



Consiglio Nazionale delle
Ricerche



Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca



BASI SCIENTIFICHE PER LINEE GUIDA

**SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI
DELL'ADULTO**

APRILE 2002

<http://www.progettooncologia.cnr.it/>
<http://progettooncologia.cnr.it/>

PREFAZIONE

Si sta sempre più arricchendo la collana di volumi sulle "Basi Scientifiche per la Definizione di Linee Guida in Ambito Clinico" avviata nel 1996 nell'ambito del Progetto Finalizzato del CNR "Applicazioni Cliniche della Ricerca Oncologica (ACRO)".

Il successo e l'interesse suscitati dai volumi pubblicati relativamente ai tumori della mammella, colon-retto, polmone, prostata, utero-ovaio e patologie oncologiche pediatriche ha indotto ad estendere l'iniziativa anche ai tumori epiteliali della testa e del collo ed ai melanomi maligni.

Su richiesta e pressione da parte di molti specialisti del settore, nell'ambito del Progetto Strategico "Oncologia" finanziato dal CNR-MIUR è stata prodotta la presente opera relativa ai sarcomi dei tessuti molli.

L'iniziativa, promossa e coordinata da un ristretto gruppo di esperti qualificati e sottoposta al consenso istituzionale di centri italiani iperspecializzati in questa patologia, viene messa a disposizione del Ministero della Salute e del Sistema Sanitario Nazionale, come base per la produzione di linee guida operative di cui l'oncologia ha bisogno per svilupparsi in modo omogeneo ed avanzato su tutto il territorio nazionale.

Rosella Silvestrini

Coordinatore

Progetto Strategico Oncologia CNR-MIUR

INTRODUZIONE

Se ad oggi vi è discussione sulle linee guida per la pratica clinica in medicina, ancor più il loro significato può essere dibattuto nelle malattie rare. I sarcomi delle parti molli dell'adulto sono un gruppo di tumori rari, sia pure quantitativamente rilevante, comprendendo peraltro decine di istotipi e presentazioni cliniche.

Evidentemente, si è ritenuto con questo documento di esplorare la strada delle linee guida anche per i sarcomi. La scelta è da intendersi orientata secondo alcuni criteri.

1. Le linee guida non possono sostituire l'expertise iperspecialistico necessario ad una buona qualità di cura in una patologia rara e complessa come i sarcomi. Nelle malattie rare il riferimento dei pazienti a centri iperspecialistici è abbastanza inevitabile e, in generale, rappresenta un modo semplice ed efficace per garantire una buona qualità di cura. Esso non va ostacolato, e questo documento esplicita le fasi diagnostico-terapeutiche per le quali una qualche forma di "centralizzazione" può essere più raccomandabile. D'altra parte, la centralizzazione trova limitazioni logistiche negli stessi centri iperspecialistici e sottende un certo grado di migrazione sanitaria, che, in generale, impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi sociali della malattia. Dunque, uno degli scopi di queste raccomandazioni può essere esattamente quello di costituire un terreno comune per un certo grado di collaborazione interistituzionale, perlomeno tra centri iperspecialistici e alcuni centri specialistici dislocati nel paese. Oggi, la tecnologia delle reti geografiche è in grado di facilitare questa collaborazione, ma la tecnologia è solo un mezzo, da porre al servizio della cultura clinica, che si assume questo documento possa in qualche modo riflettere e che può estrinsecarsi realmente solo nell'applicazione pratica, al caso singolo, di raccomandazioni generali.
2. La ricerca clinica trova nelle malattie rare difficoltà aggiuntive. Dunque, è particolarmente auspicabile che vi sia un riferimento sistematico dei pazienti portatori di malattie rare verso gli studi clinici. Le linee guida non devono ostacolare, ma semmai favorire, questo processo. Il documento registra alcuni studi in corso in Italia, e comunque la centralizzazione dei pazienti verso centri iperspecialistici, per quanto parziale, è di per sé una garanzia che un tale riferimento abbia luogo. Ancora, la ricerca clinica deve integrarsi con la ricerca di base e traslazionale. Queste linee guida non trattano argomenti ad essa correlati solo perché hanno l'obiettivo di riflettere uno stato dell'arte consolidato. Tuttavia, lo stato dell'arte non potrà mai avanzare se non attraverso i progressi della ricerca di base e traslazionale.
3. Nelle malattie rare, la collaborazione non deve avvenire solo su base nazionale, ma anche internazionale. In ogni caso, come sempre in medicina, occorre che gli standard terapeutici di un paese siano pienamente allineati con quelli internazionali, ai migliori livelli. Dunque, l'elaborazione di questo documento è partita da un incontro di consenso, organizzato in Italia, con i gruppi collaborativi per la ricerca clinica operanti in Europa sui sarcomi. Inoltre, i suoi contenuti sono omogenei al capitolo sui sarcomi dei tessuti molli di uno strumento europeo di definizione e diffusione dello stato dell'arte.

Il testo è stato corredato da alcuni algoritmi clinici. Se già, inevitabilmente, le linee guida sono adatte solo ai casi tipici, a maggior ragione lo saranno dei

diagrammi di flusso, che semplificano ulteriormente. Tuttavia, così si è deciso per consentire l'eventuale incorporazione dei contenuti essenziali di questo documento negli strumenti elettronici di registrazione dei casi, per esempio cartelle cliniche digitali. Questo potrebbe consentire di rilevare gli scostamenti della pratica clinica dalle raccomandazioni per i casi tipici. Lo scopo può essere duplice: da una parte, modificare o integrare le linee guida se queste si rivelano estesamente inapplicate; d'altra parte, verificare, almeno nella media, l'appropriatezza della prestazione in relazione a criteri di processo quali sono le linee guida o analoghe raccomandazioni. In effetti, si è anche considerata un'ulteriore possibilità, quella di partire dagli scostamenti dalle raccomandazioni generali nei casi singoli, per identificare e migliorare i meccanismi decisionali utilizzati dal medico in condizioni di incertezza. Questo potrebbe corrispondere ad un futuro programma di ricerca, che presupporrebbe una chiara definizione dello stato dell'arte sul caso tipico.

Questo documento riflette un consenso realizzatosi fra alcune istituzioni italiane che si occupano sistematicamente di sarcomi. Si è preferito un consenso "istituzionale", piuttosto che "personale", fra singoli esperti, così da riflettere un fatto importante: che l'approccio ai sarcomi deve sempre essere multidisciplinare, come è possibile soltanto a livello istituzionale nei centri iperspecialistici. E' peraltro un consenso "aperto", che non solo dovrà essere rinnovato e aggiornato almeno annualmente, ma che inoltre viene offerto ai commenti ed alle proposte degli utilizzatori finali, cioè dei clinici, e naturalmente delle istituzioni. Per questo, il documento non viene soltanto stampato, ma anche reso disponibile via Web, con possibilità di essere commentato.

Paolo G. Casali
Alessandro Gronchi
Patrizia Olmi
Juan Rosai

Istituto Nazionale Tumori - Milano

**HANNO CONTRIBUITO A REALIZZARE IL CONSENSO
SU QUESTO DOCUMENTO LE SEGUENTI ISTITUZIONI
ONCOLOGICHE ITALIANE:**

AVIANO Centro Riferimento Oncologico
BOLOGNA Istituti Ortopedici Rizzoli
FIRENZE CTO, AO Careggi
MILANO Istituto Clinico Humanitas
MILANO Istituto Ortopedico G. Pini
MILANO Istituto Europeo di Oncologia
MILANO Istituto Nazionale Tumori
NAPOLI Istituto Nazionale Tumori Fondazione Sen.
Pascale
TORINO Istituto Ricerca e Cura Cancro
TORINO Ospedale Gradenigo

INDICE

METODOLOGIA

1. PREMESSA EPIDEMIOLOGICA: IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

2. FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE

4. DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA

5. TRATTAMENTO

Fase locale operabile
Fase locale avanzata
Fase metastatica polmonare isolata
Fase metastatica extra-polmonare
Ulteriore linea chemioterapica

6. FOLLOW-UP DELLA MALATTIA IN FASE LOCALE

7. APPENDICE

Tumori stromali del tubo gastroenterico (GIST)
Fibromatosi aggressiva (desmoide)
Tumori della famiglia del sarcoma di Erwing (pPNET) e raiabdomiosarcoma (RMS) in età adulta
Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde dell'addome

8. BIBLIOGRAFIA

METODOLOGIA

La produzione di questo testo ha seguito alcune fasi in successione:

- Acquisizione del consenso dei rappresentanti dei Gruppi collaborativi europei per la ricerca clinica sui sarcomi dei tessuti molli dell'adulto (febbraio 2001)
- Discussione su una proposta di consenso per l'Italia da parte di un Gruppo di lavoro, sulla base dei risultati dell'iniziativa di consenso in ambito europeo (maggio 2001) e del capitolo Soft Tissue Sarcomas di START ("State-of-the-Art Oncology in Europe")
- Elaborazione di una proposta finale di consenso da parte dei Coordinatori (gennaio 2002)
- Sottoposizione via Web della proposta al Gruppo di consenso e acquisizione dei pareri e commenti da parte di alcune istituzioni italiane particolarmente coinvolte nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto (febbraio-marzo 2002)
- Integrazione dei pareri e commenti nella versione finale (aprile 2002)
- Realizzazione a stampa e inserimento online delle basi scientifiche in un sito Web liberamente accessibile, con facoltà degli utenti di inviare commenti ai Coordinatori (maggio 2002)

Si assume che questo testo venga aggiornato almeno annualmente, oltre che nell'eventualità di modificazioni dello stato dell'arte. Salvo necessità ulteriori, si prevede quindi un primo aggiornamento sistematico a partire dal maggio 2003.

Questo testo fornisce in Appendice brevi considerazioni per quanto riguarda alcune forme rare ad andamento peculiare, a cui quindi non si applicano le raccomandazioni generali contenute nel testo principale:

- i tumori stromali del tubo gastroenterico (GIST)
- la fibromatosi aggressiva (desmoide)
- i tumori della famiglia del sarcoma di Ewing (pPNET) e il rhabdomyosarcoma in età adulta
- il tumore desmoplastico a piccole cellule dell'addome

1. PREMESSA EPIDEMIOLOGIA: IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

I sarcomi dei tessuti molli dell'adulto sono tumori rari. Infatti, la loro incidenza globale è intorno, o poco superiore, a 2/100.000/anno. Essi rientrano quindi in tutte le definizioni generalmente utilizzate per i tumori "rari". Sono a maggior ragione rari quando vengano scorporati nei vari istotipi. Vi sono ragioni biologiche e cliniche che inducono oggi, e probabilmente indurranno ancor più in futuro, a suddividere i sarcomi dei tessuti molli dell'adulto in istotipi diversi anche sotto il profilo del trattamento. La rarità della patologia comporta difficoltà per la ricerca clinica nell'effettuazione di studi di ampie dimensioni e per il clinico nel maturare un expertise diretto.

Per quanto riguarda la ricerca clinica, vi è stato consenso sulla raccomandazione di unificare gli sforzi, per quanto possibile, in ambiti collaborativi su base nazionale o internazionale. Questa raccomandazione si fonda su una base logica, costituita dal fatto che gli studi clinici richiedono generalmente, per ottenere un'adeguata potenza statistica, alcune decine o centinaia di pazienti, e il numero totale di nuovi casi per anno di sarcoma dei tessuti molli in Italia è in pratica di alcune centinaia. In Italia, un ambito di collaborazione per la ricerca clinica e traslazionale, con collaborazioni internazionali, è costituito dall'*Italian Sarcoma Group*.

Per quanto riguarda la pratica clinica, vi è stato consenso sulla raccomandazione di un riferimento dei pazienti ad istituzioni provviste di esperienza nel campo dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. Questa raccomandazione si fonda su una base logica, data la rarità della patologia, e su qualche osservazione empirica, pur esposta a bias di selezione. Indicatori di esperienza dell'istituzione possono essere considerati il trattamento di un numero adeguato di nuovi pazienti per anno e la partecipazione regolare a studi clinici prospettici, preferibilmente collaborativi.

Il riferimento dei pazienti ad istituzioni esperte è stato ritenuto soprattutto importante per quanto riguarda la diagnosi istopatologica, la definizione della strategia terapeutica della fase locale di malattia, il trattamento locoregionale, la programmazione terapeutica al momento della prima metastatizzazione. Naturalmente anche gli altri tempi terapeutici possono essere critici per la qualità di cura.

E' quindi raccomandabile una condivisione dei casi clinici con i centri di riferimento, mediante invio diretto del paziente e/o condivisione dell'expertise. In linea di principio, la collaborazione in rete geografica può essere utile a questo scopo e sembra auspicabile una valutazione di efficacia e costo/efficacia. In Italia, un ambito sperimentale di collaborazione clinica sull'assistenza ai tumori rari, attualmente incentrata soprattutto sui sarcomi, è la *Rete Tumori Rari*.

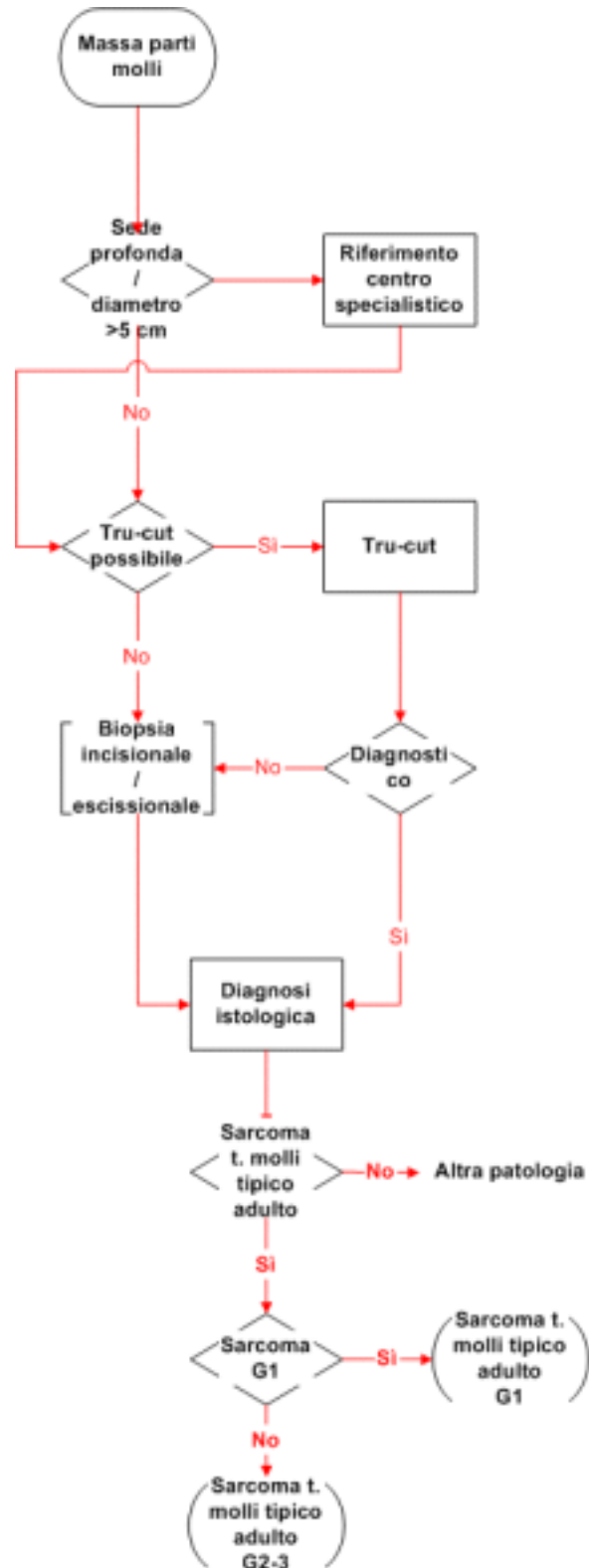
2. FATTORI FAMILIARI ED EREDITARI

Vi sono alcune sindromi geneticamente determinate che espongono ad un maggior rischio di sarcoma. Le due più importanti sono la neurofibromatosi di tipo 1 e la sindrome di Li-Fraumeni.

Vi è stato consenso sull'opportunità di una sensibilizzazione degli oncologi su queste condizioni. Questa raccomandazione si fonda su una base logica, in quanto la presenza di tali sindromi può comportare qualche conseguenza sul programma terapeutico e può suggerire l'effettuazione di un follow-up rivolto anche agli altri rischi implicati.

Vi è stato consenso sull'opportunità di un riferimento dei pazienti portatori di queste condizioni presso strutture dedicate per il counseling, date le problematiche note della gestione del rischio ereditario di neoplasia.

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE



Algoritmo 1

Non vi sono dati per sostenere l'efficacia di un anticipo diagnostico in fase preclinica. La rarità della patologia, la frequenza dei tumori benigni delle parti molli, la potenziale ubiquitarietà di insorgenza suggeriscono che gli usuali criteri logici di indicazione ad esami di anticipo diagnostico nella popolazione non valgano nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto.

D'altra parte, è di frequente riscontro un ritardo diagnostico, in parte spiegabile con la rarità della patologia. E' difficile valutare le implicazioni di questo ritardo. In ogni caso, perlomeno la fattibilità di una chirurgia poco demolitiva dipende dall'estensione locale di malattia. Quindi vi è stato consenso sull'opportunità di sensibilizzare i medici sull'esistenza dei sarcomi dei tessuti molli nell'adulto. In particolare, verrebbe giudicata positivamente una raccomandazione favorevole al riferimento per la diagnosi patologica di tutte le masse superficiali delle parti molli di diametro >5 cm e di tutte quelle profonde di qualsiasi dimensione agli stessi centri considerati di riferimento per il trattamento chirurgico. Su base logica si può assumere che questo ridurrebbe la proporzione di interventi chirurgici inadeguati, che, in linea di principio, possono: 1) compromettere la qualità dei successivi interventi; 2) rendere necessari interventi chirurgici aggiuntivi di radicalizzazione, altrimenti evitabili, con aggravio in termini di costi diretti sanitari; 3) compromettere in alcuni casi la fattibilità di interventi chirurgici adeguati di tipo conservativo (in particolare per errato accesso chirurgico e/o per contaminazione del campo operatorio); 4) aumentare il rischio di recidiva locale. Relativamente al punto 4, vi è consapevolezza del fatto che ad oggi non è stata definitivamente documentata una correlazione fra recidiva locale e rischio di recidiva a distanza, ma vi è stato altresì consenso sul fatto che neppure vi è una dimostrazione certa del contrario, essendo comunque un trattamento locale adeguato un presupposto indispensabile alla guarigione.

Vi è stato consenso sulla raccomandazione che la diagnosi di sarcoma dei tessuti molli dell'adulto debba sempre essere una diagnosi patologica, indipendentemente dalla forza del sospetto clinico-radiologico. L'esame clinico e le metodiche radiologiche come la ecografia, la TAC o la RM possono essere utili nell'indirizzare la diagnosi, cioè nell'indicare la necessità di un accertamento istopatologico. La necessità di una diagnosi patologica di tumore è peraltro universale in oncologia.

La dimostrazione patologica di neoplasia mesenchimale maligna può essere ottenuta mediante: 1) biopsia escissionale; 2) biopsia incisionale; 3) agobiopsia (con Tru-cut, o simile); 4) esame citologico mediante agoaspirato; 5) accertamento intraoperatorio "al congelatore". In linea di principio, la biopsia incisionale è accreditata in letteratura come la procedura più sicura per quanto riguarda i rischi di contaminazione del campo operatorio e come quella più in grado di fornire tutte le informazioni diagnostiche utili alla programmazione terapeutica (istotipo e grading). Vi è stato quindi consenso sul fatto che essa rappresenti la soluzione più convenzionale. Si è consapevoli del fatto che l'istotipo può essere determinato con maggiore difficoltà con la agobiopsia, e che ogni biopsia non escissionale comporta il rischio di sottostima del grado di malignità, per la possibile eterogeneità della massa tumorale. Essa comporta anche un rischio di inadeguatezza, per il campionamento di aree di necrosi non significative, con necessità di ripetizione dell'accertamento. D'altra parte, vi sono evidenze in letteratura che confermano la frequente adeguatezza della agobiopsia, e inoltre la programmazione terapeutica può spesso non dipendere dal dettaglio dell'istotipo. Per esempio può essere sufficiente che la biopsia

escluda un sarcoma a piccole cellule di tipo "pediatrico" (pNET o rabdomiosarcoma) e dimostri il grado di malignità come intermedio-elevato. Dunque, vi è stato consenso sul fatto che una agobiopsia possa risultare adeguata in una proporzione notevole di casi, e che quindi essa possa essere ritenuta appropriata, a condizione di procedere con biopsia a cielo aperto nel caso in cui essa non sia stata adeguata o non fornisca informazioni sufficienti in rapporto alle esigenze di programmazione terapeutica. In ogni caso, la diagnosi patologica mediante agobiopsia o biopsia incisionale dovrebbe essere sempre integrata con il dato clinico, con particolare riferimento alla percentuale di necrosi intratumorale ed ai rapporti con le formazioni anatomiche circostanti, come evidenziabili all'imaging radiologico. Il giudizio definitivo di adeguatezza del campionamento bioptico dovrebbe quindi essere formulato in maniera multidisciplinare, in rapporto all'imaging e alle esigenze di programmazione terapeutica. Anche per questo, oltre che per la necessità di non condizionare negativamente i tempi chirurgici successivi, è raccomandabile che il campionamento venga effettuato presso una struttura provvista di expertise multidisciplinare sui sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, incluso l'expertise radiologico e chirurgico locoregionale.

Vi è stato consenso nel raccomandare che la stadiazione di malattia comprenda sempre una TAC o RM dell'ambito locoregionale di malattia e una TAC del torace con mezzo di contrasto. Quest'ultima può essere sostituita dalla radiografia convenzionale del torace solo in particolari circostanze, a giudizio clinico, in quanto la TAC comporta una maggiore sensibilità nel rilevamento di lesioni polmonari di piccole dimensioni e dunque può diversamente indirizzare il programma di trattamento. Tra le motivazioni per non effettuare la TAC vi può essere il basso grado di malignità, qualora esso sia certo al momento della stadiazione, comunque considerando che il rischio di metastatizzazione polmonare di un sarcoma a basso grado non è nullo e che i costi di una TAC al momento della stadiazione in tutti i nuovi casi di sarcoma dei tessuti molli dell'adulto sono limitati dal fatto che si tratta di un accertamento eseguito una volta soltanto. In presenza di una TAC del torace negativa e in assenza di sintomi o alterazioni laboratoristiche significative, si è ritenuto di lasciare alla decisione delle singole istituzioni e del clinico nei casi individuali la scelta sull'effettuazione di una scintigrafia ossea globale (o equivalente) e di una ecografia o TAC dell'addome superiore.

Vi è stato consenso nel ritenere questi esami appropriati ma non obbligatori qualora non vi sia malattia polmonare, in relazione alla bassa probabilità di localizzazioni di malattia extrapolmonari in assenza di malattia polmonare, soprattutto in assenza di sintomatologia specifica.

4. DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA

Vi è stato consenso sulla raccomandazione di centralizzare per quanto possibile la diagnosi patologica dei nuovi casi presso risorse di anatomia patologica provviste di esperienza nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. Questa raccomandazione si fonda su una base logica, in considerazione della rarità dei sarcomi e della evidenza empirica di una concordanza non elevata fra i patologi nell'attribuzione dell'istotipo (e, in minore misura, del grading). Si può ritenere che l'accresciuta importanza dell'istotipo per la programmazione terapeutica possa rendere ancor più utile la centralizzazione.

La centralizzazione può essere realizzata direttamente e/o mediante la condivisione sistematica di casi a distanza, anche attraverso la telepatologia, e la partecipazione ad iniziative collaborative in ambito patologico. L'Italian Sarcoma Group ha costituito un Panel dei patologi per la revisione dei casi inseriti negli studi clinici del Gruppo.

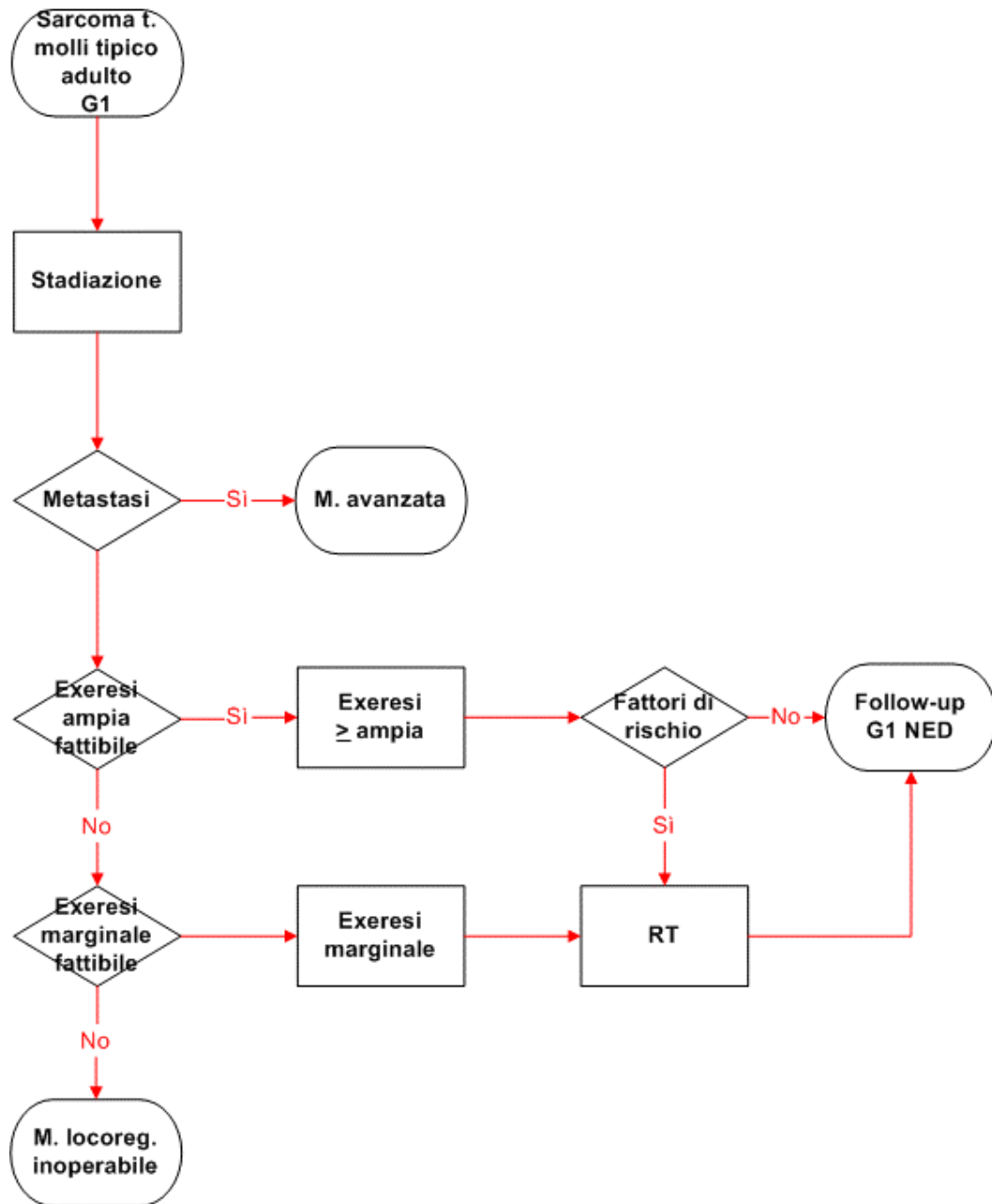
Vi è stato consenso sulla raccomandazione che la diagnosi patologica di sarcoma dei tessuti molli dell'adulto debba fornire sempre le seguenti informazioni: istotipo, grado di malignità, descrizione macroscopica del pezzo e caratterizzazione microscopica dei margini, così da consentire l'attribuzione dell'intervento chirurgico alle categorie "radicale", "ampio", "marginale", "intralesionale". Il giudizio patologico deve fondarsi su una collaborazione anatomo-clinica, in particolare nell'orientamento del pezzo operatorio e nella individuazione dei margini in rapporto alla condotta chirurgica. La raccomandazione si fonda sul fatto che l'istotipo e il grading sono fondamentali per la programmazione terapeutica in qualunque fase di malattia e che la caratterizzazione dei margini può condizionare ulteriori tempi terapeutici a livello locoregionale.

Vi è stato consenso sull'utilizzo del sistema di classificazione del grado di malignità che fa riferimento al *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. Questo sistema a 3 gradi è stato infatti giudicato come quello maggiormente validato per quanto riguarda le sue correlazioni cliniche e il più riproducibile. La base dei sistemi classificativi in 4 gradi è stata ritenuta più tenue. Nel sistema francese, il grado 1 e il grado 3 corrispondono rispettivamente ad un basso e un alto grado di malignità. Vi possono essere problemi nella valorizzazione del grado 2, di cui si auspica una migliore caratterizzazione clinico-prognostica.

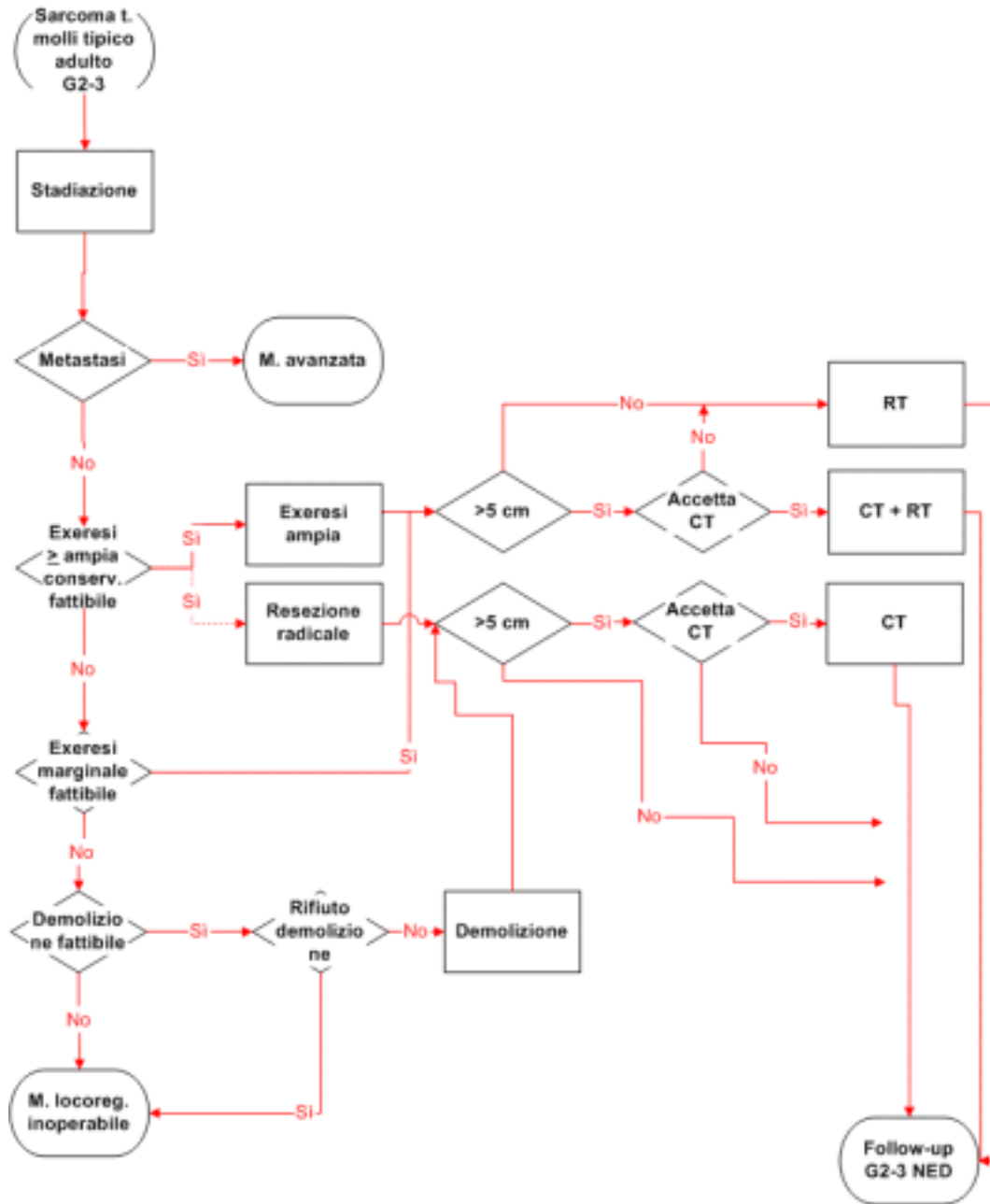
Classificazioni ad hoc, per certi versi ad oggi non ottimali, vengono seguite per l'attribuzione di una classe di rischio in particolari gruppi di sarcomi, come i tumori stromali gastroenterici (GIST) e i sarcomi dell'utero. Per tutti i sarcomi vale comunque il principio generale della grande importanza prognostica del grading.

5. TRATTAMENTO

FASE LOCALE OPERABILE



Algoritmo 2



Algoritmo 3

Nel caso di malattia in fase locale limitata, il trattamento appropriato dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto comprende sempre la chirurgia. Questa può essere integrata con radioterapia e chemioterapia.

La chirurgia e la radioterapia si pongono l'obiettivo di ottenere il controllo locale della malattia. Si ritiene che tale controllo locale possa oggi porsi intorno al 85-90% dei casi a 5 anni. Per ottenere tale risultato è assolutamente necessario che la chirurgia effettuata abbia margini di qualità, cercando di minimizzare per quanto possibile i danni funzionali e cosmetici. La radioterapia non deve mai essere un rimedio per una chirurgia inadeguata, ma va impiegata solo a completamento di tale chirurgia di

qualità. La qualità della chirurgia effettuata è sempre da definire in base al margine peggiore.

In linea di principio, la migliore qualità dei margini si ottiene quando l'intervento è "radicale", dunque quando è completo, con margini ampi, mediante amputazione dell'arto o resezione di tutto il compartimento anatomico in cui sia insorta la neoplasia. Deve peraltro essere notato che un intervento di amputazione o di resezione compartimentale non è necessariamente radicale, qualora la neoplasia sia avanzata al punto da rendere i margini non ampi nonostante la demolizione. In molti casi, peraltro, i sarcomi non insorgono all'interno di compartimenti anatomici, e dunque la resezione compartimentale non è possibile. In ogni caso, vi è stato consenso sul fatto che, per il sacrificio funzionale e cosmetico determinato da una resezione compartimentale conservativa o demolitiva, tali interventi non vengano proposti in prima battuta in molti casi, tranne quando la malattia sia altrimenti inoperabile. Spesso l'intervento generalmente preferito è quindi quello della exeresi chirurgica "ampia". Un intervento chirurgico è considerato ampio quando i margini sono costituiti da almeno un centimetro di tessuto sano in tutte le direzioni, o, in prossimità di strutture critiche, da almeno un millimetro di tessuto di qualità (che cioè opponga una resistenza intrinseca alla diffusione della neoplasia), quali costruiscono il periostio, il perinevrio, l'avventizia dei vasi, le fasce muscolari. Vi è stato consenso su una tale prassi, che in generale è completata, nei casi di sarcoma a grado intermedio/elevato a sede profonda, dalla radioterapia locale. Vi è evidenza che la combinazione di una chirurgia ampia con la radioterapia comporti una recidività locale prossima a quella della resezione radicale.

La chirurgia è definita marginale tutte le volte che la resezione cade nella zona reattiva subito circostante la pseudocapsula tumorale. Il corrispettivo istologico di tale situazione anatomo-clinica può documentare o meno la presenza di cellule tumorali sul margine. In ogni caso tale chirurgia può essere accettata solo se non ulteriormente migliorabile (se non a prezzo di un intervento demolitivo) e comunque se può essere seguita da radioterapia.

Un margine "intralesionale" corrisponde alla presenza di un residuo macroscopico. Non si ritiene che esso sia compensabile con radioterapia, e dunque esso rappresenta un'indicazione assoluta alla chirurgia di radicalizzazione, se fattibile. Vi è stato consenso su un'ampia indicazione alla chirurgia di radicalizzazione in tutti i casi in cui vi sia il dubbio di inadeguatezza della precedente chirurgia, a meno ovviamente di sequele importanti.

La radioterapia completa la chirurgia ampia nei sarcomi a grado intermedio/elevato, particolarmente se di diametro elevato (>5 cm), e nelle recidive locali di qualunque grado e dimensione. Anche nei sarcomi a basso grado, la radioterapia può completare la chirurgia ampia a giudizio clinico, in rapporto in particolare alle dimensioni della massa, alla marginalità della chirurgia e ad altri eventuali fattori di rischio.

Vi è stato consenso sul fatto che la radioterapia sia convenzionalmente effettuata postoperatoriamente. D'altra parte, vi sono evidenze della fattibilità, con risultati interessanti, della radioterapia preoperatoria e della brachiterapia. I vantaggi sono spesso correlabili alle problematiche peculiari della singola presentazione. In parte, si ritiene che anche l'esperienza dell'istituzione possa condizionare la scelta. Quindi, vi è stato consenso sul

fatto che modalità diverse dalla radioterapia post-operatoria classica siano effettuate presso istituzioni con esperienza specifica, perlomeno in casi selezionati. Questo si fonda sul fatto che non si dispone ad oggi di evidenza controllata in favore delle modalità diverse da quella convenzionale. L'esperienza di tutti i centri che trattano sarcomi d'altra parte induce a valorizzare molto la flessibilità nell'approccio a presentazioni di malattia potenzialmente assai eterogenee come è tipico della patologia.

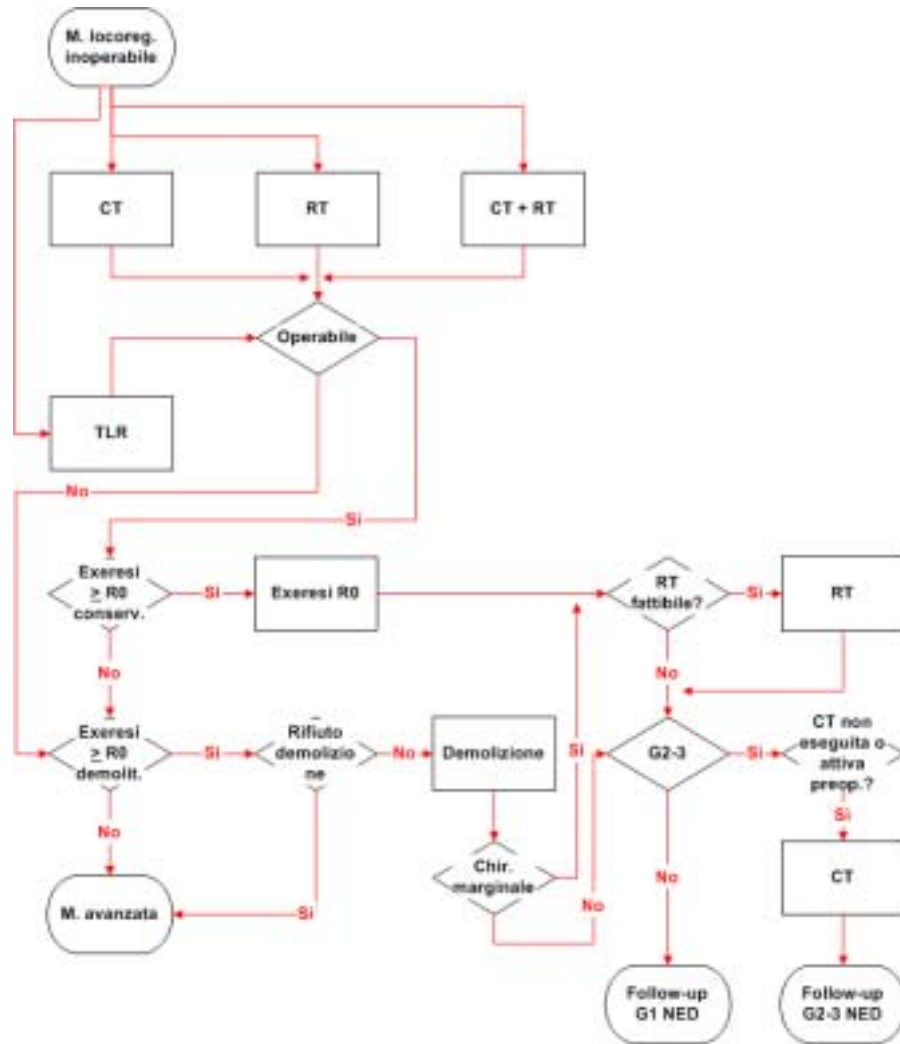
Vi è stato consenso sull'opportunità, in linea di principio, di una registrazione prospettica di tutti i casi di sarcoma in registri da cui possano in futuro essere ricavati dati utili all'ottimizzazione dell'approccio locale. In particolare, uno studio delle recidive locali nell'ambito di una registrazione sistematica sarebbe ritenuto particolarmente importante.

L'indicazione a chemioterapia precauzionale è oggetto di controversia, attualmente, nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. L'evidenza disponibile deriva sostanzialmente da 14 studi clinici randomizzati che hanno confrontato chemioterapia precauzionale contro solo controllo dopo chirurgia ed eventuale radioterapia e in cui il regime chemioterapico era basato sull'antraciclina, e da uno studio randomizzato italiano in cui il regime chemioterapico comprendeva un'antraciclina e l'ifosfamide. I 14 studi sono stati conglobati in una meta-analisi, che ha dimostrato un vantaggio pari al 10% nella sopravvivenza libera da malattia e un vantaggio inferiore, non statisticamente significativo, nella sopravvivenza globale. Lo studio italiano, condotto nei soli pazienti ad alto rischio, ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sulla sopravvivenza globale, con un vantaggio sulla metastatizzazione in termini di dilazione della stessa più che di ridotta frequenza. Esso è stato chiuso anticipatamente per motivi etici e dunque ha reclutato poco più di 100 pazienti. Al momento, sono in corso nel mondo studi randomizzati con braccio di controllo senza chemioterapia adiuvante. Sulla base di tali evidenze, vi è stato consenso sul fatto che la chemioterapia adiuvante possa essere proposta al paziente con sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio, informandolo dell'incertezza derivante dai risultati degli studi fin qui disponibili. In Italia è in corso attualmente uno studio randomizzato nella popolazione dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio, in cui la chemioterapia è prevista in entrambi i bracci, il confronto essendo fra 3 cicli preoperatori e 5 cicli, di cui 3 preoperatori e 2 postoperatori. Vi è stato quindi consenso, in base alle evidenze disponibili, per quanto non conclusive, sul fatto che la chemioterapia precauzionale possa essere proposta a tutti i pazienti con sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio e inoltre, su base logica e sulla base di evidenze non controllate, che essa possa essere in tutto o in parte effettuata nella fase preoperatoria, in rapporto anche alle esigenze chirurgiche. Vi è infatti un possibile vantaggio locale associato all'effettuazione della chemioterapia in fase preoperatoria, con facilitazione del tempo chirurgico. Questa facilitazione può non essere facilmente documentabile, ma deriva dall'esperienza clinica il riconoscimento di un'esigenza di flessibilità nella programmazione terapeutica. Nella definizione prognostica della classe di rischio si utilizzano attualmente come fattori sfavorevoli il grado elevato di malignità, il diametro della neoplasia superiore a 5 cm e la sede profonda. Le lesioni profonde, ad alto grado, di diametro >5 cm si associano ad una probabilità di guarigione inferiore al 50% e dunque appaiono quelle più meritevoli di un trattamento medico complementare alla chirurgia.

Vi è stato consenso sul fatto che l'integrazione delle modalità terapeutiche debba almeno in parte essere programmata in maniera flessibile. Questo

rappresenta uno dei fattori che suggeriscono il riferimento dei pazienti con sarcoma a centri con esperienza nella patologia.

FASE LOCALE AVANZATA



Algoritmo 4

La malattia in fase locale avanzata si definisce per la inoperabilità.

E' possibile utilizzare approcci riservati alla malattia avanzata anche quando vi sia infattibilità della chirurgia conservativa più che infattibilità della chirurgia tout court. Mancano evidenze controllate della equivalenza fra approcci demolitivi e approcci conservativi dopo citoriduzione. Vi è stato consenso, tuttavia, su base logica, sulla proponibilità al paziente, informato dell'incertezza e del rischio di un qualche peggioramento prognostico, di approcci citoriduttivi seguiti da chirurgia conservativa, a condizione che quest'ultima possa essere perlomeno marginale, possibilmente con completamento radioterapico. Pur nell'incertezza al riguardo, il paziente dovrebbe essere informato della possibilità di una qualche perdita di chance

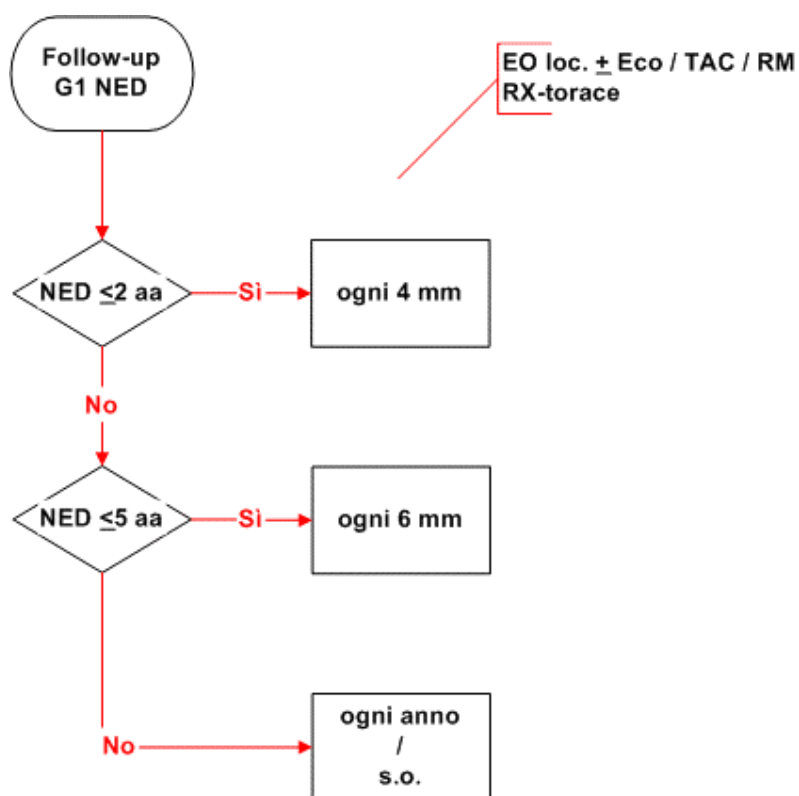
eradicanti, da commisurare con il vantaggio in termini di qualità di vita derivante dalla conservazione. Dal punto di vista della qualità di vita attesa, mancano peraltro evidenze certe a conferma dell'assunto intuitivo di una peggiore qualità di vita dopo interventi demolitivi. Vi è qualche evidenza viceversa di una buona qualità di vita dopo amputazione, verosimilmente per fenomeni di adattamento. Sul piano clinico viene sottolineato come la chirurgia demolitiva abbia conseguenze funzionalmente molto variabili in rapporto al livello dell'amputazione (a volte l'esito strettamente funzionale può essere superiore con la chirurgia demolitiva rispetto a quella conservativa). Vi è stato consenso anche sull'esigenza di una forte individualizzazione della decisione clinica al riguardo. Vi è stato anche consenso sul fatto che la chirurgia conservativa trovi comunque dei limiti, laddove la qualità dei margini sia sostanzialmente inaccettabile e non in grado di consentire alcuna probabilità concreta di controllo locale.

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche a scopo citoreducente, è possibile ricorrere alla chemioterapia sistemica, alla radioterapia, alla combinazione di entrambe.

Una metodica utilizzata presso alcuni centri è la perfusione ipertermico-antiblastica, a fronte di evidenze di attività antitumorale significativa, suscettibile di convertire una neoplasia altrimenti inaccessibile alla chirurgia conservativa. Non vi sono evidenze da studi controllati, ma solo da studi non controllati. Vi è stato consenso sulla raccomandazione che la perfusione ipertermico-antiblastica venga riservata, presso istituzioni con esperienza specifica e possibilmente nell'ambito di studi formalizzati, alle presentazioni suscettibili di conversione a chirurgia conservativa in caso di citoreduzione.

Tutte le modalità terapeutiche utilizzabili a scopo citoreducente possono essere integrate in vario modo a seconda delle peculiarità della presentazione individuale.

FASE METASTATICA POLMONARE ISOLATA



Algoritmo 5

Vi è stato consenso sul fatto che il trattamento di scelta della malattia in fase metastatica polmonare "isolata", cioè senza sedi extrapolmonari di metastatizzazione, sia costituito dalla exeresi chirurgica completa delle lesioni secondarie. Non sembra invece esservi beneficio sostanziale nella exeresi incompleta di metastasi polmonari, anche se questo può talvolta conseguire al rilievo intraoperatorio di un'estensione inattesa di malattia, così come a scelte individuali eccezionali. Il clinico deve considerare che i fattori prognostici principali sono costituiti dal numero delle lesioni e dall'intervallo libero precedente la metastatizzazione. Su questi fattori si può quindi fondare l'indicazione terapeutica. Non si è ritenuto peraltro si possano escludere a priori alcuni pazienti con fattori prognostici sfavorevoli dalla possibilità di una metastasectomia completa, pur dovendosi attendere in tali casi una bassa probabilità di lungosopravvivenza senza malattia. D'altronde, la chirurgia delle metastasi polmonari si pone di fatto anche uno scopo palliativo di breve-medio periodo, correlando con mediane di sopravvivenza apparentemente più lunghe di quelle associate al solo trattamento chemioterapico. Il limite di questa raccomandazione risiede nella mancanza di studi clinici controllati a supporto della chirurgia delle metastasi, a fronte di una selezione dei pazienti inevitabilmente favorevole. Non è d'altronde prevedibile la possibilità di effettuare studi controllati utili, per motivi metodologici, in una popolazione altamente eterogenea per fattori prognostici, e per motivi etici, non sussistendo alternative sostanziali alla potenzialità eradicante della chirurgia delle metastasi polmonari.

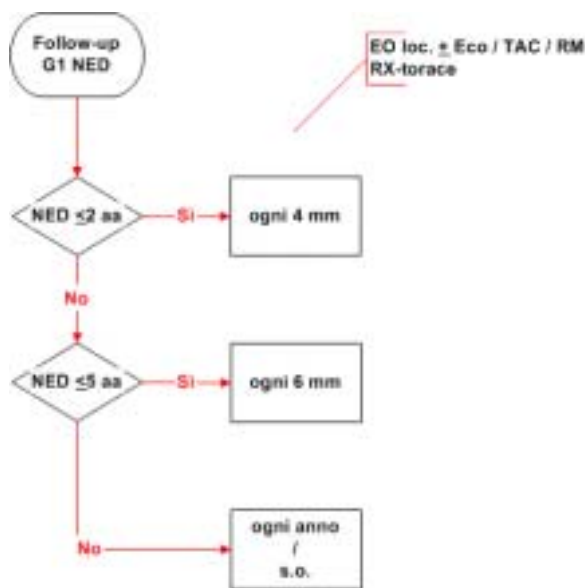
L'assetto dei fattori prognostici sembra guidare il clinico, attualmente, nella scelta sulla eventuale combinazione della chirurgia completa con una chemioterapia. Non vi sono studi controllati sull'efficacia della chemioterapia complementare all'intervento chirurgico, ma sembra esservi un utilizzo

frequente della chemioterapia quando i fattori prognostici sono sfavorevoli. Questa ha una base logica, pur in difetto di ogni conferma empirica. Nel caso si ricorra alla chemioterapia con questo scopo, vi è stato consenso sull'opportunità, in linea generale, di utilizzare schemi chemioterapici provvisti della massima attività antitumorale. Attualmente questo corrisponde all'associazione di un'antraciclina con l'ifosfamide a dosi piene, qualora il paziente non sia stato precedentemente trattato.

Vi è stato consenso sulla raccomandazione ad effettuare la metastasectomia polmonare anche quando vi sia concomitante malattia locale resecabile, unitamente al trattamento ottimale di quest'ultima.

Vi è stato consenso sulla raccomandazione di considerare l'effettuazione di metastasectomie ripetute in caso di ulteriori recidive polmonari isolate dopo precedente metastasectomia, pur riducendosi evidentemente il beneficio al succedersi delle recidive. Su base logica, la combinazione con chemioterapia sembra ragionevole al succedersi delle recidive, in rapporto agli intervalli liberi ed agli spazi chemioterapici ancora praticabili.

FASE METASTATICA EXTRA-POLMONARE



Algoritmo 5

La malattia metastatica extra-polmonare comporta una prognosi per lo più sfavorevole nell'arco di mesi. La responsività alla chemioterapia è più bassa per le lesioni diverse dalle metastasi polmonari e dalla malattia locale, e comunque è assai difficile ipotizzare che essa comporti un vantaggio sostanziale per questi pazienti. Tuttavia, qualora non già effettuata, è prassi utilizzare almeno una linea chemioterapica nella malattia avanzata, anche extrapolmonare.

In assenza di ogni dimostrazione certa della superiorità della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia, vi è stato consenso sul

fatto che, data la prognosi di questa fase di malattia, la monochemioterapia sia assimilabile ad uno standard terapeutico. La polichemioterapia può però essere utilizzata a giudizio clinico, quando in particolare massimizzare la probabilità di risposta possa essere logico per il vantaggio clinico atteso da una risposta obiettiva del tumore. In assenza di pretrattamento, la monochemioterapia può corrispondere ad un'antraciclina o all'ifosfamide, mentre la polichemioterapia corrisponde in genere all'associazione di un'antraciclina con l'ifosfamide (in alcuni schemi è associata anche la dacarbazina).

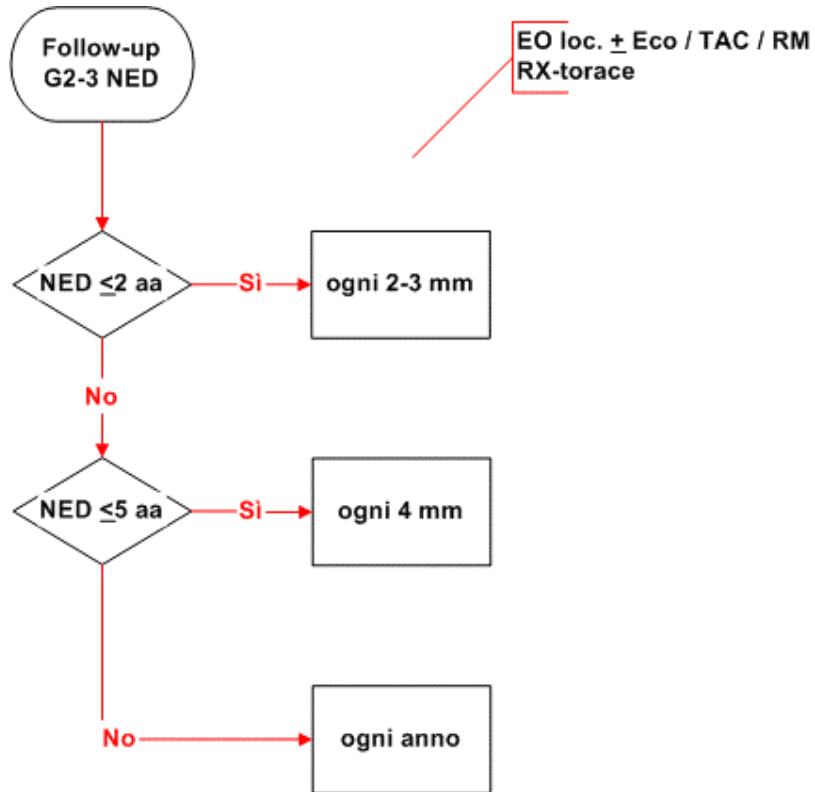
ULTERIORE LINEA CHEMIOTERAPICA

Una seconda linea chemioterapica può essere richiesta sia come modalità esclusiva nella fase avanzata di malattia sia ad integrazione di altre modalità terapeutiche, in particolare della chirurgia, in fasi di malattia ancora suscettibili di chance di eradicazione o controllo prolungato.

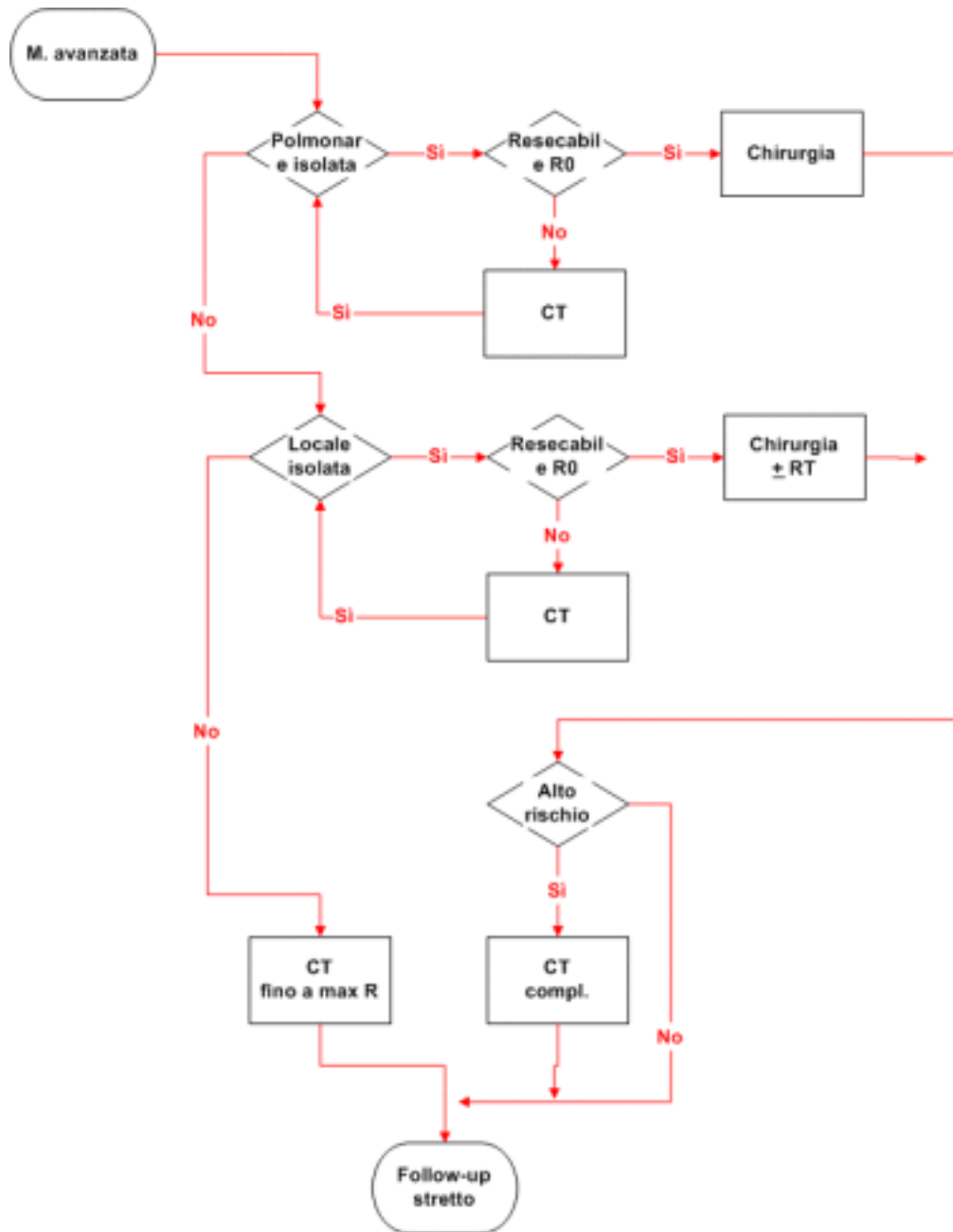
Quando la chemioterapia di ulteriore linea venga utilizzata in forma esclusiva, essa consente in genere spazi limitati anche sotto il profilo palliativo. Vi è stato consenso sulla raccomandazione che la decisione in favore dell'effettuazione di un trattamento chemioterapico, versus un'opzione di sola terapia di supporto, debba idealmente costituire una decisione condivisa fra medico e paziente, da individualizzare.

Sul piano strettamente chemioterapico, l'eventuale precedente intervallo libero prolungato o una precedente risposta possono consentire il riutilizzo di farmaci già usati nel paziente, in rapporto evidentemente allo spazio praticabile per quanto riguarda le antracicline. Tra gli altri regimi, si può ricorrere all'ifosfamide ad alte dosi, di cui è segnalata un'attività anche in pazienti pretrattati con dosi convenzionali del farmaco. Pur con un difetto di studi formalizzati al riguardo, diversi centri italiani utilizzano per questo l'ifosfamide in infusione continua mediante sistema infusorio portatile esterno (in genere mediante infusione di 14 giorni). Altre soluzioni possono essere funzione dell'istotipo, come ad esempio può essere la gemcitabina nei leiomioidi sarcomi. Una scelta auspicabile può essere rappresentata dai nuovi farmaci nell'ambito di studi di fase I e II. L'ecteinascidina (ET-743) è un farmaco promettente nella ulteriore linea chemioterapica dei sarcomi, ad oggi sperimentale.

6. FOLLOW-UP DELLA MALATTIA IN FASE LOCALE



Algoritmo 6



Algoritmo 7

I due obiettivi del follow-up per la malattia in fase locale sono la recidiva locale e la recidiva polmonare isolata resecabile chirurgicamente. Per essi si può ritenere clinicamente utile un anticipo diagnostico rispetto alla fase sintomatica. Si può ritenere inoltre che il rischio di recidiva sia concentrato in un intervallo inferiore a 5 anni (con attenuazione dopo i primi 2-3 anni) nel caso dei sarcomi a grado elevato-intermedio di malignità; che invece il rischio sia più prolungato nel caso dei sarcomi a basso grado. Si può ritenere infine che il rischio di recidiva locale valga per tutti i sarcomi dei tessuti molli e che il rischio di metastatizzazione polmonare sia soprattutto significativo per i sarcomi a grado intermedio-elevato.

Nei sarcomi a basso grado, vi è stato quindi consenso nel raccomandare controlli regolari, indicativamente ogni 4-6 mesi per 5 anni e quindi ogni anno, intesi ad anticipare la diagnosi dell'eventuale recidiva locale. A seconda della localizzazione del tumore primitivo, l'esame obiettivo, o quest'ultimo completato dall'ecografia o altra metodica di imaging radiologico, sono le metodiche da preferire. Per quanto basso possa essere il rischio di metastatizzazione polmonare, una radiografia del torace agli stessi intervalli od ogni 6-12 mesi è stata ritenuta appropriata, con completamento mediante TAC in caso di dubbi.

Nei sarcomi a grado intermedio-elevato, vi è stato consenso nel raccomandare controlli regolari, indicativamente ogni 2-3 mesi per 2 anni, quindi ogni 4-6 mesi per altri 3 anni, quindi ogni anno, intesi ad anticipare la diagnosi dell'eventuale recidiva locale e/o polmonare. A seconda della localizzazione del tumore primitivo, l'esame obiettivo, o quest'ultimo completato dall'ecografia o altra metodica di imaging radiologico, sono le metodiche da preferire per quanto riguarda la recidiva locale. Per quanto riguarda il rischio di metastatizzazione polmonare, una radiografia del torace è stata ritenuta appropriata, con la possibilità di un completamento mediante TAC in caso di dubbi, o anche, a giudizio di alcune istituzioni, a intervalli regolari (ad esempio ogni 6-12 mesi).

Per il resto, vi è stato consenso sul fatto che la struttura oncologica debba mantenersi a disposizione del paziente nel caso insorgano eventuali sintomi o segni suggestivi di recidiva nelle sedi sopra menzionate o in altre sedi, con effettuazione a quel punto di tutti gli esami diagnostici ritenuti idonei a chiarire il problema clinico. E' un principio generale, infatti, che il follow-up "alla domanda" sia indispensabile al trattamento dei problemi effettivi del paziente e rappresenti un dovere della struttura oncologica verso i suoi pazienti.

7. APPENDICE

TUMORI STROMALI DEL TUBO GASTROENTERICO (GIST)

I tumori stromali gastroenterici (GIST) sono sarcomi viscerali. Questi ultimi hanno in linea di massima una storia naturale non dissimile da quella dei corrispondenti istotipi somatici. Tuttavia, i GIST appartengono ad una linea istogenetica peculiare, distinta da quella dei leiomiomasarcomi e ascrivibile al sistema delle cellule di Cajal del tubo gastroenterico. Si caratterizzano per una recidività correlata all'indice mitotico ed alle dimensioni iniziali, con tendenza alla diffusione elettivamente peritoneale ed epatica. La cellula tumorale esprime tipicamente il KIT (CD117), recettore tirosinochinasi costituito attivamente per la mutazione dell'oncogene c-kit. Questo recettore è inibito dall'Imatinib (STI571), farmaco che fin dai primi casi di pazienti con GIST in cui è stato utilizzato ha dimostrato un'elevata attività antitumorale. Questa attività è stata preliminarmente confermata dagli studi clinici rapidamente attivati, mentre occorrerà un più lungo follow-up per apprezzare l'impatto a medio-lungo termine del trattamento. Nel breve-medio termine, il farmaco ha peraltro già modificato la prognosi dei GIST in fase avanzata, per i quali la chemioterapia convenzionale per i sarcomi ha un'efficacia particolarmente limitata, mentre si stanno avviando studi in fase adiuvante. Restano peraltro da definire le modalità ottimali di utilizzo del farmaco e della sua incorporazione nella strategia terapeutica complessiva.

Per questo vi è stato consenso sulla raccomandazione che il trattamento con Imatinib sia offerto a tutti i pazienti con GIST in fase avanzata, possibilmente nell'ambito di collaborazioni che si diano l'obiettivo di proseguire la ricerca clinica su un farmaco così attivo. In questo momento è attivo uno studio clinico italiano, coinvolgente circa 30 centri nel territorio nazionale, esteso anche ad altri Paesi del sud Europa, che si propone l'obiettivo di perfezionare la metodologia clinica di utilizzo dell'Imatinib nei GIST in fase avanzata.

Vi è stato consenso sulla raccomandazione che l'utilizzo adiuvante abbia luogo all'interno di studi clinici prospettici.

FIBROMATOSI AGGRESSIVA (DESMOIDE)

La fibromatosi aggressiva (desmoide) è un tumore fibroso a malignità intermedia tra le forme benigne e le forme dotate di un potenziale di malignità anche a distanza (fibrosarcomi).

Vi è stato consenso sul fatto che il trattamento di elezione sia chirurgico, eventualmente seguito da radioterapia in casi selezionati, in tutti i casi in cui una chirurgia non demolitiva sia fattibile. Negli altri casi, vi sono varie opzioni di cui è molto difficile oggi stabilire l'efficacia differenziale e che comprendono la radioterapia, l'ormonoterapia, la chemioterapia a basse dosi, la chemioterapia convenzionale per i sarcomi. Data la storia naturale della neoplasia, è spesso utilizzato un atteggiamento conservativo, ricorrendo alle opzioni terapeutiche a minore tossicità prima di quelle a maggiore tossicità. L'obiettivo del trattamento medico può essere citoreducente propedeutico alla chirurgia, oppure esclusivo, con possibilità anche di controllo prolungato della neoplasia.

Vi è stato consenso sull'opportunità di una registrazione prospettica dei casi, possibilmente nell'ambito di programmi terapeutici e di ricerca clinica ampiamente collaborativi.

TUMORI DELLA FAMIGLIA DEL SARCOMA DI EWING (PPNET) E RABDOMIOSARCOMA (RMS) IN ETÀ ADULTA

I pPNET e, ancor più, il rhabdomiosarcoma sono neoplasie molto rare nell'età adulta, essendo tipiche, rispettivamente, di una fascia di età giovane o infantile. I pPNET possono essere nell'adulto più frequenti in sede extraossea rispetto alla tipica sede scheletrica del sarcoma di Ewing del giovane.

Sulla base delle evidenze pubblicate, vi è stato consenso sulla raccomandazione che per queste forme vengano adottati approcci terapeutici simili a quelli in uso nelle corrispondenti forme pediatriche. Vi è infatti evidenza di una stessa storia naturale di malattia e di una stessa sensibilità ai trattamenti chemioterapici e radianti indipendentemente dall'età. Vi è semmai qualche suggestione di una prognosi meno favorevole in rapporto all'età. Naturalmente, alcuni aspetti della strategia terapeutica devono essere adattati in rapporto all'età del paziente. Per esempio, l'assenza di problematiche relative all'accrescimento degli arti o la diversa tollerabilità di alcuni trattamenti possono rientrare nelle variabili di cui tenere conto quando si mutuino programmi terapeutici concepiti per l'età pediatrica o giovanile.

In linea di principio si auspica che per queste forme rare nell'adulto si avviino programmi di ricerca clinica cooperativa, o perlomeno programmi comuni di trattamento, in collaborazione con l'ambito pediatrico.

TUMORE DESMOPLASICO A PICCOLE CELLULE DELL'ADDOME

Il tumore desmoplastico a piccole cellule dell'addome è una rara varietà a insorgenza preferenziale nel giovane. Esso si distingue dalle altre neoplasie a piccole cellule del giovane (pPNET e rhabdomiosarcoma) per una diversa storia naturale, tipicamente confinata all'addome, con la tendenza a determinare masse plurime e diffusione peritoneale, e per una minore responsività a chemioterapia e radioterapia. Ad oggi non è codificato un approccio propriamente convenzionale e i risultati sono stati fin qui più deludenti rispetto alle altre neoplasie a piccole cellule del giovane.

Vi è stato consenso sull'opportunità di attivare studi clinici innovativi, in cui convogliare i pazienti con una patologia così rara. Ad oggi, i programmi di trattamento in uso tendono in genere a comprendere chemioterapia, fino alle "alte dosi", e chirurgia in rapporto alla fattibilità (eventualmente dopo citoriduzione). Manca però un'evidenza di un sicuro vantaggio in favore degli approcci più intensivi.

8. BIBLIOGRAFIA

1

- I tumori in Italia. URL: <http://www.istitutotumori.mi.it>
- Pollock RE, Karnell LH, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on soft tissue sarcoma. *Cancer* 1996; 78: 2247-2257
- Storm HH. Survival of adult patients with cancer of soft tissues or bone in Europe. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2212-2217
- Trovik CS. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2001; 72: 1-31
- Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 504-14

2

- Birch JM. Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer.* 1994; 30A: 1935-41
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of Neurofibromatosis type 1 and Neurofibromatosis type 2. *JAMA* 1997; 278: 51-57
- Zoller ME, Rembeck B, Oden A, et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997; 79: 2125-2131

3

- Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy. *Br J Surg* 1990; 77: 756-758
- Brennan MF. The enigma of local recurrence. *The Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 1997; 4: 1-12
- Fleming JB, Cantor SB, Varma DG, et al. Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2001; 92: 863-8
- Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 425-31
- Siegel MJ. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol Clin North Am.* 2001; 39: 701-20
- Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 644-9
- Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, et al. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000; 89: 2677-86
- Wunder JS, Healey JH, Davis AM, Brennan MF. A comparison of staging systems for localized extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2000; 88: 2721-30

4

- Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58: 306-309
- Recommendations for the reporting of soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 1999; 30: 3-7
- Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37-42
- Weiss SW. *Histological typing of soft tissue tumours*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1994

5

- 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: 1276-85
- 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: 1276-85
- Delaloge S, Yovine A, Taamma A, et al. Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients - preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1248-1255
- Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224: 756-765
- Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1208-16
- Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer*. 1981; 47: 1005-22
- 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
- Gutman M, Inbar M, Lev-Shlush D, et al. High dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a >90% response rate and limb preservation. *Cancer* 1997; 79: 1129-37
- Jablons D, Steinberg SM, Roth J, et al. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 695-705
- Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 657-67
- Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide

versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2676-84

- Lewis JJ, Leung D, Espat J, et al. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2000; 231: 655-63
- Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1033-1043
- Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3483-9
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196: 305-315
- Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-1366
- Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-45
- Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659-2667
- van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases. The European Organization for Research and Treatment of Cancer - Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 1996; 77: 675-682

6

- Beitler AL, Virgo KS, Johnson FE, et al. Current follow-up strategies after potentially curative resection of extremity sarcomas: results of a survey of the members of the society of surgical oncology. *Cancer*. 2000; 88: 777-85
- Whooley BP, Gibbs JF, Mooney MM, et al. Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol*. 200; 7: 9-14

7

- Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001; 92:1259-64.
- Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, Roberts PJ, Eisenberg B, Heinrich M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTS)

- expressing C-KIT (CD117). Proceed Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1a
- Bullimore JA. Ewing's sarcoma in adults. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1990; 2: 39-45
 - Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal tumor. N Engl J Med 2001; 344: 1052-1056
 - Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. J Clin Oncol 1996; 14: 1526-31
 - Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. Surg Oncol. 2000; 9: 77-81
 - Samuels BL. Management of recurrent desmoid tumor after surgery and radiation: role of cytotoxic and non-cytotoxic therapies. Surg Oncol. 1999; 8:191-6
 - Siegel RD, Ryan LM, Antman KH. Adults with Ewing's sarcoma. An analysis of 16 patients at the Dana-Farber Cancer Institute. Am J Clin Oncol 1988;11: 614-617.
 - Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. Br J Surg 2000; 87: 608-13
 - Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40: 637-45
 - van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet. 2001; 358: 1421-3