

con il patrocinio:



Provincia di Salerno

in collaborazione con:

ASL SALERNO
Azienda Sanitaria Locale Salerno



XVI Corso di aggiornamento
per operatori dei registri tumori

I tumori delle **giunzioni**
retto-sigma ed esofago-gastrica,
il **distretto testa-collo** ed i
sarcomi dei **tessuti molli**

SALERNO

12-13 OTTOBRE 2016

Palazzo della Provincia
c/o Palazzo Sant'Agostino
via Roma, 54 - Salerno



La registrazione dei tumori dei tessuti molli

Stefano Ferretti
Responsabile Registro tumori AVEC
Azienda USL Ferrara

Sarcomi dei tessuti molli *introduzione*

Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.600
Mesotelioma	1.500	400
Sarcoma di Kaposi	700	200
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	300	50.200
Utero cervice	0	2.200
Utero corp	0	8.200
Cervice	0	5.200

Concetti chiave:

- Sono compresi in questa categoria neoplasie non altrimenti comprese in altri organi
- **Derivano da cellule mesenchimali pluripotenti**
- Tessuti molli e osso-cartilagini sono sedi anatomiche diverse, alcuni tumori insorgono in entrambe le sedi
- Circa **0,5% dell'incidenza, 0,4% della mortalità (RER 2007-2011)**
- Insorgenza spesso nelle estremità, specie nella coscia
- **15% in età infantile, incidenza in aumento con l'età**

Sarcomi dei tessuti molli *caratteristiche cliniche*

Ossso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.600
Mesotelioma	1.500	400
Sarcoma	700	200
Tessuti n	1.200	900
Mamme		
Utero ce		
Utero c		
Cervic		

Concetti chiave:

- Sono tumori rari e come tali condizionati da una serie di problemi specifici (concordanza diagnostica, terapia)
- Sono tumori istologicamente complessi e variegati
- Il profilo biologico (e non solo la morfologia) è importante per la terapia (contrariamente al passato dove a diverse varietà non corrispondevano sempre varietà di opzioni terapeutiche)
- Complessità della ricerca clinica
 - Varietà morfologicamente simili possono avere comportamenti clinici diversi e sensibilità diverse alla terapia
- La terapia è flessibile, adattativa e soggetta a evoluzione
- Problemi di ricerca epidemiologica e di metodologia degli studi clinici (meglio le reti dei registri)

Sarcomi dei tessuti molli *caratteristiche patogenetiche*

Concetti

- **Generalmente sporadici e non legati a cause predisponenti (esistono fattori rischio)**
- **Raramente in associazione con altre patologia (S. di Gardner, Li Fraumeni, Osler Weber) >>> importante per indagare queste associazioni**
- **In funzione del cariotipo**
 - **Euploide (15%-20% dei casi), poche e precoci mutazioni, utili come markers. Più freq infantili, aspetto monomorfico (Ewing)**
 - **Cariotipo complesso (80-85%) spesso aneuploidi o poliploidi, alterazioni cromosomiche multiple e severe, grande instabilità genomica. Generalmente in età adulta, aspetto generalmente pleomorfo**

TABLE 26-9 Soft Tissue Tumors

Category	Behavior	Tumor Type	Common Locations	Age (yr)	Morphology
Adipose	Benign	Lipoma	Superficial extremity, trunk	40-60	Mature adipose tissue
	Malignant	Well-differentiated Liposarcoma	Deep extremity, retroperitoneum	50-60	Adipose tissue with scattered atypical spindle cells
		Myxoid liposarcoma	Thigh, leg	30s	Myxoid matrix, "chicken wire" vessels, round cells, lipoblasts
Fibrous	Benign	Nodular fasciitis	Arm, forearm	20-30	Tissue culture growth, extravasated erythrocytes,
		Deep fibromatosis	Abdominal wall	30-40	Dense collagen, long, unidirectional fascicles
Skeletal muscle	Benign	Rhabdomyoma	Head and neck	0-60	Polygonal rhabdomyoblasts, "spider" cells
	Malignant	Alveolar rhabdomyosarcoma	Extremities, sinuses	5-15	Uniform round discohesive cells between septae
		Embryonal rhabdomyosarcoma	Genitourinary tract	1-5	Primitive spindle cells, "strap" cells
Smooth muscle	Benign	Leiomyoma	Extremity	20s	Uniform, plump eosinophilic cells in fascicles
	Malignant	Leiomyosarcoma	Thigh, retroperitoneum	40-60	Pleomorphic eosinophilic cells
Vascular	Benign	Hemangioma	Head and neck	0-10	Circumscribed mass of capillary or venous channels
	Malignant	Angiosarcoma	Skin, deep lower extremity	50-80	Infiltrating capillary channels

Sarcomi dei tessuti molli

differenziazione

Nerve sheath	Benign	Schwannoma	Head and neck	20-50	Encapsulated, fibrillar stroma, nuclear palisading
		Neurofibroma	Wide, cutaneous, subcutis	10-20+	Myxoid, ropy collagen, loose fascicles, mast cells
	Malignant	Malignant peripheral nerve sheath tumor	Extremities, shoulder girdle	20-50	Tight fascicles, atypia, mitotic activity, necrosis
Uncertain histotype	Benign	Solitary fibrous tumor	Pelvis, pleura	20-70	Branching ectatic vessels,
	Malignant	Synovial sarcoma	Thigh, leg	15-40	Tight fascicles of uniform basophilic spindle cells, Pseudoglandular structures
		Undifferentiated pleomorphic sarcoma	Thigh	40-70	High grade anaplastic polygonal, round or spindle cells Bizarre nuclei, atypical mitoses, necrosis
		Alveolar soft part sarcoma	Trunk, extremities	15-35	Multiple nodules of eosinophilic round cells, septae
		Clear cell sarcoma	Tendons, extremities	20-40	Sheets of pale or clear spindle cells, wreath-like giant cells

Sarcomi dei tessuti molli *anomalie cromosomiche*

TABLE 26-8 Chromosomal Abnormalities in Soft tissue Tumors

Tumor	Cytogenetic Abnormality	Gene fusion	Proposed function
Ewing sarcoma family tumors	t(11;22) (q24;q12) t(21;22) (q22;q12)	<i>EWS-FLI1</i> <i>EWS-ERG</i>	Disordered protein with multiple functions, including aberrant transcription, cell cycle regulation, RNA splicing and telomerase
Extraskelatal myxoid chondrosarcoma	t(9;22) (q22;q12)	<i>EWS-CHN</i>	
Desmoplastic small round-cell tumor	t(11;22) (p13;q12)	<i>EWS-WT1</i>	
Clear-cell sarcoma	t(12;22) (q13;q12)	<i>EWS-ATF1</i>	
Liposarcoma—myxoid and round-cell type	t(12;16) (q13;p11)	<i>FUS-DDIT3</i>	Arrests adipocytic differentiation
Synovial sarcoma	t(x;18) (p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>	Chimeric transcription factors, interrupts cell cycle control
Rhabdomyosarcoma —alveolar type	t(2;13) (q35;q14) t(1;13) (p36;q14)	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i>	Chimeric transcription factors, disrupt skeletal muscle differentiation
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22) (q22;q15)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	Promoter driven overexpression of PDGF-β, autocrine stimulation
Alveolar soft-part sarcoma	t(X;17) (p11.2;q25)	<i>TFE3-ASPL</i>	unknown
Infantile fibrosarcoma	t(12;15) (p13;q23)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Chimeric tyrosine kinase leads to constitutively active Ras/MAPK pathway
Nodular fasciitis	t(22;17)	<i>MYH9-USP6</i>	Unknown

Concetti

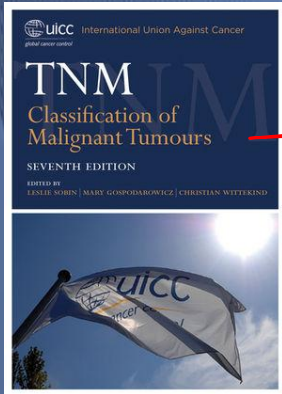
- **Evoluzione classificativa in funzione dei caratteri molecolari**
- **La diagnosi include aspetti morfologici e biologici (complessità)**
- **Grado (variabile soggettivo) e stadio sono elementi prognostici importanti**

Sarcomi dei tessuti molli *problemi di registrazione*

Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.600
Mesotelioma	1.500	400
Sarcomi	700	200
Tessuti molli	1.200	900
Mammario		50.200
Utero		
Utero		
Cervic		

Concetti

- Circa 50 tipi istologici diversi , caratteri biologici specifici, comportamenti distinti
- Evoluzione nosografica
- Biologia complessa
- Comportamento clinico multiforme
- Problemi di codifica sede/morfologia
- Problemi di sistemi di codifica (WHO, ICD-O 3)
- Problemi di riclassificazione/codifica per gli studi di trend
- Necessità di una caratterizzazione sensibile >>> terapia



Necessaria conferma istologica, tipo istologico, grado

Sedi anatomiche

- Mediastino (C38)
- Nervi periferici (C47)
- Retroperitoneo (C48.0)
- Connettivo (C49.X; ~~C49.9~~)

Sarcomi dei tessuti molli *stadiazione*

T- tumore primitivo

- T1 (<=5 cm)
 - 1a = superficiale
 - 1b = profondo
- T2 (> 5 cm)
 - 2a = superficiale
 - 2b = profondo

Compresi

- Condrosarcoma extrascheletrico
- Emangiopericitoma maligno
- Fibrosarcoma
- Leiomiomasarcoma
- Liposarcoma
- Mesenchimoma maligno
- Osteosarcoma extrascheletrico
- Rabdomyosarcoma
- Sarcoma alveolare delle parti molli
- Sarcoma di Ewing extrascheletrico
- Sarcoma epitelioido
- Sarcoma sinoviale
- Sarcoma NAS
- Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici
- PNET

Esclusi

- Sarcoma di Kaposi
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Tumore desmoide
- Sarcomi di dura madre, encefalo, visceri (eccetto sarcomi della mammella)
- Angiosarcoma
- GIST



Union for International
Cancer Control

Sarcoma – Soft Tissue

6th Edition, a 4 grade system
telescoped into 2 grades was used

I	T1,2	Low grade
IIA	T1	High grade
II B	T2a	High grade
III	T2b	High grade

7th Edition a 3 grade system has been
adopted

I	T1,2	N0	M0	G1
IIA	T1a,b	N0	M0	G2,3
II B	T2a,b	N0	M0	G2
III	T2a,b	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G
IV	Any T	Any N	M1	Any G

The UICC have changed the definition to
above to be congruent with AJCC

Esempio 1...

Sarcoma di Ewing

Forma rara

Localizzazione:

- Diafisi ossa lunghe
- Ossa piatte pelvi

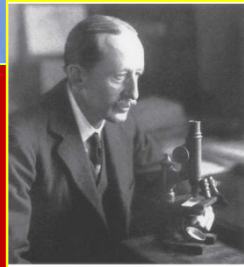
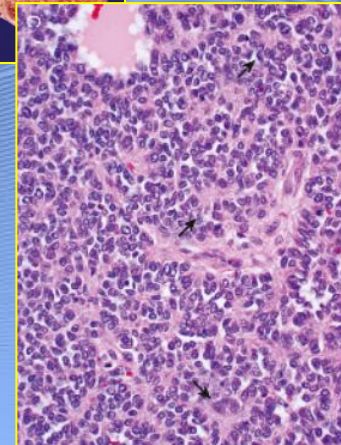
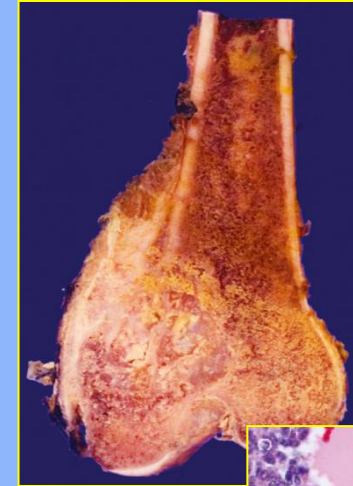
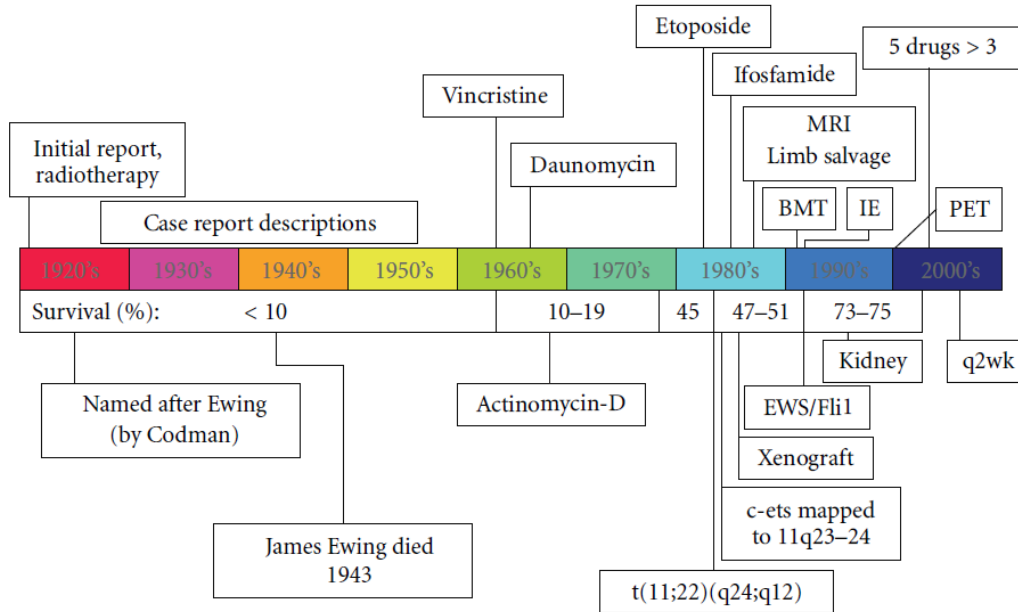


Fig. 1. James Ewing (1866-1943), circa 1920.

Anno	Autore	Classificazione
...		Sarcomi ossei non osteogenici
1921	Ewing	Endotelioma diffuso dell'osso/ Mieloma endoteliale
1928	Oberling	Reticolosarcoma midollare
1939	Parker & Jackson	Reticolosarcoma osseo primitivo (Parker) vs Sarcoma di Ewing
1956	Masson	Differenziazione neurale (rosette di Homer-wright)
1984-	AA.VV.	PNET-ESFT (unica entità)
2016		Cellule di origine da identificare... (cellule mesenchimali multipotenti?, cellule primitive neuroectodermiche)



Sarcoma di Ewing



Hindawi Publishing Corporation
 Science
 Volume 2011, Article ID 457532, 4 pages
 doi:10.1155/2011/457532

Review Article
Ewing Sarcoma: An Eponym Window to History
 Timothy P. Cripe^{1,2}
¹ Division of Hematology/Oncology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA
² University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH 45267, USA

FIGURE 1: Timeline of historical milestones for Ewing sarcoma. See text for details. Survival data for children diagnosed at age <15 years old are from Rosen et al. [6] and from the Surveillance, Epidemiology and End Results 9 registries as summarized in the work of Smith et al. [7].

Esempio 2...

Sarcoma sinoviale

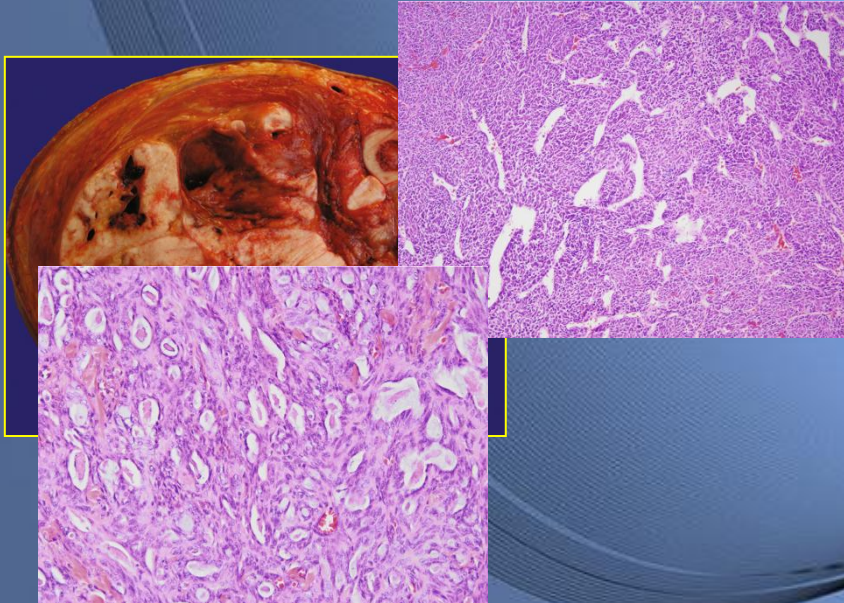
10% sarc. tx molli dell'adulto

Localizzazione:

- Estremità (80%)
- Pleura
- Testa-collo

Adolescenti-giovani adulti

Prognosi: OS 5 aa.: 25-75%



Sarcoma pleomorfo

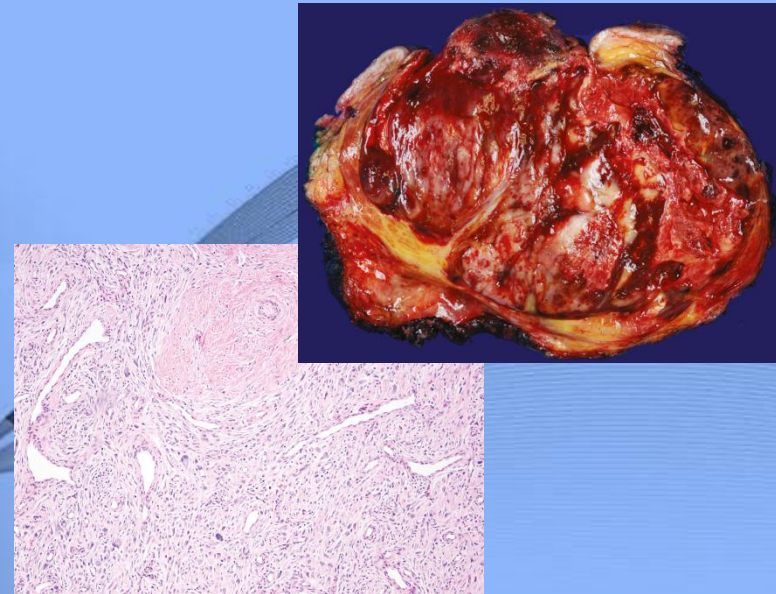
Più freq. sarcoma > 40 aa.

Localizzazione:

- Tessuti molli (arti inf.)

Età medio-avanzata

Prognosi: OS 5 aa.: 50%



Neoplasie a differenziazione fibrosa

Tumori fibroblastici/miofibroblastici	WHO
BENIGNI	/0
INTERMEDI (localmente aggressivi)	/1
INTERMEDI (raramente metastatizzanti)	
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/3*
Tumore fibroso solitario, maligno	8815/3
Sarcoma miofibroblastico, basso grado	8825/3*
Fibrosarcoma infantile	8814/3
MALIGNI	
Fibrosarcoma adulto	8810/3
Mixofibrosarcoma	8811/3
Sarcoma fibroixoide, basso grado	8840/3*
Fibrosarcoma epitelioide sclerosante	8840/3*

Tumori c.d. "fibroistiocitici"	WHO
BENIGNI	/0
INTERMEDI (raramente metastatizzanti)	/1
Tumore fibroistiocitario plessiforme	8835/1
MALIGNI	
Tumore tenosinoviale a cell. giganti, maligno	9252/3

Classificazione WHO 2013

* Codici approvati dal Comitato IARC/WHO per la ICD-O 2012

Neoplasie a differenziazione muscolare e adipocitica

Tumori maligni a differenziazione muscolare	WHO
A DIFFERENZIAMENTO MUSCOLARE LISCIA	
Leiomiomasarcoma (escl. cute)	8890/3
PERICITICI (PERIVASCOLARI)	
Tumore glomico maligno	8711/3
A DIFFERENZIAMENTO MUSCOLARE SCHELETRICA	
Rabdomiosarcoma embrionale (incl. botriode e anapl.)	8910/3
Rabdomiosarcoma alveolare (incl. solido, anapastico)	8920/3
Rabdomiosarcoma pleomorfo	8901/3
Rabdomiosarcoma sclerosante/a cellule fusate	8912/3

Tumori adipocitici	WHO
BENIGNI	
	/0
INTERMEDI (localmente aggressivi)	
	/1
Liposarcoma bene differenziato	8850/3
MALIGNI	
Liposarcoma de differenziato	8858/3
Liposarcoma mixoide (a cell. rotonde)	8852/3
Liposarcoma pleomorfo	8854/3
Liposarcoma, NAS	8850/3

Tumori vascolari dei tessuti molli	WHO
BENIGNI	/0
INTERMEDI (raramente metastatizzanti)	/1
Sarcoma di Kaposi	9140/3
MALIGNI	
Emangioendotelioma epitelioide	9133/3
Angiosarcoma dei tessuti molli	9120/3

Tumori condro-ossei	WHO
BENIGNI	
MALIGNI	
Condrosarcoma extrascheletrico mesenchimale	
Osteosarcoma extrascheletrico	

Tumori stromali gastrointestinali (GIST)	WHO
BENIGNI	
A INCERTO POTENZIALE MALIGNO	
Tumore stromale gastrointest. A incerto potenz. maligno	8936/1
MALIGNI	
Tumore stromali gastrointestinale, maligno	8936/3

Tumori delle guaine nervose	WHO
MALIGNI	
Tumore maligno delle guaine nervose periferiche	9540/3
Tumore maligno epitelioide delle guaine nervose perif.	9542/3*
Tumore di Triton, maligno	9561/3
Tumore a cellule granulari, maligno	9580/3
Ectomesenchimoma	8921/3

Neoplasie a differenziazione incerta

Tumori a incerta differenziazione	WHO
INTERMEDI (raramente metastatizzanti)	/1
Tumore fibromixioide ossificante, maligno	8842/3*
Carcinoma mioepiteliale	8982/3
Tumore fosfaturico mesenchimale, maligno	9140/3
MALIGNI	
Sarcoma sinoviale, NAS	9133/3
Sarcoma sinoviale a cellule fusate	9041/3
Sarcoma sinoviale bifasico	9043/3
Sarcoma epitelioido	
Sarcoma alveolare dei tessuti molli	
Sarcoma a cellule chiare dei tessuti molli	
Condrosarcoma mixoide extrascheletrico	
Sarcoma di Ewing extrascheletrico	
Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde	
Tumore rabdoide extrarenale	
Tum. a diff. Perivasc. Epitelioido (PEComa) NAS, maligno	8714/3*
Sarcoma intimale	9137/3*

Sarcomi indifferenziati/non classificati	WHO
Sarcoma indifferenziato a cellule fusate	8801/3
Sarcoma indifferenziato, pleomorfo	8802/3
Sarcoma indifferenziato a cellule rotonde	8803/3
Sarcoma indifferenziato, epitelioido	8804/3
Sarcoma indifferenziato, NAS	8805/3

Sarcomi dei tessuti molli

una chiave di lettura



Indice

1. Premessa	7
1.1 Criteri di ricerca e riferimenti utilizzati per l'estensione della presente Linea Guida	7
2. Sarcomi delle parti molli	8
2.1 Introduzione	8
2.2 Fattori di rischio, familiari, ereditari	8
2.3 Classificazione istologica	9
2.4 Diagnosi	12
2.5 Stadiazione	13
3. Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia locale limitata	14
3.1 Chirurgia	14
3.2 Radioterapia	15
3.3 Chemioterapia	17
4. Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia localmente avanzata	18
4.1 Chemioterapia citoreduttiva	19
4.2 Radioterapia	19
4.3 Chemioipertemia loco regionale per i STM degli arti	20
5. Sarcomi degli arti e tronco superficiale Malattia in fase metastatica	20
5.1 Malattia polmonare operabile	20
5.2 Malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare	21
6. Trattamenti di seconda linea e linee successive	22
7. Sarcomi del retroperitoneo	23
7.1 Diagnosi	23
7.2 Terapia	23
7.3 Follow up nei STM di qualsiasi sede	26
8. Supporto Psico-Oncologico	27
9. Bibliografia	27

Sarcomi dei tessuti molli

concetti chiave

Fattori di rischio

- EBV (pz con AIDS e leiomiomasarcomi)
- Iatrogeni (radioterapia)
- Linfedema (angiosarcomi)
- Cloruro di vinile (angiosarcoma epatico)
- Pesticidi

Classificazione istologica

- Alta discordanza (diagnosi, grading)
- Informazioni necessarie
 - Descrizione macroscopica
 - Stato dei margini (radicalità chirurgica)
 - Istotipo (WHO 2013*)
 - Grado di malignità FNCLCC (1-2-3)

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

*Opinione espressa dal panel LG AIOM e LG ESMO (56)

* Classificazione integrata (morfologica, immunofenotipica, genetica)

- Tumori benigni
- Tumori intermedi, localmente aggressivi
- Tumori intermedi, raramente metastatizzanti (<2%)
- Tumori maligni

Sarcomi dei tessuti molli
arti e tronco superficiale

Malattia locale limitata

Malattia localmente avanzata

Malattia in fase metastatica

- Polmonare operabile
- Non operabile/extrapolmonare

chirurgia

radioterapia

chemioterapia

Sarcomi dei tessuti molli *retroperitoneali*

Caratteristiche

- Particolare rarità
- Crescita indolente, diagnosi tardiva e spesso occasionale
- Frequenti i liposarcomi e i leiomiomasarcomi
- Radicalità chirurgica impossibile
- Elevate recidive locali (con trasformazione)
- Minore tendenza alla metastatizzazione
- Prognosi scadente (OS 20% a 15 anni)



Scopi (e utilità)

- Precoce individuazione delle recidive/metastasi
- Accertamento di effetti tossici/complicanze della terapia

Raccomandazioni:

- Assenza di prove conclusive sull'efficacia del f.u.
- Evidenze da esperienza e non da RCT
- La chirurgia radicale sulle recidive aumenta la OS
- Metastasi polmonari o multiorgano non si giovano di anticipazione diagnostica
- **STM basso grado**
 - Controlli ogni 4-6 mesi per 5 anni, poi ogni 12 mesi fino a 10 anni
- **STM alto grado**
 - Controlli ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 4-6 mesi fino a 5 anni
- **Schema**
 - Visita e/o RMN
 - Metastasi polmonari: Rx, ev. TC

Scenario

- Sarcomi alto grado: ricaduta in genere entro 2-3 anni
- Sarcomi basso grado: rischio di ricaduta più prolungato
- Scenario in evoluzione (terapie mirate)

Epidemiologia:

- Meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne
- Tumori mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico
- Lesioni precursore nel 10-30% delle resezioni gastriche (rischio di trasformazione 1/2000)
- Picco incidenza a 60 anni
- Incidenza stimata : 1-1,5/100.000
- Sedi più frequenti:

Patogenesi

Origine dalle cellule pacemaker di Cajal

Mutazione del recettore tirosin-chinasico KIT (75-80%)

Mutazione del recettore tirosin-chinasico PDGF α (8%)

Sarcomi basso grado: rischio di ricaduta più prolungato

Scenario in evoluzione (terapie mirate)

Caratteristiche:

- Prognosi migliore in sede gastrica (a parità di MI e dimensioni)
- Analisi mutazionale importante perla prognosi
 - Mutaz. Esone 9 e 11: comportamento più aggressivo
- Disponibilità di farmaci inibitori dei recettori ad attività tirosin-chinasica (Imatinib)
- La diagnosi di GIST dovrebbe includere IM, dimensioni, indici topografiche precise, e analisi mutazionale
- La rottura della capsula tumorale determina un peggioramento prognostico

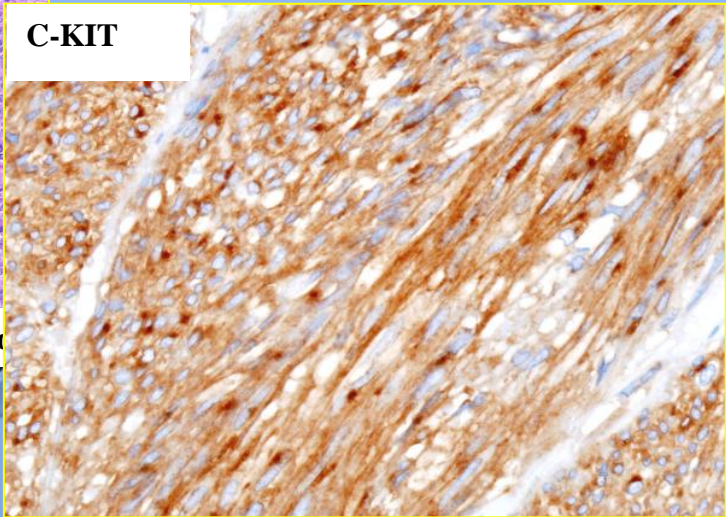
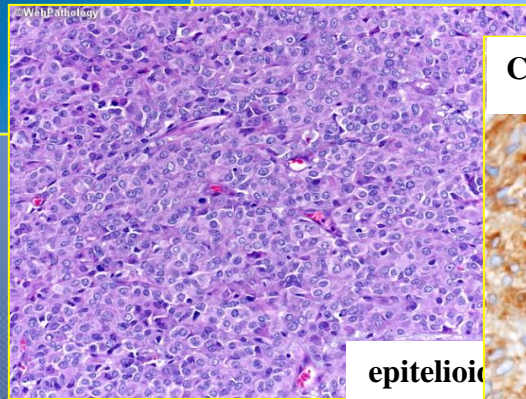
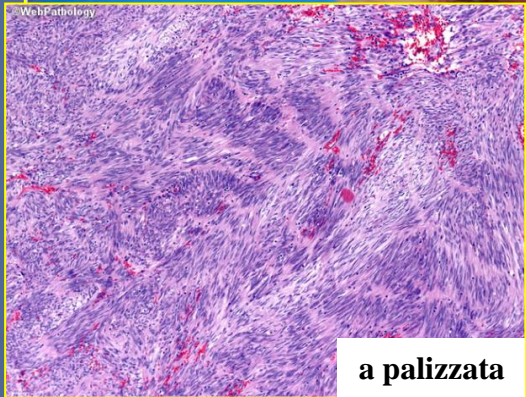
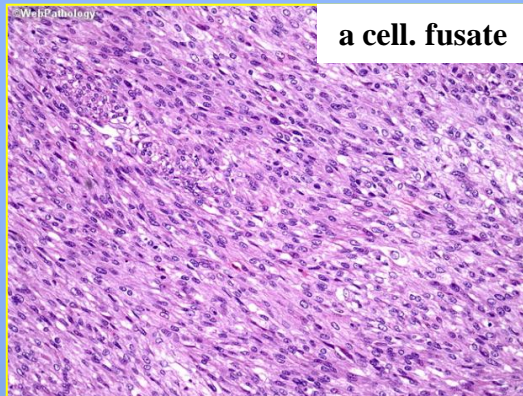
Terapia:

- Chirurgica
- Adjuvante: in base alle caratteristiche del tumore

Follow-up:

- Non c'è consenso sul tipo di f.u. da adottare (liv. rischio)
- In pz. liberi da malattia: TC/RM addome ogni 3 mm per 3 aa., ogni 6 mesi fino a 5 aa, poi ogni anno

GIST
Istopatologia



Altri sarcomi *generalità*

Leiomiosarcoma dell'utero:

1% di tutte le neoplasie maligne dell'utero

Classificazione: WHO 2013

EI: sede, dimensioni estensione, morfologia, necrosi, IM, atipie

Sarcoma stromale endometriode

10% di tutti i sarcomi uterini; 0,2% di tutti i tum. mal. dell'utero

Sarcoma endometriale indifferenziato:

Rari

Altamente aggressivi

Elevata tendenza alla recidiva/metastasi

OS a 5 aa.: 25%

Adenosarcoma:

Neoplasia bifasica (epit. benigna/ stromale maligna)

Tendenza alla recidiva: 25% a 5 anni

Punti di debolezza:

- Enormi problemi per la registrazione
- Registrazione inefficace (rarietà)
- Difficoltà nel reperimento di tutte le informazioni utili
- Distorsioni da discordanza diagnostica
- Interconnessione archivi

Punti di forza:

- Creazione di uno specifico GdL nazionale (ITACARE)
- Concordanza diagnostica
- Collegamento con la clinica
- Cambio di prospettiva utile a tutta l'attività di registrazione
- Interconnessione archivi

Osso	1.500	200
Cute (melanomi)	700	900
Mesotelioma	1.200	50.200
Sarcoma di Kaposi	300	2.200
Tessuti molli	0	8.200
Mammella	0	5.200
Utero cervice	0	
Utero corpo	0	



Grazie!

