

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE**

Ciclo XXVII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/F4

Settore Scientifico Disciplinare: MED/33

**Nuovi protocolli chemioterapici per i sarcomi
dei tessuti molli ad alto grado di malignità negli adulti:
risultati clinici, radiologici e istologici comparando
chemioterapia standard e orientata sull'istotipo.**

Presentata da Elisa Pala

Coordinatore Dottorato
**Chiar.mo Prof.
Pier Luigi Lollini**

Relatore
**Chiar.mo Prof.
Pietro Ruggieri**

Esame finale anno 2015

INDICE

Introduzione

Materiale e Metodi:

- . Protocollo ISG STS 10.01
- . Popolazione di studio
- . Analisi clinica, diagnostica e istologica
- . Analisi oncologica
- . Follow-up
- . Analisi chirurgica
- . Analisi statistica

Istotipi tumorali

Farmaci chemioterapici

Casi clinici

Risultati:

- . Risultati oncologici
- . Metastasi
- . Recidiva locale
- . Necrosi indotta dalla chemioterapia
- . Volume tumorale
- . Analisi multivariata della sopravvivenza e recidiva locale
- . Analisi multivariata

Discussione

Conclusioni

Bibliografia

INTRODUZIONE

I sarcomi dei tessuti molli (STS, soft tissue sarcoma) sono un gruppo eterogeneo di tumori maligni di origine mesenchimale che si sviluppa nel tessuto connettivo. Questi sarcomi si presentano più frequentemente agli arti, tuttavia possono localizzarsi ovunque, ed in particolare nel tronco, nel retro peritoneo, testa e collo.

Questi tumori rappresentano una frazione inferiore all'1% di tutti i tumori degli adulti e il 7-10% dei tumori nei bambini.

Attualmente, sono stati identificati più di 50 istotipi di STS tra cui i più comuni sono: sarcoma pleomorfo indifferenziato (35%), leiomiomasarcoma (10%), liposarcoma (25%) e sarcoma sinoviale (10%). Il tipo più comune nell'età infantile è il rhabdomyosarcoma.

In generale i sarcomi delle parti molli non sembrano originare da trasformazione maligna o dedifferenziazione di tumori benigni degli stessi tessuti. Il comportamento clinico di molti di questi tumori è simile e dipende dalla localizzazione anatomica della lesione, dal grado istologico e dall'estensione del tumore.

Il pattern dominante di metastasi è ematico. Le metastasi linfonodali sono in genere rare, con l'eccezione di alcuni tipi istologici.

Il controllo locale mediante escissione chirurgica con margini ampi associato o no alla radioterapia adiuvante è il trattamento di scelta.(5,19,25,26,39,41,46,58,73) Questa strategia di trattamento permette il controllo locale della malattia nel 85–92% dei casi.(41,72)

Tuttavia circa il 50% dei pazienti con STS ad alto grado, di grandi dimensioni (>5cm) e profondi, sviluppa metastasi a distanza, prevalentemente polmonari.(82,84) In questi casi il potenziale di guarigione diminuisce drasticamente ed a 5 anni la sopravvivenza scende al 25% al 30% nonostante un trattamento chirurgico aggressivo per le metastasi. (40,41,56,59,70)

La chemioterapia è stata ampiamente utilizzata per decenni nei STS: (a) come trattamento palliativo nei casi avanzati; (b) per il down-staging, cioè per ridurre le dimensioni della lesione, in sinergia con la radioterapia, al fine di facilitare l'asportazione chirurgica evitando l'amputazione e migliorando i risultati funzionali; (c)

per il trattamento immediato delle micrometastasi, quindi, per prevenire il potenziale sviluppo di metastasi polmonari o metastasi in altre sedi.(16,22)

I farmaci chemioterapici più utilizzati, in particolare negli ultimi anni, sono stati doxorubicina e ifosfamide, ma, soprattutto in situazioni palliative, molti altri farmaci sono stati testati come trattamento di seconda o ulteriori linee.(16)

Pertanto, la chemioterapia viene inclusa nel trattamento di queste lesioni nel tentativo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti e la sopravvivenza libera da malattia.(41,64)

Negli ultimi 3 decenni sono stati eseguiti numerosi studi per dimostrare il ruolo della chemioterapia.(20,21,50,61,64)

Il ruolo del trattamento adiuvante con doxorubicina, associato o no ad ifosfamide, è stato oggetto di molti studi randomizzati ed i risultati sono stati contrastanti. I risultati ottenuti da uno dei più ampi studi eseguiti dall'Organizzazione Europea per la ricerca e il trattamento dei tumori (EORTC) sono stati negativi.(37) Dall'altro lato però, una metanalisi pubblicata nel 1997 da Pervaiz e collaboratori ha evidenziato che la chemioterapia con Adriamicina somministrata ad alte dosi eventualmente associata ad Ifosfamide riduce significativamente il rischio di insorgenza di recidiva locale e migliora la sopravvivenza dei pazienti riducendo il rischio di morte per malattia dell'11%.(54) Inoltre, un'altra metanalisi, che include uno degli studi EORTC, mostra un significativo effetto positivo della doxorubicina sulla sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza dei pazienti.(48)

Nella maggior parte degli studi pubblicati, i farmaci più efficaci, specialmente doxorubicina, hanno dimostrato la capacità di produrre risposta (completa o parziale) nel 20-30% dei casi avanzati.(16,65) Aggiungendo altri farmaci in combinazione alla doxorubicina, per esempio l'ifosfamide, la risposta sembra migliorare.(4,16)

Negli ultimi anni le nuove scoperte in campo biologico e clinico hanno sottolineato che i diversi istotipi possono essere considerati come entità distinte con differente sensibilità alla chemioterapia. Per questo motivo l'interpretazione dei risultati delle precedenti sperimentazioni con trattamenti adiuvanti è ostacolata dall'eterogeneità della popolazione in termini di diversa presentazione clinica e differente istotipo. Alcuni istotipi sembrano essere completamente resistenti alla chemioterapia, perlomeno a

quelle disponibili oggi, anche se farmaci come l'interferone o moderne terapie targeted possono avere effetto in alcuni casi.(16) Non c'è evidenza dell'efficacia della chemioterapia in alcuni sarcomi, per esempio tumori stromali gastrointestinali (GISTs), condrosarcoma mixoide extrascheletrico, sarcoma a cellule chiare o sarcoma alveolare.(9,11,17,30,53,60) Piuttosto bassa sensibilità alla chemioterapia è stata riportata per sarcoma a cellule epitelioidi, fibrosarcoma, emangiopericitoma, e tumori maligni della guaina dei nervi periferici (MPNST), ma questo non esclude che alcuni pazienti con queste varianti possono avere una risposta; questa probabilità può aumentare utilizzando farmaci diversi da doxorubicina e ifosfamide.(16) Sensibilità intermedia alla chemioterapia sembra essere presente per la maggior parte dei tipi più comuni di STS, come liposarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma sinoviale, sarcoma pleomorfo indifferenziato e angiosarcoma.(16)

È ormai riconosciuto che alcuni istotipi sono più sensibili a specifici agenti citotossici come ad esempio trabectedina, gemcitabina, taxani, etoposide, dacarbazina, pertanto vi è ormai un ampio consenso nella comunità scientifica che la chemioterapia adiuvante deve essere somministrata come trattamento specifico basato sull'istologia. (25,31,36,54)

OBIETTIVI

L'obiettivo del presente progetto di ricerca è valutare se la chemioterapia orientata sull'istotipo fornisce benefici rispetto agli schemi standard di chemioterapia in pazienti adulti con STS localizzati. Valuteremo tale risposta in termini di sopravvivenza dei pazienti e sopravvivenza libera da malattia, incidenza di recidiva locale e metastasi, riduzione delle dimensioni della neoplasia all'imaging e percentuale di necrosi indotta dalla chemioterapia; eseguiremo inoltre un'analisi statistica univariata e multivariata per individuare i possibili fattori che influenzano la prognosi.

MATERIALI E METODI

Protocollo ISG-STS 10.01

Il protocollo di studio iniziato nel 2010, con il consenso dell'ISG, prevede la somministrazione di chemioterapia orientata sull'istotipo, in pazienti con sarcomi dei tessuti molli (STS) ad alto grado localizzati.

I criteri di inclusione nel protocollo di studio sono: neoplasia ad alto grado di malignità, dimensioni > 5 cm alla TAC e RMN, recidiva di qualsiasi dimensione, età > 18 anni, adeguata funzionalità renale, epatica, cardiaca e del midollo osseo.

Mentre i criteri di esclusione dal protocollo sono: presenza di metastasi a distanza alla diagnosi, istotipi diversi da quelli indicati nei criteri di inclusione, gravidanza o l'allattamento, altri tumori maligni negli ultimi 5 anni, precedente radio e chemioterapia, gravi malattie psichiatriche che precludono il consenso informato o limiti di conformità, patologia medica che limita la sopravvivenza a meno di due anni, gravi malattie cardiovascolari con NYHA > 2, infezioni batteriche, virali o fungine non controllate, impossibilità a garantire un adeguato follow-up.

I pazienti sono suddivisi e trattati come segue:

- **Gruppo 1:** sarcoma polimorfo dedifferenziato, liposarcoma mixoide a cellule rotonde, sarcoma sinoviale, tumore maligno della guaina dei nervi periferici, leiomiosarcoma,
- **Gruppo 2:** mixofibrosarcoma, sarcoma a cellule fusate non classificabile, liposarcoma pleomorfo, rabdomiosarcoma pleomorfo,
- **Gruppo 3:** pazienti con istologia che appartiene al Gruppo 1 o 2 ma che necessitano di ri-escissione poiché già sottoposti a chirurgia inadeguata.

I pazienti del Gruppo 1 sono stati sottoposti a chemioterapia orientata sull'istotipo secondo il seguente schema:

Braccio B: chemioterapia orientata sull'istotipo

B1 (sarcoma polimorfo dedifferenziato): gemcitabina+taxotere

B2 (liposarcoma mixoide a cellule rotonde): adriamicina o trabectedina

B3 (sarcoma sinoviale): ifosfamide

B4 (schwannoma maligno): ifosfamide+etoposide

B5 (leiomiomasarcoma): gemcitabina + dacarbazinea

I pazienti del Gruppo 2 sono stati sottoposti a chemioterapia con dosi standard secondo schema:

Braccio A: Epirubicina+ifosfamide

I pazienti del Gruppo 3 hanno ricevuto il trattamento dei pazienti nel Gruppo 1 e 2 secondo l'istologia (se per istologia appartenevano al Gruppo 1, sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia tailored, se appartenenti al Gruppo 2, essi sono stati trattati con chemioterapia standard).

Schema di somministrazione dei farmaci

Braccio A: Epirubicina + Ifosfamide

3 cicli pre-operatori, somministrati ogni 21 giorni secondo il seguente schema:

Epirubicina 60 mg/m²/die, infusione breve, nel giorno 1 e 2

Ifosfamide 3 gr/m²/die, nel giorno 1, 2, 3

Mesna 1000 mg/m² x 3/die (ogni 3-4 h), nel giorno 1, 2, 3

Idratazione con più di 2000 cc/die, nel giorno 1, 2, 3

Adeguate copertura con antiemetici con anti-HT3 e steroidi.

Nell'intervallo fra i cicli i pazienti assumono, ad uso profilattico, G-CSF.

Esami ematici dal primo giorno di terapia per almeno 3 volte a giorni alterni fino alla completa ripresa dei normali parametri ematologici.

Braccio B1: Gemcitabina + Taxotere

3 cicli pre-operatori, somministrati ogni 21 giorni secondo il seguente schema:

Gemcitabina: 900 mg/m² e.v. in più di 90 minuti il giorno 1 e 8

Taxotere: 75 mg/m² e.v. in più di 1 ora il giorno 8

Adeguata copertura con antiemetici con anti-HT3 e steroidi.

Pre-medicazione con Desametasone 8 mg (o dose equivalente di prednisone) per os 2 volte/die il giorno prima e quello successivo alla somministrazione del taxotere.

Supporto di diuretici in caso di segni di ritenzione urinaria causata da Docetaxel.

Nell'intervallo fra i cicli i pazienti assumono, ad uso profilattico, G-CSF.

Braccio B2: Adriamicina o Trabectedina

3 cicli pre-operatori, somministrati ogni 21 giorni secondo il seguente schema:

Adriamicina 75 mg/m²/die, infusione rapida

Adeguata copertura con antiemetici con anti-HT3 e steroidi.

Esami ematici il primo giorno di terapia per almeno 3 volte a giorni alterni fino alla completa ripresa dei normali parametri ematologici.

Nell'intervallo fra i cicli i pazienti assumono, ad uso profilattico, G-CSF.

Braccio B3: Ifosfamide ad alte dosi in infusione continua

3 cicli pre-operatori con Ifosfamide ad alte dosi in monosomministrazione.

Ogni ciclo prevede la somministrazione di Ifosfamide ad alte dosi 14 g/m² con pompa in infusione, somministrati in 14 giorni consecutivi ogni 28 giorni.

Non sono previste riduzioni del dosaggio. Se al giorno 8, gli esami ematici mostrano valori di piastrine <100,000/mm³, neutrofili <1,000/mm³, creatinina > ULN la somministrazione viene interrotta.

Al giorno 29, in trattamento può essere posticipato in caso di valori di piastrine <100,000/mm³, neutrofili <1,000/mm³, creatinina > ULN.

Se il recupero non avviene entro 5 settimane (35 giorni) dopo il primo giorno dell'ultimo ciclo il paziente viene ritirato dal protocollo di studio.

In caso di tossicità non ematologiche di grado 3 o superiore il paziente viene ritirato dal protocollo di studio.

Braccio B4: ifosfamide + etoposide

3 cicli pre-operatori, somministrati ogni 21 giorni secondo il seguente schema:

Etoposide 150 mg/m²/die, in giorno 1, 2, 3

Ifosfamide 3g/m²/die, il giorno 1, 2, 3

Mesna 1000 mg/m² x 3/die (ogni 3-4 h), il giorno 1, 2, 3

Idratazione con più di >2000 cc/die, il giorno 1, 2, 3

Adeguata copertura con antiemetici con anti-HT3 e steroidi

Nell'intervallo fra i cicli i pazienti assumono, ad uso profilattico, G-CSF.

Braccio B5: gemcitabine + dacarbazine

3 cicli pre-operatori, somministrati ogni 14 giorni secondo il seguente schema:

Gemcitabina: 1800 mg/m² e.v. in infusione in 90 minuti il giorno 1

Dacarbazine: 500 mg/m² e.v. in infusione in 60 minuti il giorno 1

Adeguata copertura con antiemetici con anti-HT3 e steroidi

Nell'intervallo fra i cicli i pazienti assumono, ad uso profilattico, G-CSF.

Radioterapia

La radioterapia è considerata come trattamento integrato nei pazienti che sono stati candidati a chirurgia conservativa, ri-escissione del letto chirurgico dopo chirurgia inadeguata o come trattamento post-operatorio in caso di margini inadeguati. La radioterapia postoperatoria è indicata in caso di tumori di dimensioni maggiori a 5 cm di diametro, di alto grado, profondi (sottofasciali), dopo resezione marginale o intralesionale, dopo ri-escissione del letto chirurgico in caso di chirurgia primitiva inadeguata. La radioterapia postoperatoria viene iniziata entro 90 giorni dall'intervento chirurgico.

Questa può essere somministrata in combinazione con la chemioterapia oppure al termine del trattamento chemioterapico basato sull'istotipo.

La dose totale prevista è 60-66Gy; 44-50 Gy prima dell'intervento chirurgico e 10-16 Gy in un boost post-operatorio in caso di margini inadeguati; la dose viene somministrata con un frazionamento convenzionale di 2 Gy al giorno, 5 giorni alla settimana.

In caso di recidiva locale la dose del boost post-operatorio somministrata è di 20-24 Gy. La brachiterapia è somministrata da sola, in associazione alla radioterapia esterna pre o post-operatoria o in caso di recidiva non trattabile con chirurgia o radioterapia esterna. La brachiterapia, in centri dove tale procedura è disponibile, è una tecnica valida che permette di irradiare alte dosi riducendo il campo di esposizione dei tessuti. L'associazione con la radioterapia esterna gioca un ruolo importante nel caso di recidive o in casi in cui la chirurgia radicale non può essere eseguita.

POPOLAZIONE DI STUDIO

Tra Ottobre 2011 e Settembre 2014 sono stati inclusi nel protocollo di studio, e trattati presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, 49 pazienti con sarcomi dei tessuti molli (STS).

La popolazione presa in esame è composta da 33 maschi (67%) e 16 femmine (33%) di età media alla diagnosi 48 anni (range: 20 - 68 anni).

Nessun paziente presentava metastasi alla diagnosi.

Otto casi erano stati trattati in maniera inadeguata altrove e pertanto il paziente è giunto alla nostra osservazione per il trattamento della recidiva locale o per la bonifica del letto chirurgico in caso di precedente chirurgia con margini inadeguati.

Tutti i pazienti hanno avuto conferma istologica, tramite biopsia, della diagnosi.

I tumori primitivi più frequenti sono: liposarcoma mixoide, sarcoma pleomorfo indifferenziato, sarcoma sinoviale. (Tab. 1)

Le sedi di insorgenza del tumore erano più frequentemente la coscia, il braccio e la gamba. (Fig. 1)

| Istotipo | n° pz | % |
|-----------------------------------|-------|-------|
| Liposarcoma mixoide | 14 | 28.6% |
| Sarcoma pleomorfo indifferenziato | 8 | 16.3% |
| Sarcoma sinoviale | 8 | 16.3% |
| Mixofibrosarcoma gr 3 | 6 | 12.2% |
| Sarcoma cellule fusate | 5 | 10.2% |
| Liposarcoma pleomorfo | 3 | 6.1% |
| Schwannoma maligno | 3 | 6.1% |
| Condrosarcoma de differenziato | 1 | 2.1% |
| Rabdomiosarcoma | 1 | 2.1% |

Tab. 1: Istotipi di tumore primitivo

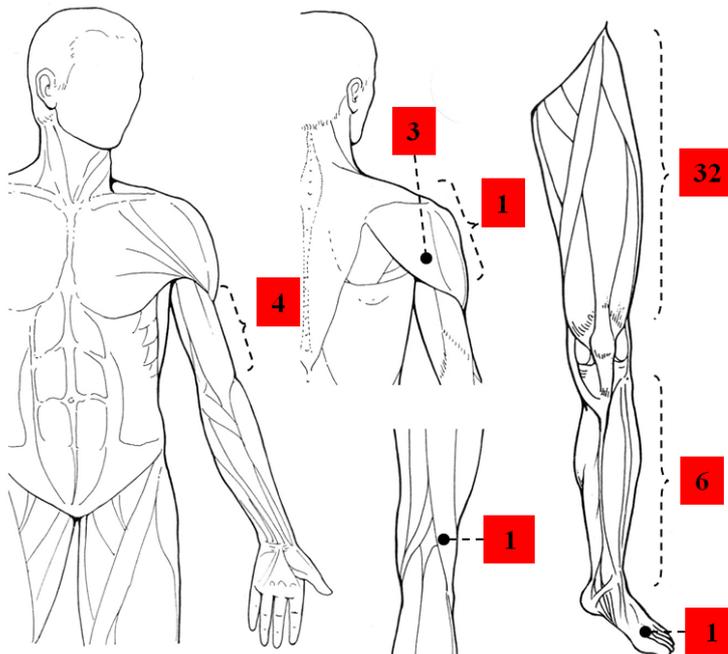


Fig. 1: Distribuzione delle sedi di insorgenza dei sarcomi

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia, 35 casi hanno ricevuto chemioterapia pre-operatoria e 14 solo dopo l'intervento chirurgico; 35 pazienti sono stati arruolati nel Braccio A mentre 14 sono stati arruolati nel Braccio B e rispettivamente: 5 nel Braccio B1, 3 nel Braccio B2, 3 nel Braccio B3, 3 nel Braccio B4 (Tab. 2).

| Braccio chemioterapia | N. pz | (%) |
|------------------------------|--------------|------------|
| Braccio A (EPI+IFO) | 35 | (71,4%) |
| Braccio B | 14 | (28,6%) |
| Braccio B1 (GEM+TAX) | 5 | (10,3%) |
| Braccio B2 (ADM) | 3 | (6,1%) |
| Braccio B3 (IFO) | 3 | (6,1%) |
| Braccio B4 (IFO+ETO) | 3 | (6,1%) |

Tab. 2: Numero di pazienti arruolati in ogni braccio di chemioterapia

La radioterapia è stata somministrata in 45/49 casi (92%): in 9 casi radioterapia pre-operatoria, in 30 casi dopo l'intervento chirurgico ed in 6 casi brachiterapia.

Il 98% dei pazienti (48/49 casi) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: 46 escissioni e 2 amputazioni. Un paziente non è stato operato perché ha sviluppato metastasi multiple durante la chemioterapia pertanto ha iniziato CHT di seconda linea con Trabectedina.

I margini sono stati ampi in 31 casi, focalmente marginali in 10 casi e focalmente intralesionali in 7 casi.

ANALISI CLINICA, DIAGNOSTICA E ISTOLOGICA

DIAGNOSI CLINICA

I pazienti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi ed esame obiettivo:

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica del diametro, consistenza, sede, mobilità, compartimento anatomico della lesione.

Durante l'esame obiettivo è stato inoltre valutata la presenza di linfadenomegalie palpabili nelle principali stazioni linfonodali (cavo ascellare, inguine, cavo popliteo).

Il follow-up è stato eseguito mediante la consultazione delle cartelle cliniche e delle visite ambulatoriali post-dimissione ospedaliera, sia, se non altrimenti possibile, mediante consultazione telefonica. L'eventuale data del decesso è stata accertata mediante consultazione telefonica contattando i familiari oppure tramite l'ufficio anagrafe del comune di residenza.

DIAGNOSI STRUMENTALE

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad RMN o TAC con mezzo di contrasto per valutare le dimensioni della lesione; il volume della lesione è stato calcolato utilizzando la formula dell'ellissoide ($l \times l \times l \times 0,52$); la RMN o TAC con mezzo di contrasto sono state ripetute dopo la chemioterapia; la TAC torace e addome, la scintigrafia ossea total

body o la PET-Tc sono state eseguite prima dell'inizio della chemioterapia per escludere metastasi a distanza.

Radiografia:

La radiografia convenzionale può essere completamente negativa oppure si può riscontrare la presenza di un'ombra radiopaca nei tessuti molli con o senza calcificazioni, reazione periostale o erosione della corticale ossea.

Tomografia Computerizzata (TC):

La TC viene eseguita dopo iniezione di mezzo di contrasto iodato. Viene utilizzata per lo studio dei limiti tumorali, per valutare il coinvolgimento osseo. Consente inoltre di valutare i rapporti della lesione con le barriere compartimentali, con le componenti vascolari e nervose, al fine di guidare la chirurgia. Consente inoltre di valutare la risposta tumorale, in termini di variazione di volume e di segnale, dopo chemioterapia neoadiuvante e di evidenziare la comparsa di recidiva locale.

Data la tendenza dei tumori ossei e delle parti molli a metastatizzare, per via ematogena, soprattutto ai polmoni, la TC torace viene effettuata alla diagnosi per escludere la presenza di metastasi alla diagnosi. Si procede poi con una serie di controlli nel tempo per escludere la metastatizzazione o per valutare la risposta delle metastasi stesse al trattamento.

Risonanza magnetica nucleare (RMN):

La RMN, eseguita con il Gadolinio quale mezzo di contrasto offre una migliore definizione dei tessuti e dei liquidi senza l'impiego di radiazioni rispetto alla TAC. Rappresenta il "gold standard" per determinare i margini della lesione, i diametri massimi della lesione al fine di valutare il volume e l'infiltrazione nei tessuti circostanti. Consente inoltre di valutare la risposta tumorale, in termini di variazione di volume e di segnale, dopo chemioterapia neoadiuvante e di evidenziare la comparsa di recidiva locale.

PET o PET-TC:

La PET o la PET-TC permettono di valutare l'attività metabolica della lesione e la presenza di altre localizzazioni di malattia. È importante nel follow-up per valutare le recidive locali e le metastasi.

Scintigrafia ossea total body:

La scintigrafia ossea total body studia l'intero scheletro mostrando la presenza di lesioni metastatiche alle ossa. Oltre ad offrire una localizzazione topografica, la scintigrafia valuta il grado di accumulo del radiofarmaco nell'area della lesione indicando lo stato di attività del tumore.

DIAGNOSI ISTOLOGICA

L'esame necessario, per porre diagnosi definitiva, è la biopsia.

La biopsia deve raggiungere il giusto compromesso tra la necessità di avere una quantità sufficiente di tessuto e la possibilità di contaminare i tessuti circostanti.

La biopsia può essere eseguita con diverse modalità: con ago grosso, incisionale, escissionale; può essere effettuata "a mano libera", sotto controllo radiografico, ecoguidata, TC guidata o RMN guidata. La risposta viene inviata in differita o al congelatore.

La biopsia con ago grosso consiste nel prelevare una carota di tessuto osseo con un ago di grosso diametro. La biopsia incisionale è riservata a quei casi in cui è richiesto un accertamento istologico dettagliato o dopo una biopsia con ago grosso non diagnostica, poiché è un intervento molto delicato, a causa della più alta di contaminazione dei tessuti circostanti. Si procede eseguendo un'incisione lungo la stessa linea che si userà per l'intervento definitivo, passando attraverso il muscolo e non nell'interstizio. Il tramite bioptico verrà poi rimosso in blocco con il tumore durante la chirurgia. La biopsia escissionale è riservata esclusivamente a quei casi in cui si è assolutamente certi della benignità della lesione o in casi di lesioni molto piccole e facilmente asportabili con margini ampi. La biopsia al congelatore è una tecnica che viene effettuata a cielo

aperto per avere un accertamento istologico intraoperatorio e quindi, permette di risolvere il caso con un solo intervento chirurgico; si usa in caso di sospetto tumore benigno o maligno a basso grado di malignità che non necessita di chemio o radioterapia neoadiuvante.

ANALISI ONCOLOGICA

Stadiazione TNM

Le neoplasie sono classificate seguendo i criteri del “Surgical Staging System” proposto da Enneking et al. nel 1980 (13,14) che si basa su tre classici parametri G, T ed M:

G rappresenta il grado del tumore ed è dettato principalmente dall’aspetto istologico della lesione:

G0: benigno;

G1: basso grado di malignità;

G2: alto grado di malignità;

T rappresenta l’estensione anatomica del tumore:

T0: tumore benigno contenuto da una vera capsula (intracapsulare);

T1: tumore benigno o maligno senza una vera capsula, ma confinato all’interno del compartimento anatomico;

T2: tumore benigno o maligno senza una vera capsula che protrude in uno spazio extracompartimentale, violando le barriere naturali.

M rappresenta le metastasi, sia regionali, sia linfonodali sia a distanza:

M0: indica assenza di metastasi;

M1: indica presenza di metastasi.

I sarcomi, sia dell’osso sia dei tessuti molli, vengono stadiati in I (basso grado di malignità), II (alto grado di malignità) e III (con metastasi). Ciascuno di questi tre stadi è a sua volta suddiviso in A (intracompartimentale) e B (extracompartimentale). (Tab. 3)

| Stadio | Grado | Sede | Metastasi | Caratteristiche | Definizione |
|--------|-------|------|-----------|-----------------------|--------------------|
| IA | G1 | T1 | M0 | Intracompart. | <u>Basso grado</u> |
| IB | G1 | T2 | M0 | Extracompart. | |
| IIA | G2 | T1 | M0 | Intracompart. | <u>Alto grado</u> |
| IIB | G2 | T2 | M0 | Extracompart. | |
| IIIA | G2 | T1 | M1 | Metastasi a distanza. | <u>Metastatico</u> |
| IIIB | G1 | T2 | M1 | | |

Tab. 3 Classificazione TNM dei sarcomi ossei e dei tessuti molli

FOLLOW-UP

I pazienti sono controllati in seguito all'intervento, mediante un protocollo di follow-up che include: visita ambulatoriale ogni 3 mesi, per i primi 2 anni, con esecuzione di TC e/o RMN della regione colpita per analizzare l'eventuale ripresa di malattia locale, associato ad una TC del torace per controllare eventuali metastasi polmonari; visita ambulatoriale ogni 6 mesi, per i successivi 3 anni con i medesimi esami; visite ambulatoriali di controllo annuali, fino al decimo anno sempre con i medesimi esami.

Nei casi in cui l'intervento chirurgico fosse considerato non praticabile si effettua un programma di follow-up con una cadenza variabile in base alla progressione della malattia. Durante ogni controllo ambulatoriale è stata effettuata un'attenta valutazione degli esami strumentali più recenti, comparati con i precedenti.

Il follow-up è stato calcolato dalla data della diagnosi, fino all'ultima visita di controllo, all'ultimo contatto telefonico o alla data del decesso.

I risultati oncologici sono stati suddivisi in quattro categorie:

1. NED (No Evidence of Disease) include tutti quei pazienti che all'ultimo controllo sono risultati liberi da malattia. Tra di essi sono state elaborate sottocategorie per evidenziare le recidive locali successivamente eradiccate (NED-1rl, NED-2rl, ...), le metastasi (NED- 1m, NED-2m, ...) o entrambe (NED-rl+m).

2. AWD (Alive With Disease) include tutti i pazienti con presenza di malattia all'ultimo controllo.
3. DWD (Died With Disease) include i pazienti che sono deceduti a causa della malattia
4. DOD (Died of Other Disease) include i pazienti deceduti per altre patologie.

ANALISI CHIRURGICA

Margini

In accordo con i criteri di Enneking (14), i margini chirurgici possono essere: intralesionali, se l'escissione è intracapsulare e il tumore è asportato con pseudocapsula interrotta; marginali, se il tumore viene asportato in toto ma seguendo la capsula o pseudocapsula; ampi, se il tumore viene asportato in blocco avvolto da uno strato di tessuto sano attorno; radicali, se viene rimosso il tumore circondato da tutto il compartimento anatomico in cui ha sede e dalle sue barriere naturali, questi margini vengono ottenuti in caso di amputazione; ampi ma contaminati, se l'intervento è stato, in un primo momento, accidentalmente intralesionale o marginale, poi i margini vengono allargati rimuovendo tessuti potenzialmente contaminati.

L'intervento intralesionale si esegue solo in caso di tumori benigni o maligni a basso grado, per i quali sono accettati anche i margini marginali; se il tumore è maligno, gli unici interventi oncologicamente corretti sono quelli a margini ampi o radicali poiché le lesioni maligne hanno una pseudo capsula permeata da micronoduli tumorali satelliti.

In caso di tumori maligni, i margini ampi sono quelli gravati da una minore incidenza di recidiva locale mentre questa percentuale sale di molto se l'intervento è stato intralesionale o marginale; se i margini sono ampi ma contaminati, l'incidenza di recidiva locale della malattia è intermedia rispetto a quelle descritte sopra.

| Tipo | Piano di dissezione | Aspetto microscopico |
|-----------------------|--|-----------------------------|
| Intralesionale | Interno alla lesione | Tessuto tumorale |
| Marginale | Interno alla zona reattiva, ma extracapsulare | Tessuto reattivo |
| Ampio | Oltre l'area reattiva, attraverso tessuto sano | Tessuto sano |
| Radicale | Extracompartimentale, attraverso tessuto sano | Tessuto sano |

Tab. 4 Margini chirurgici di escissione

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati riportati utilizzando fogli elettronici di calcolo Excel (Microsoft Excel). E' stata analizzata la sopravvivenza complessiva dei pazienti e la sopravvivenza libera da malattia includendo come end-point metastasi, recidive locali e i decessi.

La sopravvivenza è stata analizzata mediante curve di Kaplan-Meier e l'analisi comparativa fra le curve mediante il log rank test.(33,55)

Le correlazioni fra le variabili sono state valutate usando il one-way Anova test e l'Independent T-test. L'analisi multivariata è stata eseguita usando l'analisi di regressione di Cox. Valori di $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi

ISTOTIPI TUMORALI

SARCOMA PLEOMORFO INDIFFERENZIATO

Sarcoma dei tessuti molli caratterizzato da cellule tumorali con diffuso pleomorfismo in assenza di una specifica linea di differenziazione.

Il vecchio termine istiocitoma fibroso maligno (IFM) è obsoleto, come dimostrato dall'immunoistochimica, visto che il fenotipo delle cellule neoplastiche è più simile a fibroblasti che a istiociti. Nel 2013 secondo la classificazione dell'OMS, il sarcoma pleomorfo indifferenziato rientra nel gruppo dei sarcomi indifferenziati/non classificati che sono stati suddivisi in pleomorfi, a cellule rotonde, a cellule fusate e epitelioidi. Complessivamente questo gruppo rappresenta il 20% di tutti i STS.

E' più frequente nei maschi, in età adulta (50-70 anni).

Si localizza nei muscoli scheletrici delle estremità e retroperitoneo.

Clinica: si presenta come una massa globosa, non dolente alla palpazione in rapido accrescimento.

Radiografia: massa non meglio definibile che sposta il tessuto adiposo adiacente. Le calcificazioni periferiche sono rare (9%). Si può inoltre osservare una florida reazione periostale ed erosione della corticale. In questi casi la scintigrafia ossea è molto positiva in quella zona.

Angiografia: vasta area avascolare dovuta alla necrosi o emorragica. I vasi principali non sono solitamente infiltrati anche se possono essere inglobati nel tumore.

TAC: neoformazione non omogenea, a densità simile o inferiore al muscolo, aree centrali necrotiche ipodense, aree emorragiche, con tessuto mixoide, con grandi cavità a contenuto fluido e una spessa parete che può essere interpretata come ematoma.

MRI: neoformazione a margini mal definiti, omogenea, della stessa densità del muscolo in T1 e alta intensità di segnale in T2, zone necrotiche centrali scure e forte captazione alla periferia in T1, setti di collagene interni a bassa intensità di segnale in T1 e T2.

Istologia: massa bianco-grigiastra senza caratteristiche macroscopiche peculiari se non per la presenza di frequente necrosi. Aspetto pleomorfo, atipia cellulare con nuclei ipercromici, grandi nucleoli e numerose figure mitotiche tipiche o atipiche.

Istologicamente è simile ad altri tipi di sarcoma pleomorfo con frequenti cellule giganti multinucleate.

In alcune aree vi è un orientamento distintivo intorno a zone eosinofile o vasi che gli conferiscono un aspetto a ruota di carro, definito come "pattern storiforme".

La produzione di collagene può produrre una accentuazione di questo aspetto. Sono presenti inoltre grappoli di istiociti, cellule schiumose e cellule infiammatorie.

L'immunoistochimica è positiva per vimentina e, per definizione, non possono essere identificati pattern di espressione di proteine che possano identificare una specifica linea di differenziazione cellulare.

Decorso e staging: La maggior parte dei sarcomi pleomorfi indifferenziati sono ad alto grado; l'incidenza di metastasi varia fra il 30% ed il 50% e le sedi di metastatizzazione più frequenti sono polmoni, ossa e fegato. Solitamente alla diagnosi si presenta allo stadio IIB anche se lo stadio III, dovuto alla disseminazione metastatica polmonare e linfonodale, non è infrequente.

Molti studi hanno riportato che la variante a differenziazione miogenica è più aggressiva.

Trattamento: escissione ampia o radicale. La radioterapia è efficace nel 50% dei casi ed è utilizzata per ridurre le dimensioni della lesione e quindi per rendere la chirurgia possibile e più facile.

LIPOSARCOMA

Tumore maligno in cui le cellule si differenziano in lipoblasti e lipociti.

E' l'istotipo più frequente dei STS. Prevale nei maschi quando è localizzato negli arti, ma non quando è nel retroperitoneo. Tipico in età adulta e avanzata ed è molto raro prima di 20 anni. Può localizzarsi ovunque ci sia del tessuto adiposo anche se è più comune nella coscia, retroperitoneo, inguine e cavo popliteo. Mai nelle mani, piedi e collo.

Clinica: massa profonda mal definita che di solito si accresce fino a raggiungere grandi dimensioni. Dolore, sensazione di tensione e disturbi funzionali si verificano nel 10-

15% dei casi, anche se compaiono di solito tardivamente. Il dolore può essere la conseguenza della compressione di nervi o dell'edema dell'arto causata dall'occlusione venosa da parte del tumore. Quando localizzato nel retroperitoneo può causare idronefrosi, compressione intestinale, ernia inguinale, edema degli arti inferiori.

Rx: nelle varietà più differenziate, si evidenzia una radiotrasparenza ben delineata distinta dai muscoli circostanti. Di tanto in tanto sono presenti calcificazioni. Nei casi più indifferenziati, si evidenzia una massa meno definita e con maggiore densità.

TAC: negli istotipi lipoma-like, la lesione appare ben circoscritta, simile ad un lipoma. Frequenti setti nodulari che captano contrasto. L'istotipo mixoide appare capsulato, settato, eterogeneo simile ad una cisti.

RMN: la variante mixoide mostra un'intensità di segnale omogenea, bassa (scura) in T1 e alta (bianca) in T2, intensamente captante il contrasto. Piccole striature chiare in T1 all'interno di una lesione scura.

Segni non patognomonicamente possono essere visualizzati nelle altre varietà: segnale eterogeneo in T1, aree chiare e scure in T2 e ipercaptazione di tutte le componenti. Negli istotipi dedifferenziati si riscontra una lesione a bassa intensità di segnale in T1 e brillante in T2. Spesso il tumore è aderente o erode la corticale ossea corticale che risponde con una modesta reazione periostale.

Istologia: Solitamente molto grande, multilobulato, delimitato da pseudocapsula interrotta da alcuni noduli tumorali. A volte sono presenti noduli satelliti.

Varietà:

a) Ben-differenziato, tumore lipomatoso atipico

b) Mixoide/a cellule rotonde: Più frequente negli arti (30-35%). Soffice, giallo chiaro, mucoide e traslucido o brillante rosso ciliegia. Lipoblasti proliferanti in diverse fasi. Matrice mixomatosa tra le cellule. Sostanza mixoide ricca di mucopolisaccaridi con una grande quantità di acido ialuronico con una rete di capillari di calibro uniforme con un modello plessiforme. Cellule fusate stellate sparse nella sostanza mixoide con cellule multivacuolate sferiche. Attività mitotica rara. Aree ipervascolari con cellule ovoidali, ipercromiche con scarsi lipoblasti isolati o raccolti in piccoli gruppi. Il liposarcoma mixoide a cellule rotonde rappresenta un continuum morfologico della neoplasia

adipocitica mixoide, questo è supportato da analisi genetiche che dimostrano le stesse traslocazioni cromosomiche. Le due aberrazioni cariotipiche principali sono t(12; 16) che fonde il gene DDIT3 sul 12q13 con il gene FUS in 16p11, e t(12; 22), che fonde DDIT3 con EWS su 22q12.

c) Pleomorfo: frequente (20%). Soffice, molto cellulato. Prominente pleomorfismo. Lipoblasti con citoplasma vacuolato sono sparsi tra cellule neoplastiche ipercromiche indifferenziate. Cellule giganti multinucleate grandi e atipiche sono sparse nel tessuto. Molte mitosi atipiche. L'immunistoichimica positiva per S-100 può aiutare ad evidenziare la presenza di lipoblasti multivacuolati in quei casi in cui la differenziazione adipocitica tende ad essere focale e quindi facilmente trascurata. Simili a sarcomi pleomorfi ad alto grado, con cariotipo complesso.

d) Dedifferenziato: raro (<5%). Molti casi insorgono su liposarcomi del retro peritoneo ben differenziati. Molte mitosi. Coesistenza di zone ben-differenziate e scarsamente differenziate. All'immunoistoichimica si evidenzia costantemente una sovraespressione di MDM2 e CDK4 sia nelle componenti lipogeniche che non-lipogeniche.

Decorso e Staging: Quelli di tipo a) sono tumori maligni a basso grado e si presentano allo stadio IA. Quelli del tipo b) sono tumori maligni di basso grado; di solito si presentano come stadio IA e raramente progrediscono a stadi più alti. La presenza di ipercellularità o differenziazione a cellule rotonde è associata a un peggioramento della prognosi. Quelli del tipo c) e d) sono tumori maligni ad alto grado e si presentano come stadio IIB.

Il tipo a) e b) può dare recidiva anche molti anni dopo l'asportazione, mentre nel tipo c) e d) la recidiva locale insorge rapidamente se asportato in modo inadeguato. Le metastasi sono eccezionali nel tipo a), rare nel tipo b), frequenti e precoci nel tipo c) e d).

Trattamento: escissione ampia o radicale. La radioterapia è utile nei tipi (c-d) e particolarmente efficace nel tipo (b). La chemioterapia convenzionale con ifosfamide è preferibile nel tipo (c). La trabectedina si è dimostrata efficace nei casi di liposarcoma mixoide metastatico.

SARCOMA SINOVIALE

Tumore maligno le cui cellule mimano i due tipi di cellule della membrana sinoviale normale. Rappresenta il 5-10% di tutti i sarcoma dei tessuti molli.

E' più frequente nei maschi, in età tra i 15 e i 40 anni.

Nell'80% dei casi localizzato agli arti, solo nel 10% dei casi colpisce le articolazioni.

Clinica: si presenta come una massa profonda dolente alla palpazione. Il dolore può essere il primo sintomo. Cresce lentamente e insidiosamente e la durata dei sintomi varia da 2 a 4 anni, anche se in alcuni casi è stata descritta una storia di dolore da 20 anni.

Rx: massa rotonda o ovale, lobulata, a densità moderata nei pressi di una articolazione. Di solito l'osso è coinvolto: nel 15-20% dei casi è presente una reazione periostale, erosione o invasione ossea. Molteplici, piccole calcificazioni, o un'ombra o una massa radiopaca densa nel 40% dei casi con aree radiopache più frequenti alla periferia.

RMN: nel 90% dei casi si presenta come una massa ipointensa in T1 e iperintensa in T2. Livelli fluidi sono presenti nel 15% dei casi. Segnale marcatamente disomogeneo e setti in T2. Triplice segnale in T2: bianco simil-fluido, grigio simil-grasso, scuro simil-fibroso. Piccole aree di ipercaptazione in T1 sono focolai di emorragia.

Istologia: le lesioni a crescita lenta appaiono come una massa lobulare abbastanza bene circoscritta, adesa ai tessuti circostanti, dal giallo al grigio-bianco. Le lesioni a rapida crescita sono soffici, globose e scarsamente capsulate, di aspetto variegato, friabile o irsuto, con screziature dal rosa giallo al marrone chiaro, con frequenti aree necrotiche, emorragiche e cistiche. Calcificazioni si vedono raramente.

Esistono due varianti con diversi tipi di cellule: epiteliali e fusate. 1) Tipo bifasico: due componenti cellulari, epiteliali e fusate; 2) Tipo fibroso monofasico: solo cellule fusate; 3) Tipo epiteliale monofasico: solo le cellule epitelioidi; 4) tipo scarsamente differenziato (20%).

Nel tipo 1) vi è una distribuzione equilibrata delle due componenti. Le cellule epitelioidi sono globose, cubiche o cilindriche, con ampio nucleo vescicolare, abbondante citoplasma pallido, con dei limiti ben definiti. Esse sono disposte in cordoni, spirali, nidi, isole e a struttura pseudo ghiandolare a bordo irregolare. Le cellule fibrose sono ben orientate, paffute, fusate, di aspetto uniforme, con citoplasma scarso e indistinto e nuclei ovali scuri. Esse formano solide masse compatte con disposizione nodulare irregolare. Le fibre collagene circondano le singole cellule della componente fibrosa. Le figure mitotiche sono infrequenti.

Nel tipo 2) le cellule fusiformi sono la caratteristica più importante della lesione e si possono osservare solo piccoli foci di cellule epiteliali.

Nel tipo 3) prevale un aspetto pseudo-ghiandolare con un pattern a cellule fusate poco sviluppate.

Nel tipo 4) sono presenti cellule fusate o ovali di piccole dimensioni, solide, imballate, scarsamente differenziate, né chiaramente fibroblasti né cellule epitelioidi. Le figure mitotiche sono frequenti, riccamente vascolarizzate con un pattern simil-emangiopericitoma.

Il sarcoma sinoviale bifasico di solito non richiede una immunoistochimica per la diagnosi. Il sarcoma sinoviale monofasico e quello scarsamente differenziato mostrano espressione di citocheratina nella maggior parte dei casi, anche se può essere abbastanza focale e limitato solo a rare cellule in un'intera sezione.

EMA può essere positivo in alcuni casi citocheratina-negativi. L'espressione di S-100 è presente nel 20% dei sarcomi sinoviali. CD34 è negativo. Più del 70% dei sarcomi sinoviali sono CD99 positivi soprattutto il tipo scarsamente differenziato. C'è espressione nucleare della proteina TLE-1. La traslocazione reciproca bilanciata t (X; 18)(p11.2; q11.2) si trova in più del 90% dei casi con conseguente fusione del gene SYT sul cromosoma 18 con il SSX1, SSX2, o raramente con il gene SSX4 sul cromosoma X.

Decorso e Staging: Di solito cresce tra e aderente a tendini, capsule articolari, borse mucose, fasce, scheletro, muscoli, membrane interossee. Cresce lungo questi piani, infiltrando queste strutture e creando propaggini intravascolari. La recidiva locale è

comune anche 10 anni dopo l'intervento con margine inadeguato. Le metastasi si sviluppano in circa il 50% dei casi. Di solito è allo stadio IIB alla diagnosi.

Trattamento: La chirurgia mira ad ottenere margini ampi, anche sacrificando strutture funzionalmente importanti o mediante amputazione dell'arto. La chirurgia conservativa con margine ampio può essere difficile a causa della crescita infiltrativa del tumore. Può essere utile associare la chemioterapia adiuvante e la radioterapia pre o post-operatoria. L'asportazione dei linfonodi regionali è appropriata per l'alta incidenza di metastasi in queste sedi. La sopravvivenza complessiva a 10 anni varia dal 15 al 35%. Fattori prognostici favorevoli sono: dimensioni inferiori a 5 cm, età giovane, sesso femminile, localizzazione alle estremità distali, calcificazioni, <15 mits/10HPF, grado di differenziazione ghiandolare, assenza di invasione vascolare.

SCHWANNOMA MALIGNO

Tumore maligno che insorge da nervi periferici, su tumori benigni della guaina dei nervi preesistenti o in pazienti con neurofibromatosi tipo 1. Rappresenta il 5% di tutti i sarcoma dei tessuti molli. Il 50% insorge in neurofibromatosi. Il sesso maschile prevale nei pazienti con neurofibromatosi con una età media di 30 anni. Il sesso femminile prevale nei casi sporadici, in età adulta (> 40 anni).

In associazione con i principali tronchi nervosi: nervo sciatico, plesso brachiale e sacrale. Le sedi più frequenti sono la regione glutea, bacino, coscia, spalla e ascella.

Clinica: massa in rapida crescita e dolente. Sintomi sensitivi e motori, tra cui dolore, parestesie, debolezza muscolare.

TC ed RMN: né la TC né la RMN sono in grado di stabilire una diagnosi definitiva. Alla TC appare come una massa a captazione intermedia con aree non-captanti di necrosi. Alla RMN appare disomogeneo, di intensità superiore a quella del muscolo, con aree di necrosi centrali e pseudocapsula o captazione irregolare alla periferia in T1; in T2 marcatamente disomogeneo e brillante con ampio alone di edema che è invece insolito nelle lesioni benigne.

Istologia: grande massa fusiforme e eccentrica all'interno di un grande nervo. Quando il tumore si diffonde lungo l'epi- e perinevrio ha un aspetto a rosario prossimale o distale alla massa principale. Di solito più grande di 5cm, profondo, ma raramente superficiale, carnoso, con diffuse aree emorragiche e necrotiche. Le cellule fusate hanno contorni decisamente irregolari con nuclei ondulati, allacciati o a forma di virgola e il citoplasma di solito indistinto. Densi fasci di cellule si alternano a zone ipocellulate, zone mixoidi dove l'orientamento parallelo delle cellule è carente. Nuclei disposti a palizzata sono presenti solo nel 10% dei casi.

Può essere presente un pattern vascolare simil-emangiopericitoma. Elementi eterologi ad esempio a differenziazione ghiandolare, muscolo scheletrico, osso, cartilagine o aree angiosarcomatose sono presenti nel 15% dei casi.

All'immunoistochimica, espressione focale della proteina S-100 nei tumori fusiformi; marcata e diffusa espressione di S-100 nelle forme epitelioidi.

Decorso e Staging: Quando la chirurgia è stata inadeguata sono frequenti le recidive locali. Metastasi sono frequenti ai polmoni, fegato, sottocute e osso, rare ai linfonodi. Di solito allo stadio IIB alla diagnosi.

Trattamento: escissione ampia o radicale. Spesso, l'origine multicentrica e la diffusione lungo il nervo rendono la chirurgia radicale inefficace. La sopravvivenza a 5 anni è del 30% nei pazienti con neurofibromatosi, e del 75% in casi sporadici. Nella neurofibromatosi, la prognosi è peggiore perché il tumore coinvolge il tronco e le estremità prossimali con diagnosi tardiva, quando il tumore è già grande e possono essere già insorti sarcomi multipli. L'utilità di radioterapia e chemioterapia è incerta.

LEIOMIOSARCOMA

Tumore maligno costituito da cellule fusate che originano dal muscolo liscio. Tipo a) retroperitoneale; tipo b) cutaneo; tipo c) vascolare.

Rappresenta il 7% dei sarcoma dei tessuti molli.

Tipo a) è più frequente nelle donne di età media 60 anni. Nel retro peritoneo. Frequentemente coinvolge i reni, pancreas, corpi vertebrali per estensione diretta.

Tipo b) rappresenta il 2-3% dei sarcomi superficiali; non vi è una predilezione di sesso; età media 40-70 anni. Frequente negli arti, da aree pilifere. Di solito abbastanza piccolo (meno di 2cm), sottocutaneo, a crescita rapida fino a grandi dimensioni.

Tipo c) è raro; più frequente a 50 anni; senza una predilezione di sesso; frequente nell'arto inferiore, più spesso coinvolge le vene, eccezionalmente le arterie.

Clinica: Tipo a): massa addominale, dolente, associata a perdita di peso, nausea e vomito. Tipo b): dolore, cambiamenti dell'epidermide. Tipo c): dolore per compressione dei nervi o per la vicinanza con i vasi, edema causato da compressione venosa.

TAC: lesione poco o moderatamente vascolarizzata, associata a dislocazione dei vasi principali. Il Tipo c) è riccamente vascolarizzato.

RMN: disomogeneo, iso-ipointenso in T1, con una intensa e irregolare captazione in T1 con contrasto e marcata disomogeneità di segnale mista ma il più delle volte elevata in T2.

Istologia: aspetto bianco-grigio, più spesso massa carnosa con focolai di necrosi e di emorragia e formazioni cistiche. Cellule fusate con un nucleo allungato con abbondante citoplasma. Il nucleo è centrale. Un vacuolo vicino ad una estremità del nucleo produce una leggera rientranza in modo che diventi concavo anziché convesso nel contorno. Talvolta il citoplasma può avere un aspetto "coagulato" a causa dell'aggregazione dei miofilamenti. Le cellule sono disposte in fasci che formano ampie onde intersecate con diverso orientamento. Non c'è uno stroma collagene, ma solo una delicata maglia tra le cellule. A volte si può osservare un aspetto simil-palizzata dei nuclei simile al neurinoma. Frequente aspetto pleomorfo con cellule epitelioidi altamente anaplastiche. Le figure mitotiche sono frequenti. Tipo b): grigio-biancastro o rosato, con aspetto fascicolato, margini mal definiti in virtù della complessa miscela di fasci di cellule tumorali con circostante collagene; quando è nel sottocute è ben circoscritto da una pseudocapsula tumorale.

L'immunoistochimica è positiva per Vimentina, actina Pan-muscolare, actina del muscolo liscio, Desmina e Caldesmone.

Decorso e Staging: Tipo a) altamente aggressivo, tale da poter causare morte anche per estensione locale. La sopravvivenza varia fra lo 0% ed il 29% a 5 anni. Di solito si

presenta allo stadio IIB. Tipo b): buona prognosi, metastasi poco frequenti, recidiva locale frequente (50%); di solito si presenta allo stadio IA-B.

Tipo c): prognosi scarsa, il 50% dei pazienti sviluppano metastasi; i tumori delle vene piccole sembrano avere una prognosi migliore; di solito si presenta allo stadio I-IIB.

Trattamento: Probabilmente rappresenta uno spettro di sarcomi con differenze significative nel comportamento e diversa chemio-sensibilità.

Il leiomioma uterino è molto responsivo a molti chemioterapici in contrasto con il leiomioma vascolare e il leiomioma dei visceri non GIST, mentre il leiomioma degli arti ha una chemio-sensibilità intermedia. La chemioterapia di prima linea standard è tradizionalmente costituita da doxorubicina. I recenti sviluppi includono la combinazione di gemcitabina e docetaxel o trabectedina.

MIXOFIBROSARCOMA

Lesione maligna fibroblastica con stroma mixoide, pleomorfismo e caratteristico pattern vascolare curvilineo.

Il mixofibrosarcoma e l'istiocitoma fibroso maligno mixoide sono stati considerati quasi sinonimi secondo la classificazione WHO del 2013 dei tumori dei tessuti molli. Questa classificazione non menziona una minima quantità di matrice mixoide per la definizione di mixofibrosarcoma.

Tra i sarcomi più comuni nei pazienti anziani; il range di età complessivo è ampio, ma sono più frequenti nelle decadi da sesta a ottava, mentre sono rari sotto i 20 anni di età. C'è una leggera predominanza per il sesso maschile. Le sedi più frequenti sono gli arti inferiori. Rari nel tronco, testa, collo, mani e piedi. La maggior parte dei casi descritti nel retroperitoneo e nella cavità addominale rappresentano liposarcomi dedifferenziati. Circa la metà dei casi insorgono nel derma/sottocute, mentre i rimanenti insorgono sottofasciali e nei muscoli.

Clinica e imaging: si presenta come una massa indolore che tende ad accrescersi, con margini infiltrativi. Molto spesso eterogenea alla RMN.

Istologia: Composto da multipli noduli gelatinosi o solidi con margini infiltranti. Istologicamente tutti i casi presentano caratteristiche morfologiche distinte: crescita multinodulare con setti fibrosi incompleti, uno stroma mixoide composto da acido ialuronico e vasi allungati, curvilinei, a pareti sottili con un addensamento perivascolare di cellule tumorali. Spesso si vedono gli “pseudolipoblasti” (cellule neoplastiche fibroblastiche vacuolate con mucina acida citoplasmatica). Le lesioni di basso grado sono ipocellulari, composte da poche cellule non-coese, affusolate o stellate con citoplasma mal definito e nuclei ipercromici, con mitosi poco frequenti. Le lesioni di alto grado sono composte in gran parte da lastre compatte di fasci di cellule tumorali fusate e pleomorfe con numerose, spesso atipiche, mitosi e aree di necrosi.

L'immunoistochimica è positiva per Vimentina.

Decorso e staging: Fino al 50-60% dei casi si verificano multiple recidive locali non correlate al grado istologico. Al contrario, metastasi e decessi per tumore sono strettamente correlati al grado del tumore: i tumori a basso grado non metastatizzano, mentre le metastasi si sviluppano nel 20-35% delle neoplasie di grado intermedio e alto. Le metastasi si verificano nei polmoni, ossa e linfonodi. Le lesioni di basso grado che recidivano possono successivamente aumentare di grado. La profondità della lesione non influenza la recidiva locale, tuttavia le neoplasie profonde hanno una più alta percentuale di metastasi e morte correlata alla neoplasia.

Trattamento: escissione con margini ampi e radioterapia adiuvante e/o chemioterapia. Complessivamente la sopravvivenza a 5 anni è del 60-70%.

RABDOMIOSARCOMA

Tumore maligno con caratteristiche fenotipiche e biologiche simili al muscolo scheletrico. Rappresenta il 20% di tutti i STS. Frequente al di sotto dei 20 anni di età e nei maschi.

Esistono diverse varietà: (a) Embrionale, (b) Alveolare, (c) Pleomorfo. Il rhabdomiosarcoma a cellule fusate è una variante rara, che insorge in bambini,

adolescenti e adulti; fino a poco tempo fa era classificato nella categoria dei sarcomi embrionari.

Tipo (a) Embrionale: è il tipo più comune (60%); insorge in età compresa dalla nascita a 15 anni. Sedi più frequenti: testa, collo, tratto genito-urinario, retroperitoneo.

Tipo (b) Alveolare: rappresenta il 30% dei casi; picco di incidenza 10-25 anni di età. Più frequente negli arti (avambraccio, mano, piede).

Tipo (c) Pleomorfo: raro; quasi esclusivamente fra i 40 e 60 anni di età. Più frequente negli arti (prevalenza nella coscia).

Clinica: Il tipo (a) si presenta come una massa a crescita rapida, invasiva e infiltrativa. Segni e sintomi dipendono dalla sede. I tipo (b) e (c) si presentano come masse profonde, non dolenti (tranne se interessano i nervi), che si accrescono rapidamente all'interno del muscolo striato.

Rx: erosione delle ossa piatte nel 20% dei casi. Minima reazione del periostio. Tuttavia il tumore è spesso strettamente adeso all'osso.

Tac: grande massa lobulata, con ipodensità centrale e aree di necrosi circostanti dopo somministrazione di contrasto.

RMN: il tipo (a): omogeneo, lieve iperintensità in T1, brillante in T2 con alcuni setti interni scuri, nessuna captazione di gran parte della massa in T1 con contrasto, no necrosi. Tipo (b): disomogeneo, intensità intermedia con multiple zone ipointense centrali in T1, eterogeneo, con zone centrali bianche in T2 (aree necrotiche), forte captazione periferica in T1 con contrasto. Tipo (c): segnale misto in T1, più disomogeneo in T2 con raccolte fluide centrali vicine ad aree a bassa intensità di segnale, simile ad anelli, con captazione periferica.

Istologia: Massa dura o soffice, con componente mixoide e cistica, screziata dal bianco-grigio al rosa-marrone chiaro, con frequenti aree emorragiche e necrotiche.

Tipo (a): Solitamente piccole cellule rotonde indifferenziate con nucleo ovale ipercromico e membrana nucleare evidente. I granuli di cromatina sono distinguibili e i nucleoli sono chiaramente evidenti. Sottile, anello citoplasmatico perinucleare. Frequenti figure mitotiche e pleomorfismo. Le cellule sono distribuite senza alcun ordine con scarso stroma collagene tra di loro. Altre volte, sono visibili zone meglio

differenziate con cellule di volume maggiore, nuclei più grandi, vescicolati, eccentrici, con grande nucleolo. Il citoplasma è eosinofilo, granulare, più abbondante, con filamenti avvolti attorno al nucleo. Le cellule globose possono avere un citoplasma vacuolato e questo può essere ridotto a filamenti che dal nucleo si irradiano alla periferia: cellule a ragnatela.

Tipo (b): indifferenziato, cellule piccole, rotonde o ovali, raccolte in isole solide che danno un aspetto alveolare. Bande ruvide di collagene denso, contorte e ramificate, contenenti capillari dilatati che circondano queste zone cellulari. Le cellule periferiche aderiscono in singolo strato ai setti fibrosi. Le cellule centrali sono disposte più liberamente fluttuanti. Rbdomioblasti sono molto più rari.

Tipo (c): Associazione di cellule vagamente organizzate, orientate a caso, piccole o grandi, rotonde o pleomorfe. Rbdomioblasti più grandi e più irregolari disposti a forma di racchetta o girino, con citoplasma filamentoso, granulare o vacuolato. Si osserva molto meno stroma collagene tra le cellule.

L'immunoistochimica è positiva per Vimentina, Desmina, Actina Pan-muscolare, MyoD1 e miogenina ma negativa per l'actina del muscolo liscio. Ci sono due principali aberrazioni del cariotipo nel rbdomiosarcoma alveolare: t(2;13) che fonde il gene PAX3 su 2q35 con il gene FOXO1 su 13q14 ed è presente nel 60-70% dei casi; t(1;13) che fonde il gene PAX7 su 1p36 con il gene FOXO1 su 13q14 ed è presente nel 10-20% dei casi. La prima traslocazione è associata ad una peggiore prognosi, la seconda a prognosi migliore.

Decorso e staging: Crescita rapida e aggressiva. Se trattato in modo inadeguato sono frequenti le recidive e le metastasi polmonari e linfonodali. Di solito stadio IIA alla diagnosi, all'interno di uno dei grandi muscoli dell'arto, o stadio IIB. Lo stadio I è raro.

Trattamento: Il trattamento ottimale consiste in chemioterapia preoperatoria, escissione ampia con asportazione dei linfonodi regionali, chemioterapia post-operatoria più radioterapia quando l'escissione non è ampia. La sopravvivenza a 5 anni è buona (75-80%) se il tumore è asportato con margine ampio e non sono presenti metastasi linfonodali; meno favorevole (50%) se asportato in modo intralesionale e scarsa (20%)

se sono presenti metastasi alla diagnosi. Il tipo alveolare ha una prognosi meno favorevole dell'embrionale.

FARMACI CHEMIOTERAPICI

ANTRACICLINE

La doxorubicina è il farmaco chemioterapico standard per i STS dalla metà degli anni '70, sia come monoterapia sia in combinazione con ifosfamide. La risposta alla doxorubicina, usata come prima linea di trattamento, varia tra il 16 ed il 27%, anche se sono state descritte risposte inferiori al 10%.(32,65,66)

La doxorubicina può causare tossicità cardiaca, mucositi, mielosoppressione, alopecia, nausea e vomito; le manifestazioni e la gravità di queste tossicità sono direttamente proporzionali alla pianificazione e dosi somministrate.

L'epirubicina è una antraciclina analoga alla doxorubicina, con presunta minore cardiotossicità, tuttavia alte dosi di epirubicina non si sono dimostrate una utile alternativa alle dosi standard di doxorubicina.(47) Un altro modo per ridurre il rischio di cardiotossicità delle antracicline può essere l'uso di doxorubicina peghilata, ma l'effetto di questa preparazione sembra essere inferiore a quello della normale doxorubicina.(32) Questa opzione può essere riservata ai pazienti con pre-esistenti malattie cardiache che altrimenti non potrebbero usare antracicline.

L'unico altro farmaco che ha lo stesso effetto delle antracicline in monoterapia è l'ifosfamide alle dosi di 9-11 g / m².(75) Anche se la tossicità cardiaca è assente con questo farmaco, questo può causare problemi al sistema nervoso, tossicità renale o centrale.

Una meta-analisi pubblicata da Verma e collaboratori nel 2008 (79) ha confrontato i pazienti trattati con sola doxorubicina con quelli trattati con doxorubicina + dacarbazina, doxorubicina + ifosfamide, doxorubicina + ciclofosfamide. Questi tre studi hanno dimostrato che le combinazioni con ifosfamide e ciclofosfamide aumentano la risposta tumorale del 50% (p=0.009), senza però una differenza nella sopravvivenza a 1 anno (p=0,76). Tuttavia la tossicità era significativamente aumentata nel braccio trattato con la combinazione di farmaci.(79)

Sulla base di questi risultati, la combinazione di doxorubicina e ifosfamide è raccomandata come terapia standard, soprattutto quando una buona risposta aumenterebbe la possibilità di un intervento chirurgico con intento curativo.

E' stato riscontrato che il liposarcoma ben differenziato ha poca sensibilità alla chemioterapia, mentre gli altri istotipi, in particolare il liposarcoma mixoide, si sono dimostrati chemio-sensibili.(31,52) Jones e collaboratori (31) hanno riportato i risultati ottenuti in 88 pazienti con liposarcoma trattati con chemioterapia con doxorubicina, sia come singolo agente che in combinazione con ifosfamide. La risposta per i pazienti con liposarcoma mixoide è stata significativamente migliore rispetto alle altre varianti ($p = 0,012$), dimostrando una grande sensibilità alle antracicline per questo sottotipo. Anche i liposarcomi pleomorfi hanno dimostrato di avere sensibilità significativa alla chemioterapia con una risposta del 33%, ed anche i liposarcomi de-differenziati hanno avuto una risposta del 25%. Patel e collaboratori (52) hanno analizzato i pazienti con liposarcoma mixoide che avevano ricevuto chemioterapia dal 1986 al 1992. Diciotto pazienti hanno ricevuto doxorubicina e dacarbazina, con una risposta del 44%.

IFOSFAMIDE

L'ifosfamide ha tassi di risposta sostanzialmente equivalenti alla doxorubicina nella terapia di prima linea, con risposte del 20-25% per STS in generale.(75) Richiede generalmente ospedalizzazione e così è solitamente somministrata come terapia di seconda linea o in combinazione con doxorubicina come terapia di prima linea.

La tossicità comunemente associata alla somministrazione di ifosfamide include neurotossicità, nefrotossicità, e tossicità ematologica reversibile.

Sleijfer e collaboratori (67) hanno effettuato una revisione del database EORTC STBSG per determinare i fattori prognostici e predittivi nel trattamento con ifosfamide nei STS.

Il leiomioma è stato riscontrato avere un outcome peggiore in termini di rischio di morte all'analisi univariata, ma non alla multivariata rispetto ad altri istotipi. I pazienti con leiomiomi trattati con ifosfamide avevano sopravvivenza peggiore rispetto a quelli trattati con doxorubicina.

I pazienti con liposarcoma hanno migliore sopravvivenza rispetto alla leiomiomasarcoma, sia in termini di rischio di morte che di sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia, rispetto a quelli trattati con doxorubicina in prima linea, quelli trattati con ifosfamide avevano una minore risposta.(67)

I sarcomi sinoviali sono riconosciuti per essere un istotipo di STS chemio-sensibili con risposte significative con antracicline, ifosfamide e trabectedina e particolarmente sensibili all'ifosfamide.(10,36,67) Studi di confronto fra doxorubicina come singolo chemioterapico e combinazione di ifosfamide e doxorubicina hanno confermato l'ottima sensibilità dei sarcomi sinoviali alla combinazione dei due farmaci.(10,65) Questo deriva anche dal fatto che molti dei pazienti con sarcoma sinoviale sono giovani quindi possono tollerare meglio la combinazione.

GEMCITABINA – TAXOTERE

La gemcitabina è un antimetabolita pirimidinico caratterizzata da bassa tossicità e utilizzata per diversi tumori, ad esempio il carcinoma del pancreas e della vescica. Oltre alle risposte già dimostrate, la gemcitabina ha la funzione di stabilizzare la malattia anche se per un periodo di tempo breve.(81) La gemcitabina somministrata come singolo agente ha dimostrato un'attività limitata in STS in generale anche se sembra avere un effetto promettente soprattutto sui leiomiomasarcomi.(29,49,74) Questo ha indotto ad eseguire studi con combinazioni di questo farmaco che hanno portato allo sviluppo della combinazione ormai molto comune di gemcitabina e docetaxel.

Il docetaxel ha scarsa o alcuna attività in STS (80), con la possibile eccezione per gli angiosarcomi; tuttavia, quando somministrato in combinazione con gemcitabina ha dimostrato una notevole attività.

Hensley e collaboratori (29) hanno riportato uno studio in cui sono state somministrate gemcitabina e docetaxel in 34 pazienti con leiomiomasarcoma. La risposta globale è stata del 58% con una sopravvivenza complessiva mediana di 17,9 mesi.

Maki e collaboratori (42) hanno eseguito uno studio randomizzato di fase II in 122 pazienti con STS confrontando gemcitabina da sola ed in associazione con docetaxel.

La risposta tumorale è stata del 32% per la combinazione e del 27% per gemcitabina da sola. Sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza complessiva erano significativamente migliori per i pazienti trattati con i due farmaci.

DACARBAZINA

La dacarbazina è un agente alchilante approvato per il trattamento dei STS in molti paesi. Ha una modesta attività come singolo agente, con un tasso di risposta del 17% (3,23), ed è usata soprattutto in combinazione con altri chemioterapici come MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamide e dacarbazina) o CyVADIC (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e dacarbazina). Il suo ruolo in questo contesto non è ancora provato, ma quando la doxorubicina come singolo agente è stata confrontata con lo schema CyVADIC è stata dimostrata un'aumentata risposta con CyVAID.(63,85)

ETOPOSIDE

L'etoposide è un inibitore della topoisomerasi II; in infusione in breve durata non ha dimostrato un'attività convincente per i STS sia come singolo farmaco che in combinazione con ifosfamide.(2,35,83)

Tuttavia, uno studio randomizzato sul carcinoma polmonare a piccole cellule, ha dimostrato buona risposta quando somministrato in infusioni continue di lunga durata.(68) Basandosi su questa osservazione, lo Scandinavian Sarcoma Group ha trattato i pazienti con STS avanzati con 600 mg/m² di etoposide in infusione continua per 72 h seguita da ifosfamide 1,5 g/m² al giorno per 3 giorni, sostenuto da fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSF).(62) Nonostante la dose relativamente bassa di ifosfamide, è stata osservata una risposta complessiva del 42% in pazienti trattati per carcinoma metastatico o localmente avanzato e con una marcata associazione dose-risposta.

In uno studio condotto sui tumori maligni della guaina dei nervi periferici (MPNST), refrattari alla terapia di prima linea, la combinazione di etoposide con carboplatino

sembra indurre remissione.(71) I dati pre-clinici indicano elevati livelli di topoisomerasi IIa nei MPNST, quindi è possibile che l'etoposide sia particolarmente utile in questo istiotipo.

TRABECTIDINA

La trabectedina è un farmaco antitumorale che agisce attraverso il legame al solco minore del DNA inibendo l'attività trascrizionale.

Ha dimostrato la sua attività nei STS ed è stato recentemente autorizzato in Europa per i pazienti con STS molli resistenti alle antracicline.(6,65)

I liposarcomi, leiomiomasarcomi e sarcomi sinoviali sembrano essere gli istotipi più sensibili alla trabectedina.(16,65)

Il Trabectedina Global Sarcoma Study Group ha eseguito uno studio randomizzato in pazienti con leiomiomasarcoma o liposarcoma trattati con Trabectedina; è emerso che l'infusione in 24 ore è significativamente superiore all'infusione in 3 ore in termini di risposta e tempo di progressione di malattia. Da questo studio è emerso che la sopravvivenza libera da malattia in questo gruppo di pazienti è 35,3% a 6 mesi.(8)

Il liposarcoma mixoide sembra essere particolarmente sensibile alla Trabectedina, come dimostrato da uno studio pubblicato da Grosso e collaboratori in cui la risposta è stata del 50% e la sopravvivenza libera da malattia di 17 mesi.(27,28)

CASI CLINICI

Caso 1.

Donna di 71 anni. Da luglio 2014 riscontro di tumefazione al terzo medio laterale della coscia destra.

RMN coscia destra con gadolinio: neoformazione di 3,8x6x6 cm al terzo medio laterale della coscia destra nel contesto del muscolo vasto laterale (Fig. 2, 3)

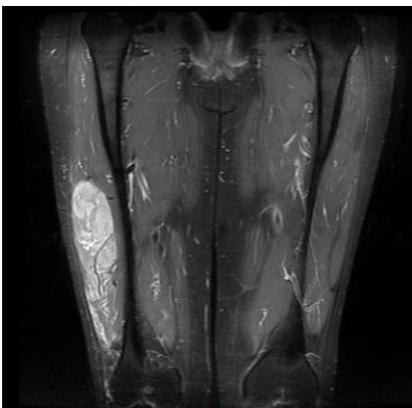


Fig. 2

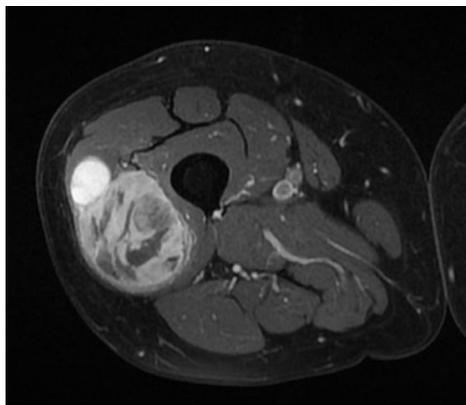


Fig. 3

Biopsia sotto guida ecografica con diagnosi di mixofibrosarcoma gr.3

Sottoposta in data 3/11/14 ad escissione chirurgica della lesione. (Fig. 4,5,6).

Diagnosi istologica definitiva mixofibrosarcoma gr. 3. Margine ampio.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Sottoposta a 2 cicli di chemioterapia post-operatoria con epirubicina+ifosfamide (Braccio A).

Non indicazione alla radioterapia pre o post-operatoria.

Follow-up: NED a 8 mesi dall'intervento

Deambula bene, non utilizza ausili.

Caso 2.

Maschio 47 anni. Da 2 mesi riscontro di tumefazione al terzo superiore anteriore della coscia destra.

RMN della coscia destra con gadolinio: neoformazione di 12x9x7 cm in regione adduttorica alla coscia destra. (Fig. 7,8,9)

Angio-Tac mostra che la lesione ingloba l'arteria e la vena femorale (Fig. 10,11)

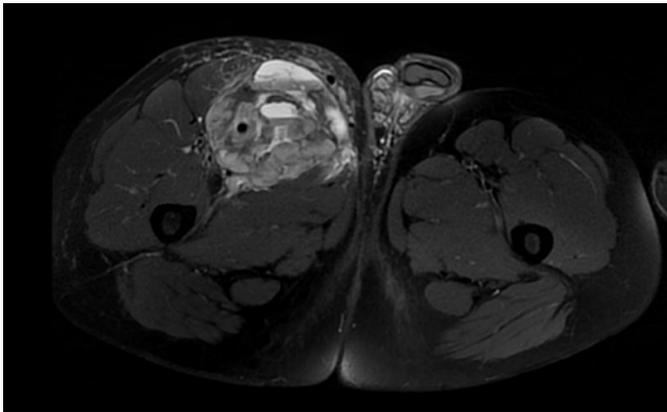


Fig 7

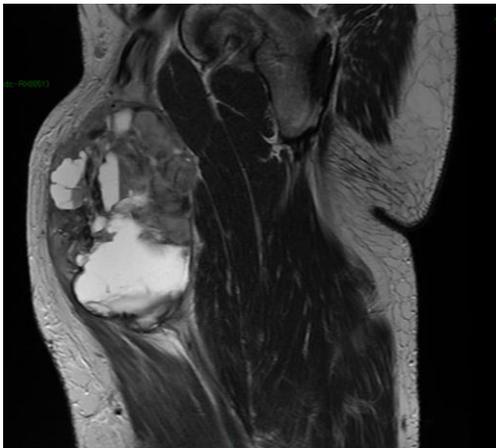


Fig. 8

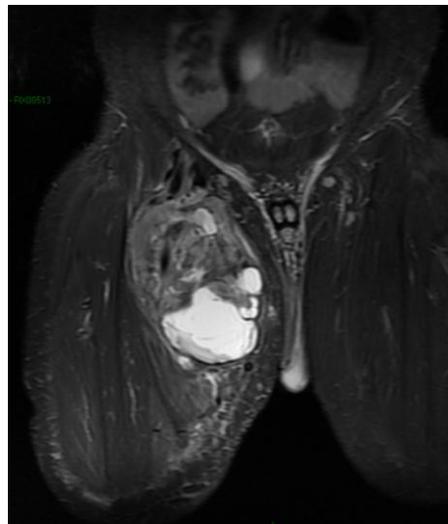


Fig. 9



Fig. 10

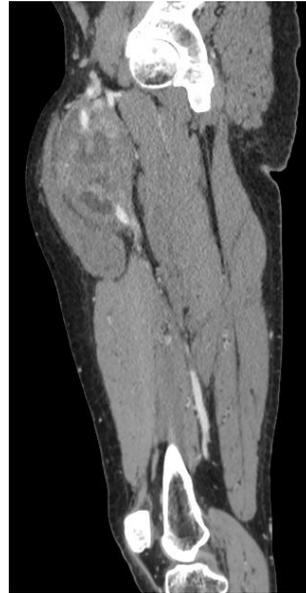


Fig. 11

Tc torace negativa

Pet-Tc: ipercaptazione isolata alla coscia destra.

Agobipsia sotto controllo ecografico con diagnosi di sarcoma sinoviale monofasico.

Sottoposto a 3 cicli di chemioterapia pre-operatoria con epirubicina + ifosfamide (Braccio A).

Invariato il volume dopo chemioterapia

L'11/11/14 sottoposto a escissione della lesione e by-pass arterioso. (Fig. 12,13,14,15)



Fig. 12

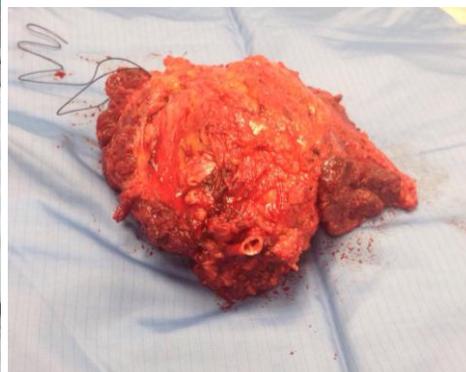


Fig. 13



Fig. 14

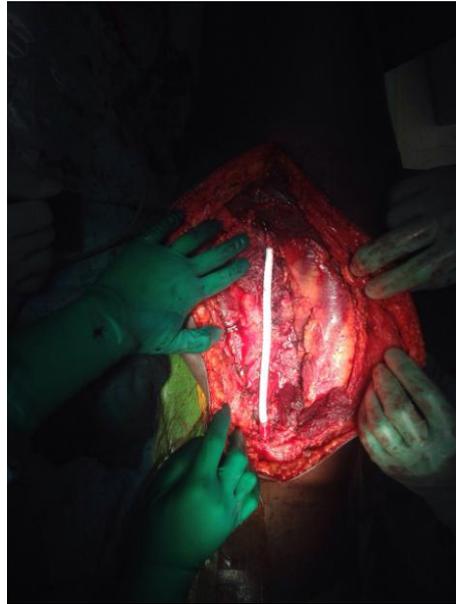


Fig. 15

Diagnosi istologica definitiva sarcoma sinoviale monofasico, necrosi 70%. Margine ampio.

Revisione della ferita per sieroma a 1,5 mesi dall'intervento.

No chemio e radioterapia post-operatorie

NED a 2 mesi

Clinicamente bene, ancora deambula solo per piccoli spostamenti.

Caso 3.

Maschio, 58 anni.

A gennaio 2014 comparsa di tumefazione in regione deltoidea sinistra che si è accresciuta nel tempo.

RMN e TAC spalla sinistra con gadolinio: neoformazione di 9x7x5 cm in regione deltoidea sinistra. (Fig. 16, 17, 18)

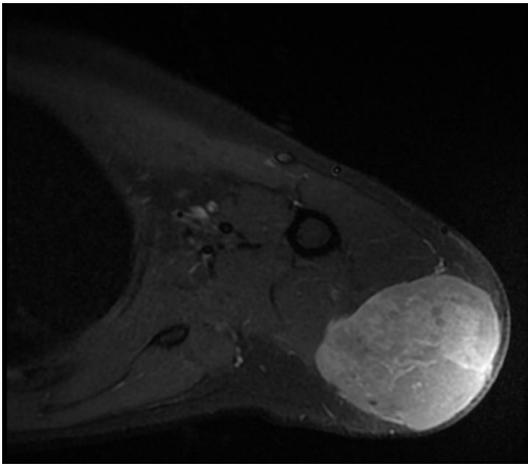


Fig.16

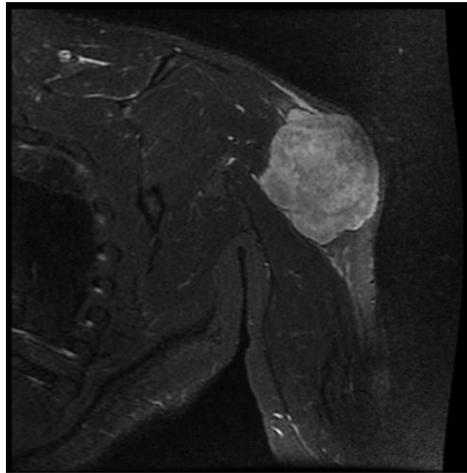


Fig.17

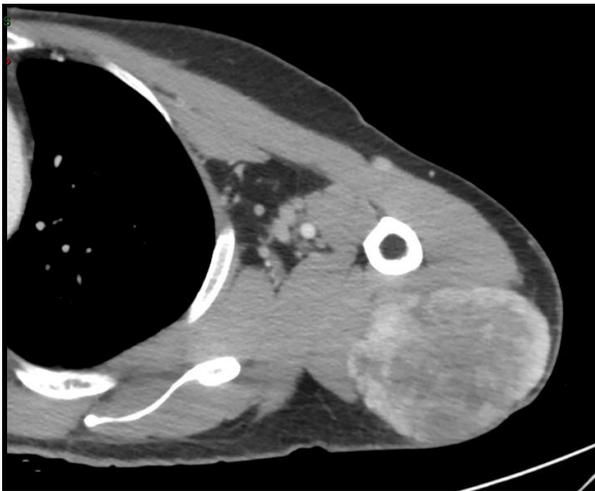


Fig. 18

Agobipsia sotto controllo ecografico con diagnosi di liposarcoma mixoide grado 3.

Il 2/09/2014 sottoposto ad escissione della lesione e lembo di copertura.

Diagnosi istologica definitiva liposarcoma mixoide gr.3. Necrosi 30%.

Margine marginale.

2 cicli di chemio post-op con trabectedina e radioterapia post-op

NED a 4 mesi dall'intervento

RISULTATI

Risultati oncologici

Ad un follow up medio di 18 mesi (min. 1 mese – max. 2,8 anni), 31 pazienti sono continuativamente liberi da malattia (NED), 2 NED dopo trattamento di una o più recidive locali, 3 NED dopo trattamento di metastasi e 1 NED dopo asportazione di recidiva locale e metastasi; 7 pazienti sono vivi con malattia (AWD) e 5 sono deceduti a causa della malattia (DWD). (Tab. 5)

| Outcome | n° pazienti | % |
|----------------|--------------------|----------|
| NED | 31 | 63,3% |
| NED rl | 2 | 4,1% |
| NED m | 3 | 6,1% |
| NED m rl | 1 | 2% |
| AWD | 7 | 14,3% |
| DWD | 5 | 10,2 % |

Tab. 5: Risultati oncologici

La sopravvivenza dell'intera popolazione è stata dell'80% a 2 anni. La sopravvivenza libera da malattia (considerando come end-point recidiva locale, metastasi e decesso del paziente) è stata del 51% a 2 anni. (Fig.19,20)

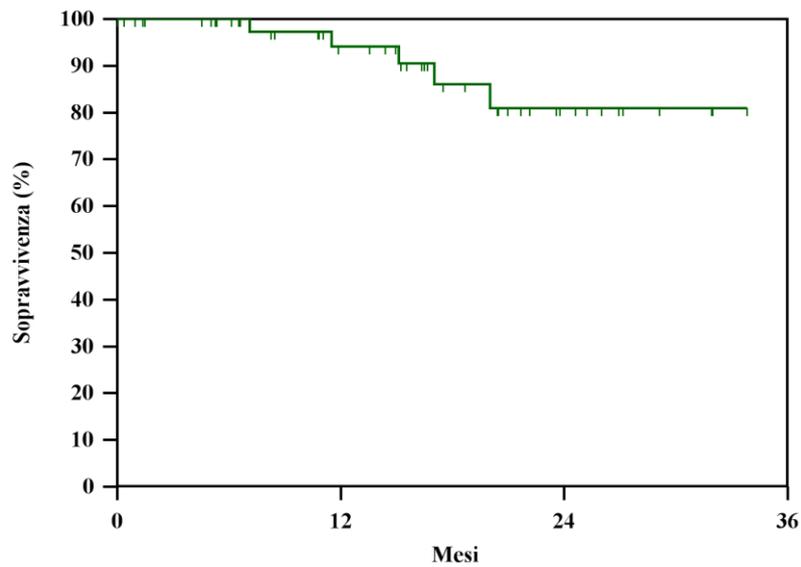


Fig.19: Curva di sopravvivenza dei pazienti secondo Kaplan-Meier

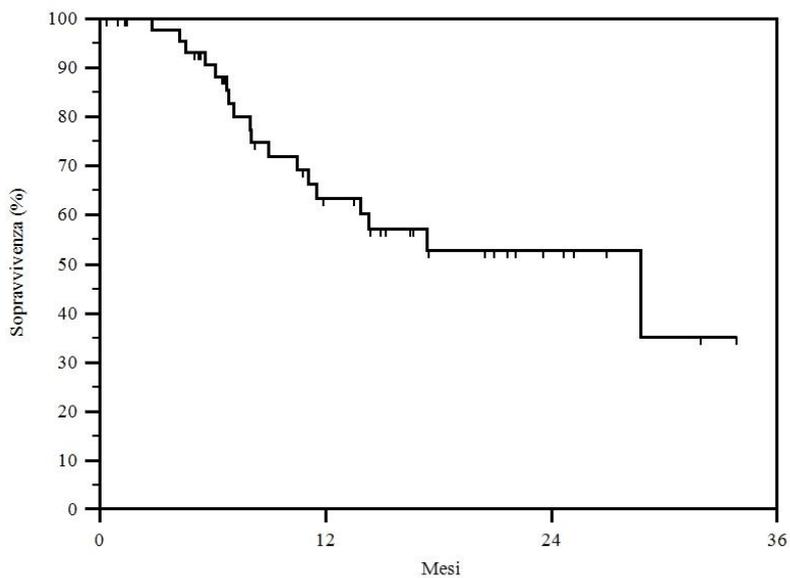


Fig. 20: Curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier

La sopravvivenza dei pazienti trattati con chemioterapia standard con Epi-Ifo (Braccio A) è 85% a 2 anni, mentre in pazienti trattati con chemioterapia basata sull'istotipo (Braccio B) è 70% a 2 anni senza una differenza significativa fra i due gruppi ($p=0,13$). (Fig. 21)

Seppur con i limiti dell'esiguità del campione, la sopravvivenza è risultata significativamente migliore ($p=0,03$) in pazienti del gruppo B2 e B3 (100% a 2 anni) e A (85% a 2 anni) rispetto ai pazienti del gruppo B1 che hanno avuto una sopravvivenza del 75% a 2 anni e quelli del gruppo B4 del 34% a 2 anni. (Fig. 22)

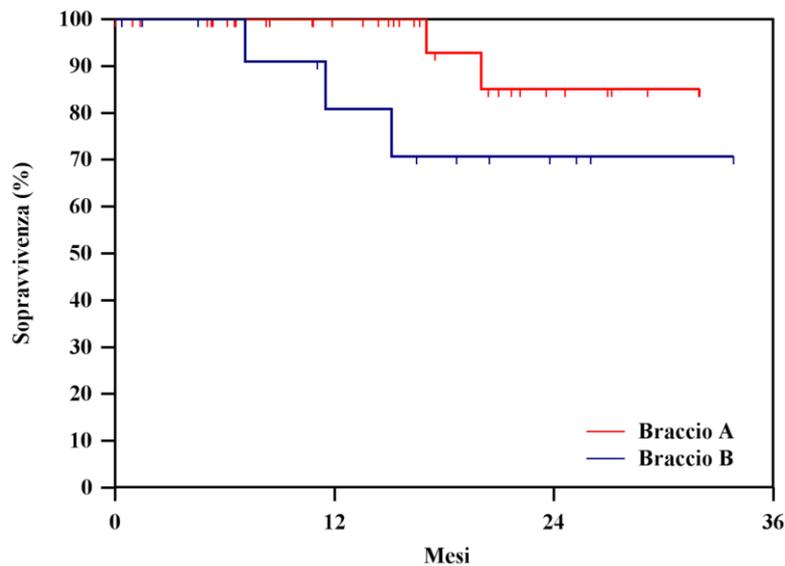


Fig. 21: Curva di sopravvivenza e Braccio di chemioterapia (A vs B); la curva non mostra una differenza significativa nella sopravvivenza fra i due gruppi di pazienti ($p=0,13$).

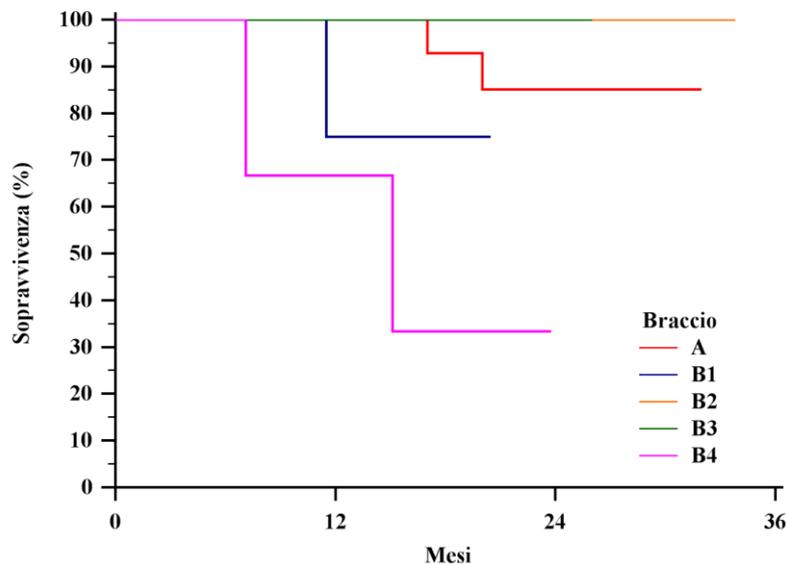


Fig. 22: Curva di sopravvivenza e Braccio di chemioterapia; la curva mostra una miglior sopravvivenza dei pazienti arruolati nel Braccio B2,B3 e A ($p=0,03$).

Metastasi

Le metastasi a distanza si sono verificate in 15/49 casi (30%) ad un tempo medio 9 mesi (min 2 - max 19 mesi); 8 casi Braccio A, 7 casi Braccio B (2 B1, 1 B2, 1 B3, 3 B4). Nessun paziente presentava metastasi alla diagnosi poiché è ritenuto un criterio di esclusione dal protocollo.

La sopravvivenza alle metastasi è stata dell'68% a 2 anni nel Braccio A e del 35% a 2 anni nel Braccio B senza una differenza significativa fra i due gruppi ($p = 0,11$). (Fig. 23)

Seppur con i limiti dell'esiguità del campione, la sopravvivenza alle metastasi a 2 anni risultata migliore in pazienti del gruppo A (68% a 2 anni) rispetto al Braccio B1, B2 e B3 (50% a 2 anni) e B4 (scende a 0 a 18 mesi) ($p=0,43$). (Fig.24)

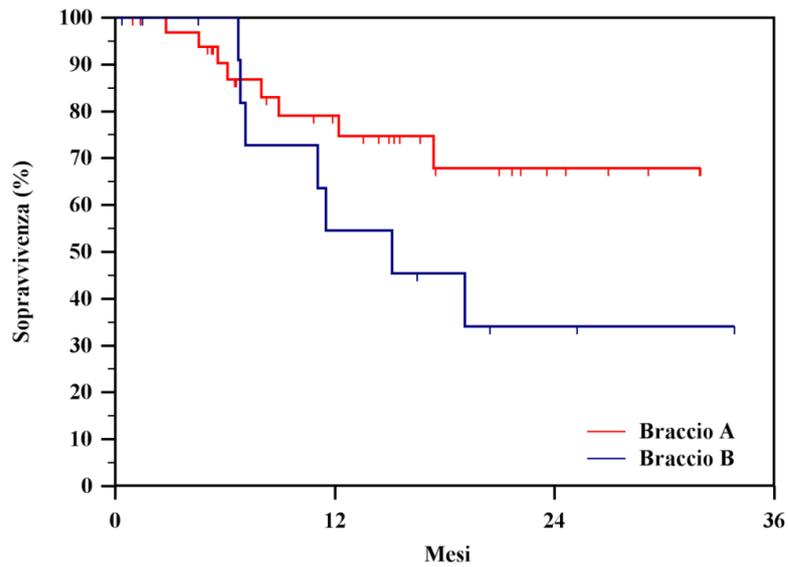


Fig. 23: Curva di sopravvivenza alle metastasi e Braccio di chemioterapia (A vs B); la curva non mostra una differenza significativa fra i due gruppi di pazienti ($p=0,11$).

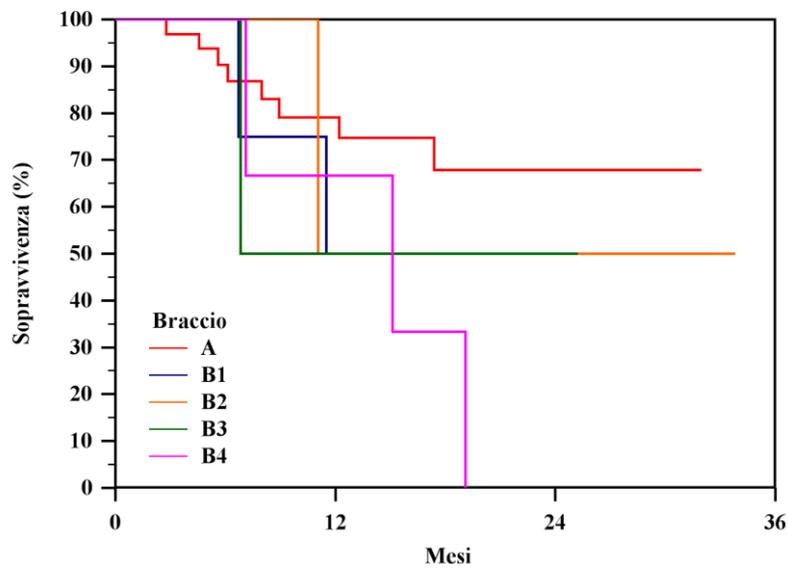


Fig. 24: Curva di sopravvivenza alle metastasi e Braccio di chemioterapia; la curva mostra una miglior sopravvivenza dei pazienti arruolati nel Braccio A ($p=0,43$).

Recidiva locale

Le recidive locali si sono verificate in 6/49 casi (12%) ad un tempo medio 13 mesi (min 4 - max 28 mesi); 4 casi nel Braccio A e 2 casi Braccio B4.

La sopravvivenza alle metastasi è stata dell'86% a 2 anni nel Braccio A e del 75% a 2 anni nel Braccio B senza una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = 0,78$). (Fig. 25)

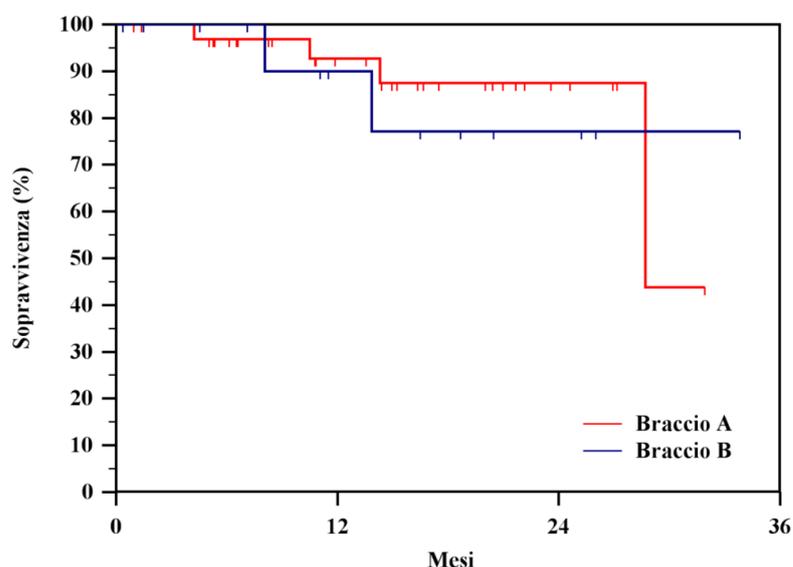


Fig. 25: Curva di sopravvivenza alla recidiva locale e Braccio di chemioterapia (A vs B); la curva non mostra una differenza significativa fra i due gruppi di pazienti ($p=0,78$).

Complessivamente il 92% dei pazienti (45/49) è stato sottoposto a radioterapia pre o post-operatoria o brachiterapia. Cinque su 6 pazienti che hanno sviluppato una recidiva locale erano stati sottoposti a terapia radiante (4 pazienti radioterapia post-operatoria ed un paziente sia brachiterapia che radioterapia esterna).

La sopravvivenza alla recidiva locale nei pazienti che hanno eseguito radioterapia è stata del 90% a 2 anni mentre nei pazienti non sottoposti a radioterapia è stata del 36% a

2 anni con una sopravvivenza significativamente migliore alla recidiva locale nei pazienti trattati con radioterapia ($p=0,001$) (Fig.26)

Tra i 6 pazienti che hanno sviluppato recidiva locale 3 erano stati operati con margine ampio e 3 con margine contaminato.

La sopravvivenza alla recidiva locale nei pazienti sottoposti a chirurgia con margine ampio è stata del 91% a 2 anni mentre nei pazienti sottoposti a chirurgia con margini inadeguati è stata del 72% a 2 anni con una sopravvivenza significativamente migliore alla recidiva locale nei pazienti trattati con chirurgia a margini ampi ($p=0,03$) (Fig.27)

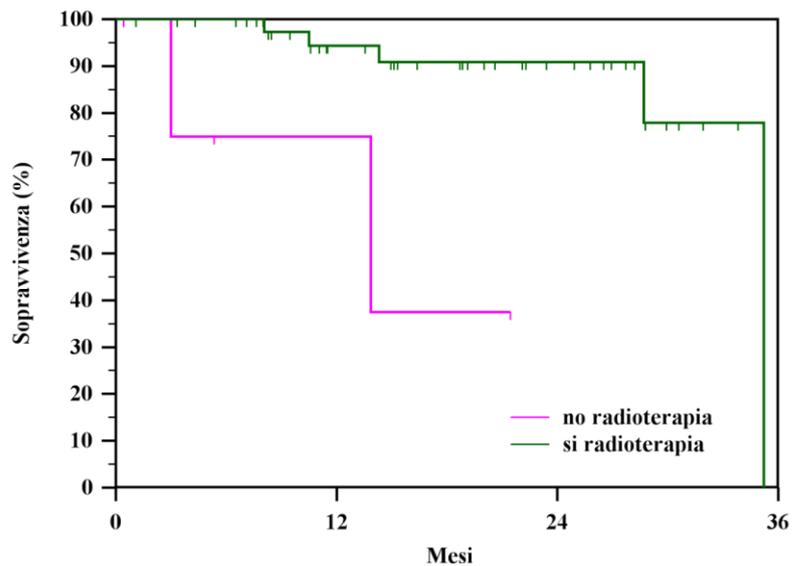


Fig. 26: Curva di sopravvivenza alla recidiva locale e radioterapia; la curva mostra una sopravvivenza alla recidiva significativamente migliore nei pazienti trattati con radioterapia ($p=0,001$).

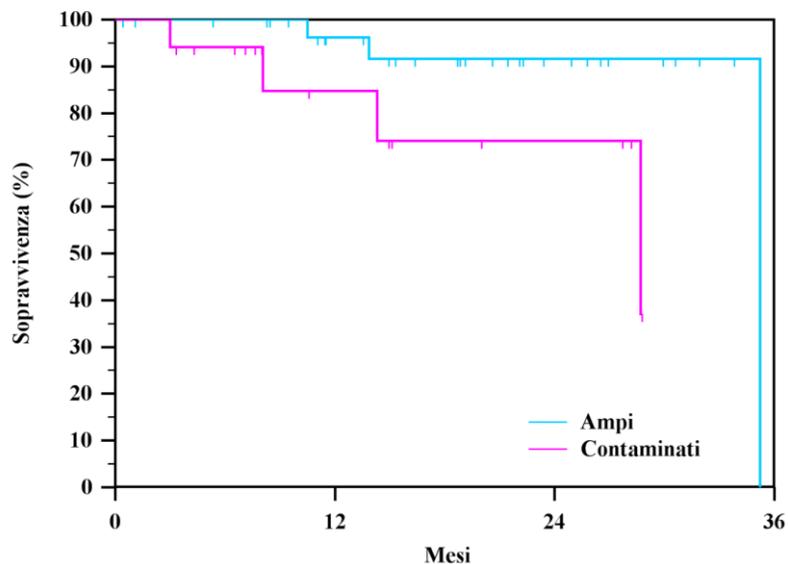


Fig. 27: Curva di sopravvivenza alla recidiva locale e margini; la curva mostra una sopravvivenza alla recidiva significativamente migliore nei pazienti trattati con margini ampi ($p=0,03$).

Necrosi indotta dalla chemioterapia

La necrosi indotta dalla chemioterapia è stata valutata sul pezzo operatorio in 35/49 casi trattati con chemioterapia neoadiuvante e chirurgia.

La necrosi media è stata 57%. La necrosi è risultata superiore al 90% in 8 casi (3 liposarcoma mixoide, 3 sarcoma pleomorfo indifferenziato, 1 liposarcoma pleomorfo, 1 condrosarcoma dedifferenziato in sarcoma a cellule fusate gr 3). La necrosi è risultata inferiore al 90% in 27 casi (7 liposarcoma mixoide, 7 sarcoma sinoviale, 5 sarcoma a cellule fusate, 4 sarcoma pleomorfo indifferenziato, 2 schwannoma maligno, 1 mixofibrosarcoma, 1 liposarcoma pleomorfo).

In 25/35 pazienti arruolati nel Braccio A e sottoposti a chemioterapia pre-operatoria, la necrosi media è stata 59% mentre in 10/14 pazienti arruolati nel Braccio B e sottoposti a chemioterapia pre-operatoria, la necrosi media è stata 54% (Tab. 6)

| BRACCIO | CHT pre-op/pz arruolati | % necrosi media |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Braccio A (EPI-IFO) | 25/35 | 59% |
| Braccio B | 10/14 | 54% |
| Braccio B1 (GEM-TAX) | 4/5 | 70% |
| Braccio B2 (ADM o Trabect) | 1/3 | 95% |
| Braccio B3 (IFO) | 3/3 | 35% |
| Braccio B4 (IFO-ETO) | 2/3 | 20% |

Tab. 6: Numero di pazienti arruolati in ogni braccio e % di necrosi indotta dalla chemioterapia

Non è stata riscontrata una differenza significativa nella percentuale di necrosi indotta da chemioterapia confrontando Braccio A e Braccio B (one-way Anova, $p=0,44$). Pur con i limiti dell'esiguità nel numero di pazienti arruolati in ogni Braccio di chemioterapia è stato eseguito un confronto fra i diversi Bracci fra di loro e non è stata riscontrata una differenza significativa nella necrosi indotta dalla chemioterapia fra i vari schemi (one-way Anova, $p=0,07$). Tuttavia alcuni istotipi trattati con chemioterapia basata sull'istotipo hanno avuto una migliore risposta in termini di necrosi rispetto ad altri istotipi tumorali, in particolare i sarcomi trattati con chemioterapia seconda lo schema previsto nel Braccio B1 e B2 hanno avuto una necrosi media rispettivamente del 70% e 95%. (Tab. 6)

La sopravvivenza libera da malattia in pazienti con necrosi superiore o inferiore al 90% è stata del 60% a 2 anni senza una differenza fra i due gruppi di pazienti ($p=0,92$). (Fig. 28)

La sopravvivenza alla recidiva locale in pazienti con necrosi superiore al 90% è stata del 100% a 2 anni mentre in pazienti con necrosi inferiore al 90% è stata del 95% a 2 anni senza una differenza fra i due gruppi di pazienti ($p=0,69$). (Fig. 29)

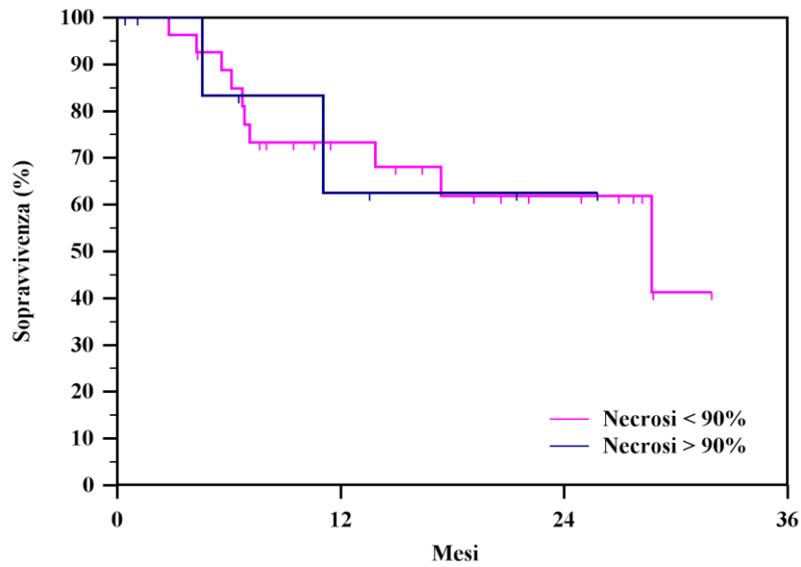


Fig. 28: Curva di sopravvivenza libera da malattia e necrosi indotta dalla chemioterapia (<90% vs >90%); la curva non mostra una differenza significativa fra i due gruppi di pazienti (p=0,92).

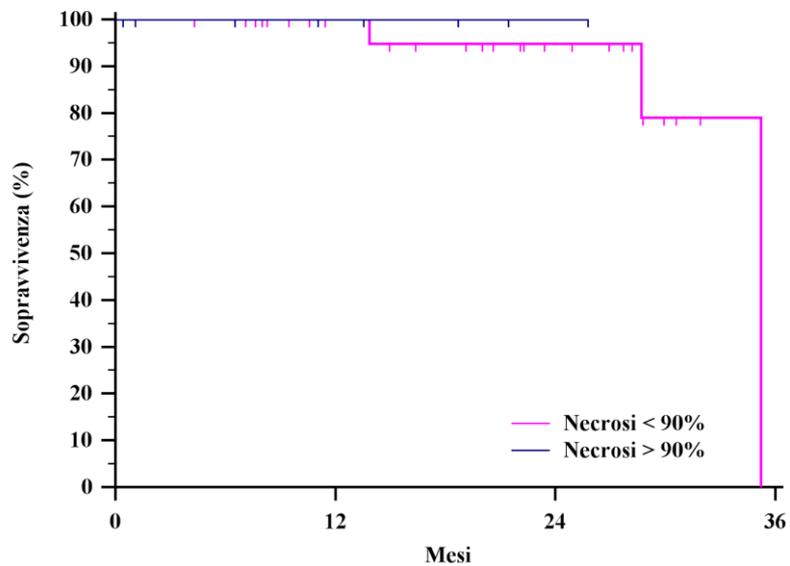


Fig. 29: Curva di sopravvivenza alla recidiva e necrosi indotta dalla chemioterapia (<90% vs >90%); la curva non mostra una differenza significativa fra i due gruppi di pazienti (p=0,69).

Volume tumorale

Le dimensioni della lesione sono state misurate tenendo conto del referto anatomopatologico o sull'imaging. Il volume è stato stimato utilizzando la formula dell'ellissoide $[(\pi/6) \times \text{altezza} \times \text{larghezza} \times \text{profondità}]$.

Il volume medio della lesione al momento della diagnosi era 429 cm^3 e la mediana 260 cm^3 (min 2 – max 2060 cm^3).

In 35 pazienti trattati con chemioterapia pre-operatoria, il volume medio al momento della diagnosi era 454 cm^3 , la mediana 344 cm^3 (Min 36 – max 2060 cm^3). Dopo la chemioterapia, il volume medio era 438 cm^3 , la mediana 249 cm^3 (Min 21 – max 2060 cm^3). (Tab. 7)

| 35 pazienti trattati con chemioterapia pre-operatoria | |
|--|----------------------------------|
| Volume pre-CHT: | Volume post-CHT: |
| Medio 454 cm^3 | Media 438 cm^3 |
| Mediana 344 cm^3 | Mediana 249 cm^3 |
| Min 36 – max 2060 cm^3 | Min 21 – max 2060 cm^3 |

Tab. 7: Volume tumorale complessivo prima e dopo la chemioterapia

Confrontando complessivamente i volumi prima e dopo la chemioterapia non è stata riscontrata una riduzione significativa del volume dopo la chemioterapia (Independent T-test, $p = 0,98$).

In 23 casi (65,7%) il volume si è ridotto (15 Braccio A, 3 Braccio B1, 1 Braccio B2, 3 Braccio B3, 1 Braccio B4); in 12 casi (34,3%) in volume è rimasto stabile o è aumentato (10 Braccio A, 1 Braccio B1, 1 Braccio B4).

Confrontando la variazione di volume prima e dopo la chemioterapia all'interno dei diversi Bracci di chemioterapia, non è stata riscontrata una variazione di volume significativa in nessun Braccio. (Tab. 8)

| Braccio di chemioterapia | Independent T-test |
|--------------------------|--------------------|
| Braccio A (EPI-IFO) | p = 0,99 |
| Braccio B1 (GEM-TAX) | p = 0,81 |
| Braccio B3 (IFO) | p = 0,79 |
| Braccio B4 (IFO-ETO) | p = 0,89 |

Tab. 8: Variazione del volume tumorale indotto dalla chemioterapia e braccio

Analizzando la sopravvivenza dei pazienti in funzione del volume della neoplasia alla diagnosi è stata riscontrata una correlazione fra volume della lesione e sopravvivenza, in particolare a cut-off di volume crescenti aumenta la significatività. Considerando come cut-off di volume 200 cm³ si nota una sopravvivenza significativamente migliore in pazienti con volume tumorale inferiore a 200 cm³ (p=0,02), considerando come cut-off 300 cm³ e 400 cm³ la significatività persiste (p=0,03), a 500 cm³ aumenta la significatività (p=0,002) (Fig. 30,31,32,33)

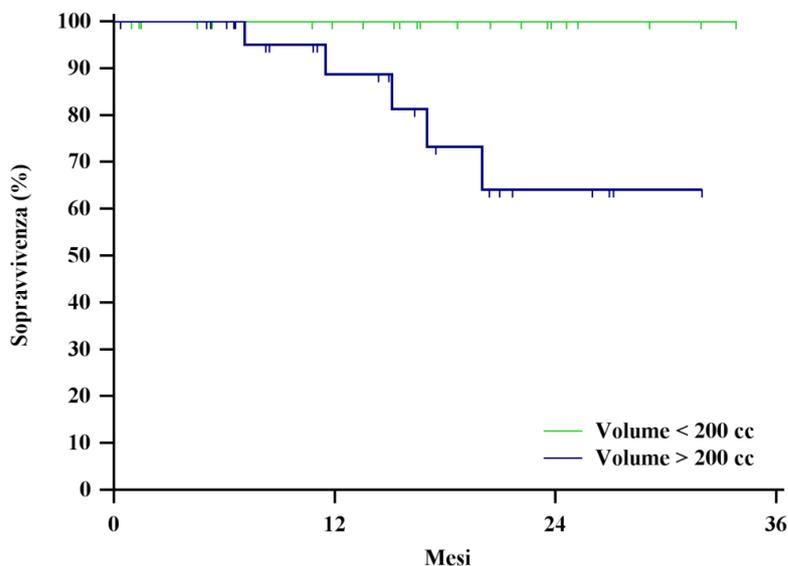


Fig. 30: Curva di sopravvivenza e volume tumorale (cut-off 200 cm³); la curva mostra una miglior sopravvivenza per i pazienti con volume tumorale inferiore a 200 cm³ alla diagnosi (p=0,02).

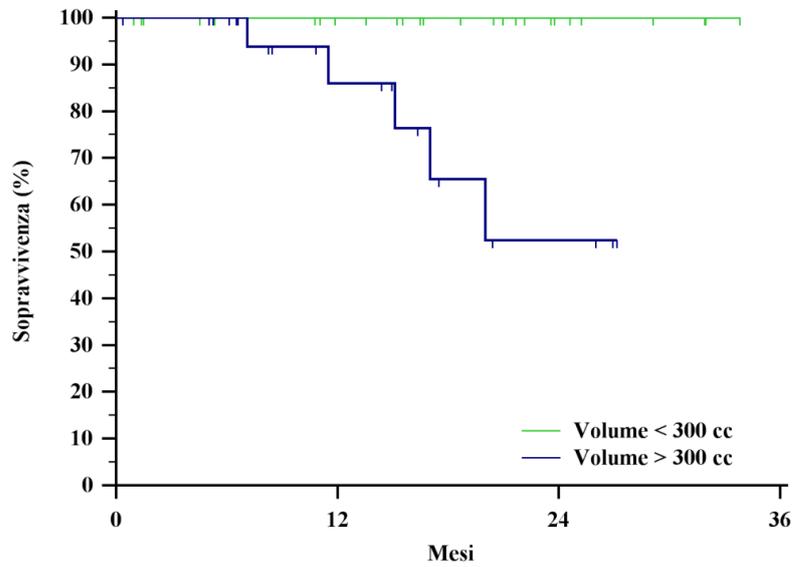


Fig. 31: Curva di sopravvivenza e volume tumorale (cut-off 300 cm^3); la curva mostra una miglior sopravvivenza per i pazienti con volume tumorale inferiore a 300 cm^3 alla diagnosi ($p=0,03$).

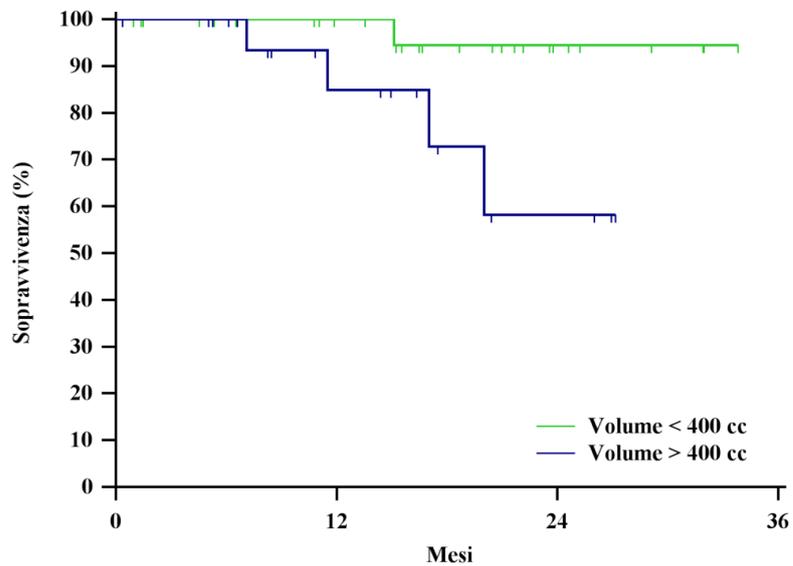


Fig. 32: Curva di sopravvivenza e volume tumorale (cut-off 400 cm^3); la curva mostra una miglior sopravvivenza per i pazienti con volume tumorale inferiore a 400 cm^3 alla diagnosi ($p=0,03$).

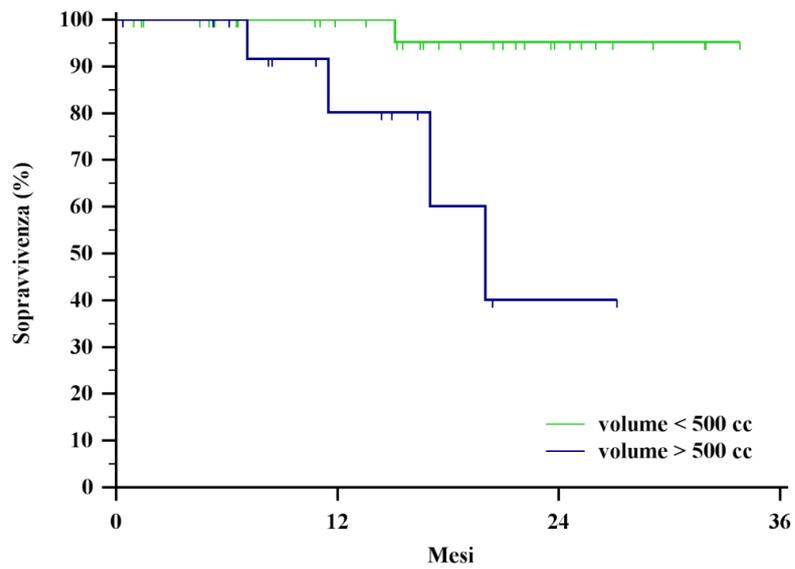


Fig. 33: Curva di sopravvivenza e volume tumorale (cut-off 500 cm³); la curva mostra una miglior sopravvivenza per i pazienti con volume tumorale inferiore a 500 cm³ alla diagnosi (p=0,002).

Analisi multivariata della sopravvivenza e recidiva locale

All'analisi univariata, tra le variabili analizzate, solo il volume tumorale è stato individuato come fattore che influenza la sopravvivenza, con una miglior sopravvivenza per pazienti con sarcomi di volume inferiore a 500 cm³.

L'analisi multivariata è stata eseguita su tutti i 49 pazienti; le variabili analizzate sono state: Braccio di chemioterapia (A vs B), margini (ampi vs contaminati), tumore primitivo vs rescissione, volume tumorale (cut-off 500 cm³). Considerando come endpoint la sopravvivenza libera da malattia, solo il volume tumorale superiore a 500 cm³ sembra essere in grado di influenzare negativamente la sopravvivenza libera da malattia. (Tab. 9)

All'analisi univariata, tra le variabili analizzate, la radioterapia ed i margini chirurgici sono risultati fattori in grado di influenzare la sopravvivenza alla recidiva locale.

| Variabili | P-value | Odds Ratio | 95% CI OR |
|--|----------------|-------------------|------------------|
| Braccio (A vs B) | 0,08 | 2,35 | 0,88 to 6,25 |
| Margini (ampi vs contaminati) | 0,42 | 1,54 | 0,53 to 4,41 |
| Primitivo vs riescissione | 0,61 | 1,48 | 0,32 to 6,65 |
| Volume (Cut-off 500 cm³) | 0,004 | 4,92 | 1,63 to 14,88 |

Tab. 9: Analisi multivariata dei possibili fattori che influenzano la sopravvivenza libera da malattia; solo il volume tumorale superiore a 500 cm³ sembra essere in grado di influenzare negativamente la sopravvivenza libera da malattia.

L'analisi multivariata è stata eseguita su tutti i 49 pazienti; le variabili analizzate sono state: Braccio di chemioterapia (A vs B), margini (ampi vs contaminati), radioterapia, volume tumorale (cut-off 500 cm³). Considerando come end-point la sopravvivenza alla recidiva locale, sia la radioterapia che i margini ampi si sono confermati essere fattori in grado di influenzare positivamente la sopravvivenza alla recidiva locale. (Tab. 10)

| Variabili | P-value | Odds Ratio | 95% CI OR |
|--|---------|------------|----------------|
| Braccio chemio (A vs B) | 0,43 | 2,69 | 0,23 to 31,31 |
| Margini (ampi vs contaminati) | 0,02 | 17,19 | 1,57 to 187,74 |
| Radioterapia | 0,02 | 0,03 | 0,00 to 0,65 |
| Volume (Cut-off 500 cc³) | 0,61 | 1,88 | 0,15 to 22,91 |

Tab. 10: Analisi multivariata dei possibili fattori che influenzano la sopravvivenza alla recidiva locale; sia la radioterapia che i margini ampio sembrano essere in grado di influenzare negativamente la sopravvivenza alla recidiva locale.

DISCUSSIONE

Il gold standard nel trattamento dei sarcoma dei tessuti molli ad alto grado localizzati degli arti e del tronco comprende chirurgia e radioterapia.(5,26,46) La radioterapia può essere somministrata sia prima che dopo l'intervento chirurgico.(51,57)

La chemioterapia non è considerata un trattamento standard ma le linee guida la includono come opzione di trattamento nei pazienti ad alto rischio.(5,46) Sebbene l'efficacia della chemioterapia adiuvante nei pazienti con STS è controversa, una metanalisi eseguita dalla Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC), su 14 trials randomizzati in 1568 pazienti trattati con Adriamicina per STS, ha dimostrato un significativo beneficio in termini di riduzione di recidiva locale, metastasi e miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza complessiva ($p=0,02$).(64) Questo studio è stato criticato in quanto pochi pazienti inclusi nella metanalisi avevano ricevuto l'ifosfamide nello schema di chemioterapia, farmaco che è ormai considerato il secondo agente chemioterapico più attivo nel trattamento di questi sarcomi.(54)

Questo problema è stato affrontato da Pervaiz e collaboratori nell'aggiornamento SMAC del 2007, in cui sono stati inclusi ulteriori 4 trials che prevedevano l'ifosfamide nel regime di trattamento.(54)

Sebbene un miglioramento della sopravvivenza con la sola doxorubicina rimase non significativo ($p=0,09$), l'inclusione dell'ifosfamide migliorava la sopravvivenza ($p=0,01$).

Il più grande trial che sostiene il beneficio della chemioterapia adiuvante è stato condotto dall'Italian Sarcoma Group, che ha valutato l'efficacia di 5 cicli di chemioterapia con epirubicina, ifosfamide e mesna in 104 pazienti con STS degli arti.(18) Questo studio ha dimostrato che la chemioterapia migliora significativamente sia la sopravvivenza dei pazienti ($p=0,03$) che la sopravvivenza libera da malattia ($p=0,04$) ad un tempo medio di controllo di quasi 5 anni. Una più attenta analisi dei dati ha dimostrato che il gruppo di pazienti trattati con chemioterapia adiuvante ha sviluppato meno metastasi a 2 anni, ma questa differenza scompare a 4 anni poiché il

44% dei pazienti trattati con chemioterapia ha sviluppato metastasi ed un risultato simile (45%) è stato riscontrato anche nel gruppo di controllo. Il beneficio della chemioterapia adiuvante è stato una riduzione del 19% del rischio di morte a 4 anni ($p=0,04$).

Inoltre, un'analisi retrospettiva, condotta dal Dana-Farber Cancer Institute e dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ha valutato l'impatto della chemioterapia adiuvante con doxorubicina, ifosfamide e mesna in 74 pazienti con STS degli arti: hanno riportato un significativo miglioramento della sopravvivenza in pazienti trattati con chemioterapia ($p=0,02$) ed in pazienti con volume tumorale maggiore di >10 cm.(24)

Mullen e collaboratori (45) hanno descritto che un regime di trattamento aggressivo con chemioterapia neoadiuvante e chirurgia riduce il rischio di morte correlato a disseminazione metastatica: i pazienti trattati con MAID, a 10 anni, avevano un tasso di metastasi significativamente minore rispetto al gruppo di controllo ($p=0,001$). La sopravvivenza libera da malattia a 10 anni nel gruppo trattato con MAID era 65% e nel gruppo di controllo 30% con una sopravvivenza significativamente migliore nel gruppo trattato con MAID ($p=0,0002$). Anche la sopravvivenza globale era migliore nei pazienti trattati con MAID (66% a 10 anni) rispetto al gruppo di controllo (38% a 10 anni) ($p=0,003$).(45)

Per valutare se la chemioterapia dovesse essere somministrata prima o dopo l'intervento chirurgico sono stati eseguiti diversi trials. L'Italian e Spanish Sarcoma Group hanno confrontato, in un totale di 328 casi di STS, i pazienti che ricevevano 3 cicli di chemioterapia pre-operatoria con epirubicina + ifosfamide ed i pazienti che ricevevano 3 cicli pre-operatori e 2 post-operatori. Ne è risultato che non vi era una differenza significativa tra 3 e 5 cicli di chemioterapia con EPI-IFO pertanto 3 cicli di chemioterapia non sono inferiori a 5 cicli.(26) Questo dato è stato confermato anche dagli studi eseguiti da altri studi.(34,43)

Lo stesso studio ha evidenziato che l'istotipo e il volume tumorale sembrano essere le uniche variabili che influenzano significativamente la sopravvivenza.(26) All'analisi multivariata è emerso che i diversi istotipi sono associati ad outcome differenti.(26)

Doxorubicina e ifosfamide sono i due farmaci chemioterapici che hanno sempre dimostrato attività nei STS. Tuttavia, “sarcomi dei tessuti molli” è un termine generico che indica un gruppo eterogeneo composto da più di 50 istotipi diversi, ciascuno con una biologia di base, storia naturale e risposta ai trattamenti diversa.

I leiomiomasarcomi hanno dimostrato di avere capacità di risposta limitata all’ifosfamide, ma sia la combinazione di gemcitabina e docetaxel, che la trabectedina come singolo agente hanno mostrato una notevole attività in questo istotipo tumorale.(29,42,65)

Vi è una notevole variabilità nella sensibilità dei tre sottotipi principali di liposarcoma: i liposarcomi ben differenziati sono generalmente chemio-resistenti mentre i liposarcomi mixoidi danno buone risposte quando trattati con antracicline e alla trabectedina.(27,28,31,52,53,65)

I sarcomi sinoviali sono riconosciuti per essere un istotipo di STS chemio-sensibili, particolarmente responsivi all’ifosfamide.(10,36,67) Studi di confronto fra doxorubicina e combinazione di ifosfamide e doxorubicina hanno confermato l’ottima sensibilità dei sarcomi sinoviali alla combinazione dei due farmaci.(10,65)

La combinazione di etoposide con carboplatino sembra indurre la remissione in uno studio condotto sui tumori maligni della guaina dei nervi periferici refrattari alla terapia di prima linea.(71)

Dall’altro lato però vi sono istotipi chemio-resistenti come i tumori stromali gastrointestinali (GIST), condrosarcoma mixoide extrascheletrico, sarcoma alveolare e sarcoma cellule chiare.(65)

Mentre è evidente che vi è la necessità di trovare nuovi agenti per il trattamento di questi tumori, è necessario assicurarsi che gli studi che valutano la loro efficacia siano progettati per determinare l’efficacia nei differenti istotipi per assicurare che l’attività dei farmaci non sia diminuita da istotipi tumorali chemio-resistenti.

Sulla base di queste recenti scoperte, si è deciso di intraprendere un nuovo trial, con il consenso dell’Italian Sarcoma Group (ISG), per valutare l’efficacia delle terapie guidate dall’istotipo in pazienti adulti con STS localizzati del tronco e degli arti. L’obiettivo del presente progetto pertanto è valutare se la chemioterapia orientata sull’istotipo fornisce benefici rispetto agli schemi standard di chemioterapia in termini di sopravvivenza dei

pazienti e sopravvivenza libera da malattia, incidenza di recidiva locale e metastasi, variazione delle dimensioni della neoplasia all'imaging e percentuale di necrosi indotta dalla chemioterapia.

Look Hong e collaboratori (41), su 66 pazienti trattati con trattamento multidisciplinare, hanno riportato una sopravvivenza del 86% a 5 anni ed una sopravvivenza libera da malattia del 89% a 5 anni con la chemioterapia standard.

Gronchi e collaboratori (26) hanno riportato una sopravvivenza del 70% a 5 anni ed una sopravvivenza libera da malattia del 60% a 5 anni, in 328 pazienti trattati con antracicline e ifosfamide.

Mullen e collaboratori (45) hanno riportato, in un gruppo di pazienti trattato con MAID, una sopravvivenza libera da malattia del 65% a 10 anni ed una sopravvivenza globale del 66% a 10 anni.

Nel presente studio la sopravvivenza dell'intera popolazione, sebbene ad un tempo di controllo ancora breve, è stata 80% a 2 anni e la sopravvivenza libera da malattia 51% a 2 anni.

Confrontando la sopravvivenza fra i pazienti trattati con chemioterapia e standard (Braccio A) e orientata sull'istotipo (Braccio B), è stato riscontrato che complessivamente i pazienti trattati con chemioterapia standard hanno una sopravvivenza migliore rispetto a quelli trattati con chemioterapia orientata sull'istotipo (85% e 70% a 2 anni rispettivamente). Se analizziamo la sopravvivenza dei singoli gruppi, pur con i limiti legati all'esiguità di pazienti per campione, è stato riscontrato che i pazienti del gruppo B2 (adriamicina), B3 (ifosfamide) e A (epirubicina+ifosfamide) hanno una sopravvivenza significativamente migliore rispetto ai pazienti dei gruppo B1 (gemcitabina+taxotere) e B4 (ifosfamide+etoposide) ($p=0,03$). Non è emerso che la chemioterapia basata sull'istotipo funziona meglio della chemioterapia standard in tutti gli istotipi tuttavia, possiamo ipotizzare che alcuni istotipi come il liposarcoma mixoide ed il sarcoma sinoviale hanno una buona risposta quando trattati con adriamicina o trabectedina o ifosfamide mentre il tumore maligno della guaina dei nervi periferici ha una scarsa risposta alla terapia combinata con ifosfamide+etoposide.

Anche se la chirurgia e la radioterapia danno un buon controllo locale della malattia, le metastasi a distanza restano un fattore che limita la sopravvivenza.

Pervaiz e collaboratori, in un'analisi su 18 trials per un totale di 1953 pazienti, hanno identificato una riduzione del rischio di metastasi sia in pazienti trattati con adriamicina che in pazienti trattati con adriamicina e ifosfamide.(54)

Hong e collaboratori hanno riportato un'incidenza di metastasi del 30% (20/66 casi) ad un tempo medio di 10 mesi dalla diagnosi.

Nel presente studio le metastasi si sono verificate nel 30% dei casi ad un tempo medio di 9 mesi. Non è stata riscontrata una differenza di sopravvivenza alle metastasi fra i tipi di chemioterapia, anche se la chemioterapia standard con epirubicina e ifosfamide sembra avere un miglior effetto.

Mullen e collaboratori (45) hanno riportato che il 39% dei casi ha sviluppato una recidiva locale e la sopravvivenza alla recidiva locale è stata del 70%.(45)

Eilbert e collaboratori (12) hanno riportato il 13% di recidive locali in 753 casi. Nello stesso studio i margini chirurgici positivi erano risultati associati ad un aumentato rischio di recidiva locale.(12) Lo sviluppo di una recidiva locale è stato associato ad una riduzione della sopravvivenza, indipendentemente dal fatto che il paziente sia stato trattato per sarcoma primitivo o recidivato.(12)

Nel presente studio le recidive locali si sono verificate nel 12% dei casi ad un tempo medio 13 mesi. La recidiva locale, sia all'analisi univariata che multivariata, è risultata essere influenzata dalla radioterapia e dai margini chirurgici; il tipo di chemioterapia, la percentuale di necrosi indotta dalla chemioterapia ed il volume tumorali non sembra invece influenzare le recidive locali.

Questo conferma che la chemioterapia pre-operatoria ha probabilmente un ruolo sul controllo sistemico della malattia, più che un controllo locale che invece sembra essere influenzato dalla radioterapia e dalla chirurgia.

In studi che hanno utilizzato solo la chemioterapia preoperatoria senza radioterapia, una necrosi buona (85% - 95%) è stata riportata solo nel 13%-48% dei casi.(12,44,45)

Mullen e collaboratori (45), hanno riportato una necrosi media indotta dalla chemioterapia del 90%, ed una necrosi superiore al 95% nel 44% dei casi. Questo studio

riporta anche che la probabilità di ottenere una necrosi superiore al 95% non è correlata al numero di cicli di chemioterapia preoperatorie ma all'istologia tumorale. La necrosi inoltre non è risultata un fattore in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti, né la sopravvivenza libera da malattia né la sopravvivenza alla recidiva. Anche suddividendo la popolazione per istotipo, la necrosi tumorale non si correla con il risultato oncologico.(45)

Al contrario, uno studio pubblicato da Eilber e collaboratori, in 496 casi, hanno dimostrato che i pazienti con necrosi superiore al 95% avevano un rischio di recidiva locale e morte inferiore rispetto a quelli con necrosi inferiore al 95%.(12) Questi pazienti erano però stati trattati con diversi schemi di chemioterapia in un periodo di tempo di 25 anni; di questi solo 125 avevano ricevuto ifosfamide ed il 48% dei pazienti di questo gruppo hanno avuto una necrosi maggiore del 95%.(12)

Vaynrub e collaboratori (77) su 207 casi di STS hanno riscontrato che il 25% dei pazienti ha avuto una necrosi maggiore del 90%. All'analisi multivariata la necrosi tumorale superiore al 90% è risultata essere un fattore che influenza positivamente la sopravvivenza alla recidiva locale.(77)

Nel presente studio complessivamente la necrosi media è stata del 57% e superiore al 90% solo nel 23% dei casi (8 su 35). I pazienti trattati con epirubicina e ifosfamide hanno avuto una necrosi media del 59% mentre il gruppo trattato con chemioterapia basata sull'istotipo ha avuto complessivamente una necrosi media del 54%; analizzando singolarmente i vari istotipi, i pazienti con sarcoma polimorfo dedifferenziato e liposarcoma mixoide hanno avuto una necrosi migliore (70% e 95% rispettivamente) rispetto a quelli con tumore maligno delle guaine dei nervi periferici e leiomiomasarcoma (20% e 35% rispettivamente). Non è stata riscontrata una differenza nella percentuale di necrosi indotta da chemioterapia confrontando Braccio A e Braccio B (one-way Anova, $p=0,44$). La sopravvivenza alla recidiva locale e la sopravvivenza libera da malattia non sono state riscontrate essere correlate alla necrosi.

Molti studi hanno cercato di identificare quali potrebbero essere i fattori correlati alla sopravvivenza e sono state indagate età, volume, margini, attività mitotica, istotipo; da questi studi è emerso che il valore predittivo relativo di ciascuno di questi fattori

prognostici rimane controverso.(12,38,69,76) Tuttavia, grandi dimensioni tumorali si sono costantemente dimostrate essere associate con lo sviluppo di metastasi e ridotta sopravvivenza.(12,38,69,76) In pazienti con sarcoma sinoviale degli arti di dimensioni maggiori di 5 cm, le metastasi a distanza sono state riportate intorno al 50% e la mortalità correlata al tumore a 5 anni del 37%.(39)

Eilbert e collaboratori (12), in 101 casi di sarcoma sinoviale trattati con ifosfamide hanno riportato che, all'analisi multivariata, le dimensioni inferiori a 7 cm ed il trattamento con ifosfamide erano associati con una migliore sopravvivenza. La sopravvivenza a 4 anni dei pazienti con sarcoma sinoviale > 7 cm e trattati con ifosfamide era 83% rispetto al 61% se non trattati con ifosfamide.(12)

Nella presente casistica il volume medio della lesione alla diagnosi era 429 cm³ e la mediana 260 cm³. Il volume si è ridotto nel 65,7% dei casi anche se non è stata riscontrata una significativa riduzione del volume della lesione dopo la chemioterapia (Independent T-test, p = 0,98). Anche analizzando la risposta in termini di variazione di volume all'interno dei singoli bracci di chemioterapia non abbiamo riscontrato un effetto significativo dei vari schemi chemioterapici.

Il volume tumorale all'analisi univariata, considerando diversi cut-off, è stato riscontrato come fattore in grado di influenzare negativamente la sopravvivenza; in particolare a cut-off di volume crescenti la significatività riscontrata è risultata crescente. All'analisi multivariata, fra i fattori analizzati, solo il volume tumorale si è confermato essere un fattore che influenza significativamente la sopravvivenza libera da malattia.

CONCLUSIONI

Il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli include radioterapia, chirurgia e chemioterapia.

Le recidive locali sembrano essere correlate favorevolmente alla radioterapia ed ai margini chirurgici adeguati mentre la chemioterapia non sembra avere un ruolo sul controllo locale della malattia. Questo conferma che la chemioterapia pre-operatoria ha probabilmente un ruolo sul controllo sistemico della malattia, più che un controllo locale che invece sembra essere influenzato dalla radioterapia e dalla chirurgia.

Anche se l'uso di terapie mirate che hanno profili di tossicità più favorevoli rispetto ai farmaci citotossici è promettente, tali farmaci hanno prodotto finora risultati limitati.

Apparentemente l'insieme delle terapie mirate non sembra funzionare meglio delle terapie standard, tuttavia esse devono essere esaminate per singolo istotipo e confrontate con il braccio A di controllo.

Su uno studio multicentrico di più ampio respiro, di cui fanno parte anche questi pazienti e che ha come end-point la sopravvivenza libera da malattia, i dati preliminari raccolti riportano che la chemioterapia mirata sull'istotipo sembra dare risultati non dissimili alla terapia standard.

Le terapie target sono meglio tollerate della terapia classica con epirubicina-ifosfamide, quindi anche in assenza di differenza nei risultati offrono il vantaggio di minori effetti tossici e collaterali.

Il fatto che la chemioterapia standard funzioni meglio di alcune terapie target conferma che la chemioterapia funziona.

Lo studio procederà perché è parte di uno studio multicentrico che è tutt'ora in corso.

Sono necessari studi randomizzati controllati su ampie casistiche per valutare l'efficacia delle terapie mirate sui differenti istotipi di STS. In parallelo, è necessario valutare parametri diversi dall'istotipo, come i marcatori molecolari o altri predittori biologici o correlati al paziente, come guida alle terapie tailored. Inoltre, nuovi farmaci, nuove combinazioni e nuovi schemi posologici dovranno essere esaminati per ottimizzare la terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.* 1993;11:1276–1285.
2. Blair SC, Zalupski M, Baker LH et al. Ifosfamide and etoposide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 480–484.
3. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1991; 2: 307–309.
4. Casali PG, Jost L, Sleijfer S et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): iv132–iv136.
5. Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EUROBONET: Consensus Panel of Experts: Soft tissue sarcomas—ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21:v198-v203, 2010 (suppl 5)
6. Carbonero R, Supko J, Maki R, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naive patients with advanced soft tissue sarcomas: multicentre phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005, 23: 5484–5492.
7. Choong PF, Nizam I, Ngan SY, et al. Thallium-201 scintigraphy—a predictor of tumour necrosis in soft tissue sarcoma following preoperative radiotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:908-915. Choong PF, Nizam I, Ngan SY, et al. Thallium-201 scintigraphy—a predictor of tumour necrosis in soft tissue sarcoma following preoperative radiotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:908-915.
8. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al: Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009, 27:4188–4196
9. Drilon AD, Popat S, Bhuchar G et al. Extraskelatal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer* 2008; 113: 3364–3371.

10. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1269–1275.
11. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC et al. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest* 2002; 20: 605–612.
12. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2001;19:3203-3209.
13. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop.*153: 106, 1980.
14. Enneking WF: Musculoskeletal tumor surgery. Churchill Livingstone. 69-87, 1983.
15. Enneking WF: A System of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin. Orthop.* 204: 9, 1986.
16. Eriksson M: Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21 Suppl 7:vii270-6.
17. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses in pediatric patients: a report from the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *Cancer* 2002; 94: 3269–3276.
18. 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.* 2001;19:1238-1247.
19. Gerrand CH, Bell RS, Wunder JS, et al. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer.* 2003;97:485–492.
20. Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, et al. A randomized trial for the treatment of high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities: preliminary observations. *J Clin Oncol.* 1986;4: 552–558.

21. Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, et al. A randomized, prospective trial of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the head and neck, breast, and trunk. *Cancer*. 1985;55:1206–1214.
22. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‘high-risk’ adult softtissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(9):1096–103.
23. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 199–203.
24. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004;15:1667-1672.
25. Gronchi A, Frustasci S, Mercuri M et al. Localized, high-risk soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall in adults: Three versus five cycles of full-dose anthracyclin and ifosfamide adjuvant chemotherapy: A phase III randomized trial from the Italian Sarcoma Group (ISG) and Spanish Sarcoma Group (GEIS). *J Clin Oncol* 2010 May 20, 28: 698s
26. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousa A, Verderio P, Mariani L, Valagussa P, Miceli R, Stacchiotti S, Dei Tos AP, De Paoli A, Longhi A, Poveda A, Quagliuolo V, Comandone A, Casali PG, Picci P. 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. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):850-6.
27. Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009; 20: 1439–1444 Ferraresi V, Ciccicarese M, Cercato MC et al. Gemcitabine at fixed dose-rate in patients with advanced csoft tissue sarcomas: a mono-institutional phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63: 149–155.
28. Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, et al. Trabectedin in myxoid liposarcoma (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009, 20: 1439–1444.
29. 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, 20:2824–2831.
30. Jacobs IA, Chang CK, Guzman G et al. Clear cell sarcoma: an institutional review. *Am Surg* 2004; 70: 300–303.

31. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2853-60.
32. Judson I, Radford J, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) 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* 2001; 37: 870–877
33. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457–481.
34. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF: Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 20:791-796, 2002.
35. Kawai A, Chuman H, Makimoto A et al. Ifosfamide–etoposide chemotherapy in patients with advanced adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14 Suppl): abstract 9062.
36. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, Janin N, Kayitalire L, Fontaine F, Genin J, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1600-8.
37. Le Cesne A, Van Glabbe M, Woll PJ et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimens in resected high grade soft tissue sarcoma (STS): pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; (26 Suppl): abstract 10525.
38. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:646– 652.
39. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DHY, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol*. 2000;18:2087–2094.
40. Liebl LS, Elson F, Quaas A, Gawad KA, Izbicki JR. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 2007;27:2897–2902.
41. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, Choy E, Chen YL, Yoon SS, Nielsen GP, Szymonifka J, Yeap BY, DeLaney TF, Mullen JT. Neoadjuvant

chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):875-83. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.002. Epub 2012 Oct 22.

42. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. 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. *Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2755-63. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3790.
43. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, et al: Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 103:402-408, 2005.
44. Menendez LR, Ahlmann ER, Savage K, Cluck M, Fedenko AN. Tumor necrosis has no prognostic value in neoadjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:219-224.
45. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, Harmon DC, Choy E, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Chen YL, Spiro IJ, DeLaney TF. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3758-65. doi: 10.1002/cncr.26696. Epub 2011 Dec 16.
46. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2011.
47. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study by the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998; 78: 1634–1639.
48. O'Connor JM, Chacon M, Petracci FE et al. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma (STS): a meta-analysis of published data. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl):abstract 10526.
49. Okuno S, Ryan LM, Edmonson JH, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced sarcomas (E1797): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003, 15: 1696–1673.

50. Omura GA, Blessing JA, Major F, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1985;3:1240–1245.
51. 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.
52. Patel SR, Burgess M, Plager C, et al. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer* 1994; 74: 1265–1269
53. Patel SR, Burgess M, Andrew M et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma long-term experience with chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 161–163.
54. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113(3):573-81.
55. Petrie A. Statistics in orthopaedic papers. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:1121–1136.
56. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54:489–492.
57. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 14:859-868, 1996.
58. Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, Pollock RA, Feig BW, Pisters PW. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:563–572.
59. Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, Stoecklein NH, Knoefel WT, Peiper M. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma. *Arch Surg.* 2007;142:70–75.
60. Reichardt P, Lindner T, Pink D et al. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas: what do we know? *Eur J Cancer* 2003; 39: 1511–1516.

61. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer*. 1983;52:424–434.
62. Sæter G, Alvegaard TA, Monge OR et al. Ifosfamide and continuous infusion etoposide in advanced adult soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1551–1558.
63. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, Buesa J, Casali P, Spooner D, Rankin E, 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 Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1537-45.
64. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Metaanalysis Collaboration. Lancet*. 1997;350:1647–1654.
65. Scurr M, Judson I. Neoadjuvant and adjuvant therapy for extremity soft tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 489–500.
66. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcomas can still be considered standard. *Oncologist* 2005, 10: 833–841.
67. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46:72–83.
68. Slevin ML, Clark PI, Joel SP et al. A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1333–1340.
69. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000;18: 3794–3803.
70. Spiro IJ, Gebhardt MC, Jennings LC, Mankin HJ, Harmon DC, Suit HD. Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery. *Semin Oncol* 1997;24(5):540–6.

71. Steins MB, Serve H, Zuhlsdorf M et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep* 2002; 9: 627–630.
72. Stinson SF, DeLaney TF, Greenberg J, et al. Acute and long-term effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1493–9.
73. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* 2002;235:424–434.
74. Svancárová L, Blay JY, Judson IR, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2002, 38:556–559.
75. Tascilar M, Loos WJ, Seynaeve C, et al. The pharmacological basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas. *The Oncologist* 2007, 12: 1351–1360.
76. Trassard M, Le Doussal V, Hacene K, et al. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:525–534.
77. Vaynrub M, Taheri N, Ahlmann ER, Yao C, Fedenko AN, Allison DC, Chawla SP, Menendez LR. Prognostic value of necrosis after neoadjuvant therapy for soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2014 Aug 30.
78. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for the Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 150–157.
79. Verma S, Younus J, Stys-Norman D et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 339–347.
80. Verweij J, Lee SM, Ruka W, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults; a study of the european organization for

research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2081–2086.

- 81.** Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM et al. Phase II trial of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic or unresectable soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 59–61.
- 82.** Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol*. 2003;21:2719–2725.
- 83.** Welt S, Magill GB, Sordillo PP et al. Phase II trial of VP-16-213 in adults with advanced soft tissue sarcomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 3: 234.
- 84.** Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer*. 2003;97:2530–2543.
- 85.** Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJS et al. The ‘old drug’ dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs* 2008; 26: 175–181.