

Sarcomi dei tessuti molli: un update

Alessandro Comandone , Antonella Boglione

SC Oncologia Ospedale Gradenigo

Torino

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012

doi:10.1093/annonc/mds253

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

The ESMO / European Sarcoma Network Working Group*



Linee guida

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST



STM come «sistema complesso»

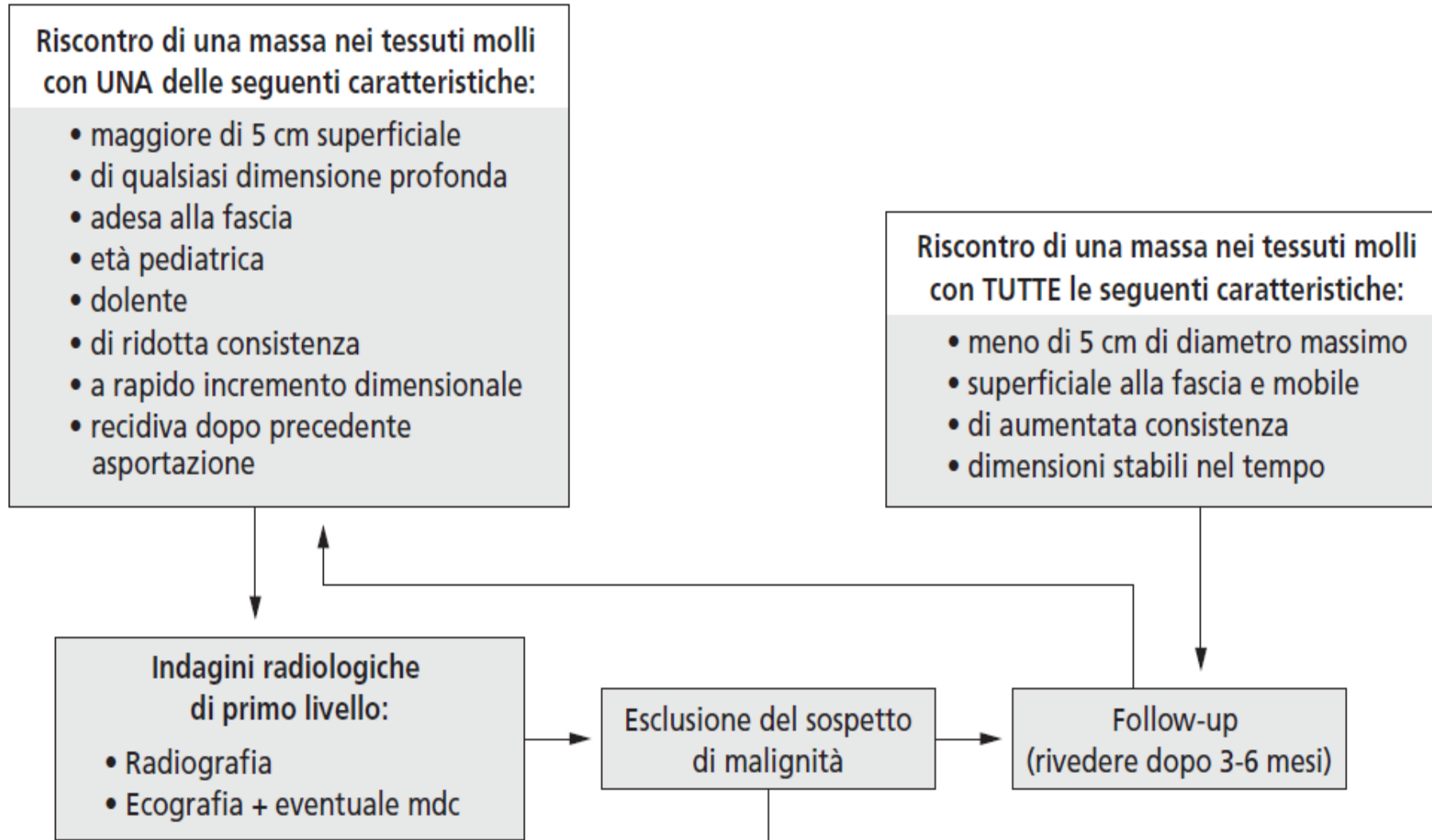
- Sono molti tipi diversi di tumori rari
- Alcune forme sono molto rare
- Si manifestano in aree anatomiche diverse
- Nessun chirurgo ha expertise globale
- Il Patologo deve essere dedicato
- Nessuna mutazione è prognostica o predittiva o driving per una terapia
- La Radioterapia ha un ruolo fondamentale
- La terapia medica è ancora basata sulla chemioterapia
- La strategia terapeutica va personalizzata e talora basata sull'istotipo

Progressi nella prognosi dei sarcomi degli arti e dei cingoli.

<i>Anni</i>	<i>Approccio</i>	<i>Controllo locale %</i>	<i>Controllo a distanza</i>
<i>'50- '60</i>	Enucleazione	10-30	20%
<i>'70- '80</i>	Resezione ampia/ compartimentale	70-90	40%
<i>'90</i>	Trattamenti Integrati (CH-RT)	> 90	55%



Percorso diagnostico terapeutico 2016

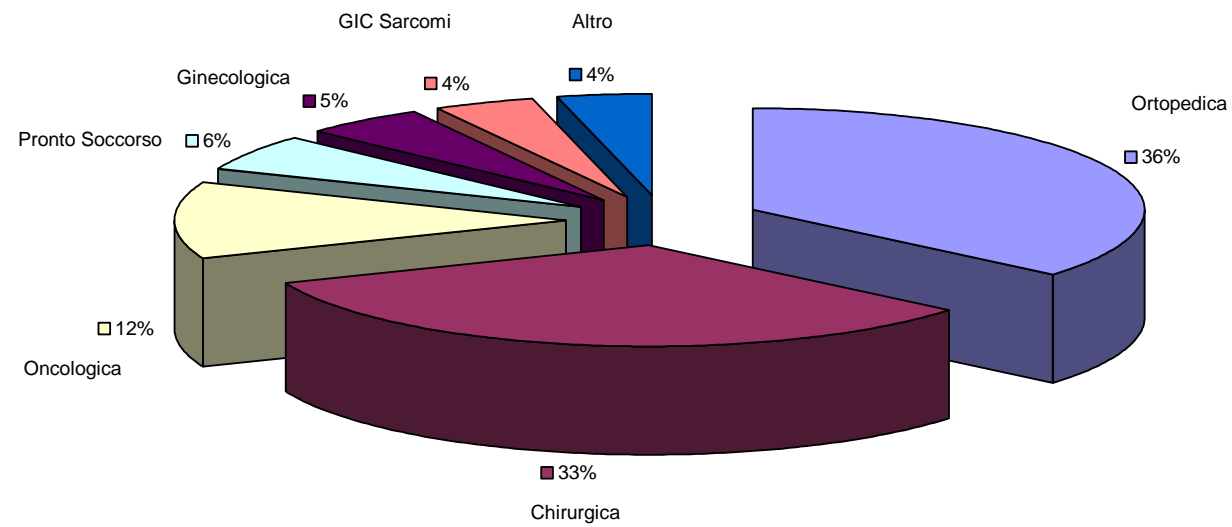


Primo Specialista coinvolto

4.13 Prima visita specialistica

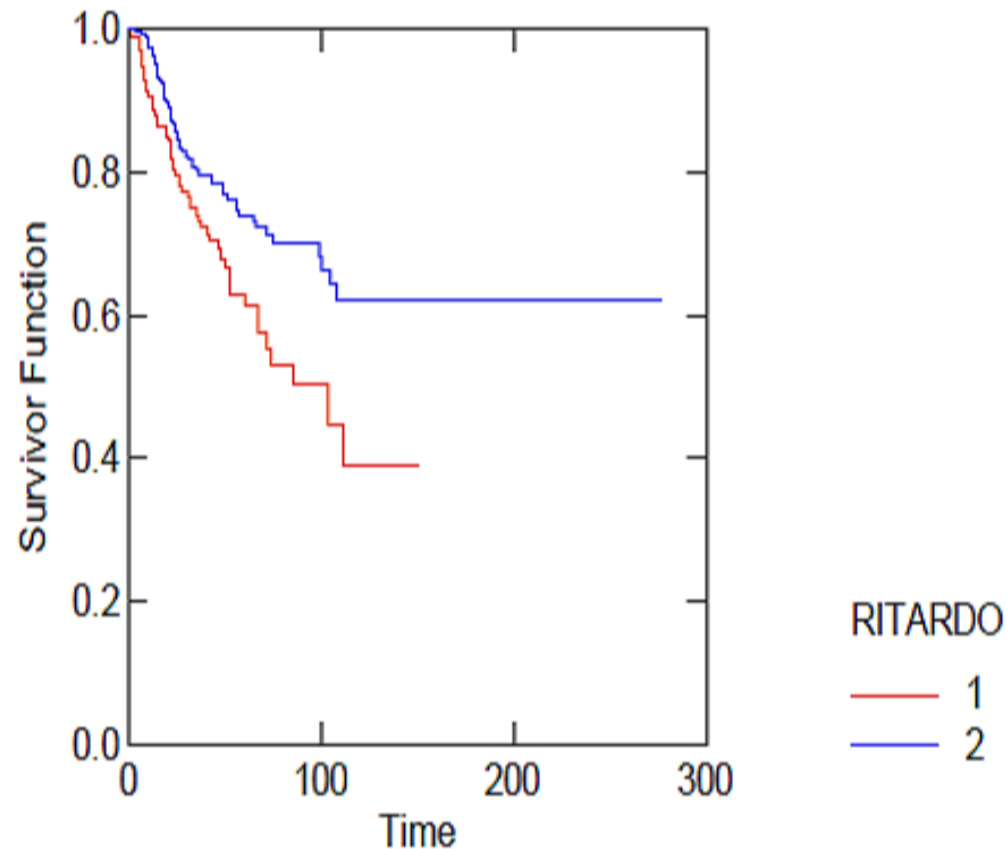
Chirurgica 76.4 %

Non Chirurgica 23.6 %



Ritardo diagnostico e sopravvivenza

Survival Plot



La media di sopravvivenza dalla comparsa dei sintomi nei pazienti in cui si è verificato un ritardo terapeutico (> 3 mesi) è di 89.95 mesi rispetto ai 190.40 osservata nei pazienti i cui non si è osservato un ritardo. La differenza è statisticamente significativa ($p = 0.007$).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Masse profonde di qualsiasi dimensioni o masse superficiali >5 cm devono essere considerate sospette per sarcoma e trattate come tali o inviate ai Centri di Alta Specializzazione.	Positiva forte
D*	Una lesione clinicamente sospetta dei tessuti molli deve essere studiata mediante l'esecuzione di ecografia o di appropriata tecnica per immagini.	Positiva forte
D*	I pazienti con lesione potenzialmente maligna devono essere sottoposti a RM o TAC dell'area anatomica interessata dalla massa.	Positiva forte
D*	I pazienti portatori di lesione sospetta delle parti molli devono essere sottoposti a biopsia diagnostica con ago tranciante, se necessario sotto controllo ecografico o TAC o con biopsia chirurgica incisionale.	Positiva forte
D*	La tecnica bioptica (con ago sotto controllo ecografico o TAC o chirurgica incisionale) deve tener conto dei principi di chirurgia oncologica e deve essere preferibilmente eseguita presso il Centro presso il quale verrà eseguito l'intervento chirurgico.	Positiva forte

Common Sites of Soft Tissue Sarcomas



Head & neck 9%

Torso 18%

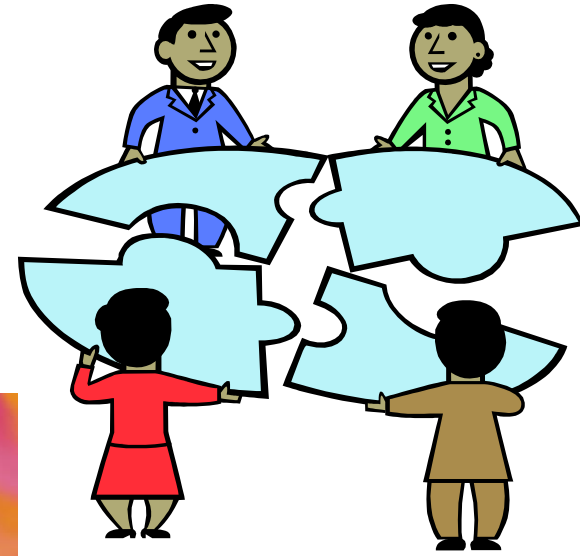
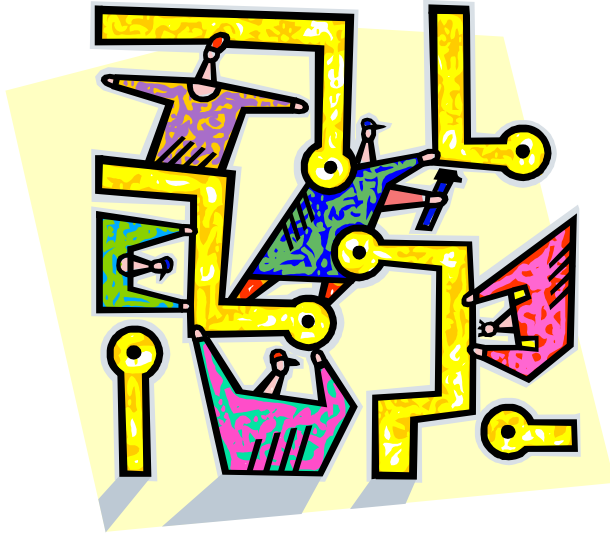
Upper extremity 13%

Retroperitoneum 13%

Thigh, buttock, and groin 46%

STM: punti fondamentali

- L'approccio ai STM deve essere **multidisciplinare** per la complessità delle malattie.
- Essendo Tumori Rari molte decisioni si basano su livelli di evidenza deboli e vanno **condivise** con il Paziente
- Il **confronto** con Gruppi di maggiore esperienza è sempre raccomandato



Teamwork

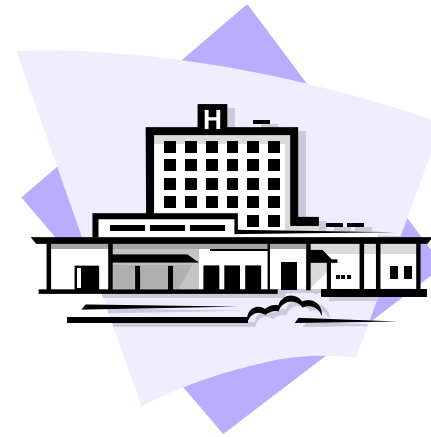
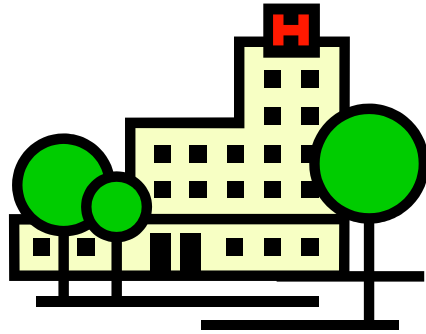


STM:punti fondamentali

- L'**incertezza** è la caratteristica che contraddistingue qualsiasi decisione clinica in questi due Tumori Rari
- Il **difetto di esperienza** va moltiplicato per ogni singolo specialista che interviene nelle varie fasi cliniche soprattutto se in modo non sinergico, ma sequenziale.
- La multidisciplinarietà **contemporanea** è dunque la soluzione più consona
- La decisione per analogia, per collazione di diverse evidenze e per criteri logici è ammessa (**importanza dei data base**)

Pluridisciplinarietà quando

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

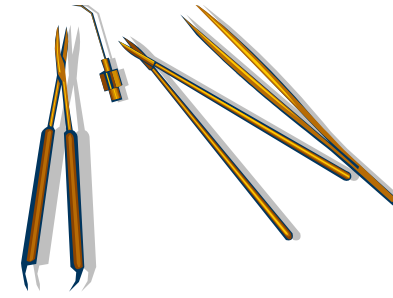


La Biopsia

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

(LG AIOM 2015, LG ESMO 2014)

3) La biopsia



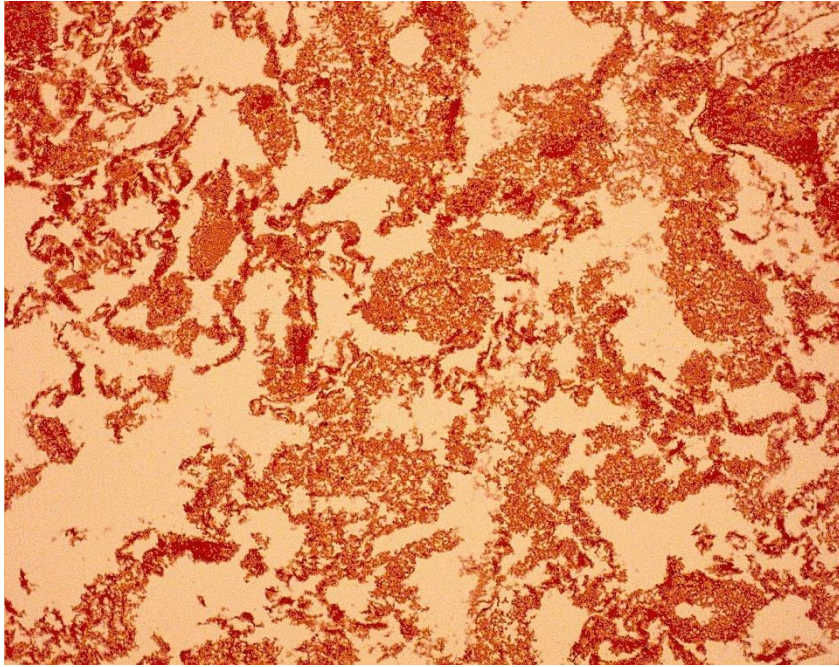
Tipo di biopsia

- **BIOPSIA AD AGO GROSSO**
- mano libera
- ecoguidata
- amplificatore di brillantezza
- TAC guidata
- **BIOPSIA INCISIONALE**
- **BIOPSIA EXCISSIONALE**

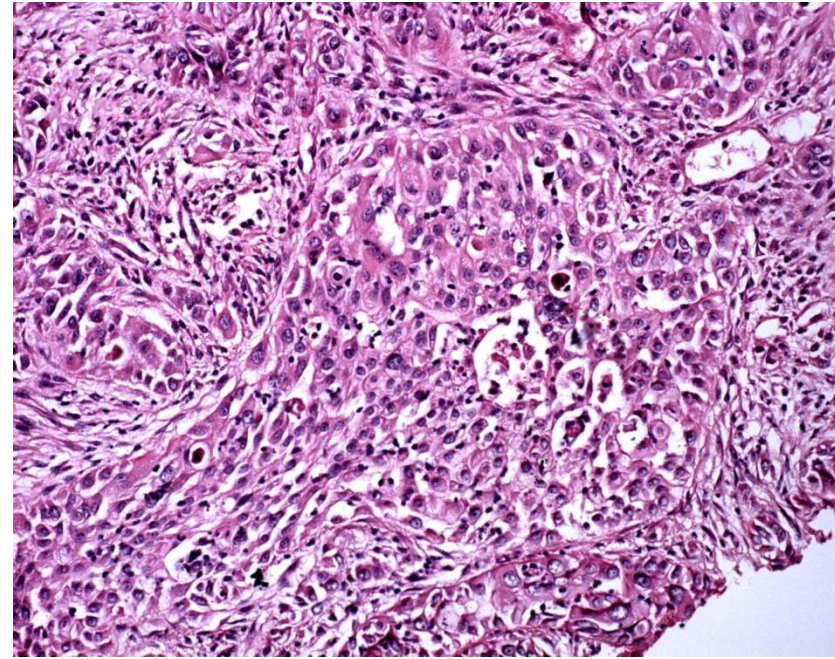
Motivi della scelta

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

AGOBIOPSIA



~~AGO SOTTILE~~



TRU-CUT

La Chirurgia

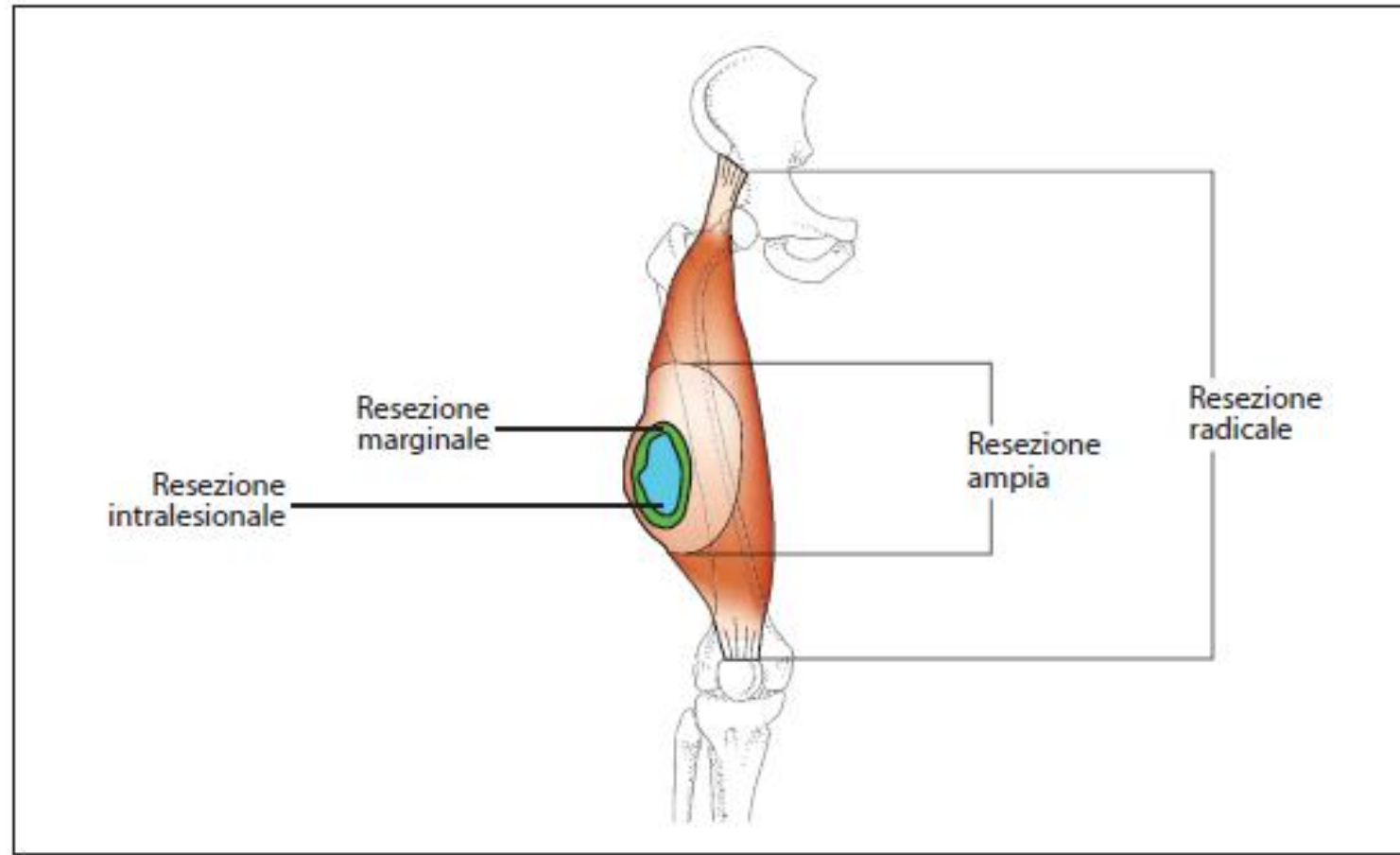


Figura 6.1
Classificazione dei margini di resezione chirurgica secondo Enneking.^{2,4}

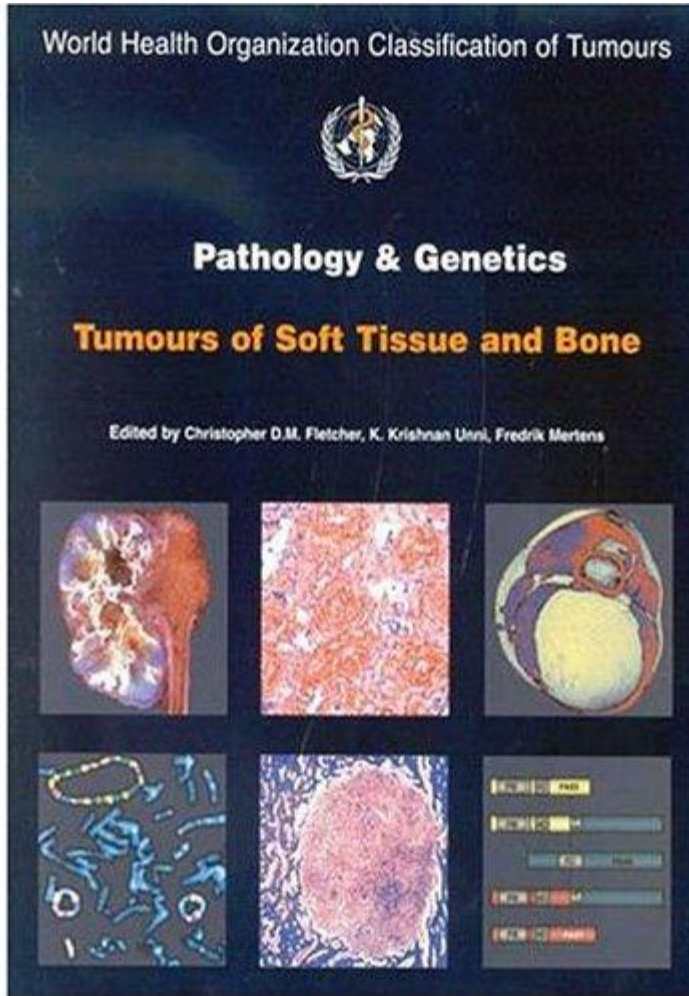
STM malattia localizzata: chirurgia

- La Chirurgia R0 con margini ampi è il trattamento standard
- In resezioni R1, salvi casi particolari, va riproposta la chirurgia
- In resezioni R2 il reintervento è necessario
- Nei STM G3 e/o profondi va proposta la RT adiuvante (50-60 Gy)
- Ruolo potenziale della CT±RT neoadiuvante e adiuvante

TABLE 3: Suggested management of extremity STS - adapted from ESMO guidance.

Adult soft tissue sarcoma	Standard	Individualized	Investigational
Extremities or superficial trunk			
Primary, low-grade, superficial	Surgery: wide excision		
Primary, low-grade, deep and ≤ 5 cm	Surgery: wide excision		
Primary, low-grade, deep and > 5 cm	Surgery: wide excision \pm adjuvant radiation therapy		
Primary, high-grade, superficial	Surgery: wide excision		
Primary, high-grade, deep, ≤ 5 cm	Surgery: wide excision	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy OR compartmental resection	
Primary, high-grade, deep, > 5 cm	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post)	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post) + <u>Discussion of adjuvant Chemotherapy</u>	Neoadjuvant chemotherapy \pm postoperative chemotherapy followed by Wide surgical excision + adjuvant postoperative (or preoperative) radiation therapy
	Compartmental resection	Compartmental resection + <u>Discussion of adjuvant Chemotherapy</u>	
Local recurrence, low-grade	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post)	Surgery: wide excision	Isolated limb perfusion
Local recurrence, high-grade	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy	Surgery: wide excision + Adjuvant Radiation therapy + <u>Discussion of Adjuvant Chemotherapy</u>	Isolated limb perfusion
	Surgery: compartmental resection	Surgery: compartmental resection + <u>Discussion of Adjuvant Chemotherapy</u>	

ISTOLOGIA



WHO classification of soft tissue tumours

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

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

Intermediate (locally aggressive)

Atypical lipomatous tumour/ Well differentiated liposarcoma	8851/3
--	--------

Malignant

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

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign

Nodular fasciitis	
Proliferative fasciitis	
Proliferative myositis	
Myositis ossificans fibro-osseous pseudotumour of digits	
Ischaemic fasciitis	
Elastofibroma	8820/0
Fibrous hamartoma of infancy	
Myofibroma / Myofibromatosis	8824/0
Fibromatosis colli	
Juvenile hyaline fibromatosis	
Inclusion body fibromatosis	
Fibroma of tendon sheath	8810/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0

Calcifying aponeurotic fibroma	8810/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0
Cellular angiofibroma	9160/0
Nuchal-type fibroma	8810/0
Gardner fibroma	8810/0
Calcifying fibrous tumour	
Giant cell angiofibroma	9160/0

Intermediate (locally aggressive)

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

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

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

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

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign

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

Malignant

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

VASCULAR TUMOURS

Benign

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

Intermediate (locally aggressive)

Kaposiform haemangi endothelioma	9130/1
----------------------------------	--------

Intermediate (rarely metastasizing)

Retiform haemangi endothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angio endothelioma	9135/1

Composite haemangi endothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant

Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS

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

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

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

6) Istologico definitivo

- Tipo istologico di STM
(esame morfologico, IHC, Biologia molecolare)
- Volume malattia
- Grading
- Margini
- Confronto con precedenti se recidivo
- Eventuale richiesta seconda opinione
(30% di discordanza)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	<p>L'esame istologico di un STM dovrebbe essere riferito o almeno verificato in Servizi di Anatomia Patologica dotati di sufficiente esperienza, o è raccomandabile una seconda opinione patologica.</p> <p>√Il livello di raccomandazione e' debole per la scarsita' di studi dedicati. Tale consuetudine sta acquisendo sempre maggiore importanza per la complessità della diagnosi istologica e per le indagini di biologia molecolare che sono essenziali per una corretta condotta terapeutica</p>	Positiva debole

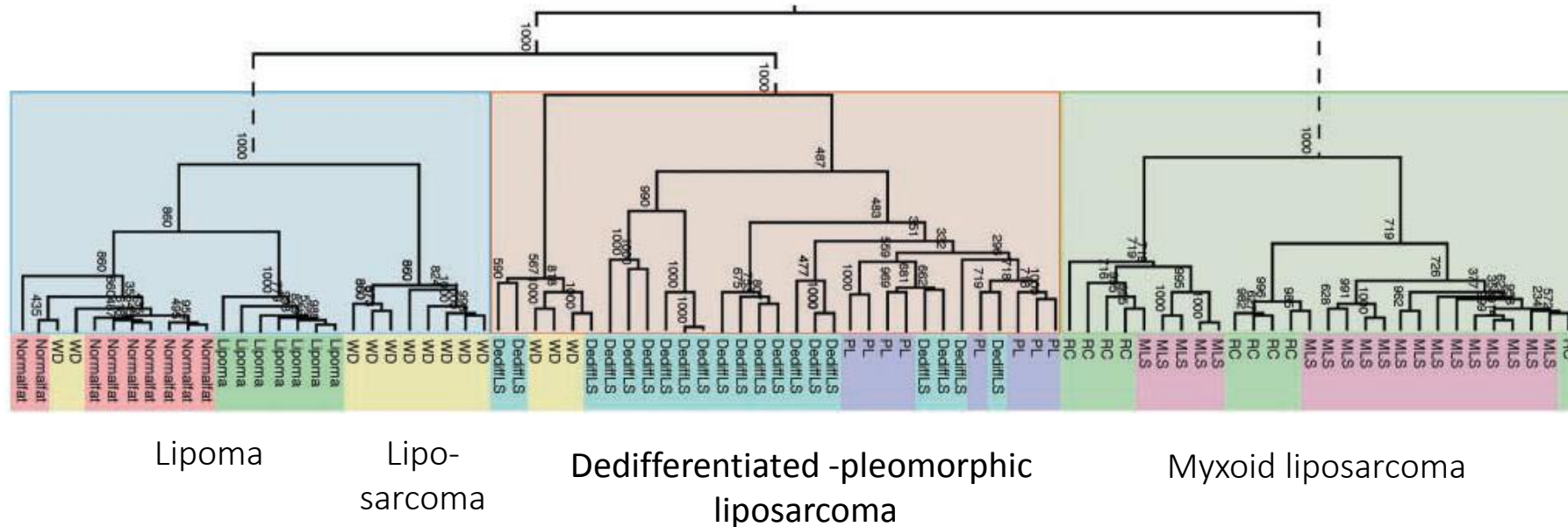
GENETIC ALTERATIONS: “COMPLEX” CARYOTYPE

Research Article

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

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

Samuel Singer,¹ Nicholas D. Socci,⁴ Grazia Ambrosini,³ Elliot Sambol,¹ Penelope Decarolis,¹ Yuhsin Wu,¹ Rachael O'Connor,¹ Robert Maki,³ Agnes Viale,⁵ Chris Sander,⁴ Gary K. Schwartz,³ and Cristina R. Antonescu²



Sarcomi e biologia molecolare

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

(A.P. Dei Tos Congresso ISG 2012)

Terapia Neoadiuvante

- La chemioterapia preoperatoria \pm radioterapia è un'opzione proponibile nei STM e delle estremità e del tronco ad alto grado di malignità e con dimensioni > 5 cm per un miglior controllo locale e sistemico della malattia. Tre cicli neoadiuvanti con antracicline \pm ifosfamide sembrano essere lo standard. (Grado raccomandazione B)
- (LG AIOM 2016 LG ESMO 2014)

**The
Oncologist**[®]

Sarcomas

Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma of
the Limbs: Which Treatment to Choose?

PETER HOHENBERGER,^a WOJCIECH M. WYSOCKI^b

Ma quale tecnica scegliere?

- Radioterapia
- Chemioterapia
- Chemio –Radio: Sequenziale? Contemporanea?
- Chemioipertermia
- Isolated limb perfusion

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

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

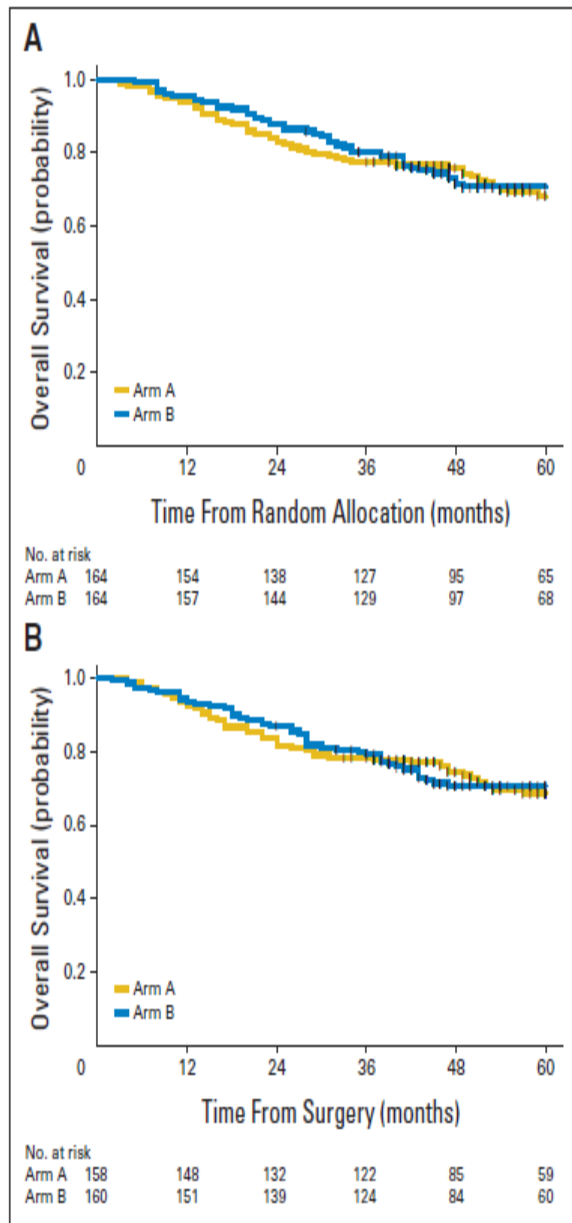


Fig 2. Five-year probability of overall survival (A) from random assignment and (B) from surgery according to study arm.

- La CT neoadiuvante deve essere proposta nei STM di alto grado degli arti e del cingolo di dimensioni >5 cm per una migliore operabilità

Tre cicli preoperatori sono equivalenti a 5 cicli.

SIGN A Raccomandazione: Positiva Debole

- Nei STM alto grado, profondi e di dimensioni > 5 cm una CT adiuvante può essere raccomandata
- **Grado evidenza Alta, Raccomandazione Positiva debole**



ITALIAN SARCOMA GROUP
GRUPO ESPAÑOL de INVESTIGACIÓN de SARCOMAS
GROUPE SARCOMES FRANÇAIS

Cooperative groups for clinical and translational research into sarcomas



**LOCALIZED HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE
EXTREMITIES AND TRUNK WALL IN ADULTS:
AN INTEGRATING APPROACH COMPRISING
STANDARD VS HISTOTYPE-TAILORED NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY (ISG-STS 10-01)**

- alto grado
- sede profonda
- ≥ 5 cm e/o rec locale



R

tailored CT x 3 \rightarrow Chir \pm RT

- leiomyosa: GEM + docetaxel
- synovial sa: HD IFX
- pleomorphic : GEM + DTIC
- myxoid lipo: trabectedin
- MPNST: VP 16 + etoposide

EI x 3 \rightarrow Chir \pm RT

Adjuvant Chemotherapy: first metanalysis

THE LANCET

Articles

Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data

*Sarcoma Meta-analysis Collaboration**

Lancet 1997; **350**: 1647–54

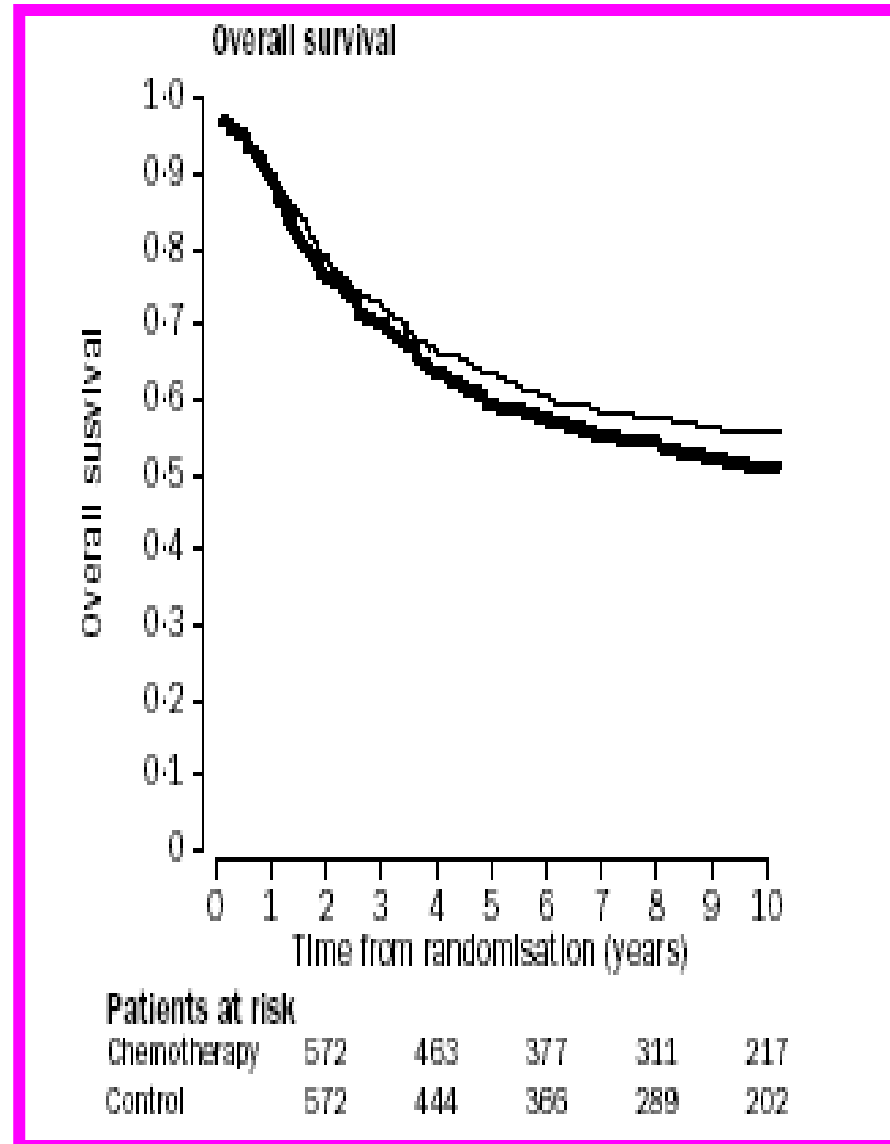
Sarcoma Meta-analysis Collaboration (*Lancet*, 350:1647-54, 1997)

<i>Survival</i>	<i>P value</i>	<i>% relapse</i>	<i>10 years results</i>		<i>% abs. benefit</i>
			<i>Treated</i>	<i>Controls</i>	
<i>Local RFS</i>	0.016	27	75	81	6
<i>Distant RFS</i>	0.0003	30	60	70	10
<i>Overall RFS</i>	0.0001	25	45	55	10
<i>Overall Survival</i>	0.12	/	50	54	4

Median FU 9,4 years

Sarcoma Meta-analysis Collaboration

(Lancet, 350:1647-54, 1997)



**Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of
the Extremities and Girdles: Results of the Italian
Randomized Cooperative Trial**

By Sergio Frustaci, Franco Gherlinzoni, Antonino De Paoli, Marco Bonetti, Alberto Azzarelli, Alessandro Comandone,
Patrizia Olmi, Angela Buonadonna, Giovanni Pignatti, Enza Barbieri, Gaetano Apice, Hassan Zmerly,
Diego Serraino, and Piero Picci

***J Clin Oncol 19:1238-1247. © 2001 by American
Society of Clinical Oncology.***

Disease free survival

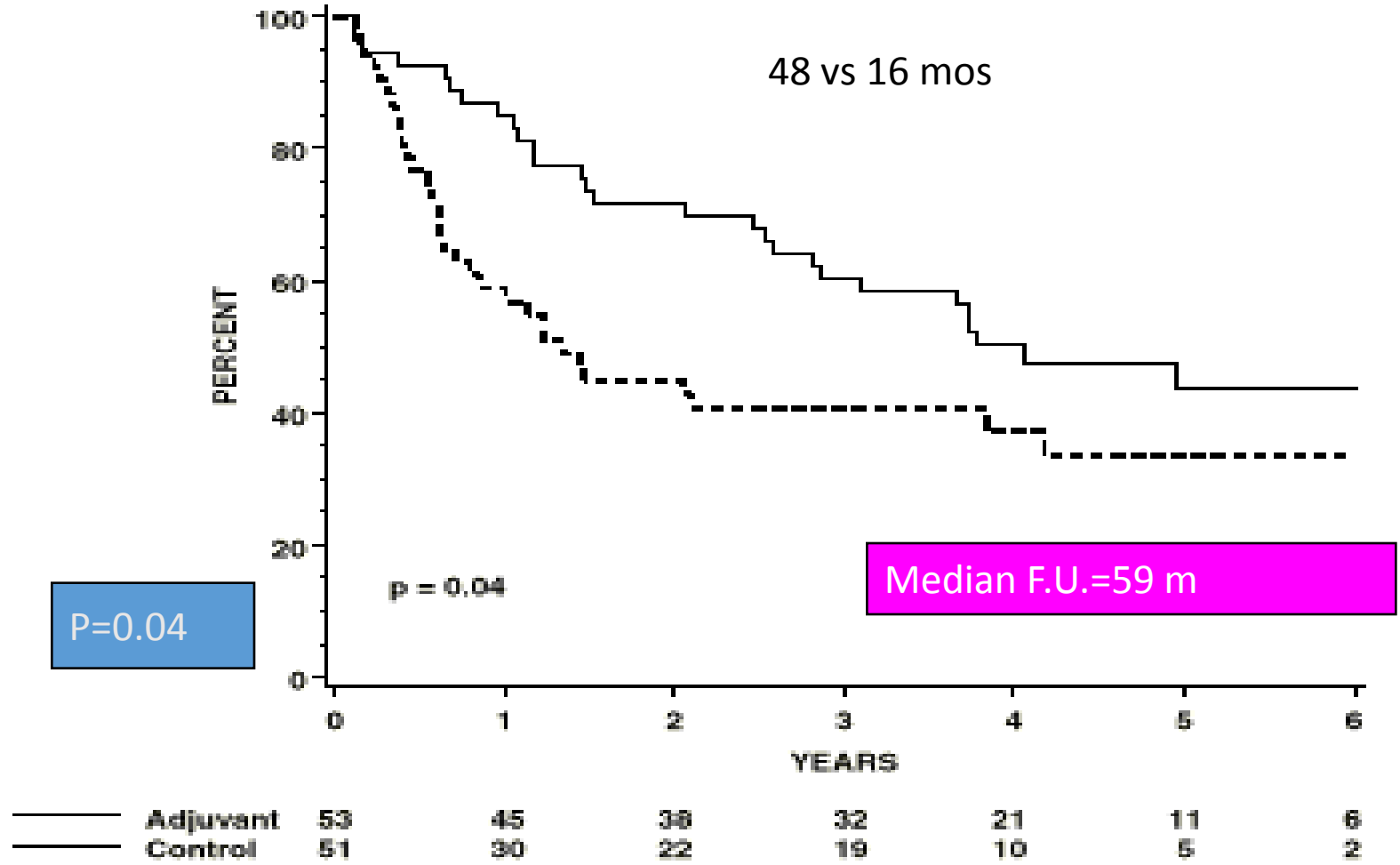


Figure 2. Disease-free Survival by Treatment

Overall survival

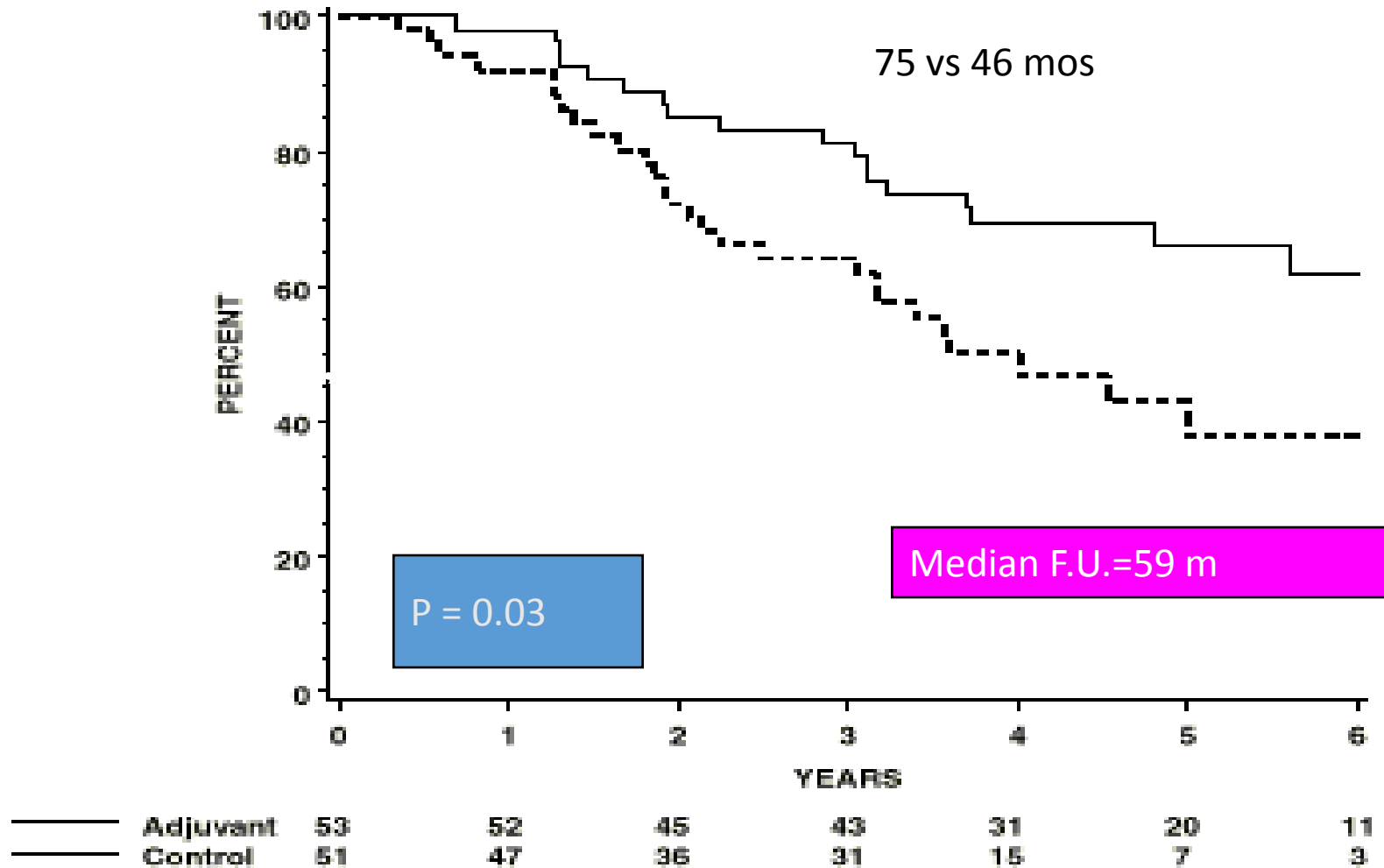


Figure 4. Overall Survival by Treatment

Summary of performed analyses

<i>Date of analysis</i>	<i>OS</i>	<i>DFS</i>	<i>l-DFS</i>	<i>d-DFS</i>	<i>FU</i>	<i>Comments</i>
11/96	0.007	0.001	0.009	0.002		Stop of pts accrual due to the foreseen stopping rules
11/97	0.002	0.009	0.02	0.03	24	ASCO 1997; oral pres.
11/98	0.01	0.02	0.05	0.05	36	n.r.
11/99	0.03	0.04	0.09	0.48	59	JCO, 2001, Vol 19, N° 5,
11/00	0.04	0.06	n.v.	n.v.	74	n.r.
09/02	0.07	0.08	n.v.	n.v.	89	Classic Paper & Current Comments 2002, Vol 7N°4 Oncology 2003,Suppl.2:80-84
5 years OS: 66 vs 46% (p=0.04)						

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	<p><i>Nei pazienti affetti da sarcomi degli arti e del tronco ad alto grado di malignità, profondi e di dimensioni superiori ai 5 cm, una chemioterapia adiuvante può essere utilizzata</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa “l’efficacia della chemioterapia adiuvante nei pazienti operati per sarcoma dei tessuti molli (cingoli ed estremità)”, la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 18).</i></p>	Positiva debole

STM malattia metastatica

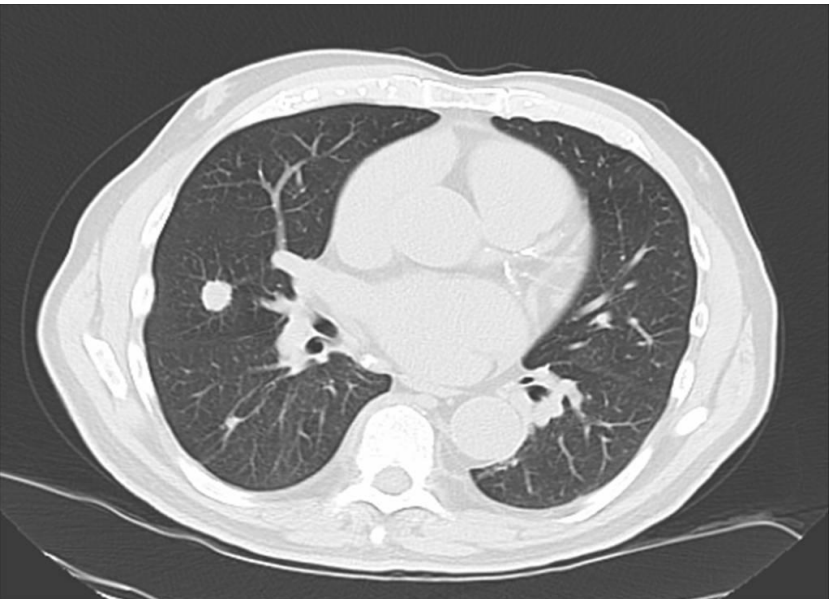


TABLE 1. Main Reported Series About Pulmonary Metastasectomy

Author	Study Period	No. of Patients	Median DFI (months)	5-Year OS (%)	5-Year RFS (%)	Prognostic Factors
van Geel et al ²	–1993	255	26	38	35	DFI, completeness of surgical resection, malignancy grade, age
Billingsley et al ³	–1992	138	12	14	9	DFI, completeness of surgical resection
Rehders et al ⁴	1991–2002	61	21	25	N/A	Repeated metastasectomies, no predisposing cancer condition
Smith et al ⁵	1976–2000	94	25	18	7	DFI, completeness of surgical resection
Blackmon et al ⁶	1998–2006	234*	N/A	N/A	N/A	DFI, ≥ 3 repeated metastasectomies
Schur et al ⁷	2003–2013	46	12	32	N/A	DFI, repeated metastasectomies

*Including bone sarcomas.

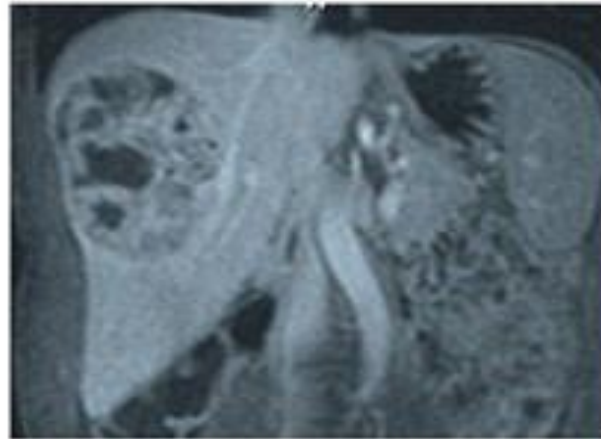
Abbreviations, DFI, disease-free interval; N/A, not available; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.

Surgical Management and Minimally Invasive Approaches for the Treatment of Metastatic Sarcoma

Peter Hohenberger, MD, Bernd Kasper, MD, and Kamran Ahrar, MD

Metastases of soft tissue sarcoma

Not so typical, but if solitary - surgery is the option



61yr, m, leio-myo thigh, 3 yr earlier

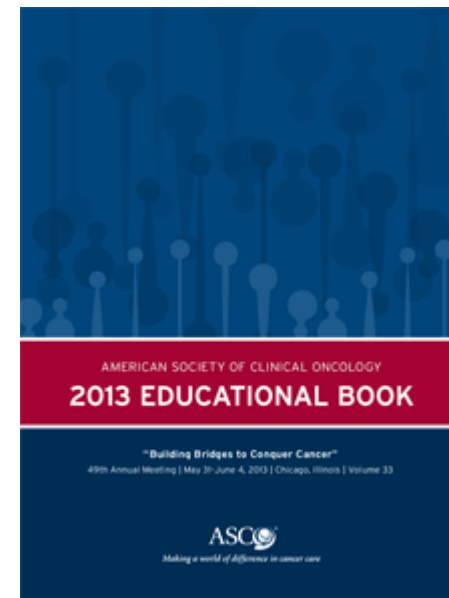
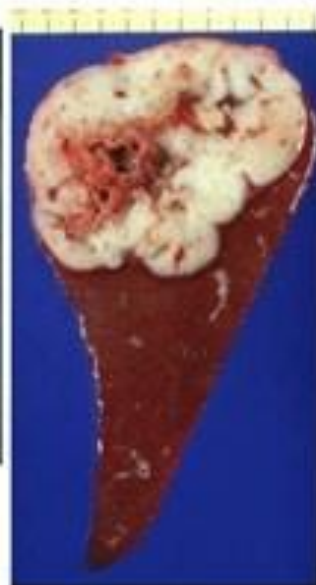


TABLE 2. Main Reported Series About Liver Metastasectomy

Author	Study Period	No. of Patients	Median DFI (months)	5-Year OS (%)	5-Year RFS (%)	Prognostic Factors
DeMatteo et al ¹¹	1982–2000	56*	38	30	20	DFI, completeness of surgical resection
Pawlik et al ¹²	1996–2005	66*	N/A	27	N/A	Completeness of surgical resection
Adam et al ¹³	1983–2004	125	38	30	N/A	DFI, completeness of surgical resection, age
Groeschl et al ¹⁴	1990–2009	98	43	32	N/A	None
Brudvik et al ¹⁵	1998–2013	46, LMS; 50, other**	N/A	48.4, LMS; 44.9, other	3.4, LMS; 21.4, other	DFI, completeness of surgical resection

*Including gastrointestinal stromal tumor.

**Other = other sarcoma.

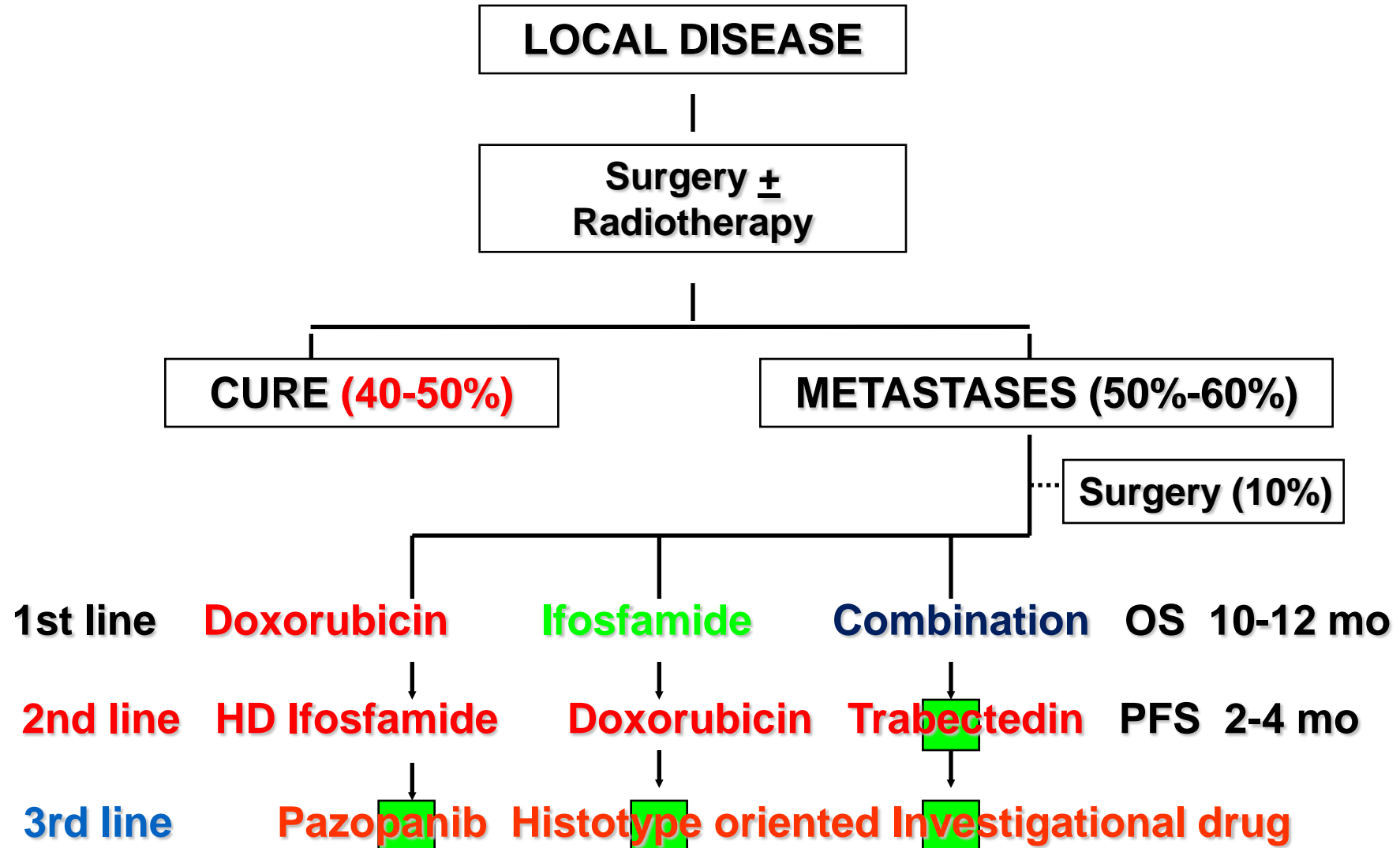
Abbreviations: DFI, disease-free interval; LMS, leiomyosarcoma; N/A, not available; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.

STM:malattia metastatica

- Se oligometastatica polmonare: considerare l'intervento anche reiterato
- Minori evidenze di efficacia della chirurgia in caso di coinvolgimento di altri organi
- In caso di malattia sistemica non operabile la CT non è la sola arma (RT stereotassica,RF)
- Possibilità di più linee di terapia.
- Mono o poliCT? CT sull'istotipo?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 o altri farmaci che abbiano dimostrato attività sullo specifico istotipo (3,4,9,30)	Positiva forte

Soft Tissue Sarcomas: Treatment Algorithm



Mono o polichemioterapia?

Authors	regimen	N	RR	Survival
Schoenfeld	A/AVC/AdVC	200	A = 27 % (p = 0.03)	NS
Muss	A/AC	104	NS	NS
Omura	A/AD	146	NS	NS
Borden	A/AD	186	AD = 30 % (p = 0.02)	NS
Lerner	A/ADAD :	66	44 % (leiomyo S)	NS
Santoro	A/AI/CYVADIC	449	NS	NS
Borden	A/AVd	295	NS	NS
Edmonson	A/AI/APM	262	AI = 34 % (p = 0.03)	NS
Antman	AD/MAID	340	MAID : 32 % (p = 0.002)	NS

Histotype oriented Chemotherapy

Tabella 9.2

Sarcomi dei tessuti molli: attività di farmaci diversi da ADM + IFO.

Istotipo	Farmaci alternativi
Angiosarcoma	Taxolo
Leiomioma sarcoma	Trabectedina, gemcitabina, taxolo, dacarbazina
Sinovialsarcoma	Trabectedina
Emangiopericitoma maligno Tumore fibroso solitario	Temozolomide + bevacizumab
Dermatofibrosarcoma protuberans (PDGFRA)	Imatinib
Desmoide/fibromatosi aggressiva (PDGFRA)	Imatinib, methotrexate + vinorelbina; anti-COX
Liposarcoma mixoide	Trabectedina
Leiomioma sarcoma dell'utero	Gemcitabina, taxotere, trabectedina, decarbazina

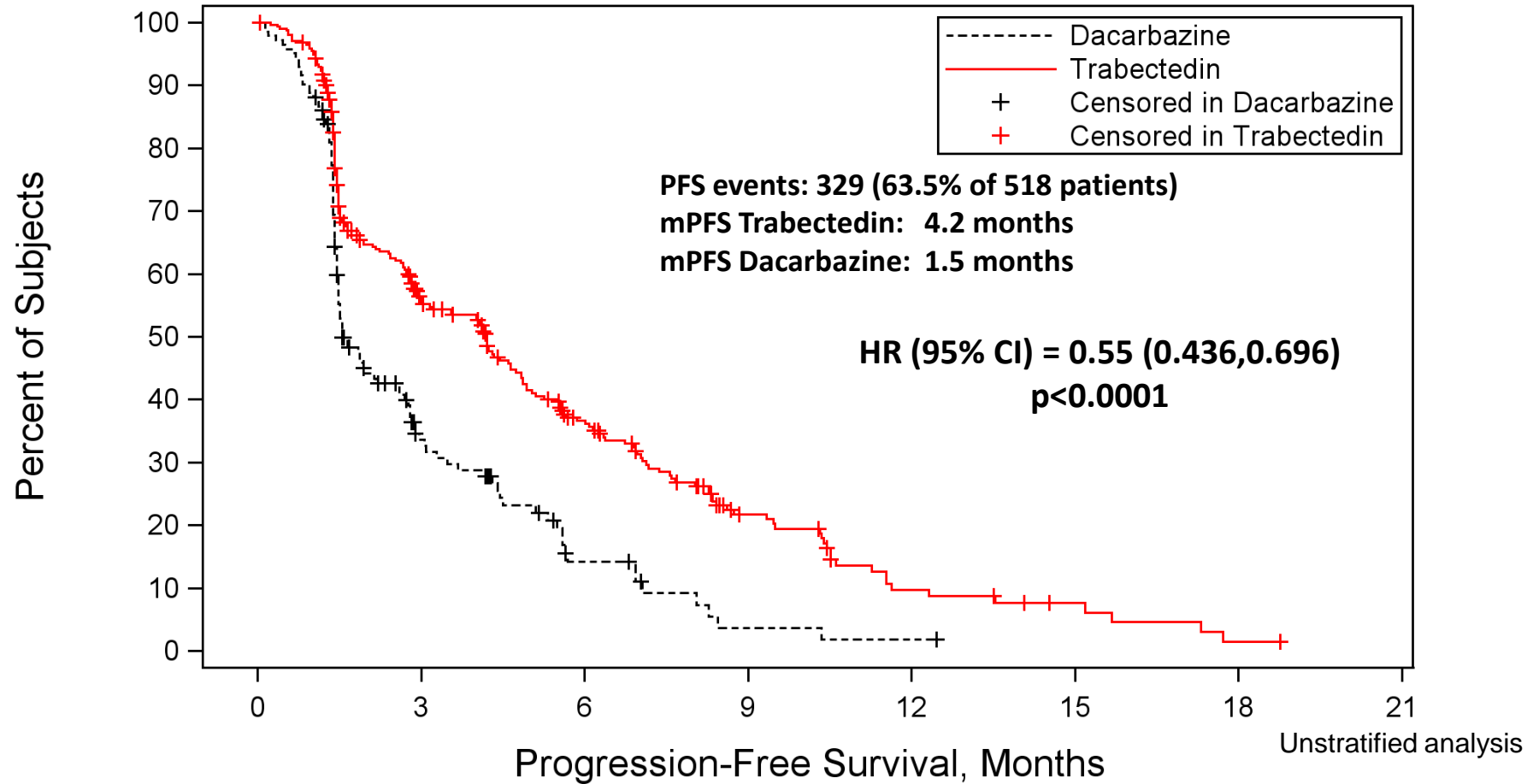
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	I pazienti con malattia metastatica in ricaduta dovrebbero essere sottoposti a un trattamento di seconda linea ad esempio con Ifosfamide ad alte dosi in infusione. L'uso di altri farmaci è possibile in specifici istotipi in relazione alla loro sensibilità differenziale.	Positiva debole
D*	Linee di terapia oltre la seconda dovrebbero essere proposte a fini di palliazione dei sintomi legati alla massa neoplastica.	Positiva debole

Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial

George D. Demetri, Margaret von Mehren, Robin L. Jones, Martee L. Hensley, Scott M. Schuetze, Arthur Staddon, Mohammed Milhem, Anthony Elias, Kristen Ganjoo, Hussein Tawbi, Brian A. Van Tine, Alexander Spira, Andrew Dean, Nushmia Z. Khokhar, Youn Choi Park, Roland E. Knoblauch, Trilok V. Parekh, Robert G. Maki, and Shreyaskumar R. Patel

Final Analysis of PFS

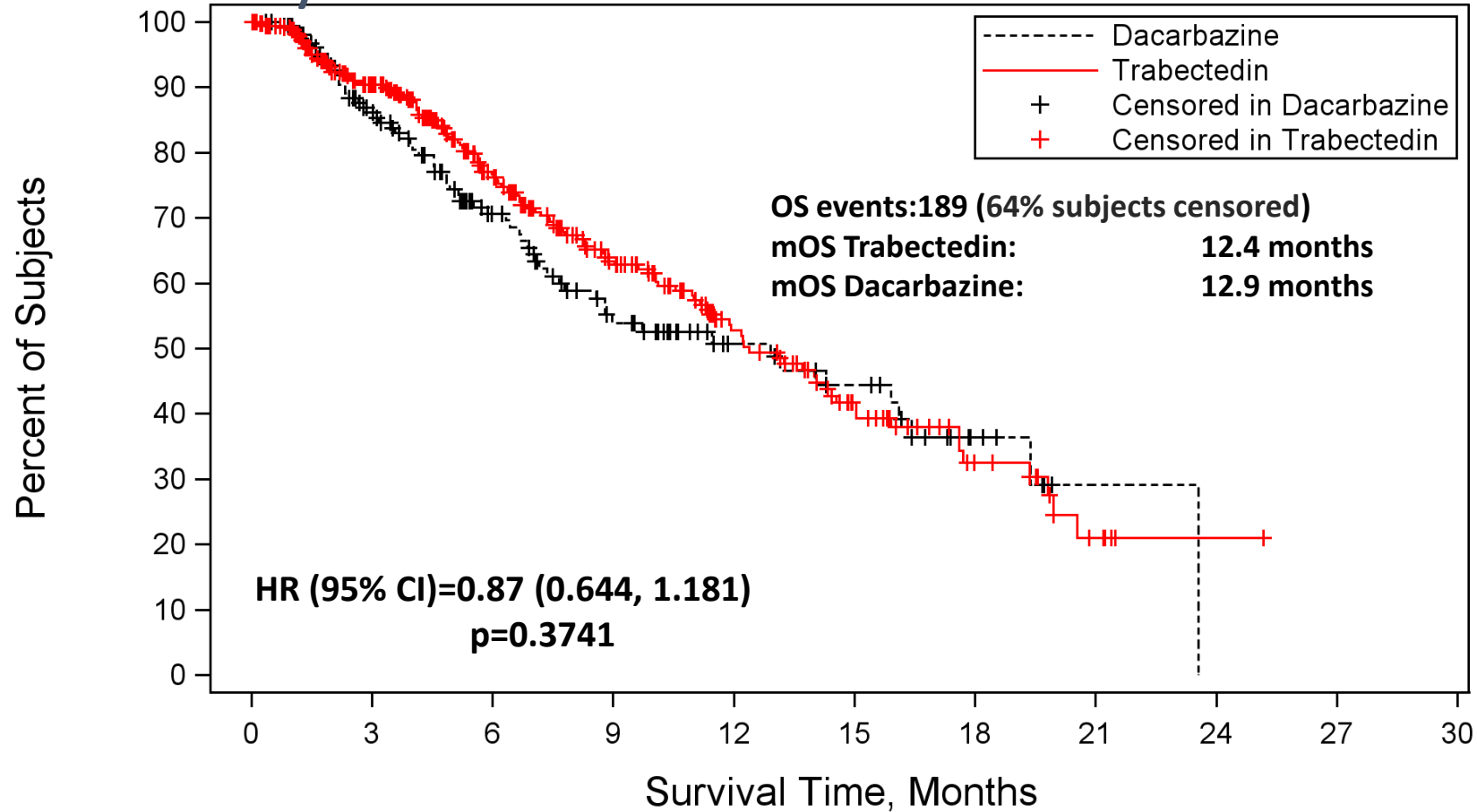
(Investigator Assessed)



No. Subjects at Risk

Dacarbazine	173	35	10	2	1	0		
Trabectedin	345	133	71	29	10	5	1	0

Interim Analysis of Overall Survival



No. Subjects at Risk

Dacarbazine	173	113	69	43	25	19	7	1	0	
Trabectedin	345	251	166	107	63	35	16	5	1	0

Table 4. Selected Subsequent Anticancer Therapy

Therapy	No. (%) of Patients	
	Trabectedin (n = 345)	Dacarbazine (n = 173)
Total with subsequent anticancer chemotherapy	162 (47)	97 (56)
Pazopanib	63 (18)	48 (28)
Dacarbazine	60 (17)	11 (6)
Radiation	35 (10)	25 (15)
Gemcitabine	30 (9)	25 (15)
Surgery	23 (7)	17 (10)
Docetaxel	19 (6)	21 (12)
Ifosfamide	7 (2)	10 (6)
Doxorubicin	9 (3)	5 (3)
Eribulin	9 (3)	1 (1)
Trabectedin	1 (< 1)	4 (2)

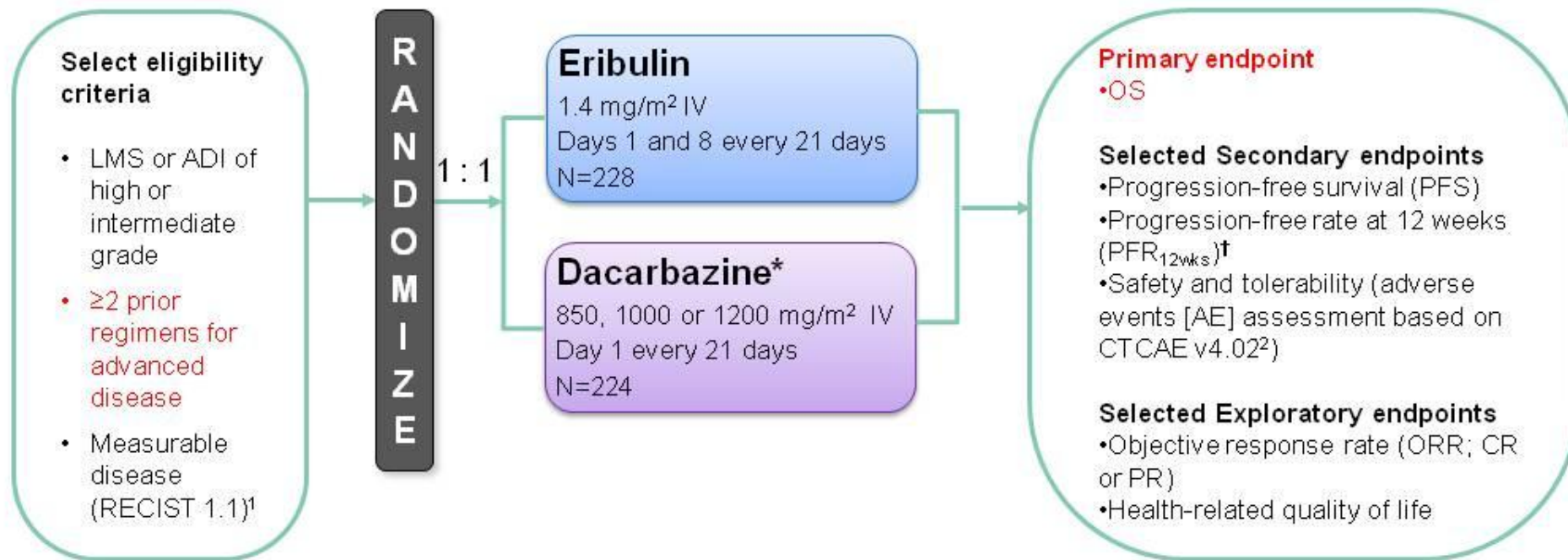
NOTE. Subsequent anticancer therapies that were used for at least 5% of patients in either treatment group were included. In addition, doxorubicin, eribulin, and trabectedin were also included on the basis of their previously demonstrated activities.

Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial



Patrick Schöffski, Sant Chawla, Robert G Maki, Antoine Italiano, Hans Gelderblom, Edwin Choy, Giovanni Grignani, Veridiana Camargo, Sebastian Bauer, Sun Young Rha, Jean-Yves Blay, Peter Hohenberger, David D'Adamo, Matthew Guo, Bartosz Chmielowski, Axel Le Cesne, George D Demetri, Shreyaskumar R Patel

Study design and objectives



*Starting dose selected by the Investigator at study initiation; [†]PFR_{12wks}, proportion of patients who are still alive without disease progression at 12 weeks from randomization

CR, complete response; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

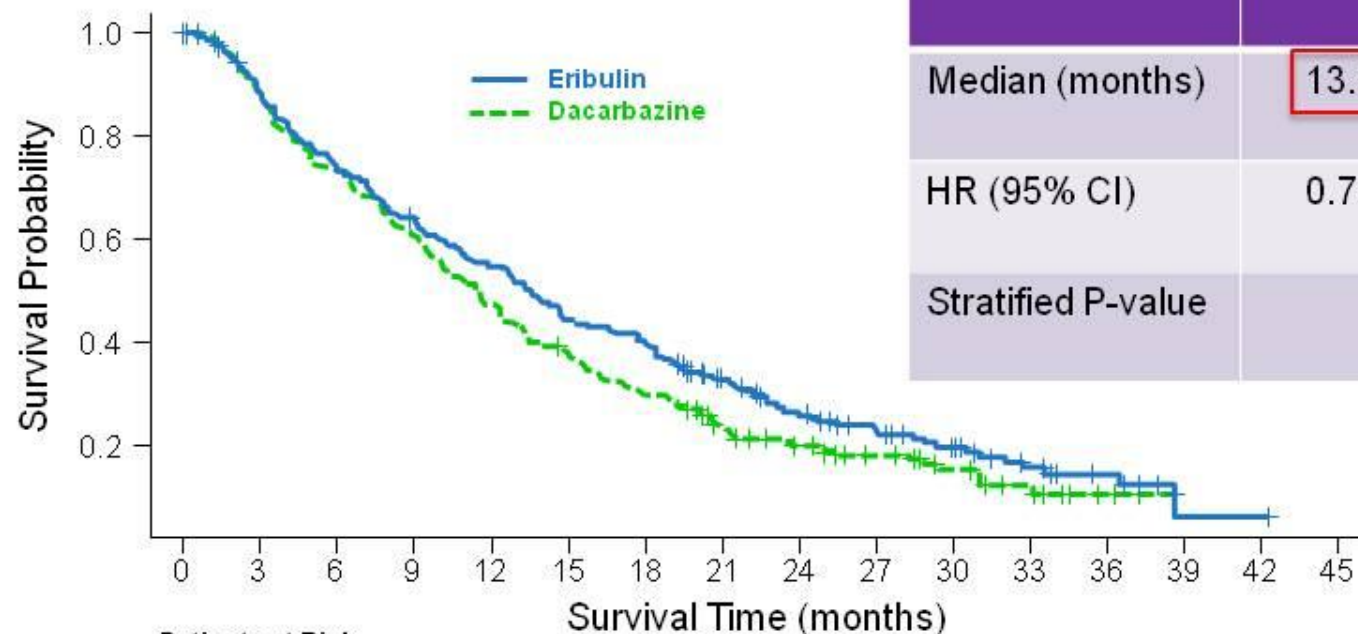
1. Eisenhauer et al. *Eur J Cancer* 2009; 2. CTCAE v4.02 available at http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf; accessed May 6, 2015.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT:

ASCO[®] Annual '15 Meeting

Primary endpoint: OS



	Eribulin	Dacarbazine
Median (months)	13.5	11.5
HR (95% CI)	0.768 (0.618, 0.954)	
Stratified P-value	0.0169	

	Patients at Risk:															
Eribulin	228	197	162	138	120	97	88	64	45	34	25	14	7	1	1	0
Dacarbazine	224	190	158	130	103	81	64	45	32	24	16	8	3	0	0	0

- The primary endpoint of OS was met, indicating a 2-month improvement in median OS with eribulin

CI, confidence interval

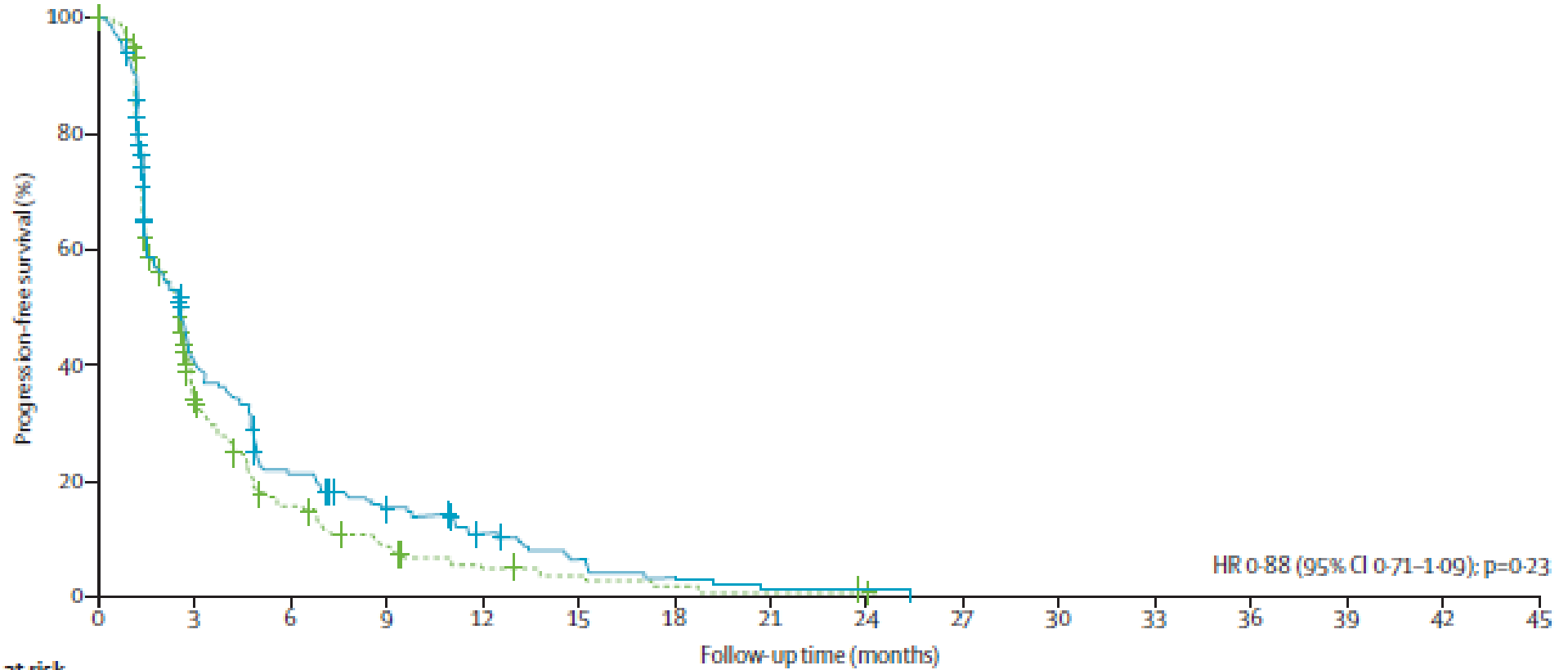
SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

Number at risk

Eribulin	228	197	162	138	120	97	88	64	45	34	25	14	7	1	1	0
Dacarbazine	224	190	158	130	103	81	64	45	32	24	16	8	3	0	0	0

B Progression-free survival



Number at risk

Eribulin	228	79	41	27	16	9	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Dacarbazine	224	63	27	14	6	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Figure 2: Overall survival (A) and progression-free survival (B)

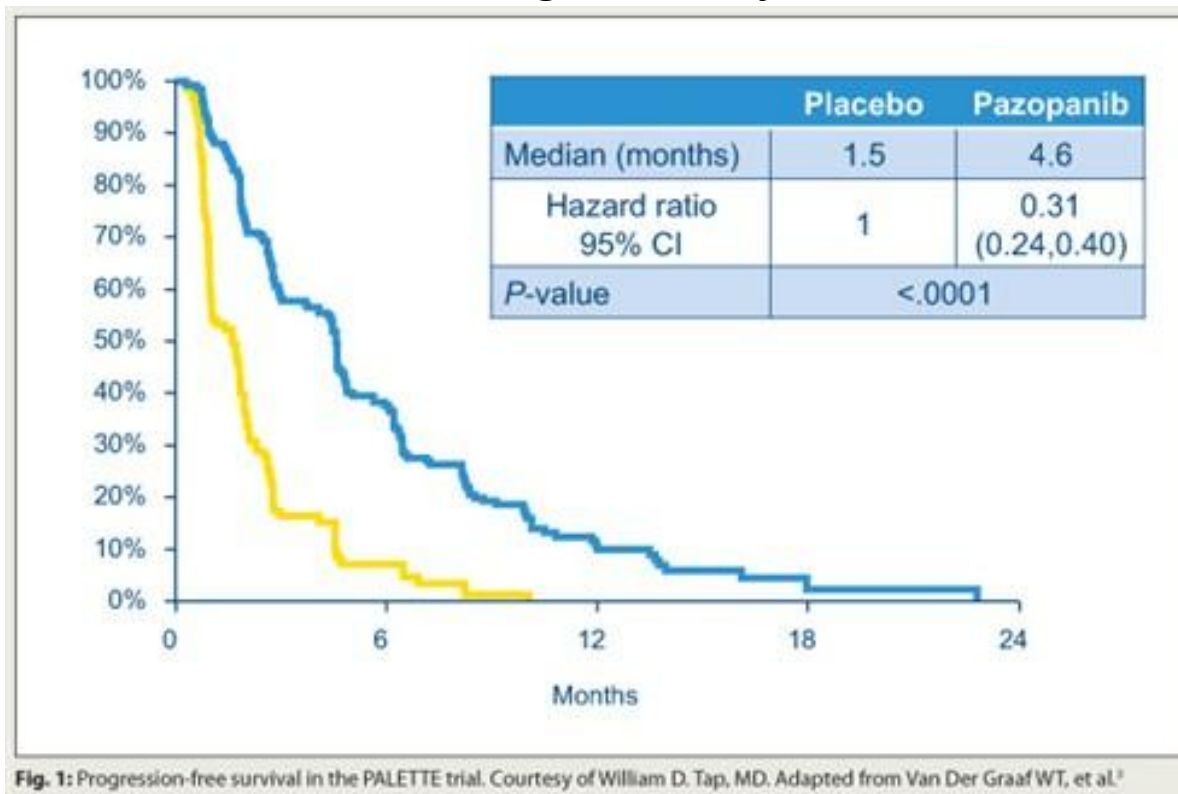
HR=hazard ratio.

Pazopanib: VEGFR inhibitor

PALETTE: a randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior therapy.

ASCO® | Annual '11 Meeting

W. T. Van Der Graaf, J. Blay, S. P. Chawla, D. Kim, B. Bui Nguyen, P. G. Casali, P. Schöffski, M. Aglietta, J. Judson, Marreaud, R. Hodge, M. Dewji, A. P. Dei Tos, P. Hohenberger.



STM: gli studi e il futuro

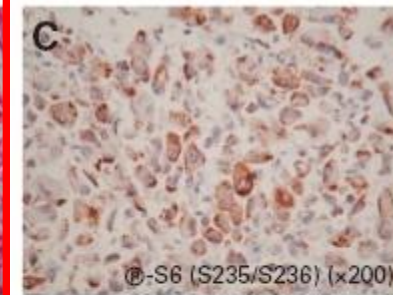
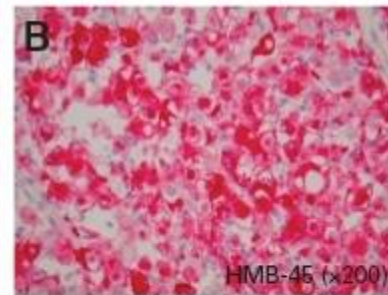
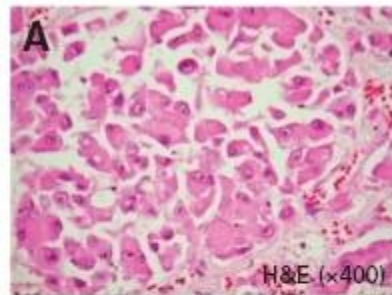
mTOR expression in Epithelioid Angiomyolipoma

VOLUME 28 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

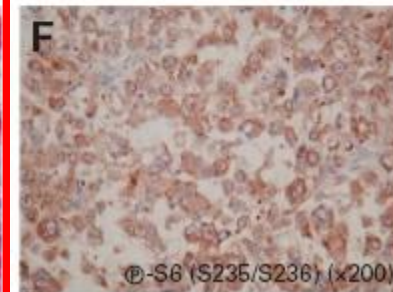
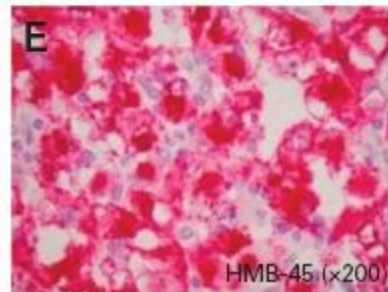
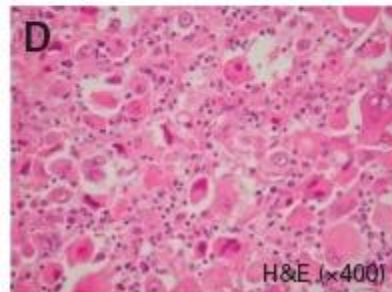
DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Sirolimus and Temsirolimus for Epithelioid Angiomyolipoma



Primary EAML

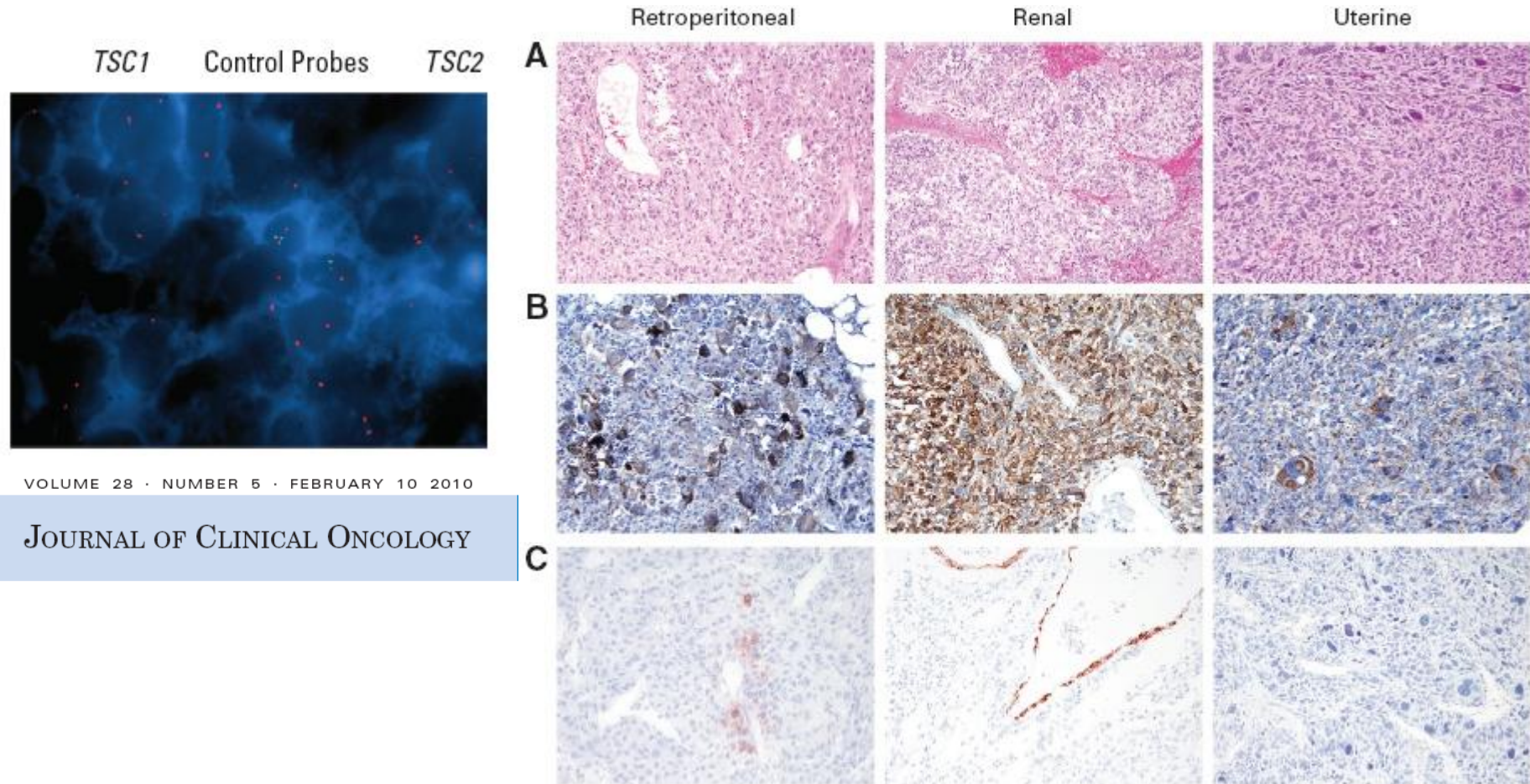
Case 2: Sporadic EAML



mTOR expression in PECOMA

Clinical Activity of mTOR Inhibition With Sirolimus in Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors: Targeting the Pathogenic Activation of mTORC1 in Tumors

Andrew J. Wagner, Izabela Malinowska-Kolodziej, Jeffrey A. Morgan, Wei Qin, Christopher D.M. Fletcher,



VOLUME 28 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Immunotherapy for Soft Tissue Sarcoma: Tomorrow Is Only a Day Away

Alex Lee, MBChB, Paul Huang, PhD, Ronald P. DeMatteo, MD, and Seth M. Pollack, MD

OVERVIEW

Despite the advances taking place for patients with many types of cancer, to date there has been little success in meeting the great need for novel treatments of advanced soft tissue sarcoma with effective immunologic therapies. Here, we review recent clinical and preclinical data that indicate immune responses against sarcomas occur spontaneously and can also be successfully provoked. Efforts to manipulate the sarcoma immune microenvironment have the potential to eradicate disease and may also sensitize tumors to other tumor-targeted immunotherapeutic approaches. Other approaches, including vaccines and genetic engineering of T cells, offer a promising opportunity to actively direct cytotoxic lymphocytes toward antigen-bearing sarcomas. Drawing parallels with recent advances made in other cancer types, we identify ways in which sarcomas can be included in the ongoing immunotherapy revolution.

SANDRA P. D'ANGELO

Manipulating the Immune System With Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Sarcoma

Sandra P. D'Angelo, MD

FIGURE 1. Mechanism of Action of CTLA-4 and PDL1 Blockade

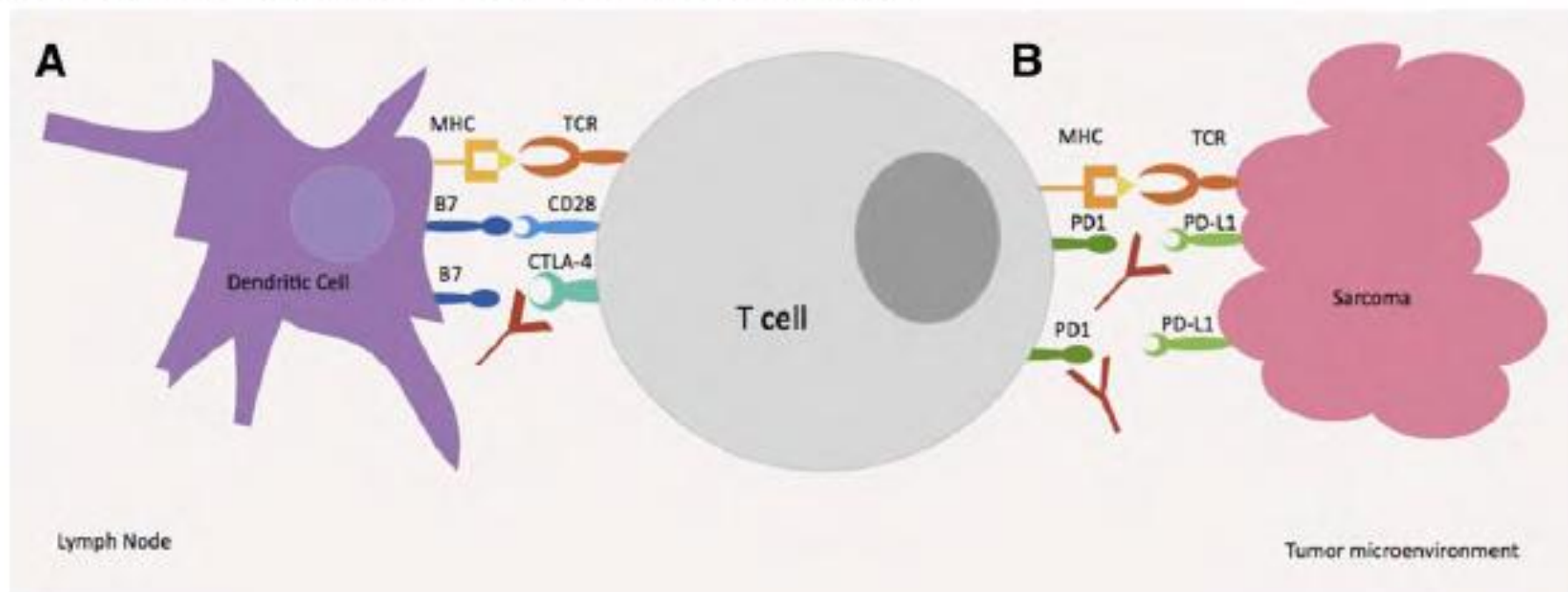
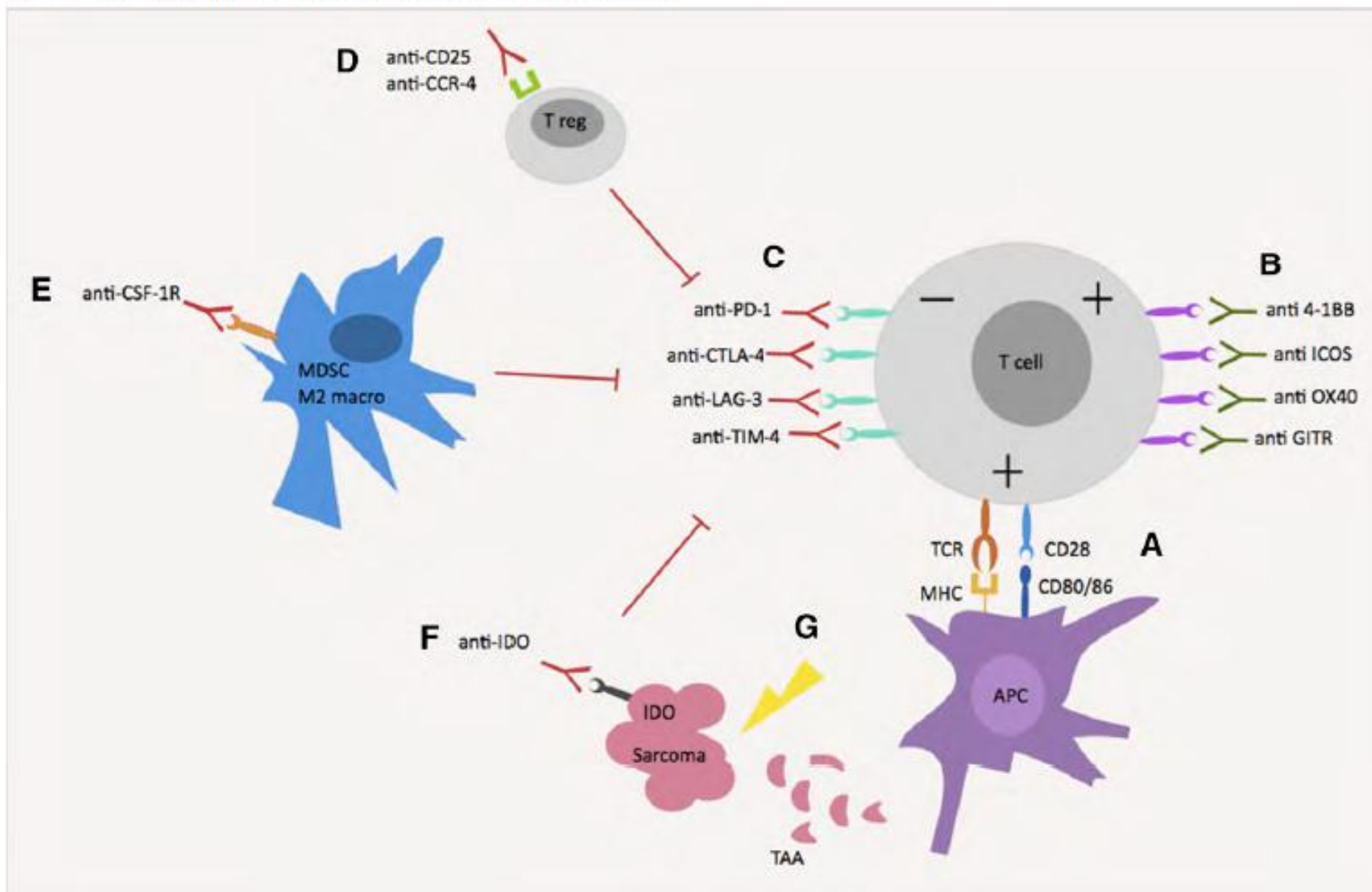


FIGURE 2. Strategies to Enhance Antitumor Immunity

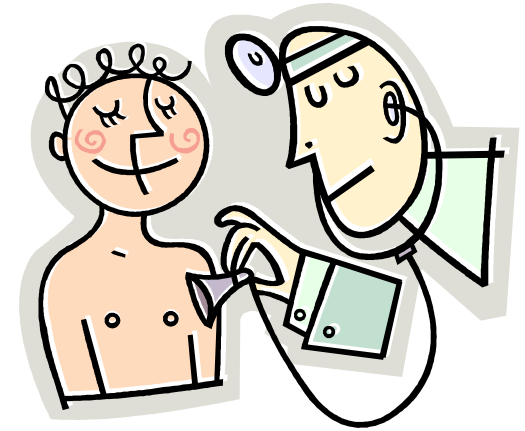


CONCLUSION

The field of sarcoma immunotherapy is in its infancy. New successful therapies, such as the checkpoint inhibitors, have begun to transform the care of many patients with metastatic melanoma, lung, and renal cell carcinoma. The success and efficacy of these therapies have led to better understanding of cancer immunology. Moving forward in the sarcoma field, there are many questions that remain unanswered. Continuing to explore the activity of immunomodulatory agents alone or in combinatorial approaches is essential. Being conscious of the

Il Follow up: o dell'incertezza

- Che significato ha il follow up?
- Con quale cadenza?
- TAC torace e eco o RM sede operata
- Il follow up va proseguito per almeno 5 anni
- Cadenza basata sull'indice prognostico
- Ricerca di tossicità tardive da terapia



Conclusioni

- I STM sono un «sistema complesso» in Oncologia
- Multidisciplinarietà, expertise e confronto o verifica con Gruppi di maggiore esperienza sono elementi fondamentali
- I punti di incertezza di diagnosi e terapia vanno condivisi con il Paziente
- Ad oggi la chemioterapia resta il trattamento primario seppur non soddisfacente nei STM. Solo Pazopanib è approvato come farmaco a bersaglio molecolare.
- Nulla di certo sull'immunoterapia
- Occorre distinguere con chiarezza ciò che si può fare nella pratica quotidiana da ciò che si *potrebbe* fare .

GRAZIE

alessandro.comandone@gradenigo.it