stadiazione con RM addomino-pelvica, PET e scintigrafia ossea.

B L'esame istologico di un sarcoma uterino va riferito o almeno verificato in Servizi di Anatomia Patologica dotati di sufficiente esperienza. E' comunque raccomandabile una seconda opinione patologica.

A Le pazienti che presentano sintomi suggestivi di neoplasia uterina devono essere sottoposte ad accertamento istologico

B La stadiazione delle pazienti con sarcoma uterino deve comprendere almeno una TC torace addome e pelvi con e senza mdc.

12.3 Stadiazione

La stadiazione tradizionalmente utilizzata è la FIGO per gli adenocarcinomi endometriali modificata per i sarcomi.

FIGO MODIFICATA PER I SARCOMI UTERINI

I	Neoplasia confinata al corpo dell'utero
II	Neoplasia estesa al corpo e al collo dell'utero
III	Neoplasia ad estensione extrauterina, confinata alla pelvi
IV	a. Neoplasia ad estensione extrapelvica confinata all'addome (diffusione peritoneale, omentale, retroperitoneale, linfonodale) b. Neoplasia metastatica (metastasi a distanza, inclusi gli organi addominali)

Nonostante lo stadio rappresenti il principale fattore prognostico, la correlazione con l' outcome clinico nelle forme iniziali, soprattutto in alcuni istotipi, appare scarsa. Ad esempio la probabilità di recidiva dei leiomiomasarcomi in I-II varia dal 40 all'80% e la sopravvivenza a lungo termine tra il 20 e il 60%. Dal 2008 è stata quindi introdotta dalla FIGO una stadiazione ad hoc per i sarcomi uterini che tiene conto della differente storia naturale dei diversi istotipi. Lo stadio I viene sottoclassificato in maniera differente per leiomiomasarcomi e sarcomi stromali dell'endometrio rispetto agli adenosarcomi, stratificando rispettivamente per dimensione tumorale e profondità di invasione. In queste linee guida si farà riferimento alla nuova stadiazione FIGO 2008.

LEIOMIOSARCOMA E SARCOMI STROMALI DELL'ENDOMETRIO

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

ADENOSARCOMI

I		Il tumore è limitato all'utero
	IA	Il tumore è limitato all'endometrio/endocervice (senza invasione miometriale)
	IB	Il tumore invade meno della metà del miometrio
	IC	Il tumore invade più della metà del miometrio
II		Il tumore è esteso alla pelvi
	IIA	Il tumore coinvolge gli annessi
	IIB	Il tumore è esteso ai tessuti pelvici extrauterini
III		Il tumore invade i tessuti addominali (non semplice protrusione in addome)
	IIIA	1 sola sede
	IIIB	> 1 sede
	IIIC	Presenza di metastasi a linfonodi pelvici e/o para-aortici
IV		Il tumore invade vescica e/o retto e/o sono presenti metastasi a distanza
	IVA	Il tumore invade la vescica e/o il retto
	IVB	Presenza di metastasi a distanza

13. LEIOMIOSARCOMA

I leiomiomi, con una incidenza di 0.64/100000 donne/anno, rappresentano l'1% di tutte le neoplasie maligne dell'utero e sono attualmente considerati l'istotipo più frequente tra i sarcomi uterini.

13.1 Classificazione istologica

La diagnosi istopatologica deve far riferimento ad una entità individuata dalla classificazione WHO 2003 (leiomioma convenzionale, mixoide, epitelioido). Nell'esame istologico deve essere riportata la sede di origine della neoplasia, le dimensioni, l'estensione, la morfologia e i criteri di rischio (necrosi coagulativa, indice mitotico, atipia). Non esiste per i leiomiomi uterini un sistema di grading codificato che abbia un significato prognostico. Pertanto la diagnosi di leiomioma uterino sottintende la presenza di una malattia ad alto grado.

13.2 Trattamento

13.2.1 Malattia localizzata

L'isterectomia totale rappresenta il trattamento standard per la malattia in stadio I. L'incidenza di metastasi ovariche è infatti molto bassa e la preservazione del tessuto ovarico non sembra avere un impatto prognostico negativo in pazienti premenopausali. Interventi conservativi (miomectomia) possono essere considerati in casi accuratamente selezionati di pazienti nullipare, giovani (<40 anni), desiderose di prole, disposte a sottoporsi ad un follow-up intensivo, se la neoplasia ha dimensioni < 5 cm (stadio IA) e in assenza di fattori prognostici patologici sfavorevoli. Tali casi dovrebbero essere gestiti solo in centri con un particolare expertise in questa patologia.

Vi è consenso che l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale vada comunque effettuata nelle donne in età perimenopausale e menopausale, anche se con tumore limitato al corpo dell'utero.

L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale è il trattamento standard per gli stadi II. In casi selezionati di pazienti in stadio II, ad esempio quando il tumore origina o coinvolge il canale cervicale e/o i parametri, può essere utilizzata l'isterectomia radicale.

Per quanto riguarda la chemioterapia adiuvante vi è evidenza di un vantaggio, seppure limitato, nei sarcomi dei tessuti molli ad alto grado a cui un leiomiosarcoma dell'utero appartiene. Tale evidenza deriva principalmente dalle due metanalisi degli studi randomizzati che hanno utilizzato una chemioterapia comprendente una antraciclina. Occorre però specificare che l'assoluta maggioranza degli studi inseriti nella metanalisi riguardava i sarcomi delle estremità e comprendeva tutti gli istotipi. Nella prima metanalisi che includeva 14 studi condotti negli anni 70-80 è stato dimostrato un vantaggio del 10% (statisticamente significativo) in termini di sopravvivenza libera da malattia ed un vantaggio del 4% (non statisticamente significativo) in termini di sopravvivenza globale. Nella seconda, che ha aggiornato i dati della prima metanalisi aggiungendo 4 ulteriori studi randomizzati, è stato confermato un beneficio in termini sia sopravvivenza libera da malattia sia di sopravvivenza globale. Tale vantaggio è risultato superiore nei pazienti che avevano ricevuto una chemioterapia comprendente l'associazione di antraciclina+ifosfamide. Recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II di chemioterapia adiuvante comprendente gemcitabina +taxotere ogni 3 settimane per 4 cicli nelle pazienti affette da leiomiosarcoma uterino in stadio I-IV sottoposte a resezione chirurgica completa. Su 23 pazienti valutabili, dopo follow-up mediano di 49 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione era 13 mesi, la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni era del 45% e la sopravvivenza globale mediana non era ancora stata raggiunta. Nelle 18 pazienti con malattia in I-II stadio, la sopravvivenza mediana libera da progressione era di 39 mesi e la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni era del 59%. Tali risultati sono superiori ai controlli storici. Nonostante dunque manchi una dimostrazione formale di un vantaggio della chemioterapia adiuvante, per l'elevato rischio di diffusione sistemica vi è consenso nel proporre alle pazienti con leiomiosarcoma uterino in stadio iniziale adeguatamente operate un trattamento precauzionale con i regimi più attivi (antraciclina+ifosfamide o gemcitabina+taxotere), informandole dell'incertezza del beneficio sulla base degli studi sinora disponibili.

Il ruolo della radioterapia esterna pelvica nei leiomiosarcomi è molto controverso in quanto, sebbene alcuni studi retrospettivi suggeriscano un vantaggio in termini di riduzione delle recidive locali, non è mai stato dimostrato alcun impatto sulla sopravvivenza. Lo studio randomizzato dell'EORTC che ha confrontato la radioterapia esterna pelvica versus osservazione in pazienti con sarcoma uterino ad alto grado in stadio I e II completamente resecato non ha evidenziato alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due bracci. La radioterapia si associava ad un miglior controllo locale nel carcinosarcoma senza alcun beneficio nel leiomiosarcoma. Pertanto la radioterapia esterna pelvica non rappresenta una opzione standard nella malattia in stadio iniziale completamente resecata. Tuttavia può essere presa in considerazione come opzione individualizzata (associata o meno a brachiterapia) in casi accuratamente selezionati (estensione al canale cervicale e/o ai paracolpi e/o alla vagina e/o ai parametri). Qualora venga deciso di effettuare entrambi i trattamenti precauzionali, la radioterapia dovrà essere somministrata dopo la chemioterapia nelle pazienti in cui la riserva midollare sia conservata.

La scelta terapeutica ottimale va effettuata in un ambito multidisciplinare.

- A** L'isterectomia totale è il trattamento standard nelle pazienti con leiomioma uterino in stadio I. Nelle pazienti in età perimenopausale e menopausale è raccomandata quando proponibile anche l'annessiectomia bilaterale
- C** Interventi conservativi (miomectomia) devono essere proposti solo in centri con expertise nella patologia, in donne nullipare desiderose di prole, giovani (<40 anni) se il tumore ha dimensioni < 5 cm (stadio IA) e in assenza di fattori prognostici patologici sfavorevoli.
- B** L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale è il trattamento standard nelle pazienti con leiomioma uterino in stadio II.
- B** Nei leiomiomi dell'utero in stadio limitato può essere proposta la chemioterapia adiuvante con regimi contenenti antraciclina + Ifosfamide o gemcitabina+taxotere.
- C** Nei leiomiomi dell'utero in stadio limitato la radioterapia precauzionale può essere proposta (ad esempio invasione del canale cervicale e/o dei parametri) sia con fasci esterni sia combinata (fasci esterni ± brachiterapia).

13.2.2 Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Il trattamento considerato standard per la malattia estesa all'addome ma resecabile in maniera completa (stadio III A,B,C) è rappresentato dall'intervento chirurgico che comprenda isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, chirurgia citoriduttiva con resezione di tutte le lesioni visibili e linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenomegalie riscontrate pre o intraoperatoriamente. Vi è consenso nel proporre una chemioterapia complementare con i farmaci più attivi nella fase avanzata (antraciclina±ifosfamide±dacarbazina e/o gemcitabina+taxotere).

- B** Nei leiomiomi dell'utero in stadio III con malattia resecabile è raccomandabile una chirurgia completa che comprenda isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, chirurgia citoriduttiva, ed eventualmente linfadenectomia pelvica e lombo-aortica in presenza di linfadenopatie riscontrate pre o intraoperatoriamente.
- B** Nei leiomiomi dell'utero in stadio III con malattia resecata in modo completo è raccomandabile una chemioterapia complementare

Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma non resecabile in maniera completa (stadio III A,B,C) e con malattia localmente avanzata per invasione di retto e vescica (stadio IV A) il trattamento considerato standard è la chemioterapia. Qualora si ottenga una risposta ottimale, è proponibile una chirurgia citoriduttiva quando fattibile in maniera completa.

- B** Nei leiomiomi dell'utero in stadio III con malattia non resecabile e stadio IV A è raccomandabile un trattamento chemioterapico.
Il trattamento radioterapico va considerato in caso di sintomatologia clinica.

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

C **Nei leiomiiosarcomi dell'utero con recidiva locale può essere proposto un trattamento integrato che comprenda la chemioterapia, la chirurgia citoriduttiva e la radioterapia.**

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata o in recidiva locoregionale in cui è stata effettuata una chirurgia citoriduttiva è possibile proporre un trattamento radioterapico complementare su base individualizzata, soprattutto nei casi in cui una recidiva locale risultasse difficilmente reoperabile chirurgicamente.

C **La radioterapia complementare può essere proposta, su base individualizzata, dopo chirurgia citoriduttiva nelle pazienti con malattia localmente avanzata o in recidiva locale.**

13.2.3 Malattia metastatica

Circa il 20% delle pazienti affette da leiomiiosarcoma uterino si presenta con malattia metastatica e circa il 50-80% delle pazienti con sarcoma uterino in stadio I-II sviluppa malattia metastatica entro 2 anni dalla diagnosi. La malattia metastatica comporta una prognosi infausta con una sopravvivenza mediana inferiore ad un anno. In queste pazienti vi è consenso nel proporre una chemioterapia con finalità palliativa. I farmaci utilizzati sono gli stessi che si utilizzano nei sarcomi dei tessuti molli, antraciclina ed ifosfamide, che hanno una probabilità di risposta intorno al 20% in monochemioterapia e circa del 30-35% se utilizzati in combinazione. La dose-intensità di questi farmaci sembra correlare con la sopravvivenza globale, e pertanto è raccomandabile utilizzare delle dosi di adriamicina >60mg/mq e dosi di ifosfamide >6g/mq. Nonostante una maggiore probabilità di risposte obiettive, non è mai stato dimostrato un vantaggio prognostico della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia. E' da tenere presente che negli ultimi anni sono stati riportati buoni risultati con schemi contenenti gemcitabina in associazione al taxotere nei leiomiiosarcomi uterini. In uno studio di fase II del GOG questa combinazione ha ottenuto una percentuale di risposta obiettiva del 36% e di stabilizzazione di malattia del 26% in 42 pazienti con leiomiiosarcoma uterino metastatico non prechemiotreatate. In pratica nei casi in cui si può supporre che una significativa citoriduzione chemioterapica migliori la sintomatologia o renda fattibile una chirurgia completa della malattia metastatica sia polmonare che extrapolmonare, vi è consenso nell'utilizzare i regimi polichemioterapici dotati della maggiore attività. Qualora invece invece la malattia metastatica non sia suscettibile di un approccio chirurgico, neanche in caso di risposta ottimale, si può utilizzare una monochemioterapia con finalità palliative.

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

A **Nelle pazienti con malattia metastatica, non candidabili a chirurgia, è proponibile una chemioterapia con finalità palliative, che può consistere in una monochemioterapia associata o meno alla radioterapia palliativa.**

B **Nelle pazienti con malattia metastatica in cui si possa prevedere un vantaggio derivante dalla citoriduzione in termini di miglioramento della sintomatologia o di riconducibilità alla resecabilità completa, è raccomandabile utilizzare una polichemioterapia comprendente i farmaci più attivi (antraciclina+ifosfamide±dacarbazona – gemcitabina + taxotere)**

13.2.4 Trattamenti di seconda/ulteriore linea

La scelta dei farmaci da utilizzare in seconda/ulteriore linea va ovviamente effettuata sulla base dei trattamenti precedenti e delle condizioni della Paziente. La gemcitabina generalmente rappresenta la prima opzione. In uno studio di fase II del GOG questo agente ha ottenuto una percentuale di risposta del 20% in 42 pazienti con malattia persistente o recidivante, la maggior parte delle quali erano pretrattate. L'aggiunta del taxotere permette di incrementare ulteriormente la probabilità di risposta. In uno studio di fase II su 51 pazienti con leiomiiosarcoma uterino metastatico, già pretrattate, l'associazione gemcitabina + taxotere ha ottenuto una probabilità di risposta del 27%, con una sopravvivenza libera da progressione mediana di 6.7 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 15 mesi. Recentemente l'EMA ha approvato la tra-

bectedina per il trattamento di seconda/ulteriore linea di tutti i sarcomi. Nonostante la probabilità di risposta obiettiva sia inferiore al 10%, il farmaco è in grado di ottenere il controllo tumorale in una proporzione significativa di pazienti (>25% a 6 mesi). Esistono inoltre aneddotiche segnalazioni di una spiccata attività nei leiomiomasarcomi uterini. L'ifosfamide in monoterapia rappresenta un'ulteriore opzione. Uno studio di fase II del GOG ha dimostrato che l'ifosfamide in monochemioterapia (1.5 g/m² die per 5 giorni) ha ottenuto una risposta nel 17% in 35 pazienti con leiomiomasarcoma. Generalmente in seconda/ulteriore linea il farmaco viene utilizzato ad alte dosi (maggiori a 10 g/mq) nel tentativo di superare, almeno in una frazione di casi, una possibile resistenza acquisita. La somministrazione del farmaco può essere praticata in 3-4 giorni ovvero può avvenire come infusione protratta di 14 giorni. Una ulteriore alternativa è rappresentata dalla dacarbazina, farmaco convenzionalmente utilizzato nel trattamento dei sarcomi con malattia avanzata con una probabilità di risposta sovrapponibile a quella di altri chemioterapici usualmente utilizzati in seconda linea. Poiché in fase metastatica la chemioterapia ha una finalità essenzialmente palliativa andrebbe incoraggiato l'inserimento delle pazienti in studi clinici finalizzati ad individuare nuovi farmaci attivi in questa patologia.

C Alle pazienti con malattia metastatica in ricaduta è proponibile un trattamento di seconda/ulteriore linea da selezionarsi in base ai trattamenti precedentemente effettuati.

B Le pazienti con malattia metastatica in ricaduta andrebbero incoraggiate ad accedere a studi clinici volti all'identificazione di nuovi farmaci attivi in questa patologia.

13.3. Smooth muscle tumour of unknown malignant potential (STUMP)

Il termine STUMP (smooth muscle tumour of unknown malignant potential) è utilizzato per definire quei tumori muscolari lisci dell'utero il cui comportamento biologico non può essere definito con sicurezza dalle caratteristiche istopatologiche. Questa categoria comprende diverse entità quali il tumore muscolare liscio epitelioide, il leiomioma atipico e la variante a cellule chiare del tumore muscolare liscio. Il trattamento di questi tumori è lo stesso dei classici leiomiomi, ma è raccomandato il follow-up. La valutazione dello stato dei recettori del progesterone [RP], dell'espressione di p53 e dell'espressione di Ki-67 può essere di ausilio per il patologo nella diagnosi differenziale dei tumori muscolari lisci dell'utero.

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

14. Sarcoma stromale endometriale

I sarcomi stromali endometriali, che hanno con una incidenza di 0.19/100.000 donne/anno rappresentano circa il 10% di tutti i sarcomi uterini e lo 0.2% di tutte le neoplasie maligne dell'utero.

14.1 Classificazione istologica

Secondo la classificazione WHO 2003 si definisce sarcoma stromale endometriale l'entità precedentemente identificata come sarcoma stromale endometriale a basso grado. Si tratta di una neoplasia endometriale con caratteri istologici che ricordano la morfologia dello stroma endometriale nella fase proliferativa. Caratteristica è l'espressione dei recettori ormonali per gli estrogeni e i progestinici, l'assenza di atipie e pleomorfismo ed un basso indice mitotico. La presenza di un elevato indice mitotico tuttavia, se la morfologia è coerente, non modifica la diagnosi. In questa categoria diagnostica ricade dunque anche una frazione di neoplasie con caratteristiche

biologiche più aggressive che però mantengono caratteristiche morfologiche e di organizzazione strutturale che ricordino lo stroma endometriale. Vi è consenso che l'esame istologico debba riportare l'assetto recettoriale, considerate le successive implicazioni terapeutiche.

14.2 Trattamento

14.2.1 Premessa

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

A

Il sarcoma stromale endometriale è una neoplasia ormonodipendente in cui è sconsigliato l'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva, anche a base di fitoestrogeni, in qualsiasi fase della malattia.

14.2.2 Malattia localizzata

L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale rappresenta il trattamento standard del sarcoma stromale endometriale in stadio I. L'ovariectomia ha infatti il duplice scopo di eliminare la sintesi estrogenica nelle donne in premenopausa e di rimuovere eventuali foci tumorali. Interventi demolitivi parziali dell'utero sono proponibili solo a scopo procreativo, in centri con expertise nella gestione di questa patologia, in casi accuratamente selezionati di donne nullipare desiderose di prole, adeguatamente informate circa l'impatto prognostico negativo che la chirurgia conservativa potrebbe avere in questo tumore. Considerata la probabilità significativa di diffusione addominale è proponibile una stadiazione chirurgica (citologia, omentectomia e sampling linfonodale) per via laparotomica o laparoscopica.

La dissezione linfonodale pelvica e lombo-aortica è raccomandata nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale a partire dallo stadio II, nonostante manchi una dimostrazione formale di un impatto prognostico favorevole di questo tempo chirurgico in assenza di linfadenopatie. In presenza di indici prognostici clinici e patologici sfavorevoli (es invasione miometriale profonda, indice mitotico >10/10HPF) o nei casi in cui il tumore sia esteso alla pelvi, per l'elevato rischio di recidiva (40-60%) anche a lungo termine, può essere proposto un trattamento adiuvante, che consiste generalmente in una ormonoterapia. I progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato) sono i farmaci più largamente utilizzati, ma a seconda dell'età della paziente e dell'assetto recettoriale del tumore possono essere utilizzati anche Gn-RH analoghi e inibitori dell'aromatasi. L'ormonoterapia andrebbe stabilita sulla base dell'espressione dei recettori steroidei. È stato recentemente proposto un algoritmo per il trattamento ormonale adiuvante dopo isterectomia totale con annessiectomia bilaterale:

ER+ e PgR+ → progestinici o inibitori dell'aromatasi

ER+ e PgR- → inibitori dell'aromatasi

ER- e PgR+ → nessuna terapia ormonale, eventualmente chemioterapia

Vi è consenso che la durata del trattamento ormonale non sia inferiore ai 2 anni.

Nei casi diagnosticati occasionalmente dopo una chirurgia conservativa, qualora si opti per non completare il tempo chirurgico con l'ovariectomia bilaterale, è raccomandato il trattamento con Gn-RH analogo per almeno 5 anni o fino al raggiungimento della menopausa.

La radioterapia adiuvante è associata in alcuni studi retrospettivi ad un miglioramento del controllo locale in assenza di un impatto sulla sopravvivenza. Poiché la probabilità di recidiva pelvica in questo istotipo è significativa (superiore al 25%), può essere quindi proposta su base individualizzata in relazione alla presenza di fattori di rischio (ad esempio estensione pelvica). In alcuni casi selezionati (per esempio in presenza di invasione del canale cervicale) può essere presa in considerazione anche la brachiterapia. Dovrà essere valutato di caso in caso l'opportunità di una radioterapia solo con fasci esterni o associata a brachiterapia.

- A** L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale è il trattamento standard nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I.
- C** Interventi conservativi sono giustificati a scopo procreativo, in centri con expertise nella gestione di questa patologia, in pazienti desiderose di prole adeguatamente informate.
- C** La dissezione linfonodale pelvica e lombo-aortica è raccomandata nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale a partire dallo stadio II.
- C** Una ormonoterapia adiuvante, selezionata in base all'assetto recettoriale, può essere proposta alle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio I-II.
- C** Nelle paziente con sarcoma stromale endometriale in stadio limitato (I-II) la radioterapia precauzionale può essere proposta su base individualizzata

14.2.3 Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Quando la malattia ha una estensione addominale (stadio III A,B,C) ma è resecabile in maniera completa è raccomandata una chirurgia che comprenda isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica e resezione di tutte le sedi di malattia visibile. Vi è consenso nel proporre a queste pazienti un trattamento ormonale complementare per il quale valgono le stesse considerazioni effettuate per la malattia localizzata. Viceversa la radioterapia complementare, in assenza di dati di efficacia, può essere proposta solo su base individualizzata in relazione a fattori di rischio quali invasione dei paracolpi o del canale cervicale. La chemioterapia convenzionale, con schemi contenenti antraciclina+ifosfamide, andrebbe riservata a casi selezionati, ad esempio in presenza di malattie ad elevato indice mitotico o con scarsa espressione dei recettori ormonali in cui l'indicazione all'ormonoterapia risulta più debole.

- B** Nei sarcomi stromali endometriali in stadio III con malattia resecabile è raccomandabile una chirurgia completa che comprenda isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica e resezione di tutte le sedi di malattia visibile seguita da un trattamento ormonale complementare.
- C** Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio III con malattia completamente recata è possibile proporre un trattamento chemioterapico complementare con antraciclina + ifosfamide in casi accuratamente selezionati (elevato indice mitotico, scarsa espressione dei recettori ormonali)
- C** La radioterapia complementare in pazienti con sarcoma stromale endometriale in stadio III completamente resecato può essere proposta, in casi selezionati in relazione alla presenza di fattori di rischio.

Nelle pazienti con malattia estesa all'addome ma non resecabile in maniera completa (stadio III A,B,C non operabile) e con malattia pelvica localmente avanzata (stadio IVA) vi è indicazione ad un trattamento sistemico. L'ormonoterapia con progestinici o, a seconda di età della paziente e dell'assetto recettoriale, con GH-RH analoghi e inibitori dell'aromatasi è considerato il trattamento di prima scelta. Solo nei casi in cui la neoplasia presenti scarsa o nulla ormonoresponsività si può proporre una chemioterapia con schemi contenenti antraciclina+ifosfamide. Qualora si ottenga una risposta ottimale, quando fattibile in maniera completa, è proponibile una chirurgia citoriduttiva che in casi selezionati può essere seguita da radioterapia complementare. La radioterapia va inoltre presa in considerazione sulla base della sintomatologia clinica (dolore, emorragia).

La stessa strategia terapeutica può essere proposta, su base individualizzata, alle pazienti che presentano una recidiva locale.

In tutti i casi di recidiva, sia locale che a distanza, è consigliabile ottenere una documentazione istopatologica per escludere l'acquisizione di un grado di malignità più elevato che modifiche-

rebbe l'indicazione terapeutica. Ad esempio in caso di perdita dell'ormonosensibilità il trattamento sistemico dovrebbe consistere in una chemioterapia convenzionale con antraciclina \pm ifosfamide.

B **L'ormonoterapia rappresenta il trattamento primario dei sarcomi stromali endometriali con malattia localmente avanzata non resecabile o in recidiva locale. La chemioterapia con antraciclina \pm ifosfamide va riservata a neoplasie con scarsa o nulla ormonoresponsività**
La radioterapia va proposta sulla base della sintomatologia.

C **Una chirurgia citoriduttiva ed in casi selezionati una radioterapia complementare possono essere proposte alle pazienti con sarcoma stromale endometriale con malattia localmente avanzata o in recidiva locale con risposta ottimale alla terapia medica.**

B **Nelle pazienti con sarcoma stromale endometriale in recidiva è consigliabile ottenere una documentazione istopatologica per escludere l'acquisizione di un grado di malignità più elevato.**

14.2.4 Malattia metastatica e recidiva a distanza

Nonostante si tratti di una malattia indolente con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni superiore all'80%, il 40-60% delle pazienti con tumore in stadio limitato alla diagnosi va incontro a recidiva locale o a malattia metastatica anche dopo intervalli di tempo superiori a 10 anni dalla diagnosi. Circa il 10% delle pazienti si presenta con malattia metastatica alla diagnosi. Il trattamento standard della malattia in fase avanzata è la terapia ormonale. In una delle più ampie serie riportate, comprendente 25 pazienti con malattia recidivante/metastatica, le probabilità di risposta ai progestinici e alla chemioterapia erano del 46% e del 17%, rispettivamente. I progestinici (medrossiprogesterone e megestrolo acetato) sono i farmaci più comunemente impiegati in prima linea e sono in grado non solo di ottenere stabilizzazioni di malattia e risposte parziali, ma anche risposte complete. L'attività antiproliferativa dei progestinici è principalmente basata sulla attività antiestrogenica che questi esercitano dopo il legame con il loro recettore. Altri farmaci dotati di attività sono gli inibitori dell'aromatasi che riducono i livelli estrogenici inibendo la sintesi estrogenica extragonadica, e i farmaci Gn-RH analoghi. In una serie comprendete 30 pazienti con sarcoma di stroma endometriale, la positività immunoistochimica per i recettori del Gn-RH è stata riportata in più del 75% dei casi. L'algoritmo per la scelta del trattamento ormonale proposto in adiuvante può essere applicato alla malattia metastatica. Poiché l'efficacia dei progestinici, quando i recettori estrogenici sono negativi, è scarsamente definita e non trova un razionale biologico, nelle pazienti in cui ER sono negativi può essere proposto un trattamento con Gn-RH analoghi o alternativamente una chemioterapia convenzionale con antraciclina \pm ifosfamide. Vi è un discreto consenso sul fatto che la chemioterapia nei sarcomi stromali endometriali in fase metastatica vada riservata alle pazienti con tumori non ormonoresponsivi e dunque dopo fallimento del trattamento ormonale. Una chirurgia citoriduttiva, se fattibile in maniera completa, dovrebbe essere proposta in integrazione al trattamento sistemico. È stato infatti suggerito che una chirurgia citoriduttiva macroscopicamente completa è in grado quantomeno di ottenere un prolungato intervallo libero da sintomi. In analogia al trattamento dei sarcomi dei tessuti molli, la chirurgia è sempre raccomandata in caso di metastasi polmonari isolate. La radioterapia palliativa va sempre tenuta in considerazione con finalità analgiche o decompressive.

B **Le pazienti con sarcoma stromale metastatico possono essere trattate con ormonoterapia. La chemioterapia con regimi contenenti antraciclina \pm ifosfamide può essere proposta alle pazienti con malattia ormonorefrattaria.**

14.2.5 Trattamenti di seconda/ulteriore linea

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

alle pazienti ormonorefrattarie. Esistono pochi dati sulla chemiosensibilità dei sarcomi stromali endometriali. Vi è consenso che il trattamento chemioterapico di prima linea sia basato sull'antraciclina in associazione o meno all'ifosfamide. In analogia con i sarcomi dei tessuti molli i farmaci utilizzati in seconda/ ulteriore linea chemioterapica sono rappresentati dall'ifosfamide, dall'associazione di gemcitabina e taxotere, e dalla trabectedina su cui esistono aneddotiche segnalazioni di attività in questo specifico istotipo.

B Nei sarcomi stromali endometriali con malattia metastatica, dopo fallimento di una prima linea ormonale, viene generalmente proposta una ulteriore linea ormonale riservando la chemioterapia alle pazienti con malattia ormonorefrattaria.

15. SARCOMA ENDOMETRIALE INDIFFERENZIATO

Secondo la classificazione WHO corrente ricadono in questa definizione i sarcomi endometriali privi di specifica differenziazione e privi di analogie istologiche con lo stroma endometriale. I recettori per gli estrogeni ed il progesterone sono solitamente assenti. Si tratta di una entità poco frequente, di recente definizione, che non coincide con l'entità prima definita sarcoma stromale endometriale ad "alto grado". E' una neoplasia altamente aggressiva, con elevata tendenza alla recidiva sia locale che a distanza e con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni di circa il 25%.

15.1 Malattia localizzata

Quando la malattia è limitata all'utero (stadio I A,B,C) o alla pelvi (stadio II A,B), il trattamento considerato standard è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale. Poiché la probabilità di recidiva locale e a distanza è significativa anche in stadio limitato, può essere proposta una chemioterapia adiuvante. In analogia coi sarcomi dei tessuti molli si utilizzano regimi contenenti antraciclina+ifosfamide. La radioterapia adiuvante nella maggior parte delle casistiche retrospettive è stata associata ad una riduzione della probabilità di recidiva pelvica seppure in assenza di un vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Può dunque rappresentare una opzione su base individualizzata per le pazienti in stadio I. La brachiterapia può essere presa in considerazione in casi selezionati (ad esempio stadio II con invasione del canale cervicale). La scelta terapeutica ottimale va valutata in ambito pluridisciplinare.

A L'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale è il trattamento standard nelle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I- II.

B La chemioterapia adiuvante viene generalmente offerta alle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I-II.

C La radioterapia adiuvante può essere proposta su base individualizzata alle pazienti con sarcoma endometriale indifferenziato in stadio I- II.

15.2 Malattia localmente avanzata e recidiva locale

Il 30% circa delle pazienti si presenta con malattia localmente avanzata alla diagnosi. Nei casi in cui il tumore sia esteso alla cavità addominale (stadio III, A,B,C) e la malattia sia resecabile in maniera completa vi è consenso che oltre all'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale vada effettuata anche una chirurgia citoriduttiva massimale ,comprendente anche la linfadenectomia in presenza di linfadenopatie. Vi sono infatti segnalazioni che la citoriduzione chirurgica sia di grado di prolungare l'intervallo libero da progressione. E' consuetudine proporre a queste pazienti una chemioterapia complementare con schemi contenenti antraciclina e ifosfamide. La radioterapia può essere proposta su base individualizzata a seguito di decisione multidisciplinare.

Il trattamento convenzionale per la malattia localmente avanzata non suscettibile di approccio chirurgico primario è rappresentato dalla chemioterapia con schemi contenenti antraciclina + ifosfamide. Qualora si riesca ad ottenere con il trattamento sistemico una risposta ottimale che

renda fattibile un approccio chirurgico, questo andrebbe proposto, seppure su base individualizzata, con l'obiettivo di ottenere la massima citoriduzione. Anche la radioterapia può essere considerata come trattamento complementare in questi casi.

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

Le pazienti che presentano recidiva pelvica isolata e le cui condizioni generali lo consentano dovrebbero essere trattate analogamente alle pazienti con malattia localmente avanzata non reseccabile. L'alternativa convenzionale per queste pazienti è rappresentata dalla terapia di supporto. La radioterapia con finalità palliativa va considerata sul singolo caso a seguito di decisione multidisciplinare.

B La chemioterapia rappresenta il trattamento standard per i sarcomi endometriali indifferenziati con malattia localmente avanzata o con recidiva locale.

La radioterapia va tenuta in considerazione sulla base della sintomatologia.

C La chirurgia citoriduttiva rappresenta una opzione per le pazienti con recidiva locale che presenti una risposta ottimale alla chemioterapia.

15.3 Malattia metastatica e recidiva a distanza

Circa il 20-30% delle pazienti si presentano con malattia metastatica alla diagnosi, ed oltre il 50% delle pazienti con neoplasia apparentemente localizzata sviluppano malattia recidiva, principalmente a distanza, entro un breve intervallo di tempo dalla diagnosi. La prognosi delle pazienti con malattia metastatica è infausta nel breve termine, per cui la terapia di supporto può rappresentare una opzione terapeutica razionale in casi selezionati in relazione all'età e al performance status. La chemioterapia con schemi contenenti antraciclina+ifosfamide è comunque considerata il trattamento standard. Il trattamento sistemico può essere integrato su base individualizzata con la chirurgia del tumore primitivo (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale ed eventualmente chirurgia citoriduttiva), che in casi selezionati può essere seguita da radioterapia. Se fattibile in maniera completa può essere presa in considerazione anche l'eresi chirurgica delle metastasi, soprattutto nel caso di localizzazioni polmonari isolate. In casi accuratamente selezionati possono essere proposti a scopo palliativo approcci loco-regionali (chirurgici/ablativi) anche sulla malattia metastatica extrapolmonare. La radioterapia viene impiegata nel trattamento palliativo di metastasi ossee o cerebrali.

B La chemioterapia con regimi contenenti antraciclina±ifosfamide è il trattamento standard per i sarcomi endometriali indifferenziati con malattia metastatica.

B La radioterapia va tenuta in considerazione sulla base della sintomatologia.
La metastasectomia polmonare può essere proposta alle pazienti con metastasi polmonari isolate.

15.4 Trattamenti di seconda/ulteriore linea

Dopo fallimento della chemioterapia convenzionale contenente antraciclina e ifosfamide le opzioni mediche disponibili sono limitate ed il loro impatto prognostico è quanto mai incerto. Per questo motivo la terapia di supporto rappresenta una opzione in questa fase di malattia. I farmaci maggiormente utilizzati in seconda linea sono l'ifosfamide, su cui esistono dati incoraggianti di attività in questo istotipo con risposte obiettive del 33%, la dacarbazina e il cisplatino. Recentemente, in analogia al trattamento dei sarcomi dei tessuti molli, si utilizzano anche la combinazione gemcitabina + taxotere e la trabectedina, anche se mancano dati di attività di questi agenti in questo specifico istotipo. Poiché non è disponibile alcuna opzione terapeutica curativa in questa fase di malattia, le pazienti dovrebbero essere incoraggiate ad accedere a studi clinici di fase I-II per identificare nuovi farmaci attivi in questa patologia.

- C** Una chemioterapia di seconda/ulteriore linea può essere proposta analogamente ai sarcomi dei tessuti molli. Un'alternativa può naturalmente essere la migliore terapia di supporto.

16. ADENOSARCOMI E SARCOMI CON LINEA DIFFERENZIATIVI SPECIFICA

L'adenosarcoma è una entità estremamente rara. Si tratta di una neoplasia bifasica composta da elementi epiteliali benigni ed elementi mesenchimali maligni, generalmente di sarcoma a basso grado di tipo stromale endometriale. La recidiva pelvica e/o vaginale si verifica nel 25-30% dei casi a 5 anni ed è generalmente associata all'invasione miometriale e alla sarcomatous overgrowth. Il trattamento convenzionale è l'isteroannessiectomia bilaterale. Nelle pazienti con stadio Ib può essere proposta su base individualizzata una radioterapia adiuvante. Il trattamento delle pazienti con **adenosarcomi con sarcomatous overgrowth** (definita come componente mesenchimale eccedente il 25% della neoplasia) e dei **sarcomi uterini con linea differenziativa specifica** (o sarcomi eterologhi puri) è assimilabile al trattamento dei sarcomi endometriali indifferenziati. La sola eccezione potrebbe essere rappresentata dal trattamento di seconda linea della malattia metastatica, in cui la scelta del trattamento chemioterapico potrebbe essere subordinata alla specifica linea differenziativa in analogia a ciò che recentemente si fa nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto.

- B** La radioterapia adiuvante può essere proposta su base individualizzata alle pazienti con adenosarcoma con invasione miometriale .

17. BIBLIOGRAFIA

Sarcomi uterini

1. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early stage uterine sarcoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-9
2. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl. Cancer Inst* 1986; 76: 399-402.
3. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-11 .
4. Brooks SE, Zhan M, Cote T, et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol.* 2004; 93: 204-8.
5. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:687-90.
6. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol.* 2009;27:2066-72.

Leiomiomasarcoma

7. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:399-402.
8. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 535-558.
9. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209-12.
10. Salman MC, Guler OT, Kucukali T et al. Fertility-saving surgery for low-grade uterine leiomyosarcoma with subsequent pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98:160-1.
11. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet.* 1997; 350:1647-54.
12. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113:573-81
13. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:563-7.
14. Livi L, Andreopoulou E, Shah N, et al. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. *Clin Oncol.* 2004; 16:261-8.
15. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol.* 1996 ;62: 25-32
16. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1993; 89: 460-469.
17. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol.* 1999;74:196-201
18. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 106:82-8.
19. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer.* 2008;112:820-30.
20. A. Dinh, E.A. Oliva, A.F. Fuller, et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol. Oncol.* 2004. 92: 648-652
21. R.R. Nordal, G.B. Kristensen and J. Kaern et al. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia, and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol.* 1995; 34:797-802
22. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al: Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;2824-2831.
23. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:202-5
24. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002; 87:287-94.
25. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106:82-8.
26. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 644-7.
27. J. A. Morgan, A. Le Cesne, S. Chawla, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I). *J of Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2007: 10060
28. Devansu Tewari, Bahman Saffari, Carol Cowan, et al. Activity of trabectedin (ET-743, Yondelis) in metastatic uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology* 2006; 102: 421-424
29. Amant F, Coosemans A, Renard V, et al. Clinical outcome of ET-743 (Trabectedin; Yondelis) in high-grade uterine sarcomas: report on five patients and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19:245-8.

30. Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 556-9.
31. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJ, et al. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs*. 2008; 26:175-81.

Smooth muscle tumour of unknown malignant potential

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

Sarcoma stromale endometriale

44. Reich O, Regauer S, Urdl W, et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000; 82:1030-4.
45. Reich O, Regauer S. Grading of malignancy has no clinical relevance in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 105:277-8;
46. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol*. 2003; 90:170-6.

Sarcoma endometriale indifferenziato

47. Reich O, Regauer S. Estrogen replacement therapy and tamoxifen are contraindicated in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2006;102:413-4;
48. Li N, Wu LY, Zhang HT, et al. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol Oncol*. 2008;108: 306-11
49. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol*. 1996;63: 247-53.
50. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British Journal of Cancer* 2008; 99: 1210 – 1215
51. Riopel J, Plante M, Renaud MC, et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005; 96: 402-6
52. Reich O, Winter R, Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol*. 2005; 97:982-3.
53. Amant F, Moerman P, Cadron I, et al. The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecol Oncol* 2003; 90:37-43.
54. Sorbe B, Johansson B. Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol*. 2008 ;32:1111-7
55. Amant F, Woestenborghs H, Vandenbroucke V, et al. Transition of endometrial stromal sarcoma into high-grade sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2006;103:1137-40.
56. Dahhan T, Fons G, Buist MR, et al. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144:80-4
57. Geas FL, Tewari DS, Rutgers JK, et al. Surgical cytoreduction and hormone therapy of an advanced endometrial stromal sarcoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:1051-4.
58. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, et al. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol*. 2001;2:384-8

59. Krauss K, Bachmann C, Hartmann JT, et al. Management of late recurrence of a low-grade endometrial stromal sarcoma (LGESS): treatment with letrozole. *Anticancer Res.* 2007; 27: 3477-80.
60. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2006; 101:464-9.
61. Reich O, Regauer S. Hormonal treatment with aromatase inhibitors for patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2005 Jul;98(1):173-4;
62. Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol.* 2004;95:769-71.
63. Mesia AF, Demopoulos RI. Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1140-1.
64. Gloor E, Schnyder P, Cikes M, et al. Endolymphatic stromal myosis. Surgical and hormonal treatment of extensive abdominal recurrence 20 years after hysterectomy. *Cancer.* 1982 ; 50:1888-93.
65. Montag TW, Manart FD. Endolymphatic stromal myosis: surgical and hormonal therapy for extensive venous recurrence. *Gynecol Oncol.* 1989;33:255-60.
66. Leiser AL, Hamid AM, Blanchard R. Recurrence of prolactin-producing endometrial stromal sarcoma with sex-cord stromal component treated with progestin and aromatase inhibitor. *Gynecol Oncol.* 2004; 94:567-71.
67. CTOS 2007

Sarcoma endometriale e adenosarcoma

68. Lenhard SM, Untch M, Himsel I, et al. The high-grade endometrial sarcoma: a rare entity. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274:56-9
69. Amant F, Vergote I, Moerman P. The classification of a uterine sarcoma as 'high-grade endometrial stromal sarcoma' should be abandoned. *Gynecol Oncol.* 2004 ; 95:412-3
70. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, et al. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol. Oncol.* 1989; 35: 8-14.
71. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002; 23: 295-9
72. Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):630-4.
73. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:747-50.
74. Gallardo A, Prat J. Mullerian adenosarcoma – a clinicopathological and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol,* 2009; 33: 278-288.