

Sarcoma di Ewing

- INTRODUZIONE
- BASI GENETICHE E MOLECOLARI
- SEGNI E SINTOMI
- ANATOMIA PATOLOGICA
- CHEMIOTERAPIA
- FOLLOW-UP

INTRODUZIONE

Il sarcoma di Ewing deve il suo nome al Dott. James Ewing, che ha descritto questa neoplasia per la prima volta nel 1920.

E' un tumore che può svilupparsi in qualsiasi distretto del corpo, sebbene origini più frequentemente dalle ossa. Qualsiasi osso può essere sede di malattia, ma la pelvi, il femore e la tibia sono le sedi più comuni.

In Italia il numero di nuovi casi/anno con interessamento scheletrico stimato è di circa 60, di cui 2/3 di età inferiore ai 20 anni. Negli Stati Uniti l'incidenza è di 3.4 nuovi casi/anno per milione di abitanti. Colpisce prevalentemente adolescenti e più comunemente i maschi delle femmine.

Sebbene il sarcoma di Ewing sia un tumore prevalentemente osseo, può anche originare dai tessuti molli. In questo caso prende il nome di *sarcoma di Ewing extraosseo*.

Sarcoma di Ewing, primitive neuroectodermal tumours (PNET) e tumori di Askin, vengono inquadrati nel gruppo dei "tumori della famiglia di Ewing". un gruppo di neoplasie di origine neuroectodermica con caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e citogenetiche comuni.

Nel 20-25% dei pazienti sono presenti clinicamente evidenti localizzazioni secondarie di malattia all'esordio, che possono interessare i polmoni o l'osso.

I tumori della famiglia degli Ewing non sono comunemente associati ad altre malattie congenite e non ci sono evidenze convincenti che questi tumori siano ereditari.

BASI GENETICHE E MOLECOLARI

Le cause responsabili dell'insorgenza del sarcoma di Ewing sono tuttora sconosciute.

Anomalie genetiche specifiche; sono state identificate, in particolare traslocazioni a carico dei cromosomi 22, 11, 21, 7 e 17:

- t(11;22): fattore di trascrizione FLI1
- t(21;22): fattore di trascrizione ERG
- t(7;22): fattore di trascrizione ETV
- t(17;22): fattore di trascrizione E1 AF

Tali traslocazioni determinano la formazione di prodotti di fusione. EW-FLI1 è il prodotto di fusione più comune.

SEGNI E SINTOMI

La presenza di sintomi può dipendere da fattori quali sede e dimensione di malattia. Il dolore è un sintomo comune nelle localizzazioni scheletriche. Al contrario dell'osteosarcoma in circa un terzo dei pazienti è riscontrabile un rialzo febbrile.

ANATOMIA PATOLOGICA

Ewing osseo ed extrascheletrico

Il sarcoma di Ewing è un tumore primitivo dell'osso o dei tessuti molli. Le cellule neoplastiche sono caratteristicamente piccole e rotonde, anche se esiste una variante a grandi cellule; i nuclei sono ipercromici e il citoplasma è scarso e contiene granuli di glicogeno PAS positivi. L'organizzazione cellulare è assente, è un tumore generalmente vascolarizzato e con scarse mitosi.

p-PNET

I tumori p-PNET presentano caratteristiche istologiche simili al sarcoma di Ewing.

Si caratterizzano per la presenza di pseudorosette, sono positivi all'immunoistochimica per i markers di differenziazione neurale NSE, Leu-7, Cromogranina, Sinaptofisina, S 100 e hanno granuli neurosecretori alla microscopia elettronica.

TRATTAMENTO

1. [Indicazioni generali](#)
2. [Il ruolo della chemioterapia](#)
3. [Trials clinici attivi allo IOR](#)

1. [Indicazioni generali](#)

La rarità di queste neoplasie e la complessità della terapia rendono indispensabile il trattamento presso centri altamente specializzati, con competenze multispecialistiche. Queste competenze specialistiche prevedono specialisti oncologi dell'adulto e pediatrici, chirurghi ortopedici, esperti in oncologia ossea, chirurghi generali e toracici, anatomo-patologi esperti in sarcomi, radioterapisti, esperti in riabilitazione, psicologi, personale infermieristico dedicato ed altri specialisti in grado di garantire trattamento e riabilitazione ottimali, al fine di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

Il sarcoma di Ewing è una patologia che, come età di incidenza, si pone tra le neoplasie trattate dagli oncologi pediatri e gli oncologi medici degli adulti. Non esistono assolutamente dati che giustifichino trattamenti separati in base all'età.

La sensibilità al trattamento radioterapico, fa sì che per il controllo locale del sarcoma di Ewing si possa ricorrere, in funzione della situazione clinica, alla chirurgia, alla radioterapia o ad entrambi. L'attuale tendenza privilegia comunque l'approccio chirurgico, rappresentato, nella quasi totalità dei casi, da un trattamento conservativo, riservando la radioterapia a quelle situazioni in cui l'intervento chirurgico non sarebbe in grado di garantire una resezione oncologicamente adeguata. La valutazione dei margini di resezione chirurgica rappresenta un importante compito del patologo; in caso di margini inadeguati viene raccomandata l'associazione di un trattamento radioterapico.

2. [Il ruolo della chemioterapia](#)

La chemioterapia ha significativamente modificato la prognosi del sarcoma di Ewing, raggiungendo attualmente elevate percentuali di guarigione nelle forme prive di evidenti metastasi all'esordio.

Vi è una attuale tendenza a far precedere il trattamento locale chirurgico e/o radioterapico da una chemioterapia. La finalità di tale approccio è quella di determinare una riduzione

della neoplasia in modo da facilitare l'intervento chirurgico. In questo caso è inoltre possibile valutare la sensibilità ai chemioterapici utilizzati mediante esame istologico effettuato sul pezzo di resezione.

La prosecuzione del trattamento chemioterapico può essere in questo modo indirizzato in base alla qualità della risposta alla chemioterapia primaria.

I chemioterapici utilizzati nel sarcoma di Ewing sono rappresentati da adriamicina, ifosfamide, ciclofosfamide, etoposide, vincristina e dactinomicina.

In controtendenza rispetto a quanto osservato in altri tumori, sembra che il trattamento con alte dosi possa avere un ruolo nel sarcoma di Ewing. In proposito è attualmente in corso un importante studio cooperativo europeo. In Italia è attivo uno studio multicentrico, condotto in collaborazione con lo Scandinavian Sarcoma Group, in cui pazienti che mostrano istologicamente la persistenza di focolai tumorali vitali, pur in presenza di una buona risposta clinica e radiografica, vengono avviati nella fase post operatoria ad un trattamento intensificato con alte dosi di busulfano e melfalan.

La rarità di queste neoplasie e la multidisciplinarietà della terapia rendono indispensabile il loro riferimento presso centri specializzati, che possano offrire anatomo-patologi esperti in sarcomi, oncologi dell'adulto e pediatrici, chirurghi ortopedici esperti in oncologia ossea, radioterapisti ed esperti della riabilitazione, psicologi e personale infermieristico specificatamente preparati per aiutare pazienti che in prevalenza sono in età adolescenziale.

In considerazione della giovane età della maggioranza dei pazienti è necessario, prima del trattamento, informare quelli di sesso maschile sulla infertilità che la chemioterapia potrebbe causare e sui provvedimenti al momento disponibili.

Malattia localizzata, rischio standard

Vi è una chiara evidenza derivata da studi clinici non randomizzati, che il trattamento chemioterapico associato alla chirurgia e/o radioterapia offra un significativo vantaggio rispetto al solo trattamento chirurgico e/o radioterapico.

Sebbene l'uso della chemioterapia primaria o chemioterapia neoadiuvante, con trattamento chirurgico ritardato della lesione primitiva, sia una procedura largamente adottata a livello internazionale, non esistono evidenze cliniche che un trattamento neoadiuvante sia superiore, in termini di risultati oncologici, ad un trattamento adiuvante o post-chirurgico. Nell'ambito di studi clinici la valutazione della necrosi tumorale chemioindotta può essere utilizzata per scegliere il trattamento chemioterapico post chirurgico.

I farmaci di dimostrata efficacia e largamente utilizzati sono l'adriamicina (ADM), l'ifosfamide (IFO), la ciclofosfamide (CTX), l'etoposide (VP16), la vincristina (VCR) e l'Actinomicina-D (Act-D).

Nell'ambito di studi clinici è possibile utilizzare trattamenti con *alte dosi* di chemioterapici seguiti da reinfusione di cellule staminali periferiche. A tal fine viene raccomandato l'uso di Busulfano e di Melfalan. Nel protocollo attualmente in corso presso lo IOR, tale approccio viene proposto a tutti i pazienti che mostrano una non completa efficacia del trattamento di induzione *a dosi standard*.

Malattia metastatica all'esordio, alto rischio

Anche per i pazienti che presentano alla diagnosi metastasi documentate dalle usuali tecniche diagnostiche come TC, RM e scintigrafia scheletrica, non sono disponibili in letteratura studi randomizzati, ma solo studi clinici non controllati. D'altra parte, la rarità della malattia e l'eterogeneità della diffusione metastatica rende uno studio randomizzato difficilmente realizzabile.

Vi è indicazione ad un trattamento chemioterapico associato a chirurgia o radioterapia della lesione primitiva e di quelle metastatiche.

I farmaci utilizzati sono gli stessi usati per le forme localizzate.

Molti gruppi hanno utilizzato trattamenti di chemioterapia a regimi ad alte dosi per migliorare i risultati in pazienti ad alto rischio. Le cellule staminali utilizzate per il trattamento ad alte dosi sono state più spesso di tipo *autologo* (del paziente stesso); è ormai accettato l'utilizzo di cellule staminali derivate dal sangue periferico piuttosto che dal midollo osseo.

Questo trattamento è stato associato in passato alla in alcuni casi alla cosiddetta total body irradiation (TBI), una radioterapia a basso dosaggio di tutto il corpo.

Dalla revisione dei dati della letteratura sembra che in questo gruppo di pazienti la TBI non offra particolari vantaggi mentre l'utilizzo delle alte dosi appare particolarmente giustificato.

Ricaduta di malattia

Studi recenti sembrano evidenziare l'efficacia del solo trattamento chirurgico in particolari sottogruppi di pazienti con lungo intervallo libero da malattia e metastatizzazione polmonare monolaterale con numero limitato di lesioni.

Nel tentativo di migliorare la sopravvivenza di questo gruppo di pazienti sono stati recentemente elaborati trattamenti più intensivi con chemioterapia sovramassimale e reinfusione di cellule staminali autologhe. I risultati preliminari attualmente disponibili sono particolarmente incoraggianti e l'uso di protocolli chemioterapici con alte dosi di Busulfano e Melfalan sono raccomandati in pazienti con sarcoma di Ewing in recidiva.

Il Melphalan è l'agente più utilizzato nei regimi ad alte dosi per sarcoma di Ewing e dalle revisioni della letteratura è emerso che la combinazione di questo farmaco con il Busulfano dia risultati superiori.

Non vi sono attualmente segnalazioni che riportino l'efficacia dell'uso di procedure che utilizzino il trapianto *allogenico* (con utilizzo di cellule staminali da donatore) in questo sottogruppo di pazienti.

3. Trials clinici attivi allo IOR

Malattia localizzata; rischio standard

PROTOCOLLO: [ISG/SSG III](#)

L' ISG/SSG III è un progetto di collaborazione tra Italian Sarcoma Group e Scandinavian Sarcoma Group. Eligibilità: Pazienti con sarcoma di Ewing a rischio standard di età ≤ 40 anni.

Descrizione: Protocollo internazionale di chemioterapia neoadjuvante che utilizza 6 farmaci nella fase di induzione (doxorubicina, ciclofosfamida, actinomicina-D, vincristina, ifosfamida, etoposide). Dopo il trattamento locale, il mantenimento è diversificato sulla base della risposta alla chemioterapia di induzione e prevede intensificazione con alte dosi di busulfano e melfalan nei pazienti con una scarsa risposta.

Malattia metastatica all'esordio:

PROTOCOLLO: [ISG/SSG IV](#)

L' ISG/SSG IV è un progetto di collaborazione tra Italian Sarcoma Group e Scandinavian Sarcoma Group. Eligibilità: Pazienti con sarcoma di Ewing metastatico ai polmoni o con singola metastasi scheletrica.

Descrizione: Protocollo che utilizza un trattamento chemioterapico che prevede una fase di induzione con l'utilizzo di vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida,

etoposide; un trattamento locale (chirurgia, radioterapia o chirurgia seguita della radioterapia) e il trattamento di intensificazione al termine del programma di trattamento con alte dosi di Busulfano e melfalan con reinfusione di cellule staminali periferiche.

Ricaduta di malattia:

PROTOCOLLO: [Ewing Rel](#)

Esigibilità: Sarcomi di Ewing con ricaduta.

Descrizione: Studio nazionale in collaborazione con l'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica) che prevede trattamenti diversificati secondo le modalità di ricaduta:

- 1) Una sola metastasi polmonare dopo 36 mesi dalla diagnosi: sola chirurgia .
- 2) Più metastasi o intervallo libero dalla fine del primo trattamento compreso tra 3 mesi e 36 mesi dalla diagnosi: induzione/mobilizzazione seguita da chemioterapia ad alte dosi (Busulfano e Melfalan) e reinfusione di cellule staminali del sangue periferico e radioterapia a livello dei campi polmonari (TLI), nei pazienti che non hanno ricevuto un trattamento intensificato nel corso del trattamento primario.
- 3) Progressione durante il trattamento primario o ricaduta entro 3 mesi dalla fine del precedente trattamento: inserimento in protocolli di fase II

FOLLOW-UP

Il follow-up definisce il programma di controlli previsti al termine del trattamento per la diagnosi precoce di eventuale ripresa di malattia locale o a distanza.

Poiché le riprese di malattia a distanza interessano più frequentemente i polmoni si raccomanda un controllo trimestrale con TC del torace senza mezzo di contrasto, per i primi tre anni. Nel quarto e quinto anno la frequenza di controllo può essere quadrimestrale. Dal sesto al decimo anno i controlli possono essere eseguiti ogni 6 mesi.

La frequenza e la modalità del controllo radiologico del segmento osseo sede di malattia sono simili a quelle per il controllo del torace, salvo particolari necessità dovute al tipo di ricostruzione ossea impiegata.

La scintigrafia ossea total body annuale è consigliabile almeno per i primi 5 anni per escludere la comparsa di metastasi scheletriche.

Un esame di laboratorio che viene eseguito ad ogni controllo è il dosaggio dell'LDH, marcatore di malattia e che può mostrare elevati livelli sierici in caso di ricaduta.

Per il monitoraggio delle possibili sequele ematologiche tardive del trattamento è opportuno controllare emocromo con conta piastrine.

Per la valutazione della funzionalità cardiaca è indicato ripetere l' ecocardiogramma con valutazione della frazione di eiezione almeno nei primi tre anni di follow up.

Updated e revisione: [Emanuela Palmerini](#), [Stefano Ferrari](#)

Data ultima revisione: Gennaio 2006

Dr. Stefano Ferrari

Dirigente Responsabile

Sezione di Chemioterapia dei tumori muscolo-scheletrici

Istituti Ortopedici Rizzoli

Via G.C.Pupilli, 1

40136 Bologna

tel. 051-6366411

fax 051-6366277

e-mail stefano.ferrari@ior.it