



Sarcoma epitelioido

Studio osservazionale prospettico

marzo 2015

Metodologia : *Studio osservazionale*

Promotore: *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori
Via Venezian, 1 Milano*

Autori: *Elena Palassini
Paolo G. Casali*

Centro coordinatore: *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori
Via Venezian, 1 Milano*

Versione : *1*

Codice di identificazione del protocollo
sperimentale:

Data : *2.3.2015*

Contenuti

1. Introduzione	4
2. Razionale	5
3. Obiettivi dello studio	6
4. Disegno dello studio	6
5. Popolazione dello studio	7
6. Bibliografia	8

1. Introduzione

Il sarcoma epitelioido è una neoplasia rara che appartiene alla famiglia dei sarcomi dei tessuti molli. Costituisce circa l'1% dei sarcomi dei tessuti molli che insorgono in età adulta, mentre rappresenta tra il 4 e l'8% dei sarcomi dei tessuti molli non-rabdomiosarcoma che insorgono in età pediatrica.

Si riconoscono due sottotipi, con caratteristiche cliniche e anatomico-patologiche distinte: la forma classica (o distale) e la forma prossimale. La forma classica insorge generalmente tra i 10 e i 40 anni d'età, con un'età mediana d'insorgenza intorno ai 25-30 anni. La forma prossimale tende a presentarsi in un'età un po' più matura, con un'età mediana d'insorgenza intorno ai 40 anni e con oltre l'80% delle diagnosi tra i 20 e i 65 anni. Entrambe le forme sono più frequenti nel maschio. La forma classica è tipica delle estremità distali, mentre la forma prossimale insorge generalmente nei tessuti molli della regione pelvica, inguinale o genitale.

Il sarcoma epitelioido è caratterizzato da una spiccata aggressività locale, decisamente più elevata di quella riscontrata nei sarcomi dei tessuti molli, in generale. Le serie chirurgiche pubblicate in letteratura riportano percentuali di recidiva locale che variano dal 35% al 77% dei casi. Alcuni lavori sottolineano come, nei casi con presentazione nodulare, la recidiva locale abbia una tendenza a presentarsi ripetutamente, diventando progressivamente locoregionale e solo più tardivamente metastatica (1). Si stima che il rischio metastatico del sarcoma epitelioido sia compreso tra il 40% e il 50% dei casi (1, 2). A differenza di quello che avviene nella maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli, la diffusione ai linfonodi regionali è frequente in questo istotipo ed è descritta in letteratura in una percentuale che varia dal 22 al 45% dei casi (3, 4, 5). La percentuale di sopravvivenza dei pazienti con sarcoma epitelioido è stimata tra il 60% e l'80% e tra il 42% e il 62%, rispettivamente, a 5 anni e a 10 anni (1, 2, 6, 7).

La prognosi dei pazienti affetti dalla forma prossimale è significativamente peggiore di quella dei pazienti affetti dalla forma distale. Tra i fattori prognostici, alcuni lavori annoverano il grading secondo il sistema di classificazione FNCLCC (7, 8).

Il trattamento del sarcoma epitelioido è assimilato al trattamento dei sarcomi dei tessuti molli tipici dell'età adulta. Nella fase locale di malattia, la chirurgia rappresenta il trattamento più importante. La radioterapia complementare sembra migliorare il controllo locale (9). In assenza di dati sul ruolo della chemioterapia complementare, vengono utilizzati i criteri impiegati nei sarcomi dei tessuti molli tipici dell'età adulta in generale.

Tuttavia, la storia naturale particolare e la incerta sensibilità alla chemioterapia convenzionale nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto rendono frequenti scelte di non trattamento medico in fase adiuvante.

Nella fase metastatica di malattia, il trattamento di scelta è rappresentato dalla chemioterapia, nonostante soltanto poche piccole serie retrospettive abbiano indagato sistematicamente la chemiosensibilità di questa neoplasia. L'esperienza del *Royal Marsden*, UK, ha documentato l'attività sia delle antracicline in monoterapia sia dell'associazione di antracicline e ifosfamide in questo istotipo, riportando una sopravvivenza libera da progressione di 29 settimane in pazienti metastatici (10). Mentre nello studio inglese tutte le risposte sono state osservate nei pazienti affetti dalla forma classica di sarcoma epitelioide, l'*Istituto Nazionale Tumori* di Milano ha descritto un'alta percentuale di risposte alla chemioterapia nei pazienti affetti dalla forma prossimale (11). Anche nella popolazione pediatrica con sarcoma epitelioide è stata descritta l'attività di un regime comprendente antracicline e l'ifosfamide (8). Recentemente è stata inoltre pubblicata una casistica retrospettiva multi-istituzionale tedesca in cui sono state osservate alcune risposte con l'associazione di gemcitabina e docetaxel, con una sopravvivenza libera da progressione di 8 mesi (12). Negli ultimi anni, sono stati pubblicati anche due report sull'attività della vinorelbina in questo istotipo (13, 14). Il numero limitato di pazienti trattati nell'ambito di queste casistiche, rende difficile capire se le due distinte forme di sarcoma epitelioide, la forma classica e la forma prossimale, siano dotate di un diverso profilo di chemiosensibilità.

2. Razionale

La rarità di questo istotipo, appartenente all'eterogenea famiglia dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, limita la nostra conoscenza di alcuni aspetti rilevanti di questa patologia. Ad esempio, da quando questa entità è stata riconosciuta, all'inizio degli anni '70, solo poche analisi retrospettive ne hanno descritto la storia naturale. Non sono inoltre stati ben definiti i fattori clinici e/o patologici che hanno un impatto prognostico in questa neoplasia. Anche i dati relativi alla sensibilità alla chemioterapia sono limitati e non ci forniscono conclusioni convincenti rispetto al quesito sulla possibile differente sensibilità ai diversi farmaci della forma classica e della forma prossimale.

In questo contesto, la raccolta prospettica di dati clinici e patologici relativi a pazienti affetti da sarcoma epitelioide, nell'ambito di uno studio osservazionale, può risultare essenziale

per migliorare la nostra conoscenza di questo sottotipo nell'ambito della famiglia dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, per quanto concerne sia la storia naturale e i fattori prognostici, sia per quanto riguarda la sensibilità alle varie terapie ed i fattori predittivi relativi.

3. Obiettivi dello studio

- Studiare le caratteristiche di storia naturale della neoplasia su un campione relativamente ampio e corrispondente al reale bacino di afferenza di un numero elevato di centri dispersi sul territorio nazionale, quindi approssimandosi quanto possibile alla reale popolazione dei pazienti con sarcoma epitelioide.
- Studiare i fattori clinico-patologici provvisti di significato prognostico, attraverso la correlazione delle caratteristiche cliniche e/o patologiche dei casi inclusi con l'outcome dei pazienti a breve e lungo termine.
- Descrivere i trattamenti utilizzati nelle fase locale e nella fase metastatica di malattia.
- Descrivere l'attività e l'efficacia della terapia medica e della radioterapia, anche per generare controlli esterni per eventuali studi clinici non controllati che si rendessero disponibili in futuro (in una patologia nella quale studi randomizzati di grandi dimensioni sono evidentemente infattibili).
- Raccogliere prospetticamente campioni di tessuto tumorale in paraffina, per eventuali determinazioni biomolecolari future con riferimento alla prognosi della malattia ed alla sensibilità alla terapia medica; mappare l'eventuale disponibilità di tessuto tumorale congelato e di campioni ematici di pazienti portatori di sarcoma epitelioide.

4. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale, multicentrico, condotto su Pazienti in cura presso i centri della Rete Tumori Rari (RTR).

Le seguenti informazioni verranno raccolte e analizzate:

- caratteristiche fondamentali di presentazione clinica;
- caratteristiche patologiche del tumore primitivo e/o delle metastasi;
- trattamento della fase localizzata di malattia, primitiva o in recidiva;
- pattern di presentazione della recidiva locale e metastatica;
- trattamento della recidiva di malattia, localizzata e a distanza;
- risposta ai trattamenti medici e radioterapici;
- outcome (RFS, OS)

E' prevista la revisione patologica della diagnosi nell'ambito della Rete Tumori Rari e la raccolta di campioni paraffinati.

5. Popolazione dello studio

Questo studio riguarda la popolazione di Pazienti adulti affetti da sarcoma epitelioide, nella forma classica o nella forma prossimale, in fase locale o metastatica, afferenti dal marzo 2015 in poi ai centri partecipanti allo studio.

Bibliografia

- 1.Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3542–3551
- 2.Spillane AJ, Thomas JM, Fisher C. Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:218–225
- 3.Ross HM, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Epithelioid sarcoma: clinical behavior and prognostic factors of survival. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:491–495
- 4.Chase DR, Enzinger FM. Epithelioid sarcoma: diagnosis, prognostic indicators, and treatment. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:241–263
- 5.Chbani L, Guillou L, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:222–227
- 6.Callister MD, Ballo MT, Pisters PW, et al. Epithelioid sarcoma: results of conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:384–391
- 7.Gasparini P, Facchinetti F, Boeri M, et al. Prognostic determinants in epithelioid sarcoma. *Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(2):287-95.
- 8.Casanova M, Ferrari A, Collini P, et al. Epithelioid sarcoma in children and adolescents: a report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer.* 2006;106:708–717
- 9.Shimm DS, Suit HD. Radiation therapy of epithelioid sarcoma. *Cancer.* 1983;52:1022–1025
- 10.Jones RL, Constantinidou A, Olmos D, et al Role of palliative chemotherapy in advanced epithelioid sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2012 Aug;35(4):351-7.
- 11.Piovesan C, Dileo P, Puma E, et al. Proximal-type epithelioid sarcomas: a retrospective analyses of 31 patients. *Connective Tissue Oncology Society Meeting Miami, November 2009.* Abstract 39396.

12.Pink D, Richter S, Gerdes S, et al. Gemcitabine and docetaxel for epithelioid sarcoma: results from a retrospective, multi-institutional analysis. *Oncology*. 2014;87(2):95-103.

13.Tariq Z, Ghose A, Bawany MZ, et al. A Case Report of Complete Remission of Pulmonary Metastases From Epithelioid Sarcoma to Navelbine Chemotherapy. *Am J Ther*. 2010.

13.Anderson SE, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. A retrospective analysis of vinorelbine chemotherapy for patients with previously treated soft-tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2006;2006:15947