

*LE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTO SITO SONO RIPORTATE A PURO SCOPO DIVULGATIVO, NON DEVONO ESSERE INTESE COME CONSIGLI MEDICI E NON SI SOSTITUISCONO ALLA CONSULTAZIONE DI OPERATORI SANITARI QUALIFICATI.*

## **COSA E' IL SARCOMA EPTELIOIDE**

Il Sarcoma Epitelioide è un raro sarcoma dei tessuti molli che colpisce i giovani adulti (20-39 anni di età) e coinvolge, nel 60% dei casi, le estremità superiori. Il nome venne dato da Enzinger nel 1970 ad un gruppo di sarcomi dei tessuti molli spesso confusi con una varietà di condizioni maligne e benigne, in particolare alcuni processi granulomatosi, il sarcoma sinoviale e il carcinoma squamo cellulare ulcerativo. Oltre alla forma classica di sarcoma epitelioide esiste una variante “prossimale”.

### **Epidemiologia**

In un'analisi condotta su un registro statunitense dei tumori delle estremità superiori, veniva riportata un'incidenza del sarcoma epitelioide di 0.1 casi per milione di individui/anno. In un recente studio è stato osservato, dal 1973, un incremento annuale del 5.2%, fino a raggiungere un'incidenza di 0.4 casi per milione/anno nel 2005. Il sarcoma epitelioide rappresenta il secondo sarcoma dei tessuti molli della mano ed il sesto dell'intera estremità superiore. E' più comune nel genere maschile (1.8:1) e colpisce la popolazione giovane adulta. In un grande studio retrospettivo, il 74% dei pazienti aveva un'età compresa fra i 10 e i 39 anni, con un'età media, all'esordio, di 27 anni. I sarcomi delle estremità superiori sono in genere più frequenti negli individui caucasici, tuttavia una revisione su casistiche provenienti da differenti parti del mondo non ha mostrato una particolare prevalenza geografica del sarcoma epitelioide. Sebbene meno frequente, nelle persone di genere femminile il sarcoma epitelioide ha, usualmente, un decorso più favorevole. La sede più comune di insorgenza è rappresentata dalle estremità superiori, anche se sono stati descritti casi a partenza da altre sedi.

## **Caratteristiche Cliniche**

Il sarcoma epiteliode colpisce prevalentemente le mani e gli avambracci, seguono il tratto distale delle estremità inferiori e il tratto prossimale delle estremità superiori. La maggior parte dei tumori si presenta come una massa dura palpabile, a carico dei tessuti profondi o del derma. Spesso le lesioni superficiali si ulcerano e possono venire erroneamente interpretate come ferite a lenta guarigione o lesioni verrucose. I tumori più profondi possono simulare delle cisti gangliari o essere adesi ai tendini e venire scambiati per tumori a cellule giganti delle guaine tendinee. Il dolore o il senso di tensione sono presenti solo nel 20% circa dei pazienti. Nel 13% dei casi il tumore può essere multifocale e in circa il 13% dei pazienti può essere presente malattia metastatica. I tumori localizzati a livello delle mani possono causare contratture o segni di compressione nervosa quali debolezza muscolare e parestesie. In uno studio retrospettivo la durata media dei sintomi, prima del trattamento chirurgico, era di 29 mesi, confermando la tendenza del sarcoma epiteliode a crescere piuttosto lentamente.

Diversamente dalla maggioranza degli altri sarcomi, il sarcoma epiteliode possiede una propensione a dare metastasi linfonodali. In uno studio a lungo termine, il 45% dei pazienti sviluppava metastasi e le sedi maggiormente coinvolte erano rappresentate dal polmone (51%), dai linfonodi (34%) e dal cuoio capelluto (22%).

Altri sarcomi che si diffondono ai linfonodi includono il rabdomiosarcoma, il sarcoma a cellule chiare, il sarcoma sinoviale, e i sarcomi vascolari.

## **Caratteristiche Radiologiche**

Generalmente la radiografia convenzionale non mostra reperti significativi. In alcuni casi si possono intravedere masse o tumefazioni a carico dei tessuti molli. Talvolta si possono osservare calcificazioni puntiformi o aree di ossificazione. Il sarcoma epiteliode causa raramente alterazioni dell'osso adiacente diverse da demineralizzazione o assottigliamento della corticale.<sup>5</sup> La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) rappresenta la metodica per immagini di scelta, prima della biopsia e della diagnosi istologica. Poiché il sarcoma epiteliode possiede scarse caratteristiche distintive, il suo ruolo è principalmente quello di definire i confini anatomici della lesione. Inoltre la RMN può essere utile nel distinguere le recidive tumorali dagli esiti postoperatori. In un piccolo studio si è dimostrata efficace nel differenziare le recidive dalle sequele chirurgiche

dopo multipli interventi di escissione. I dati sulla PET sono scarsi, ma uno studio ha preso in esame 160 sarcomi dei tessuti molli, tre dei quali erano sarcomi epitelioidei, tutti e tre risultavano PET-positivi.

## **Diagnosi**

Come per altri sarcomi dei tessuti molli la biopsia è il principale mezzo diagnostico. Data la aspecificità delle caratteristiche patologiche del sarcoma epitelioide, è importante che il prelievo bioptico come la valutazione microscopica del campione vengano effettuate, da professionisti esperti in oncologia muscolo scheletrica. Le analisi genetiche sembrano promettenti nella diagnosi differenziale dei vari tipi di sarcoma, incluso il sarcoma epitelioide.

## **Analisi Genetiche**

Il gene INI1 (conosciuto anche come hSNF5 e SMARCB1) è un membro del complesso SWI/SNF, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 22 (22q 11.2). Questo complesso espone il DNA a diversi fattori di trascrizione. Il gene agisce come oncosoppressore e la sua inattivazione è già stata osservata in alcuni tumori rabdoidi. Recentemente, la perdita del gene INI1 è stata mostrata in più dell'80% dei pazienti con sarcoma epitelioide. Oltre al sarcoma epitelioide la perdita di INI1 è osservata in tumori maligni rabdoidi, schwannomi maligni epitelioidei, carcinomi mioepiteliali.<sup>12</sup> E' disponibile una colorazione immunoistochimica per INI1 che può essere utilizzata nella diagnosi del sarcoma epitelioide.

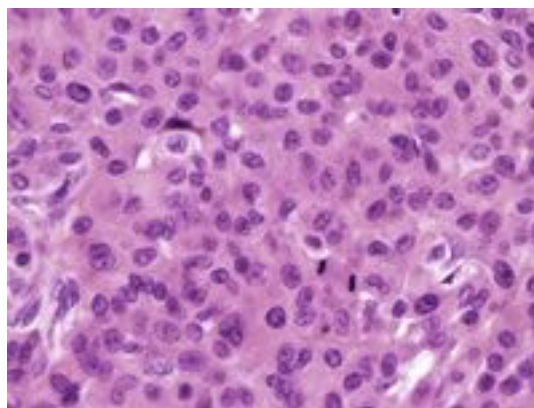
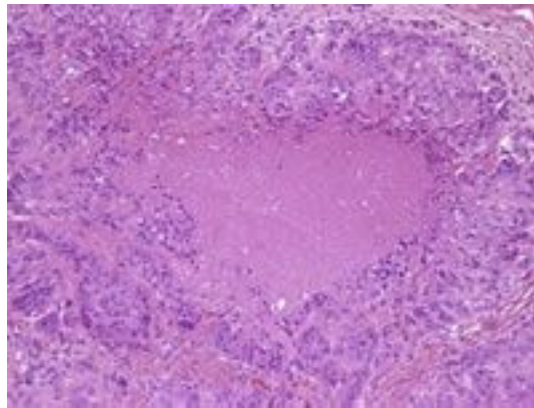


Figura 2: Cellule eosinofile epiteliali a forte ingrandim.

## **Istologia**

Il sarcoma epitelioido coinvolge principalmente il tessuto sottocutaneo, i tendini e le fasce muscolari. Il coinvolgimento microscopico della cute e dei muscoli scheletrici è stato osservato nel 24% e nel 28% dei casi rispettivamente. Questo sarcoma tende a crescere lungo i piani fasciali e ad invadere strutture vascolari e nervose.

L'aspetto macroscopico del sarcoma epitelioido è dato, usualmente, da uno o più noduli a margini infiltranti. La natura nodulare è una delle caratteristiche più tipiche di questa malattia.



Proliferazione “pseudogranulomatosa” di cellule....

Microscopicamente il tumore è costituito da cellule epitelioidi (ovoidali o poligonali) frammiste a cellule fusiformi fortemente eosinofile contenenti numerosi vacuoli intracitoplasmatici (Diversamente dal sarcoma sinoviale bifasico non si osservano strati distinti di cellule poligonali e cellule fusiformi. Le varianti includono una forma “fibroma-like” (predominanza di cellule fusiformi) e una forma angiomatosa (crescita simil-angiosarcomatosa con cellule epitelioidi che circondano un'area cistica).

L'aspetto più comunemente osservato è costituito da una proliferazione “pseudogranulomatosa” di cellule attorno ad un'area centrale necrotica priva di elementi cellulari. (Figura 3). La zona centrale generalmente contiene collagene ialino e detriti necrotici. Nel 19% dei casi le aree necrotiche possono contenere calcificazioni, mentre in un piccolo numero di lesioni possono essere presenti cellule giganti multinucleate.

### **Variante Proximale**

Nel 1997 è stata descritta una variante “proximal type” di sarcoma epitelioido a partenza dalla pelvi, dal tessuto perineale e dalle estremità prossimali. E' formata da grandi cellule epitelioidi simil-carcinomatose e/o cellule rabdoidi e possiede un decorso clinico più aggressivo rispetto alle

forme tumorali distali. Questa variante è anche indicata come “sarcoma a grandi cellule” per la presenza di grandi cellule rabdoidi.

### **Immunoistochimica**

Studi di immunoistochimica hanno mostrato come una reattività alla vimentina sia presente in quasi tutti i casi. La pancreatina AE1/AE3 e l'antigene epiteliale di membrana sono stati trovati positivi nel 96% e 98% dei casi rispettivamente. Si osserva una costante colorazione per il CA-125 e qualcuno ha suggerito di utilizzare questo marcatore sierico per il monitoraggio di eventuali metastasi. S100 è tipicamente negativo (diversamente dai tumori maligni delle guaine nervose periferiche) così come i marcatori per l'endotelio (diversamente dall'angiosarcoma epitelioide) e il CK 5/6 (diversamente dal carcinoma squamo cellulare). Il CD34 è espresso nel 50-60% dei sarcomi epitelioidi, ma è negativo nei carcinomi, permettendo di distinguere fra le due forme. Anche il P63 è un utile marcatore essendo virtualmente presente in tutti i carcinomi squamocellulari ma assente nei sarcomi epitelioidi.

### **Trattamento**

L'escissione ampia rimane il trattamento di prima scelta. In alcuni studi a lungo termine è stata riportata un'incidenza di recidiva fino al 77% dopo un'escissione marginale. Per questo motivo la maggior parte degli autori raccomanda una escissione ampia del tumore o del letto tumorale, nonostante importanti sequele funzionali. Si è visto tuttavia che il sarcoma epiteioide tende a diffondersi in senso prossimale a carico dello stesso arto, non in continuità con il tumore originario (cosiddette “metastasi locali”), portando alcuni a considerare trattamenti locali meno aggressivi. L'amputazione può essere contemplata in caso di recidive multiple o in caso di sedi non funzionalmente determinanti (come ad esempio la punta delle dita). Tale intervento non sembra tuttavia essere utile nel controllo delle “metastasi locali”.

### **Biopsia del Linfonodo Sentinella**

Poiché il sarcoma epitelioide può dare metastasi linfonodali, è stata proposta la biopsia del linfonodo sentinella e la dissezione dei linfonodi regionali. Altre neoplasie in cui la biopsia del linfonodo sentinella si è dimostrata utile includono il melanoma e il tumore della mammella, ma per i sarcomi i dati in letteratura sono scarsi e ulteriori ricerche in merito sono sicuramente necessarie.

## **Ruolo delle Terapie Adiuvanti**

Il fatto che il sarcoma epitelioido sia una neoplasia rara e a lenta crescita rende difficoltosa la disponibilità di dati di follow up a lungo termine in grado di trovare differenze significative fra differenti trattamenti adiuvanti.

La Chemioterapia (in particolare la Doxorubicina) è stata utilizzata in tumori multifocali, di grandi dimensioni (> 5 cm) o in caso di malattia metastatica. Non ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza, ma non esistono studi pubblicati su casistiche ampie di pazienti.

La Radioterapia viene utilizzata in alcuni centri per il tumore primitivo e per le recidive allo scopo di salvare l'arto, con risultati favorevoli rispetto all'amputazione senza, tuttavia, migliorare in maniera significativa la sopravvivenza globale. Gli effetti tardivi della radioterapia (alterazioni cutanee, fibrosi e neuropatie) possono essere particolarmente invalidanti a livello della mano.

## **Prognosi**

La sopravvivenza a 5 e 10 anni dei pazienti con sarcoma epitelioido è di circa il 50-70% e 42-55% rispettivamente. Sesso, sede del tumore, età alla diagnosi, dimensioni tumorali e caratteristiche istologiche si sono dimostrati fattori in grado di condizionare la prognosi. Il sesso si è un importante fattore prognostico, con un andamento più favorevole nei pazienti di genere femminile. Le lesioni prossimali hanno, solitamente, una prognosi peggiore rispetto a quelle distali. Le forme ad esordio in età più precoce sono più favorevoli. Tumori con diametro massimo superiore a 2 cm e tumori con necrosi e invasione vascolare sono stati correlati ad una prognosi peggiore. Infine, anche l'indice mitotico rappresenta un fattore prognostico importante.

## **Cosa è il sarcoma?**

È un tumore dei tessuti connettivi, quali nervi, muscoli, articolazioni, ossa, vasi sanguigni. Può insorgere in qualunque parte del corpo, e spesso è nascosto in profondità negli arti.

## **Quanto sono diffusi i sarcomi?**

Circa l'1% dei tumori dell'età adulta è rappresentato dai sarcomi. Circa il 15-20% dei tumori dell'età pediatrica sono sarcomi.

## **Perché i sarcomi sono pericolosi?**

Spesso non vengono diagnosticati correttamente. A volte le masse tumorali sono interpretate come legate a infortuni sportive. Quando sono diagnosticati, sono spesso estesi, la loro asportazione chirurgica è difficile e possono aver dato metastasi a distanza. In diversi casi i sarcomi risultano resistenti alle terapie effettuate.

## **Varianti istologiche dei sarcomi dei tessuti molli**

Esistono più di 80 tipi di sarcoma che in genere vengono suddivisi in sarcomi dei tessuti molli (3000 persone/ anno) e sarcomi ossei ( 700 persone anno) o delle articolazioni. Il comportamento clinico è, estremamente diverso a seconda del tipo istologico, del grado di differenziazione cellulare e del sito di sviluppo. I sarcomi sono dunque un gruppo di tumori con aggressività, e risposta clinica estremamente variabile. Colpiscono sia pazienti in età pediatrica che adulti

### **Ci sono differenti tipi di sarcoma**

Tumori del tessuto adiposo:

Liposarcoma: Sono descritti vari tipi di liposarcoma, interessano il tessuto adiposo sottocutaneo

Tumori ossei e cartilaginei

Interessano ossa e tessuti cartilaginei

-Condrosarcoma mesenchimale extrascheletrico

Tumore osseo e cartilagineo che interessa bambini ed adolescenti.  
Estremamente raro. Elevata tendenza a recidivare anche dopo molti anni dalla remissione

-Osteosarcoma extrascheletrico Tumore estraneamente raro elevata tendenza a metastatizzare ai polmoni

Sarcomi del tessuto fibroso

-Tumore desmoide : tumore a basso grado con tendenza alla crescita lenta, scarsa tendenza a dare metastasi a distanza, tendenza alla recidiva locoregionale

Insorge in giovani soggetti ed è caratterizzato da mutazioni genetiche del gene APC. Mutazioni genetiche possono dare origine alla poliposi familiare This cancer is made up of muscle Fibrosarcoma.

There are two types of fibrosarcoma in children and adolescents:

-Fibrosarcoma Infantile

Insorge in soggetti di età inferiore ad un anno e può essere osservato prima della nascita ad un esame ecografico. Tumore caratterizzato da crescita veloce, è spesso associato a traslocazioni cromosomiche, mentre non sono visibili translocazioni in età adolescenziale

· Fibrosarcoma dell' adulto: stesso tumore dell' età infantile, ma non associato a translocazioni cromosomiche

-Myxofibrosarcoma. : raro tumore che insorge più frequentemente nel giovane adulto

· Low-grade fibromyxoid sarcoma. Tumore a lenta crescita, ma che può recidivare a polmoni e parete toracica a distanza di tempo. E' consigliabile un follow up permanente.

· Fibrosarcoma epitelioides sclerosante: Tumore a lenta crescita , ma con elevata tendenza a recidivare

### **Tumori muscolari**

-Rabdomiosarcoma: Localizzato a stomaco intestino, vescica e utero. Tumore a partenza da tessuto muscolare liscio, tessuto vascolare

-Leiomyosarcoma.

Associato con Epstein-Barr virus ragazzi con HIV or AIDS. Può rappresentare un secondo tumore dopo retinoblastoma

### **Tumori della guaina nervosa**

I tumori maligni della guaina nervosa possono essere a basso o alto grado e talvolta essere associati a condizione genetica nota come Neurofibromatosi tipo I



- Tumore maligno aggressivo della guaina dei t nervi periferici
- Ectomesenchymoma. Tumore maligno a rapida crescita che interessa soprattutto i bambini interessa orbita oculare, in particolare le strutture nervose comprese nello spazio orbitario, arti superiori ed inferiori

### **Tumors of unknown cell origin**

#### Synovial sarcoma.

Tipo comune di sarcoma dei tessuti molli di bambini ed adolescenti. Si forma generalmente nei tessuti molli intorno ad articolazioni di arti superiori ed inferiori, ma può interessare testa tronco e collo. Le cellule presentano mutazioni cromosomiche

#### -Alveolar soft part sarcoma

Raro tumore del tessuto connettivo; si forma più comunemente nei tessuti del cavo orale, nella mandibola, e nella faccia dando rapidamente metastasi a distanza.

Presenta una prognosi più benigna quando di dimensioni inferiori a 5 cm o quando si è proceduto ad una asportazione chirurgica totale

Le cellule di questo tumore presentano una translocazione genetica nota come ASSPL gene utile nella diagnosi

### **Sarcomi dei tessuti molli a cellule chiare**

#### -Condrosarcoma mixoide extrascheletrico:

Interessa giovani ed adolescenti

Possibili recidive a distanza di tempo dal trattamento

#### -Tumore desmoplastico a piccole cellule.

Si forma nel peritoneo, nello scroto, ma può formarsi anche da organi solidi quali reni o altri organi addominali.

Possibili metastasi polmonari

Le cellule possono avere una translocazione cromosomica utile alla diagnosi

#### -Tumore rabdoide extra renale

Neoplasia a rapida crescita che interessa fegato e vescica

Insorge in neonati, adolescenti, ma interessa anche gli adulti

È connesso con l'alterazione del gene onco-soppressore SMARCB1.

#### -Tumori epitelioidi delle cellule perivascolari

Tumori a comportamento benigno, connesso con la sclerosi tuberosa si sviluppano nello stomaco, intestino e organi genitourinari presentano una crescita lenta con scarsa tendenza a dare metastasi.

-Sarcomi indifferenziati/non classificati

Questi tumori generalmente colpiscono il tessuto scheletrico interessando muscoli ed ossa

-Sarcomi indifferenziati

Insorgono spesso in sede di pregressa radioterapia.

### **Tumori vascolari**

-Emangioendotelioma epitelioido

Insorge nei bambini ma sono più frequenti negli adulti tra 40 e 50 anni

Interessano fegato, polmoni ed ossa.

Possono essere a lento o rapido accrescimento

In un terzo dei casi danno rapidamente secondarismi molto velocemente

-Angiosarcoma dei tessuti molli; tumore a rapida crescita che si forma a partire dai vasi sanguigni e linfatici

Neoplasie rare nei bambini

Questi tumori possono essere superficiali ed interessare la cute o coinvolgere fegato, milza e polmoni

## **QUALI SONO I PRINCIPALI SINTOMI DEL SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI?**

Quando i sarcomi si formano a livello degli arti, è facile notare la presenza di rigonfiamenti che crescono nel giro di qualche settimana o di qualche mese al massimo e che, in genere, non sono dolorosi, a meno che non originino o abbiano stretti rapporti con strutture nervose. Quando i sarcomi si sviluppano nell'addome i sintomi possono essere molto più vaghi e aspecifici, come calo di peso, mancanza di appetito e stanchezza. In alcuni casi si nota un rigonfiamento addominale. Raramente possono ostruire il passaggio delle feci provocando blocchi intestinali, indurre sanguinamenti dal tratto gastrointestinale o dare edemi degli arti inferiori. Poiché i sintomi sono così generici, la diagnosi dei sarcomi retroperitoneali e viscerali è spesso tardiva.

## **COME SI ARRIVA ALLA DIAGNOSI SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI?**

La diagnosi di sarcoma dei tessuti molli prevede due step fondamentali:

1) la diagnosi istologica e molecolare :

2) staging: valutazione della estensione di malattia

· (1 diagnosi istologica del tipo di sarcoma, valutazione del grado di differenziazione cellulare, ricerca di eventuali marcatori molecolari

specifici di malattia ( sono alterazioni quali traslocazioni cromosomiche, formazione di geni che codificano per proteine che stimolano la proliferazione cellulare e la trasformazione neoplastica di cellule sane)

· 2) staging della malattia : si tratta di valutare la sede del tumore primitivo, l' estensione della malattia, e la presenza di eventuali metastasi a distanza.)

Questo processo diagnostico, come per altre neoplasie, dovrebbe permettere all' equipe di esperti di programmare un trattamento personalizzato per ogni paziente)

Vediamo quali sono i principali step diagnostici:

Storia clinica del paziente ed esame obiettivo: Valutazione accurata della storia clinica del paziente, delle patologie pregresse o concomitanti, in particolare valutazione di pregresse terapie antitumorali ( chemioterapie o terapie radianti). Esame fisico del paziente, valutazione delle masse sospette, valutazione delle stazioni linfonodali, valutazione della presenza o meno di dolore o sintomi neurologici.

**L' esame diagnostico cardine è rappresentato dalla biopsia:**

Il tipo di biopsia dipende dalle dimensioni del tumore, dalla superficialità o profondità della massa neoplastica.

-Core needle biopsy: campionamento di tessuto utilizzando un ago di grosse dimensioni. Permette di ottenere icampioni multipli di tessuto e la biopsia può essere guidata dalla TAC o dalla RMN.

-Biopsia Incisionale: . Rimozione di parte di tessuto della massa neoplastica.

-Biopsia Escisionale: Rimozione dell' intera massa o del tessuto potenzialmente patologico.

Allo scopo di eseguire una diagnosi corretta il campione bioptico deve essere di dimensioni adeguate, può derivare dal tumore primitivo , da tumori secondari ( metastasi) o da linfonodi e deve contenere un adeguato numero di cellule tumorali.

Uno o più dei seguenti test di laboratorio può eseguito per studiare i campioni tessutali.

Test molecolari Sono test di laboratorio che servono a ricercare geni specifici, proteine o altre molecole in un campione di tessuto , sangue o altro liquido biologico. L' applicazione di test molecolari ai sarcomi dei tessuti molli ricerca geni specifici , o traslocazioni cromosomiche che insorgono in alcuni sarcomi

Reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) test: E' un test di laboratorio che amplifica la presenza di DNA alla ricerca di cellule tumorali.

### **Analisi citogenetica**

È un test di laboratorio in cui le cellule tumorali vengono analizzate alla ricerca di alterazioni cromosomiche che spesso sono tipiche della trasformazione neoplastica

### **Immunoistochimica:**

Test di laboratorio che utilizzando anticorpi monoclonali va a ricercare alcuni antigeni cellulari in un dato campione. Unendo un colorante all' anticorpo quando avviene il legame Antigene anticorpo si rende visibile in microscopia ottica. Questo tipo di test serve a differenziare diversi tipi istologici di sarcomi dei tessuti molli

Microscopia elettronica : individua diversi tipi di alterazioni cellulari e consente una diagnosi accurata grazie alla maggior sensibilità del microscopio

### **Imaging:**

La valutazione radiologica spazia da radiografia standard all' uso della Risonanza magnetica nucleare. Lo scopo di queste indagini è valutare l'estensione della malattia, valutare eventuali metastasi e seguire nel tempo il paziente dopo il trattamento

## **COME SI CURANO I SARCOMI?**

La chirurgia costituisce il cardine del trattamento delle forme in fase localizzata. Obiettivo dell'intervento chirurgico è asportare completamente il tessuto tumorale al fine di diminuire al massimo il rischio di recidive di malattia. Questo approccio può avere conseguenze per la funzionalità degli arti quando il sarcoma è localizzato in questa sede, e per questo richiede che i chirurghi abbiano una significativa esperienza in modo da recidere completamente il tumore limitando al massimo la perdita di funzione. I progressi delle tecniche chirurgiche consentono oggi di risparmiare nervi, vasi e gruppi muscolari (per esempio con ricostruzioni nervose e trasposizioni tendinee).

La chirurgia viene integrata con trattamenti di tipo chemioterapico e radioterapico, spesso proposti prima della chirurgia nei casi ad alto rischio di recidiva o di perdita di funzione, per migliorare l'efficacia della chirurgia stessa e permettere di ricorrere alla chirurgia conservativa.

Quando la sede può essere irradiata, la radioterapia ha un ruolo importante in questi tumori, soprattutto nei casi in cui vi sia un obiettivo di risparmio

dei tessuti circostanti per motivi funzionali, in quanto ha dimostrato di ridurre del 50 per cento circa il rischio di ricadute locali di malattia.

La chemioterapia viene usata nei sarcomi dei tessuti molli in fase localizzata al fine di diminuire il rischio di metastasi. L'efficacia di tale trattamento è limitata ai casi ad alto rischio e viene perciò effettuata dopo aver valutato con il paziente i possibili vantaggi e gli effetti collaterali. Per i sarcomi degli arti localmente avanzati esiste la possibilità di effettuare una chemioterapia regionale, isolando la circolazione sanguigna dell'arto colpito dalla malattia in modo che la chemioterapia raggiunga solo il distretto malato e non tutto l'organismo; si tratta di una tecnica limitata a casi particolari, che non può essere applicata con frequenza e che si pratica esclusivamente in centri di riferimento per i sarcomi e i trattamenti loco-regionali. La chemioterapia è l'approccio terapeutico standard nei casi di malattia metastatica. Nei pazienti in cui la malattia è progredita nonostante la chemioterapia è anche possibile utilizzare un farmaco a bersaglio molecolare (il pazopanib) che interferisce con la formazione dei nuovi vasi sanguigni di cui il tumore ha bisogno per crescere.

## FATTORI INFLUENZANTI LA PROGnosi ED IL TRATTAMENTO

- Sede della neoplasia e profondità della neoplasia
- Dimensione e grado del tumore
- Istotipo di sarcoma
- Presenza o meno di localizzazioni secondarie e sede di eventuali localizzazioni secondarie
- Tessuto neoplastico rimanente dopo la rimozione chirurgica
- Presenza di recidiva o resistenza al trattamento

### **Target Therapy:**

Si tratta di una terapia mirata utilizzando farmaci o altre sostanze che colpiscono determinate cellule neoplastiche riducendo l'impatto su cellule normali risultando nel complesso meno distruente di chemioterapia o radioterapia.

Questo tuttavia non significa che la target therapy sia priva di effetti collaterali. Spesso il bersaglio della target therapy è rappresentato da vie cellulari in comune con le normali vie cellulari dell'organismo, oppure obiettivo della target therapy è quello di ottenere la morte cellulare programmata delle cellule neoplastiche. Ora negli ultimi anni si sono comprese meglio i meccanismi cellulari che regolano le cellule

neoplastiche, ma molti farmaci per quanto selettivi presentano effetti collaterali notevoli.

Ne deriva che il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli deve essere compiuto da personale altamente specializzato esperto nella diagnosi e nel trattamento di tali neoplasie spesso attraverso una equipe altamente specializzata.

Vediamo ora quali sono i principali trattamenti farmacologici.

**Inibitori delle chinasi:** Inibiscono un enzima che si chiama chinasi, che ha funzione di trasferire un gruppo fosfato da molecole donatrici ad alta energia (Es ATP) a molecole substrato.

Nell'organismo umano esistono diversi tipi di chinasi.

**ALK inibitori:** Sono inibitori di un recettore di transmembrana umano codificato dal gene ALK. Questo gene, posizionato sul cromosoma 2, gioca un ruolo importante nello sviluppo cerebrale e in generale nello sviluppo neuronale del sistema nervoso centrale

Riarrangiamenti, mutazioni o amplificazioni del gene ALK sono spesso associati con l'insorgenza di tutta una serie di tumori quali il neuroblastoma, il linfoma a grandi cellule anaplastico e il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC). In particolare la formazione di geni di fusione può portare alla deregolazione dell'Anaplastic lymphoma kinase innescando un processo di tumorigenesi, difatti il gene di fusione ALK /EML4 risulta essere responsabile di circa il 3-5% dei NSCLC

Negli ultimi anni l'ALK è stata utilizzata come bersaglio molecolare in terapie antitumorali anche grazie allo sviluppo di specifici farmaci inibitori di ALK come Crizotinib, Ceritinib o altri inibitori tirosin chinasi quali pazopanib e altri.

Alcuni di questi trovano applicazione nei sarcomi dei tessuti molli.

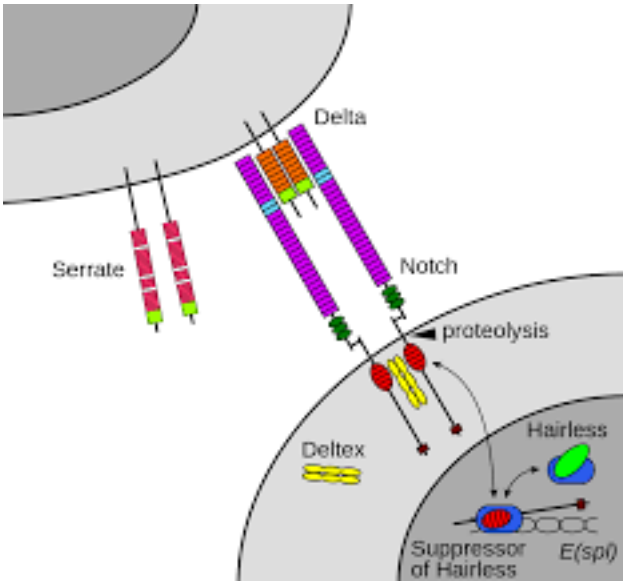
**M TOR inibitori:** l'enzima m TOR è una chinasi implicata nei meccanismi di divisione cellulare delle cellule neoplastiche, nonché nei meccanismi di accrescimento e divisione cellulare. Sirolimo e Temsirolimo rappresentano una classe di questa famiglia di farmaci.

Si stanno studiando altre classi di farmaci quali gli inibitori della neoangiogenesi, farmaci che inibiscono la crescita vascolare di nuovi vasi nel tessuto neoplastico allo scopo di inibire la crescita tumorale e diffusione metastatica del tumore.

**Inibitori della istone-metiltransferasi:** è un enzima implicato nella crescita e nella divisione di cellule neoplastiche.

**Inibitori di NOTCH:** è una via cellulare implicata nei meccanismi della crescita e della suddivisione della cellula neoplastica.

Attraverso questa via vengono trasmessi al nucleo della cellula neoplastica segnali di proliferazione e di suddivisione; alcuni farmaci sono in grado di bloccarla.



NOTCH signaling pathways

## **CENTRI DI RIFERIMENTO ITALIANI (FONTE ISG)\***

### **CENTRI DI ONCOLOGIA MEDICA:**

**Campania**, Napoli - II Università degli Studi di Napoli

**Campania**, Napoli - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS "Fondazione G. Pascale"

**Emilia Romagna**, Bologna - A.O.U. Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

**Emilia Romagna**, Meldola (FC) - Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)

**Friuli-Venezia Giulia**, Aviano (PN) - C.R.O. Centro di Riferimento Oncologico IRCCS

**Friuli-Venezia Giulia**, Trieste - IRCCS materno infantile Burlo Garofolo

**Friuli-Venezia Giulia**, Udine - Azienda Integrata Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia

**Lazio**, Roma - Ospedale Pediatrico Bambin Gesù

**Lazio**, Roma - Istituto Nazionale dei Tumori Regina Elena - Istituti Fisioterapici Ospitalieri Lazio, Roma - Campus Biomedico Roma

**Liguria**, Genova - Istituto Giannina Gaslini

**Lombardia**, Milano - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

**Lombardia**, Milano - IRCCS Istituto Clinico Humanitas

**Lombardia**, Milano - Istituto Europeo di Oncologia

**Piemonte**, Torino - Ospedale Infantile Regina Margherita

**Piemonte**, Torino - Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino

**Piemonte**, Alessandria - AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria

**Piemonte**, Candiolo (TO) - Istituto di Candiolo-Fondazione del Piemonte per l'Oncologia-IRCCS

**Piemonte**, Gradenigo (TO) - Ospedale Humanitas Gradenigo

**Puglia**, Bari - Azienda Ospedaliero Universitaria Bari Puglia, Bari - Istituto Oncologico Giovanni Paolo II



**Sardegna**, Cagliari - ASSL Cagliari, Presidio Ospedaliero Microcitemico

**Sicilia**, Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo

**Toscana**, Firenze - Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer

**Toscana**, Firenze - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

**Toscana**, Pisa - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

**Toscana**, Prato - Nuovo Ospedale di Prato

**Veneto**, Padova - Azienda Ospedaliera di Padova

**Veneto**, Padova - Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS

\* [https://www.retesarcoma.it/wp-content/uploads/2019/11/centri-oncologia-medica\\_ed11.11.19.pdf](https://www.retesarcoma.it/wp-content/uploads/2019/11/centri-oncologia-medica_ed11.11.19.pdf)

\* Prof. Roberto Castelli, docente di II fascia presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia dell'Università degli Studi di Sassari, Cattedra di Clinica Medica, Via S. Pietro 8, 07100 Sassari.

## **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?search=sarcoma%20dei%20tessuti%20molli&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-histopathology-diagnostic-evaluation-and-staging-of-soft-tissue-sarcoma?search=sarcoma%20dei%20tessuti%20molli&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed, International Agency for Research on Cancer, 2020. Vol 3.

Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:83.

The natural history of epithelioid sarcoma. A retrospective multicentre case-series within the Italian Sarcoma Group ([https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(20\)30374-7/fulltext](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(20)30374-7/fulltext)), European Journal of Surgical Oncology, gennaio 2020.

Asano N, Yoshida A, Ogura K, et al. Prognostic Value of Relevant Clinicopathologic Variables in Epithelioid Sarcoma: A Multi-Institutional Retrospective Study of 44 Patients. Annals of surgical oncology. Aug 2015;22(8):2624-2632