

Sinovialsarcoma e sinovite villonodulare

Alessandro Comandone Antonella Boglione

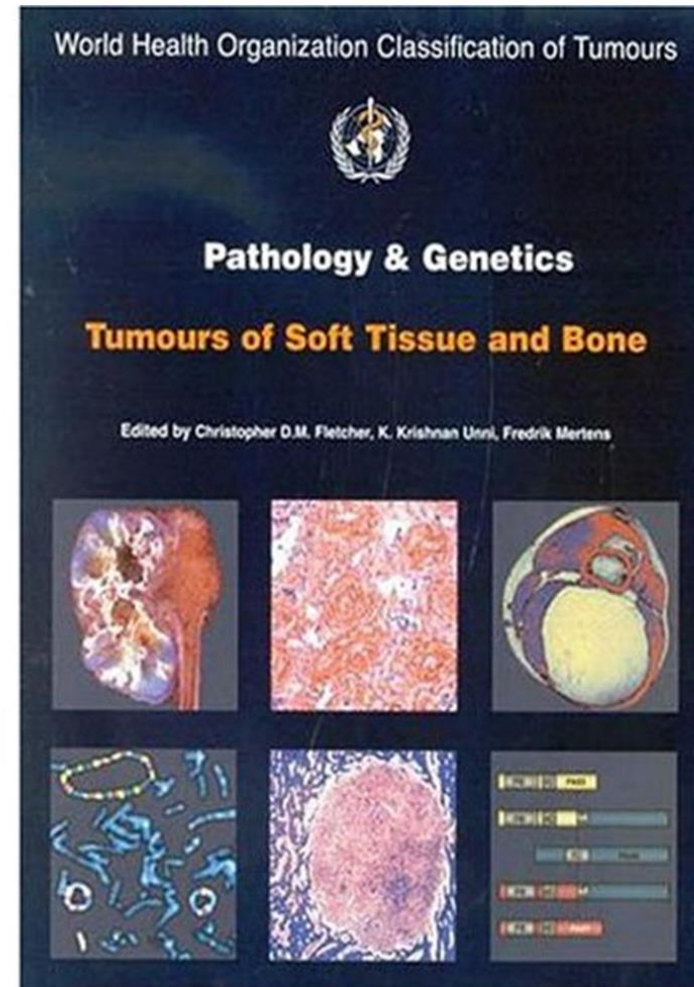
SC Oncologia

Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

Italian Sarcoma Group

ESMO soft tissue and bone sarcomas

Da dove partiamo?



WHO classification of soft tissue tumours

ADIPOCYTIC TUMOURS

Benign

Lipoma	8850/0*
Lipomatosis	8850/0
Lipomatosis of nerve	8850/0
Lipoblastoma / Lipoblastomatosis	8881/0
Angiolipoma	8861/0
Myolipoma	8890/0
Chondroid lipoma	8862/0
Extrarenal angiolipoma	8860/0
Extra-adrenal myelolipoma	8870/0
Spindle cell/ Pleomorphic lipoma	8857/0 8854/0
Hibernoma	8880/0

Intermediate (locally aggressive)

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

Malignant

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

FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS

Benign

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

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

Intermediate (locally aggressive)

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS

Benign

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

SMOOTH MUSCLE TUMOURS

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

PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS

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

SKELETAL MUSCLE TUMOURS

Benign

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

Malignant

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

VASCULAR TUMOURS

Benign

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

Intermediate (locally aggressive)

Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1
----------------------------------	--------

Intermediate (rarely metastasizing)

Retiform haemangioendothelioma	9135/1
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1

Composite haemangioendothelioma	9130/1
Kaposi sarcoma	9140/3

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3

CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS

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

TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION

Benign

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

Intermediate (rarely metastasizing)

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

Malignant

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

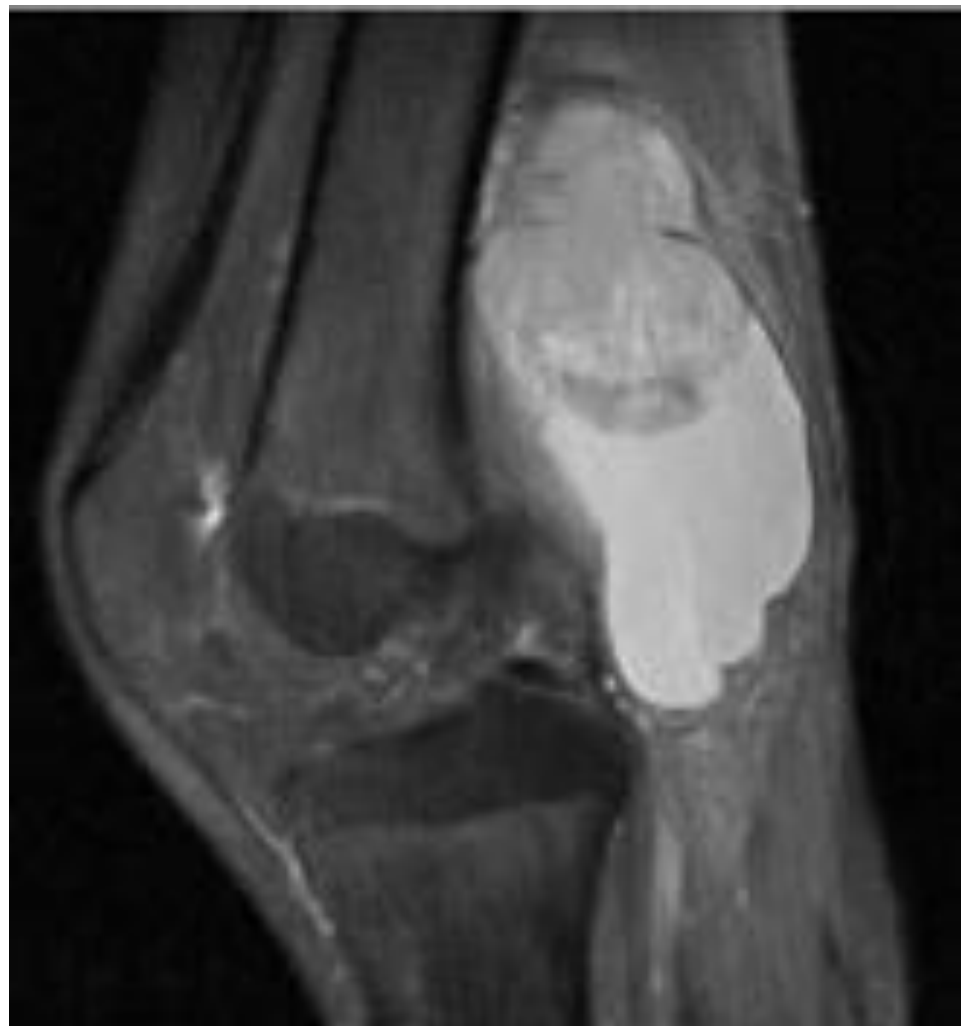
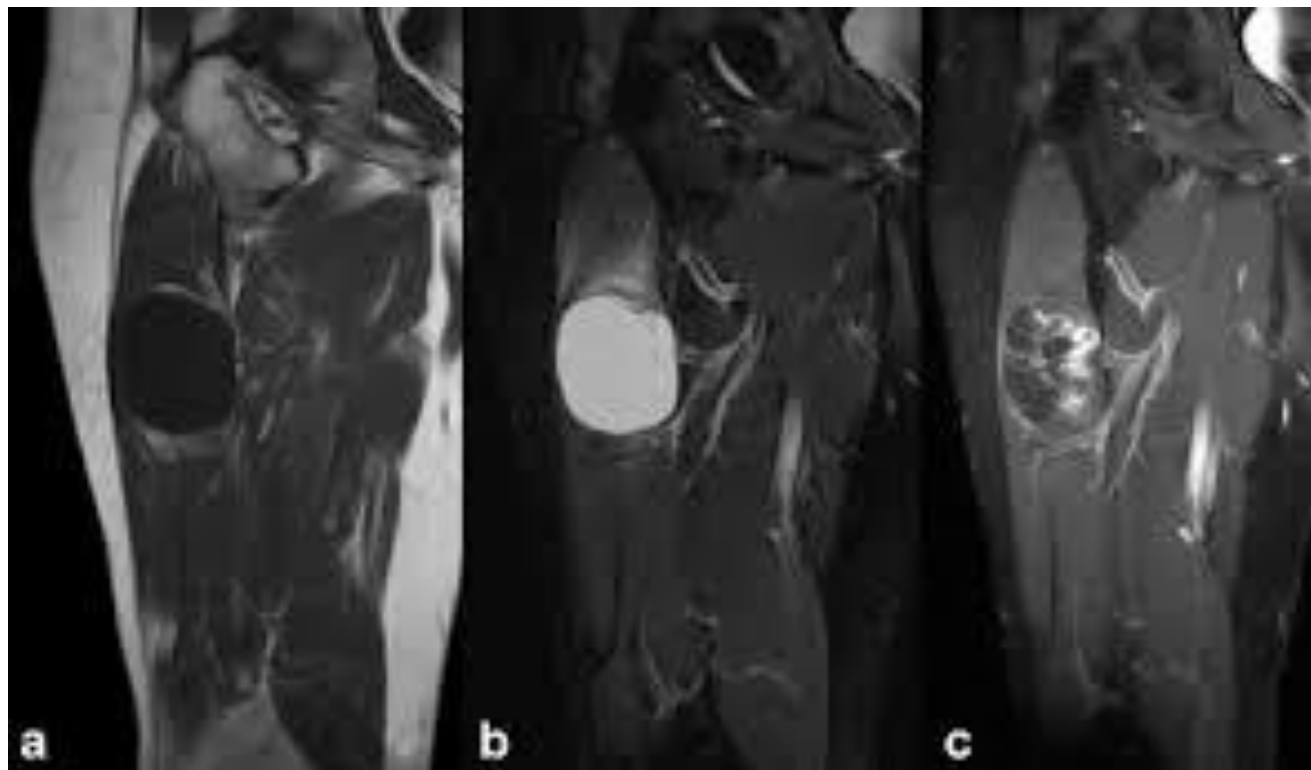
* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (726) and the Systematize Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>).

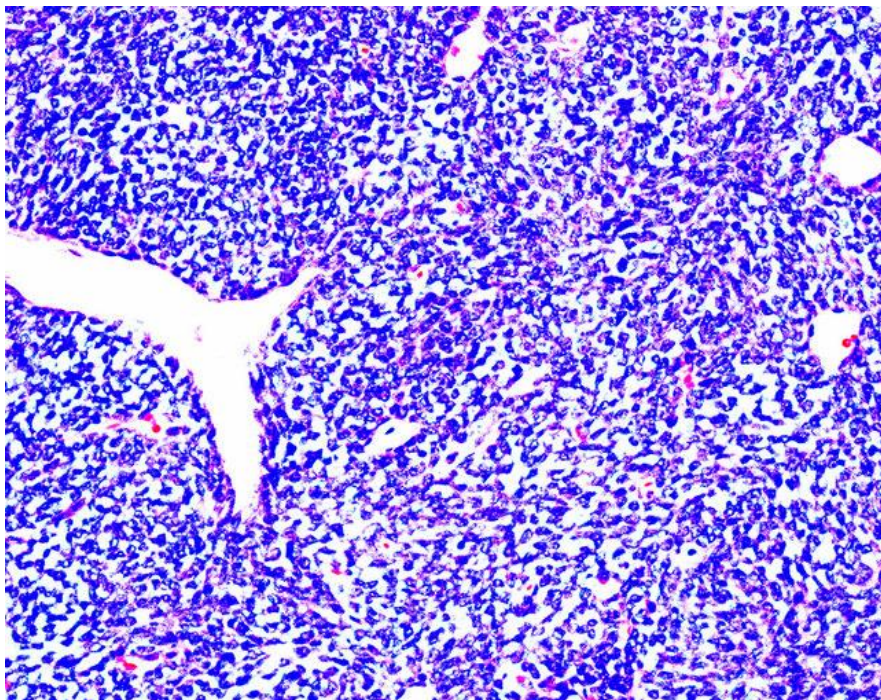
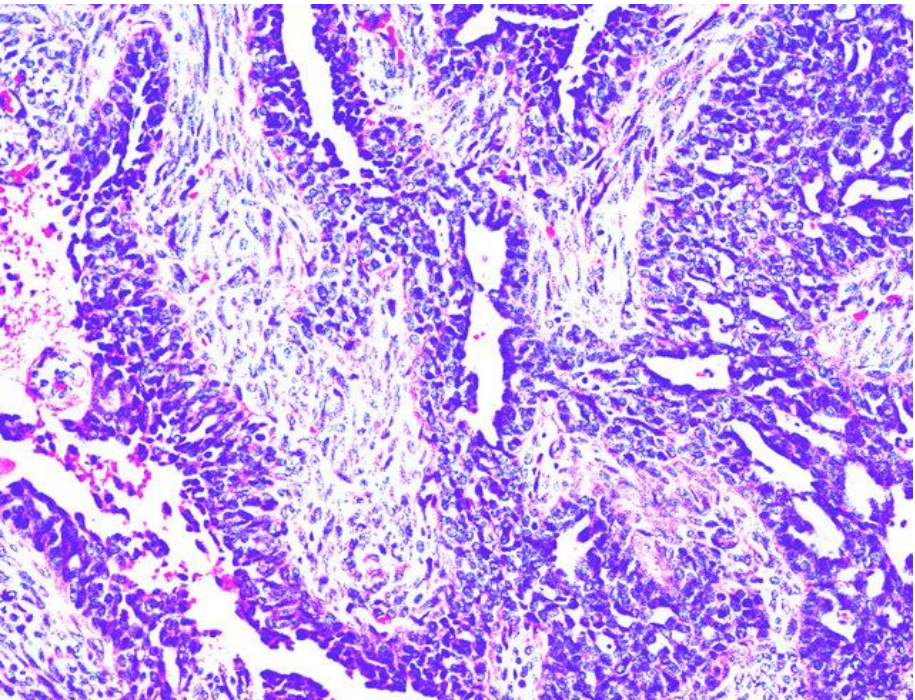
Che cosa scopriamo?

- Che il sinovialsarcoma non ha attinenza con la sinovia
- Che la sinovite villonodulare origina effettivamente dalla sinovia ma il suo nome attuale è Tumore tenosinoviale a cellule giganti di tipo diffuso (per distinguerlo dalla forma localizzata al tendine)

Sinovial sarcoma

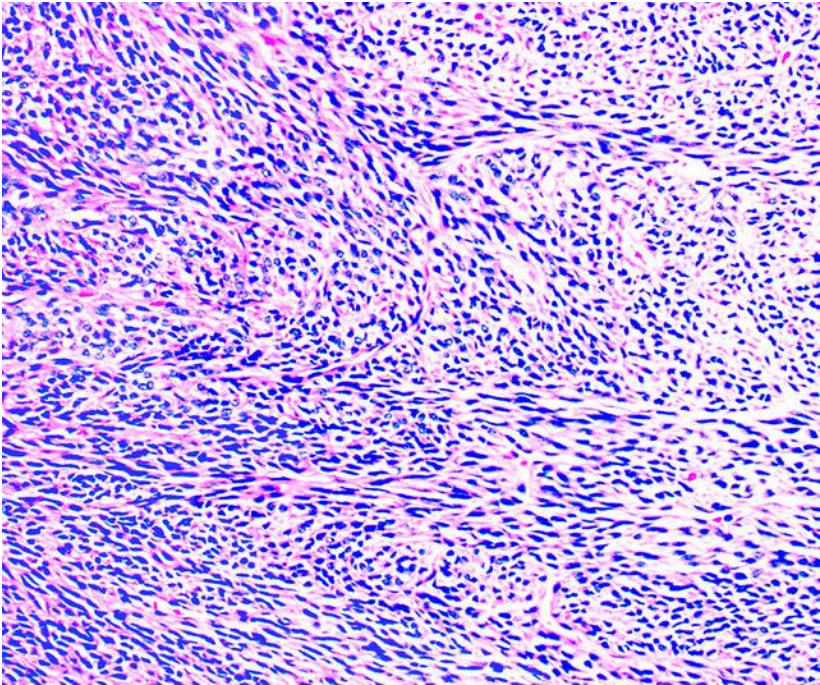
- Tumore mesenchimale maligno con gradi variabili di differenziazione epiteliale , talora con formazione di ghiandole e dotato della traslocazione cromosomica tipica $t(X;18) (p11;q 11)$
- Può essere bifasico o monofasico sulla base della presenza di cellule fusate + epiteliali o solo una classe di queste
- Sede della lesione: 70% estremità talora iuxtaarticolare, 15% tronco, 7% testa e collo. Organi viscerali 2%
- Epidemiologia: >50% teenagers, 77% prima dei 50 anni
- 1,4 casi /1 000 000/ anno
- Metastasi polmonari 60% dei casi. Può metastatizzare all'osso
- Sopravvivenza a 5 anni 62%





SS ghiandoliforme bifasico

SS a piccole cellule



SS bifasico classico

Review Article

The Molecular Biology of Soft-Tissue Sarcomas and Current Trends in Therapy

Jorge Quesada^{1,2} and Robert Amato¹

TABLE 3: Reciprocal translocations in sarcomas.

Tumor	EWS translocations	Fused genes	Incidence (%)
Ewing sarcoma/PNET	t(11; 22)(q24; q12)	EWS-Fli1	85
	t(21; 22)(q22; q12)	EWS-ERG	10
	t(7; 22)(p24; q12)	EWS-ETV1	Rare
	t(17; 22)(q12; q12)	EWS-E1AF	Rare
	t(2; 22)(q33; q12)	EWS-FEV	Rare
Desmoplastic small round cell tumors	t(11; 22)(q13; q12)	EWS-WT1	75
Myxoid liposarcoma	t(12; 22)(q13; q12)	EWS-CHOP	5
Clear cell sarcoma	t(12; 22)(q13; q12)	EWS-ATF1	>90
Myxoid liposarcoma	t(12; 16)(q13; q11)	FUS-CHOP	95
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	t(9; 22)(q22; q11)	EWS-CHN	75
	t(9; 17)(q22; q11)	RBP56-CHN	20
Tumor	Non-EWS Translocations	Fused genes	Incidence (%)
Synovial sarcoma	t(X; 22)(p11.23; q11)	SYT-SSX1	65
	t(X; 18)(p11.21; q11)	SYT-SSX2	35
Alveolar Rhabdomyosarcoma	t(2; 23)(q35; q14)	PAX3-FKHR	75
	t(1; 13)(q36; q14)	PAX7-FKHR	10
Congenital fibrosarcoma	t(12; 15)(q13; q25)	ETV6-NRTRK3	Unknown
Alveolar sort part sarcoma	t(X; 17)(p11; q25)	ASPCR1-TFE3	99

STM: punti fondamentali

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

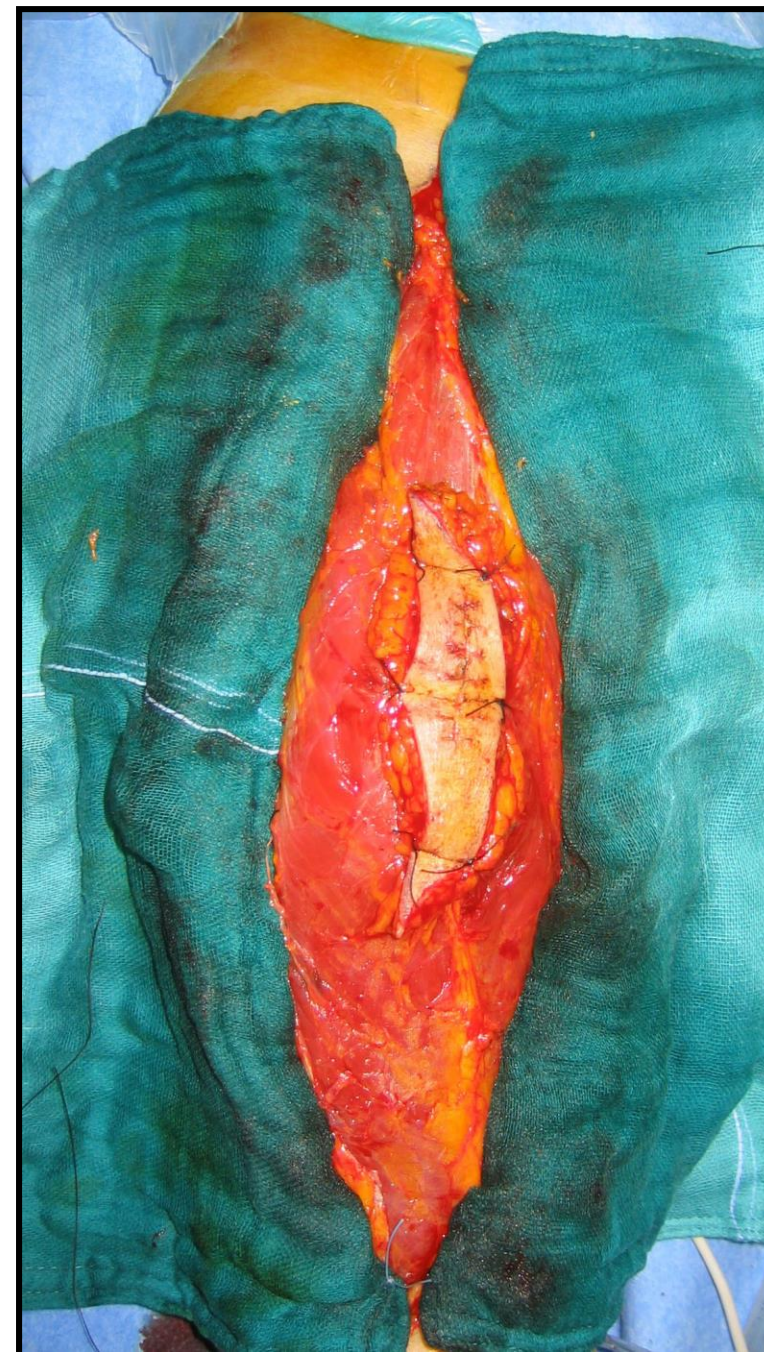
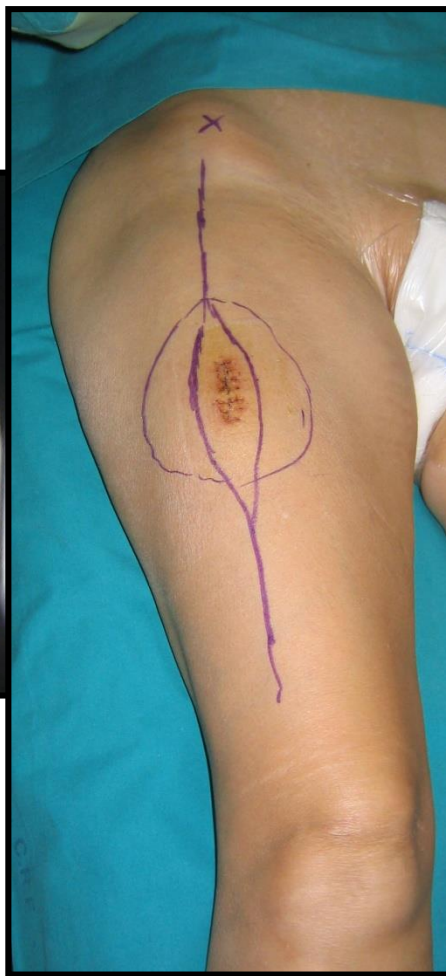
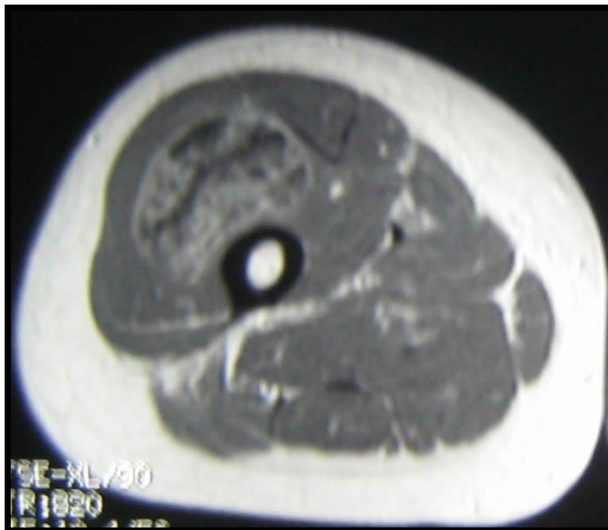
STM:PDTA

- Ecografia come esame di primo livello
- RM come esame di approfondimento
- TAC torace e addome per stadiazione
- Biopsia con ago grosso o biopsia incisionale
- Biopsia praticata da chi opererà
- Biopsia compresa nell'area che verrà asportata.

(Documento Rete Oncologica)

...il tramite bioptico deve

**ESSERE ASPORTATO IN BLOCCO
CON LA MASSA ALL'EXERESI
DEFINITIVA**



PDTA malattia localizzata: chirurgia + radioterapia

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

Adjuvant Chemotherapy: first metanalysis

THE LANCET

Articles

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

*Sarcoma Meta-analysis Collaboration**

Lancet 1997; 350: 1647–54

Sarcoma Meta-analysis Collaboration

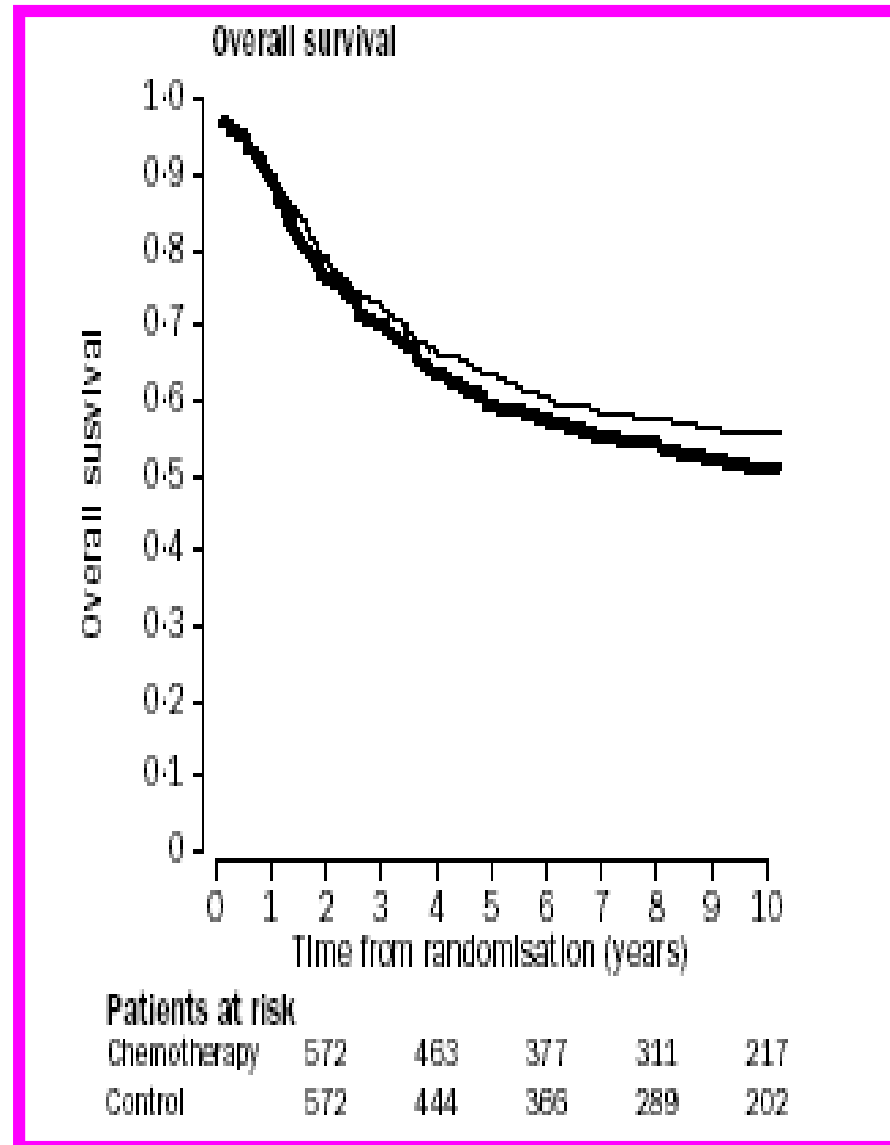
(Lancet, 350:1647-54, 1997)

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

Median FU 9,4 years

Sarcoma Meta-analysis Collaboration

(Lancet, 350:1647-54, 1997)



VOLUME 30 • NUMBER 8 • MARCH 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

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

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

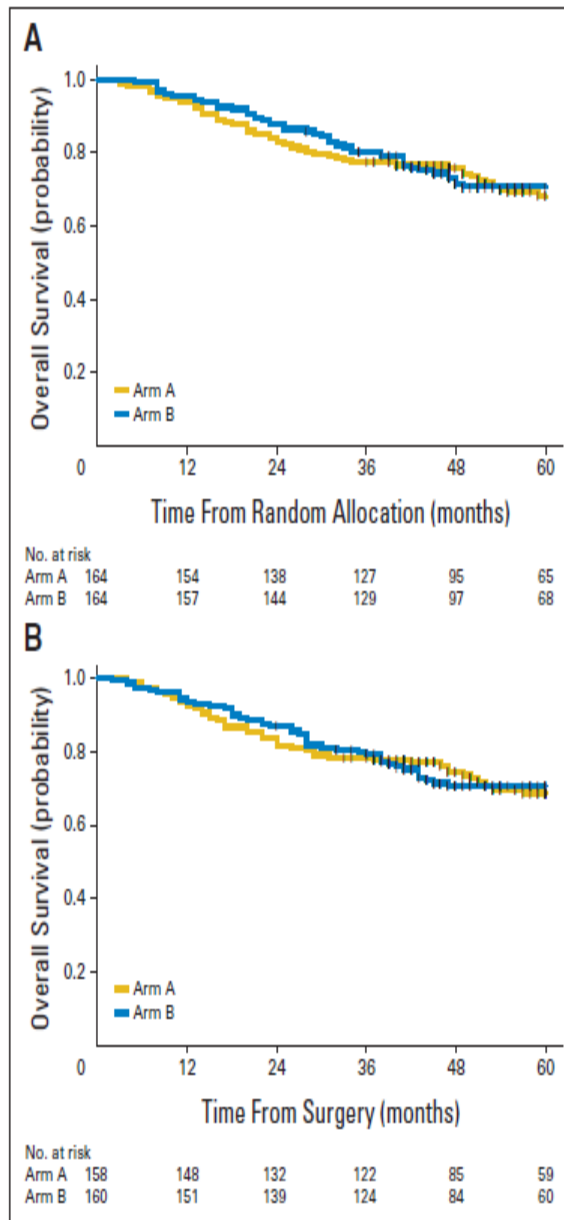


Fig 2. Five-year probability of overall survival (A) from random assignment and (B) from surgery according to study arm.

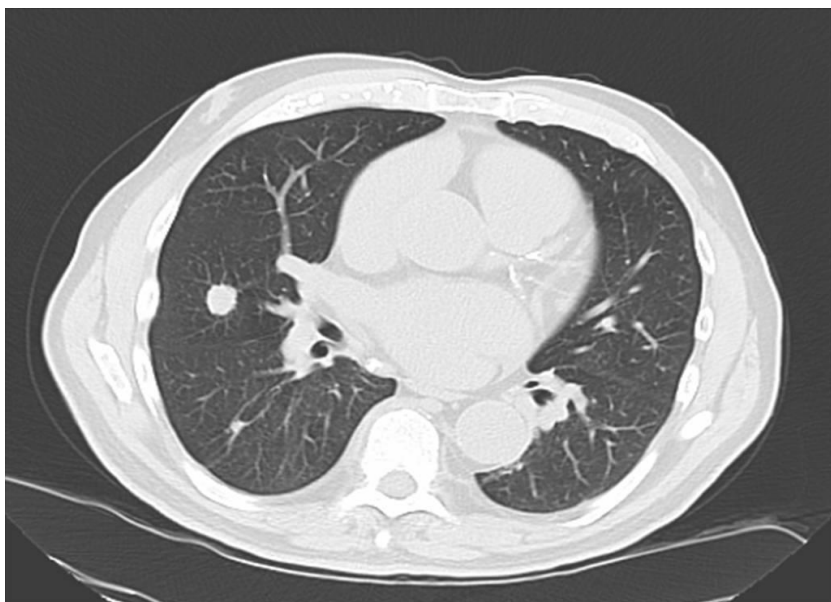
- La CT neoadiuvante deve essere proposta nei STM di alto grado degli arti e del cingolo di dimensioni >5 cm per una migliore operabilità

Tre cicli preoperatori sono equivalenti a 5 cicli.

SIGN A Raccomandazione: Positiva Debole

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

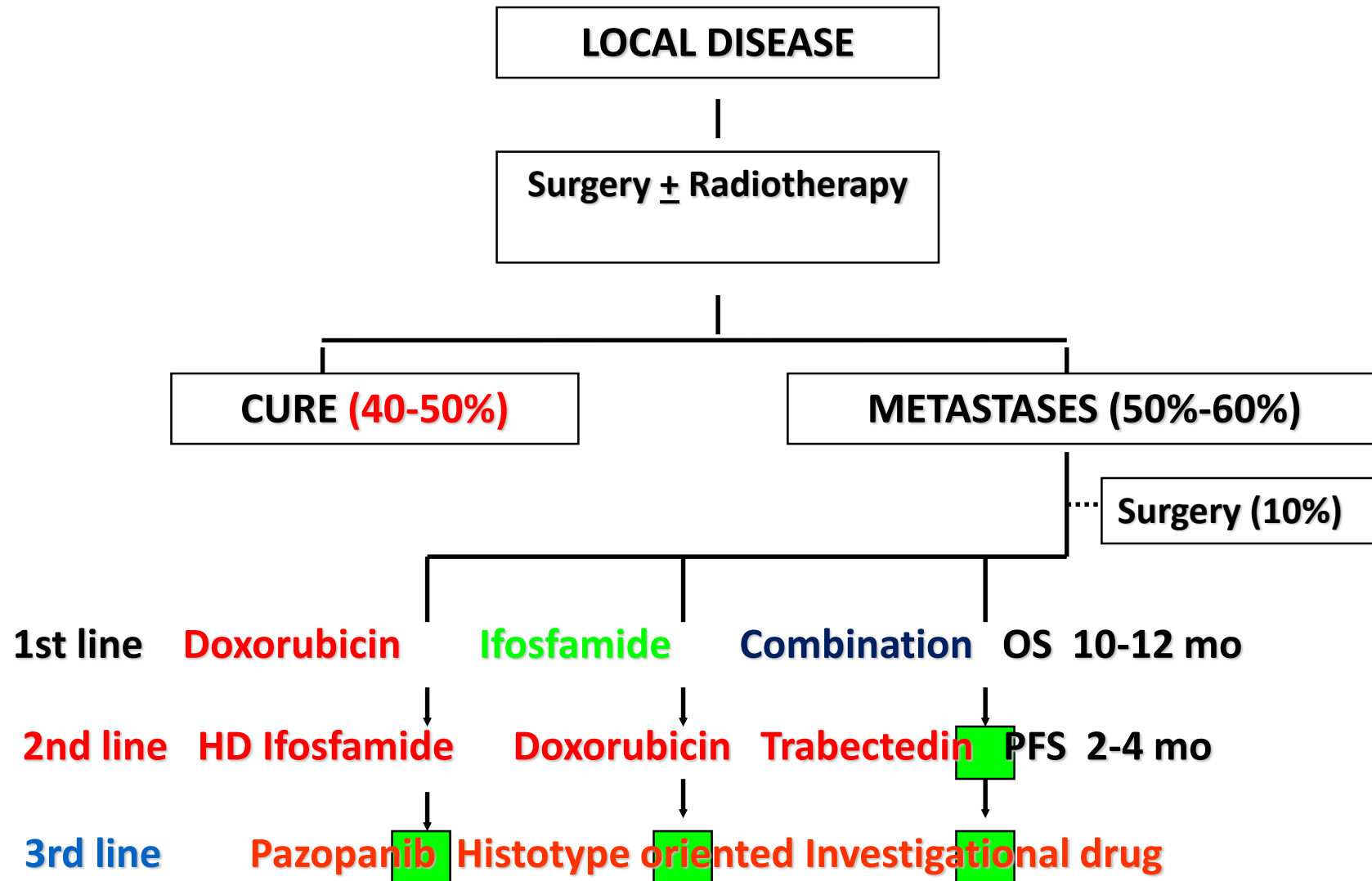
STM malattia metastatica



Mono o polichemioterapia?

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

Soft Tissue Sarcomas: Treatment Algorithm



CT orientata sull'istotipo

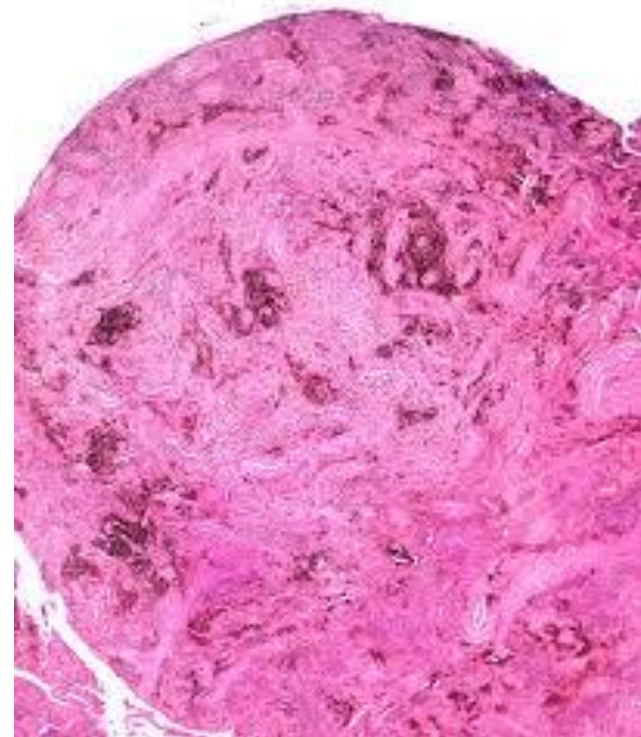
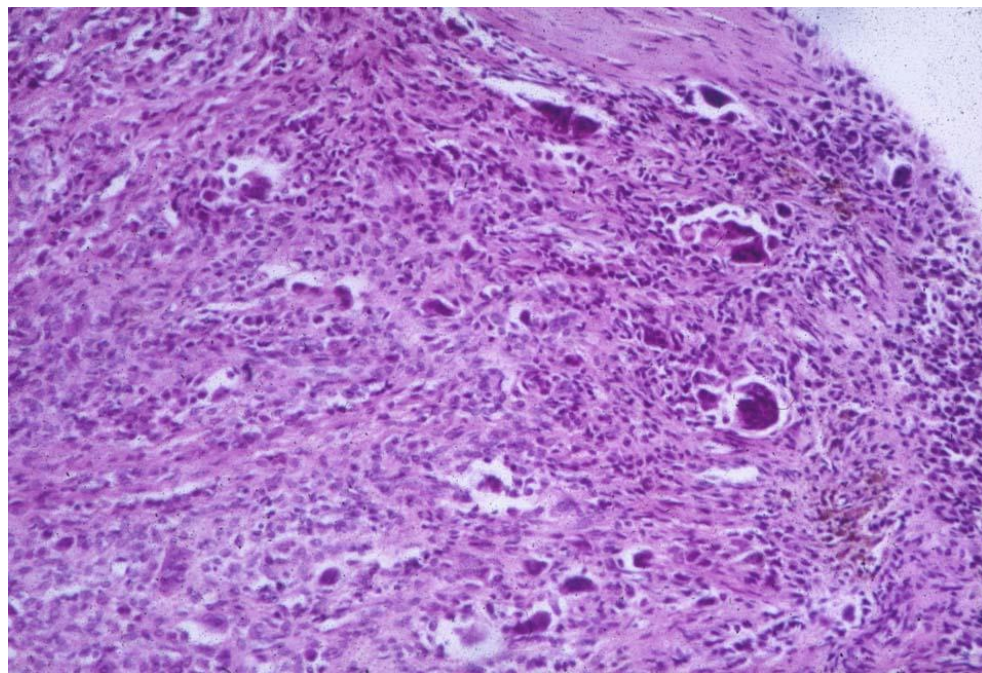
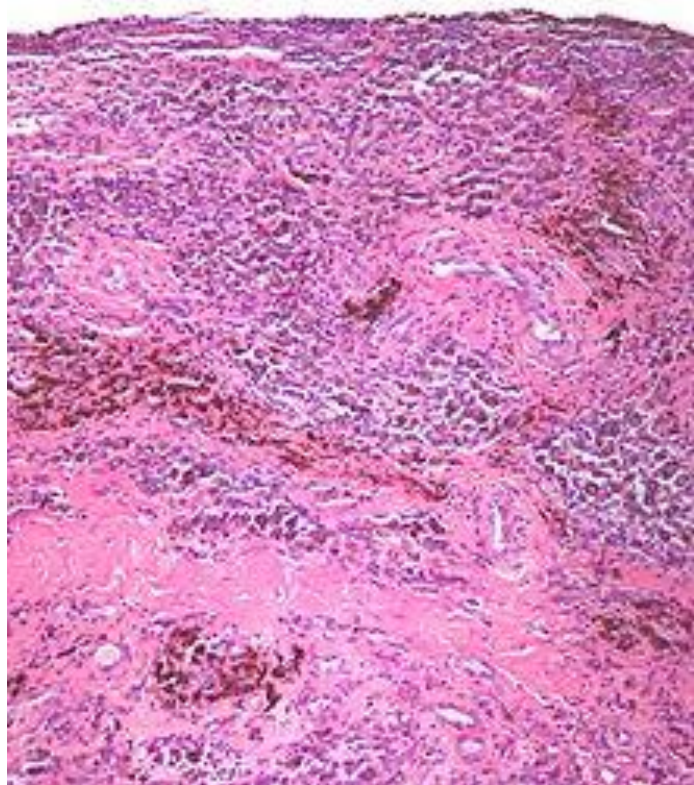
Tabella 9.2

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

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

Sinovite villo nodulare o tumore tenosinoviale a cellule giganti diffuso

- E' un tumore localmente aggressivo composto da cellule sinoviali + cellule giganti multinucleate . Presenza di siderofagi e di cellule infiammatorie. Depositi di emosiderina (=pigmentata)
- Sede: ginocchio 75% dei casi , anca 15% , caviglia, gomito e spalla.
- Epidemiologia: giovani adulti < 40 anni F:M 1,2:1
- Tumore multinodulare che determina l'aspetto villosa da cui il nome
- Il tumore si espande a strati successivi con aree compatte e aree vacuolate. Importante infiltrato linfocitario e istiocitario. Cellule giganti

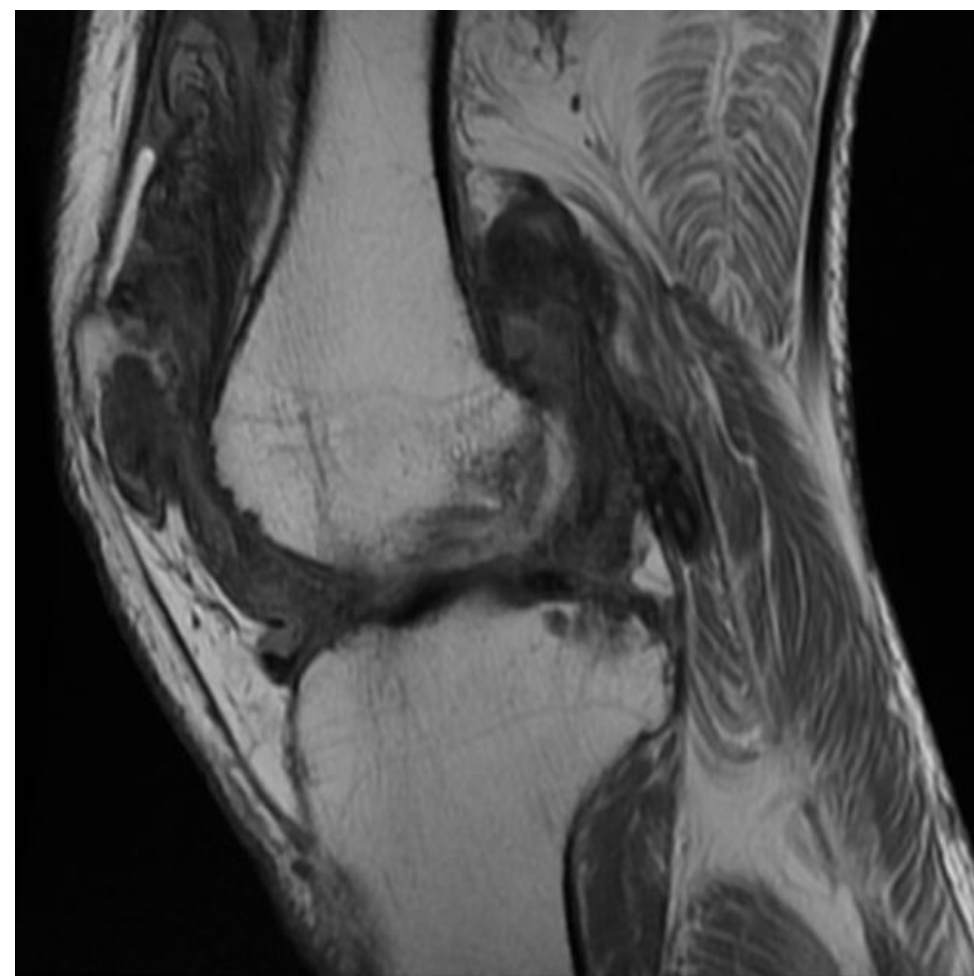


Sinovite villo nodulare: caratteri

- Forma localizzata è generalmente extraarticolare, non erode l'osso e cresce per espansione
- Forma diffusa: generalmente intraarticolare, solo tardivamente fuoriesce o erode l'articolazione
- Segni e sintomi: tumefazione dell'articolazione, dolore, impotenza funzionale
- Macroscopicamente la sinovia appare ispessita, con noduli e villosità

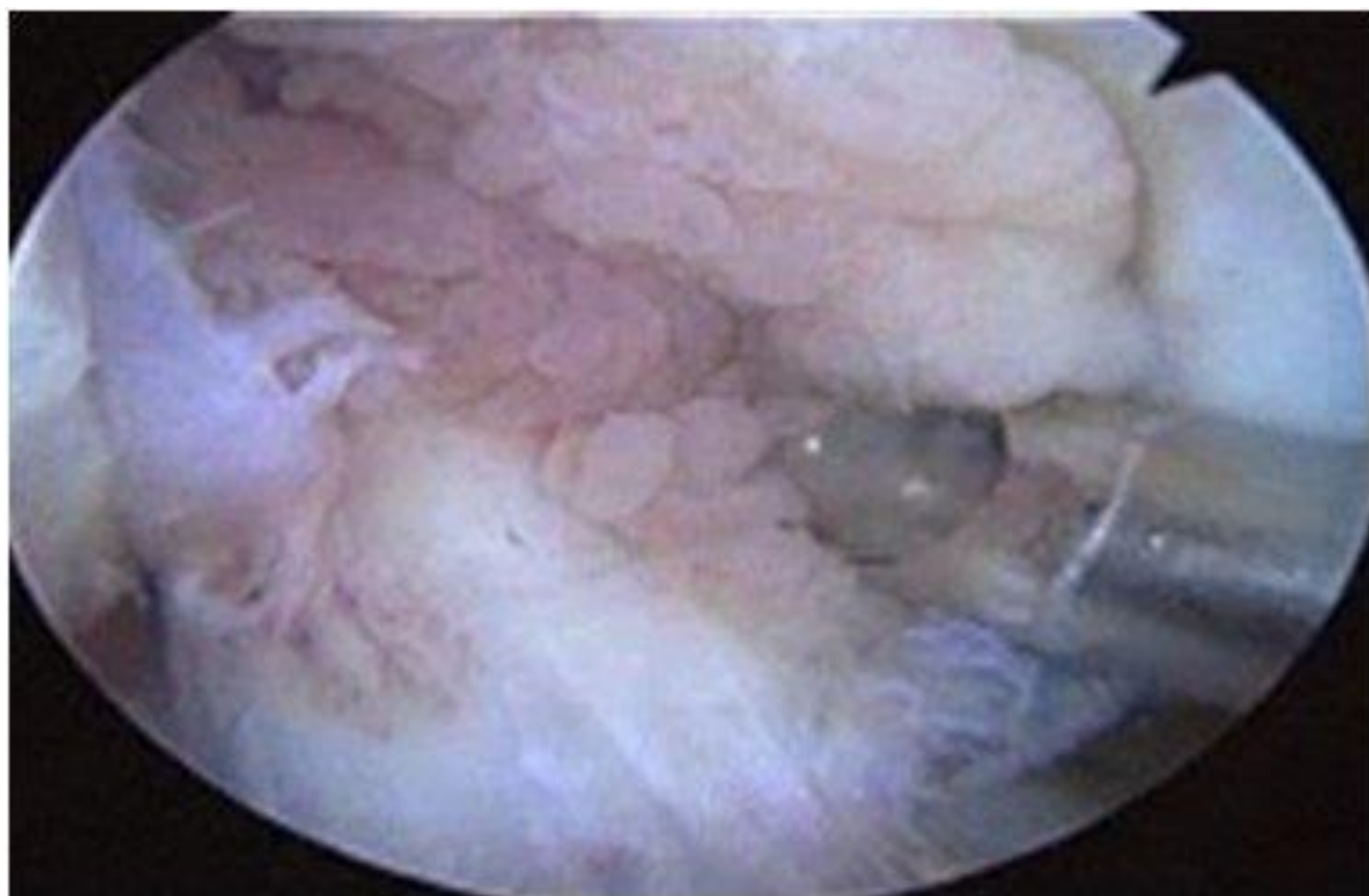
PDTA

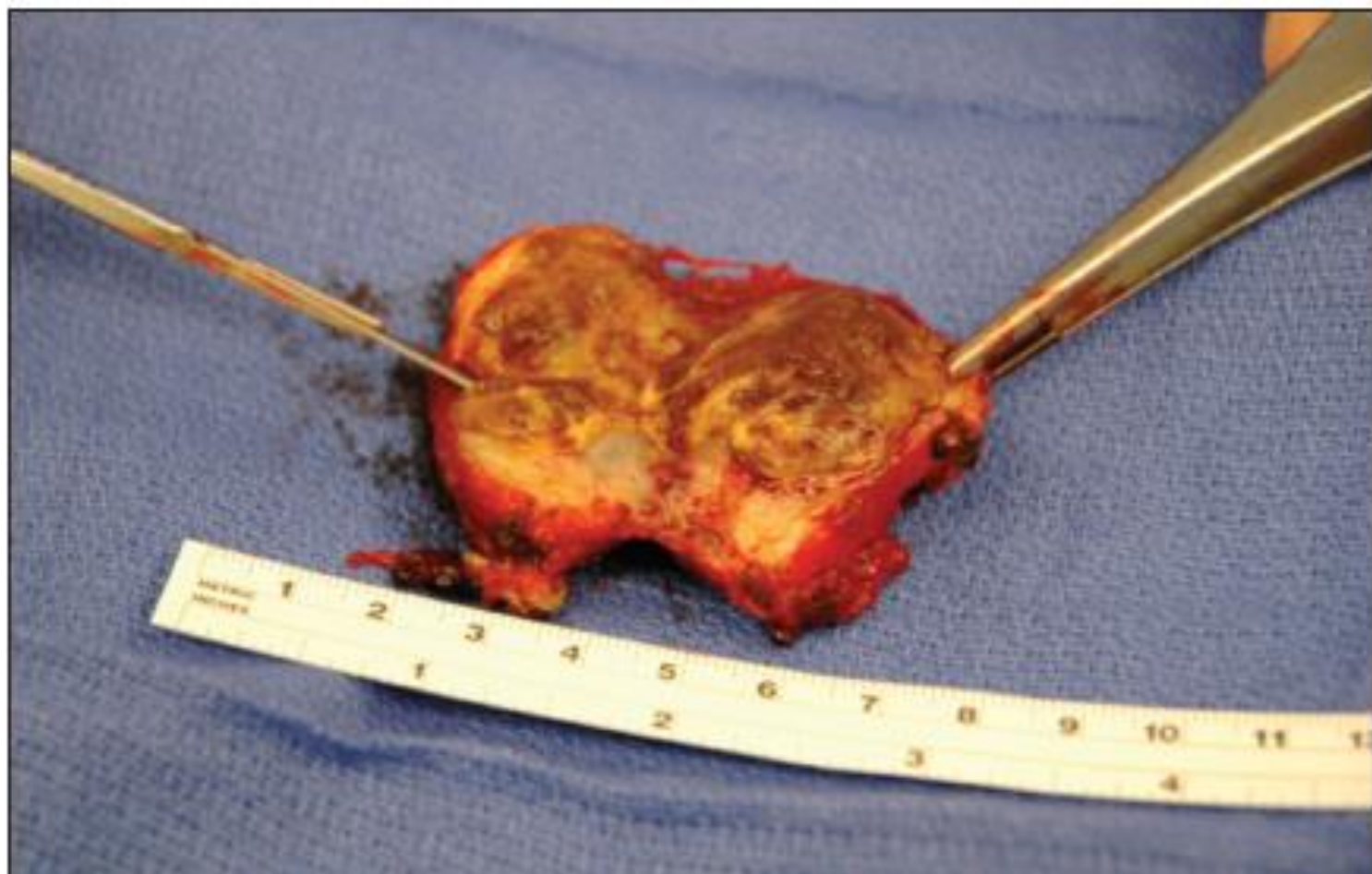
- Sintomi: dolore, tumefazione, impotenza funzionale
- Esami: RX standard dell'articolazione
- RM area anatomica
- Biopsia per diagnosi differenziale con sinovite, sinovialsarcoma
- Cariotipo: t(1,2)(p13;q37) Raramente richiesto



PDTA

- La Chirurgia ha il ruolo principale con sinoviectomia parziale o totale e asportazione della massa.
- **Recidive: 18-46%.** : 7% a 1 anno, 15% a 5 anni, 35% a 25 anni
- Metastasi rarissime. *Fare rivedere i preparati istologici*
- Il residuo di malattia apre la porta a recidive più aggressive
- A fronte di ripetute recidive vi sono alcune possibilità:
 - 1) intervento di asportazione dell'articolazione con protesi
 - 2) Radioterapia intraarticolare con Yttrio o esterna come adiuvante
 - 3) iniziali tentativi di terapia medica con Imatinib (**Blay case report**)







Conclusioni

- Il Sinovialsarcoma è malattia altamente maligna e richiede sempre un approccio multidisciplinare
- La Sinovite villonodulare pigmentata è malattia localmente aggressiva composta da cellule tumorali benigne e da una forte reazione infiammatoria. L'approccio primario è sempre chirurgico-ortopedico