

SARCOMI EPITELIOIDI

I sarcomi epitelioidi appartengono alla famiglia dei sarcomi dei tessuti molli e dunque costituiscono essenzialmente un sottogruppo molto raro di un gruppo di neoplasie rare. La loro incidenza si pone sotto a 1/100.000/anno, con una numerosità inferiore a 30 nuovi casi all'anno in un Paese come l'Italia. E' evidente la difficoltà di condurre studi clinici dedicati. Anche in presenza di nuovi farmaci potenzialmente efficaci, è difficile ipotizzare studi clinici randomizzati intesi a dimostrarne l'efficacia. Dunque, occorrerebbe poter effettuare studi non randomizzati, con la necessità però di disporre di "controlli storici" affidabili, cioè serie di casi con cui confrontare le nuove serie trattate innovativamente per dimostrare eventuali miglioramenti terapeutici.

Inoltre, la storia naturale dei sarcomi epitelioidi, in quanto così rari, è certamente nota, ma non in maniera completa. In particolare questo vale per il comportamento del sottogruppo "prossimale", caratterizzato da un'incidenza che equivale alla metà dei casi "distali", dall'insorgenza in una popolazione più giovane della già relativamente giovane popolazione tipica e da un andamento clinico apparentemente più aggressivo. La distinzione tra il sottotipo "prossimale", e "distale" è attualmente definita sulla base della sede di insorgenza (prevalentemente i tessuti molli profondi nel primo caso e le estremità nel secondo) e dall'aspetto istopatologico. Tuttavia, data la rarità della malattia, rimangono non completamente definiti molti aspetti propri delle due varianti, quali l'esatta evoluzione, le basi molecolari che sottendono le loro differenze e la responsività ai trattamenti oggi disponibili. In linea di massima, i sarcomi epitelioidi hanno una sensibilità limitata alla chemioterapia citotossica utilizzata nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, basata su antracicline e Ifosfamide, con la possibilità di risposte ad alcuni altri farmaci, quali Gemcitabina + Docetaxel, e possibilmente Vinorelbina e Pazopanib. L'evidenza al riguardo è, comunque, sostanzialmente aneddotica, dunque meritevole di conferme su casistiche più ampie. D'altra parte, vi è la possibilità che alcuni nuovi farmaci a bersaglio molecolare esplicino un'attività antitumorale specifica, in relazione ad alcune peculiarità biologiche recentemente identificate nei sarcomi epitelioidi. In particolare, vi è evidenza, nell'80 per cento dei casi, di una delezione di INI1, una proteina coinvolta nei meccanismi di regolazione dell'espressione del DNA (cioè di meccanismi detti "epigenetici", in quanto riguardano non direttamente il DNA di per sé, ma solo la sua espressione). Attualmente vi sono farmaci a bersaglio molecolare in grado di modulare tali meccanismi.

Il progetto in corso prevede l'effettuazione di uno studio prospettico e retrospettivo osservazionale nell'ambito di alcune decine di istituzioni dell'*Italian Sarcoma Group*, gruppo collaborativo per la ricerca clinica e traslazionale sui sarcomi. Questo studio mira sostanzialmente a raccogliere molti casi di sarcoma epitelioide, descrivendone le caratteristiche di storia naturale e di sensibilità ai trattamenti, particolarmente i trattamenti medici. Questo dovrebbe aiutare a:

- chiarire ulteriormente la storia naturale dei sarcomi epitelioidi, in rapporto alle principali modalità terapeutiche convenzionali;
- obbiettivare e quantificare le risposte cliniche osservate con alcuni farmaci di uso corrente in oncologia e dunque suscettibili di essere utilizzati nei Pazienti anche al di fuori di studi clinici;
- esplorare la storia naturale e la chemiosensibilità dei sarcomi epitelioidi “prossimali”;
- generare un data base clinico di casi consecutivi, suscettibile di essere usato come controllo storico per confronti con futuri studi clinici non randomizzati.

Si prevede che diverse decine di casi possano essere raccolti in questo modo in un intervallo di tempo ragionevole su tutto il territorio nazionale. Il database dello studio e l’analisi dei dati saranno in capo al Trial Center dell’*Italian Sarcoma Group*. Lo studio sarà coordinato dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Parallelamente alla raccolta dei dati clinici, presso l’Anatomia Patologica di Treviso, in collaborazione con la *Rete Tumori Rari*, si procederà alla revisione centralizzata di tutte le diagnosi istopatologiche, con effettuazione sistematica di alcune indagini molecolari aggiuntive, inclusa la valutazione della delezione di INI1, ed effettuazione di indagini di “next-generation sequencing” su alcuni casi selezionati, in collaborazione con il *Centro di Riferimento Oncologico* di Aviano. Clinicamente, questo sarà immediatamente utile ai Pazienti osservati prospetticamente. Sotto il profilo della ricerca, questo chiarirà la frequenza di alcune alterazioni molecolari proprie della neoplasia, potrà fornire dati nuovi di tipo genomico, e dovrebbe contribuire alla definizione del sottogruppo “prossimale”, cercando in particolare di correlare le caratteristiche patologiche e molecolari con il decorso clinico, la prognosi e la sensibilità ai farmaci. Inoltre, dato il ruolo emergente dell’immunoterapia nel trattamento di molti tumori solidi, in casi selezionati si esplorerà l’espressione di marcatori immunologici nelle due varianti di sarcoma epitelioide, con l’obiettivo di identificare un sottogruppo di Pazienti che possano potenzialmente beneficiare dei nuovi farmaci di tipo immunologico.

E’ attualmente in corso la revisione etico-clinica dello studio osservazionale presso i centri partecipanti italiani. Si sta valutando la sua apertura anche a livello internazionale, in particolare a livello europeo, in collaborazione con altri Sarcoma Group nazionali, e a livello globale, nell’ambito della *World Sarcoma Network*.

Si sta inoltre progettando l’effettuazione di un evento di consenso sulle problematiche aperte di tipo clinico-patologico e di pianificazione di ricerche collaborative future, probabilmente in concomitanza con la *ESMO Sarcoma Conference* di Milano del febbraio 2018.