

SARCOMI: Considerazioni Generali.

- 1) Sarcomi dell'osso (Osteosarcomi, Sarcoma di Ewing).
- 2) Sarcomi dei tessuti molli (Tumori che originano dal mesoderma).
- 3) "Ewing's Sarcoma Family of Tumours" che per le simili caratteristiche cliniche, biologiche e per le risposte terapeutiche raggruppa la famiglia del sarcoma di Ewing (S. Ewing osseo ed extraosseo ed il PNET osseo ed extraosseo).

OSTEOSARCOMI: Considerazioni Generali

- 1) I sarcomi dell'osso rappresentano un gruppo molto eterogeneo di neoplasie con diverse caratteristiche di presentazione clinica, aspetto radiologico ed istopatologico che richiedono un atteggiamento terapeutico differente a seconda del grado di malignità.
- 2) Generalmente si osservano nel 2°-3° decennio di vita.
- 3) E' fondamentale che la diagnosi radiologica sia sempre suffragata da quella istologica.
- 4) Spesso la diagnosi può essere problematica e richiedere un'adeguata esperienza del patologo.

OSTEOSARCOMI: Epidemiologia

- 1) L'osteosarcoma è la neoplasia più comune dell'osso nei primi due decenni di vita.
- 2) Esso rappresenta il 20% dei tumori primitivi maligni dell'osso.
- 3) L'incidenza è stimata in 2-3 nuovi casi per anno per milione di abitanti.
- 4) I maschi vengono colpiti più delle femmine con un rapporto di 1.5:1.
- 5) Il picco maggiore d'incidenza si ha nel secondo decennio di vita (quando maggiore è la fase di accrescimento dell'osso).
- 6) L'incidenza non varia a seconda delle diverse etnie.
- 7) Le sedi anatomiche colpite sono così distribuite: arto inferiore 63%, arto superiore 17%, tronco 12%, capo 8%.

OSTEOSARCOMI: Eziologia

- 1) Un sicuro fattore eziologico non è stato identificato.
- 2) E' stato comunque dimostrato, che l'esposizione alle radiazioni ionizzanti aumenta di 2000 volte la probabilità di sviluppare un osteosarcoma.
- 3) I sarcomi radioindotti hanno una latenza mediana di circa 12 anni.
- 4) L'osteosarcoma può presentarsi in più membri della stessa famiglia.
- 5) Fattori eziologici dubbi e comunque non dimostrati sono rappresentati dalla genesi infettiva e traumatica.

OSTEOSARCOMI: Classificazione istopatologica.

Sulla base della predominante differenziazione cellulare possiamo suddividere l'osteosarcoma in tre varianti:

- 1) Varietà osteoblastica che rappresenta il 50% di tutti gli osteosarcomi.
- 2) Varietà condroblastica e fibroblastica che rappresentano il 25%.
- 3) Varietà rare: osteosarcoma teleangectasico, osteosarcoma ricco in cellule giganti, osteosarcoma a piccole cellule, Istiocitoma fibroso maligno dell'osso, osteosarcoma mutlicentrico, osteosarcoma paraostale o iuxtacorticale, osteosarcoma periostale.

OSTEOSARCOMI: Storia naturale.

- 1) La crescita cellulare tumorale, in questa patologia, ha un andamento centrifugo che tende a comprimere il tessuto sano circostante formando una pseudocapsula. Tale struttura è costituita da cellule neoplastiche e da una zona fibrovascolare reattiva con una componente infiammatoria che penetra nel tessuto sano adiacente al tumore. Nelle forme ad alto grado questa zona viene invasa ed oltrepassata da nuclei neoplastici.
- 2) I meccanismi principali di crescita dei tumori ossei sono la compressione del tessuto sano, il riassorbimento osseo da parte di osteoclasti reattivi e la distruzione del tessuto sano adiacente. Questo tipo di crescita spiega l'altissima incidenza (>80%) di recidive locali dopo semplice escissione della massa tumorale.
- 3) La diffusione a distanza avviene quasi esclusivamente per via ematica.
- 4) Le sedi metastatiche più frequenti sono il polmone e l'osso.

OSTEOSARCOMI: Quadro clinico.

- 1) Generalmente il primo segno clinico è rappresentato da un dolore continuo ed ingravescente al quale si associa una tumefazione ossea.
- 2) I primi sintomi compaiono mediamente 2 mesi prima della diagnosi.
- 3) Generalmente la diagnosi è più tempestiva, se oltre al dolore è presente anche la tumefazione.
- 4) Spesso si possono avere dei deficit funzionali o può associarsi una componente infiammatoria a carico dei tessuti circostanti.
- 5) Sintomi generali quali febbre e scadimento dello stato generale sono eccezionali, così come sintomi legati alla presenza di manifestazioni metastatiche già all'esordio della malattia.

OSTEOSARCOMI: Diagnosi.

Sono di fondamentale importanza ai fini di una corretta programmazione terapeutica i seguenti esami:

• Esami radiologici: **Rx standard osso** (ci permette spesso di effettuare la diagnosi, evidenziando aree litiche alternate a zone di addensamento); **TAC** (permette la valutazione precisa dell'estensione del tumore nella cavità midollare e nelle parti molli e l'eventuale presenza di metastasi a distanza); **RMN** (assolve al medesimo compito della TAC, con maggiore sensibilità per quanto concerne l'estensione o la presenza di metastasi intramidollari); **Angiografia** (effettuata in casi molto selezionati e con finalità prettamente chirurgiche al fine di valutare il coinvolgimento di strutture vascolari primarie).

• Esami radioisotopici: **Scintigrafia scheletrica e/o Pet-Tc** (ci permette di valutare l'entità dell'estensione locale e a distanza della malattia).

OSTEOSARCOMI: Diagnosi - 2.

- Esami ematochimici: Spesso nella norma con l'unica eccezione della **FAL** (alterata in circa il 50% dei casi), **VES** e **LDH**.
- Esame biptico: La biopsia deve essere sempre effettuata, anche in presenza di un quadro radiologico altamente indicativo di neoplasia primitiva ossea. L'agoaspirato anche se positivo per **CTM**, non è da considerare una procedura diagnostica adeguata.
- Diagnosi differenziale: Le patologie che comportano più spesso una diagnosi differenziale sono: miosite ossificante, displasia fibrosa, calli ossei ipertrofici, ematomi periosteali, sarcomi di Ewing e l'istiocitosi a cellule di Langherans.

OSTEOSARCOMI: Stadiazione.

- Stadiazione: Dopo aver completato tutti gli esami diagnostici si può assegnare uno stadio al tumore, basandosi sulla classificazione internazionale proposta dall'International Union Against Cancer (TNM). Tumore primitivo:T; Linfonodi regionali:N; Metastasi a distanza:M.
- Un altro aspetto fondamentale per la stadiazione dell'osteosarcoma è il *grading (G)*.
- Dalla combinazione di T, N, M e G si ottiene lo stadio clinico.

OSTEOSARCOMI: Prognosi.

- Sede: Le localizzazioni agli arti, soprattutto se distali, hanno una prognosi più favorevole rispetto alle localizzazioni assiali. Ciò in virtù della possibilità di una diagnosi più precoce.
- Sottotipo istologico: La forma parostale (più superficiale) ha una prognosi migliore rispetto a quella teleangectasica (più vascolarizzata).
- FAL: Elevati valori alla diagnosi sono correlati ad un maggior rischio di metastatizzazione.
- Stadio: La sopravvivenza a 5 anni è intorno al 100% per i sarcomi al I stadio e scende al 55% nel II stadio. La presenza di metastasi a distanza peggiora notevolmente la prognosi.
- Risposta alla chemioterapia primaria: La buona chemiosensibilità ai farmaci antitumorali sembrerebbe essere correlata ad una migliore prognosi.

OSTEOSARCOMI: Terapia.

•Chirurgia: Essa rappresenta ancora oggi il cardine terapeutico di tutte le lesioni aggredibili chirurgicamente. E' richiesto un intervento radicale, onde evitare la recidiva locale. Le procedure chirurgiche principali sono: a) l'amputazione, b) la chirurgia conservativa, c) la chirurgia per la malattia metastatica.

•Chemioterapia primaria: Dagli anni 80', questo tipo di approccio ha modificato profondamente l'iter terapeutico e l'outcome in questa è patologia. Questo tipo di trattamento ha permesso inoltre di limitare l'approccio chirurgico demolitivo ed allo stesso tempo colpire la malattia metastatica presente a livello subclinico.

•Chemioterapia adiuvante: I primi studi randomizzati, effettuati negli anni 70', hanno dimostrato che l'uso post-operatorio di farmaci antiblastici come il MTX, ADM, IFO e il DDP, hanno aumentato la DFS, in pazienti operati radicalmente.

•Radioterapia: Questa procedura terapeutica, non riveste alcun ruolo nel trattamento pre e post-operatorio dell'osteosarcoma.

OSTEOSARCOMI: Follow-up.

• Nel paziente NED: Nei primi 2 anni dall'ultimo trattamento antitumorale eseguito è utile effettuare, con cadenza trimestrale: a) routine ematochimia, b) esami radiologici parametro di malattia tumorale al T0 (RMN e/o TAC), c) esami radiologici e radioisotopici (scintigrafia ossea e/o Pet-Tc) per valutare la ripresa di malattia localmente o a distanza, d) esame clinico. Dal 3° al 5° anno ripetere gli stessi esami, ma con cadenza semestrale e dopo il 5° e sufficiente eseguire un controllo annualmente.

• Nel paziente metastatico: Ripetere gli esami parametro di malattia con cadenza trimestrale o prima se clinicamente indicato.

OSTEOSARCOMI: Conclusioni

- 1) Sono tumori rari.
- 2) La chirurgia rappresenta ancora oggi l'arma terapeutica più efficace.
- 3) L'approccio terapeutico deve sempre essere multidisciplinare.
- 4) Trattandosi di tumori che insorgono in età giovanile, bisogna sempre considerare i potenziali effetti collaterali tardivi correlati alle cure.

Sarcoma di Ewing: Epidemiologia

- 1) Il Sarcoma di Ewing rappresenta il più frequente tumore osseo primitivo, in età pediatrica e adolescenziale, dopo l'osteosarcoma.
- 2) Il picco d'incidenza si verifica in un'età compresa tra i 10 e i 15 anni.
- 3) I maschi vengono colpiti più delle femmine con un rapporto di 1.5:1.
- 4) Nei paesi occidentali l'incidenza è pari a 1-2 casi nuovi per anno per milione di abitanti.
- 5) E' molto raro nella razza nera.
- 6) Oltre il 50% dei sarcomi di Ewing insorge nello scheletro assiale e nelle ossa lunghe.
- 7) A questa entità vanno aggiunti il sarcoma di Ewing extra-osseo ed il PNET e tutti insieme oggi vanno raggruppati sotto la così detta "Ewing's Sarcoma Family of Tumours" (ESFT).

ESFT: Eziologia

- 1) L'eziologia del ESFT è sconosciuta.
- 2) La neoplasia può insorgere come secondo tumore in pazienti oncologici precedentemente sottoposti a radioterapia, ma in percentuale molto più bassa rispetto a quella dell'osteosarcoma (3% contro 65%).

ESFT: Classificazione istopatologica.

I tumori della famiglia del sarcoma di Ewing vengono oggi considerati nell'ambito dei tumori neuroectodermici primitivi, in relazione alla corrente opinione che le cellule che li caratterizzano hanno la capacità di differenziare in senso neuroectodermico.

Per tale motivo sono stati individuati 3 istotipi fondamentali:

- 1) Sarcoma di Ewing classico.
- 2) Sarcoma di Ewing atipico.
- 3) Tumore neuroectodermico periferico (PNET).

ESFT: Quadro clinico.

- 1) Generalmente il primo segno clinico è rappresentato da una tumefazione palpabile, dolorosa ed a rapida crescita.
- 2) Le sedi ossee maggiormente colpite sono la pelvi, il femore, la tibia, il perone, le coste, la scapola, le vertebre e l'omero.
- 3) Spesso si possono avere deficit funzionali.
- 4) Sintomi generali quali febbre e dolore indicano spesso una malattia localmente avanzata.

ESFT: Diagnosi.

Sono di fondamentale importanza ai fini di una corretta programmazione terapeutica i seguenti esami:

• Esami radiologici: Rx standard osso (ci permette spesso di effettuare la diagnosi, evidenziando aree litiche con aspetto tarlato e margini mal definiti); TAC (permette la valutazione precisa dell'estensione tumorale e l'eventuale presenza di metastasi a distanza); RMN (assolve al medesimo compito della TAC, con maggiore sensibilità per quanto concerne l'estensione locale della malattia).

• Esami radioisotopici: Scintigrafia scheletrica e/o Pet-Tc (ci permette di valutare l'entità dell'estensione locale e a distanza della malattia).

• Biopsia osteomidollare: Deve essere eseguita almeno su 2 sedi ed utile a valutare un eventuale coinvolgimento del midollo osseo.

ESFT: Stadiazione.

Non esiste un sistema di stadiazione largamente accettato. Si possono distinguere tuttavia 3 differenti gruppi che richiedono un diverso trattamento:

- 1) Tumore localizzato (suddiviso in basso ed alto rischio sulla base dei fattori prognostici).
- 2) Tumore metastatico.
- 3) Tumore recidivato.

ESFT: Prognosi.

- L'assenza di metastasi alla diagnosi rappresenta il fattore prognostico favorevole più significativo; in tal caso la DFS a 5 anni è pari al 50-70%.
- La prognosi in pazienti con malattia metastatica alla diagnosi è pessima, infatti a 5 anni solo il 20% circa di essi risulta libero da malattia.
- Anche le sedi metastatiche condizionano la prognosi, infatti le localizzazioni polmonari e pleuriche hanno un significato migliore rispetto alle localizzazioni ossee ed osteomidollari.
- Altri fattori prognostici, statisticamente significativi, sono rappresentati da: l'inoperabilità, il volume tumorale $>$ a 200mL, la risposta patologica al trattamento chemioterapico e l'intervallo libero da malattia $<$ a 2 anni.

ESFT: Terapia.

•Chirurgia: La chirurgia viene considerata il tipo di trattamento locale elettivo. Essa aumenta significativamente la probabilità di controllo locale della neoplasia. Raramente l'approccio chirurgico rappresenta il primo atto terapeutico. L'obiettivo finale della chirurgia deve essere l'asportazione completa del tumore.

•Chemioterapia: La chemioterapia può essere utilizzata con intento neoadiuvante ed adiuvante. I farmaci antiblastici più efficaci sono l'EDX, ADM, VCR, IFO, VP16 ed il Melphalan. I pazienti ad alto rischio vengono valutati per HDT.

•Radioterapia: Gioca un'anch'essa un ruolo importante nel controllo locale del Sarcoma di Ewing, poiché si tratta di un tumore radiosensibile.

ESFT: Follow-up.

•Nel paziente NED: Nei primi 2 anni dall'ultimo trattamento antitumorale eseguito è utile effettuare con cadenza trimestrale: a) routine ematochimia, b) esami radiologici parametro di malattia tumorale al T0 (RMN e/o TAC), c) esami radiologici e radioisotopici (scintigrafia ossea e/o Pet-Tc) per valutare la ripresa di malattia localmente o a distanza, d) esame clinico. Dal 3° al 5° anno ripetere gli stessi esami, ma con cadenza semestrale e dopo il 5° e sufficiente eseguire un controllo annualmente.

•Nel paziente metastatico: Ripetere gli esami parametro di malattia con cadenza trimestrale o prima se clinicamente indicato.

ESFT: Conclusioni

- 1) Sono tumori rari.
- 2) La chirurgia rappresenta ancora oggi l'arma terapeutica più efficace.
- 3) L'approccio terapeutico deve sempre essere multidisciplinare.
- 4) Trattandosi di tumori che insorgono in età giovanile, bisogna sempre considerare i potenziali effetti collaterali tardivi derivati dalle cure oncologiche.

Sarcomi dei tessuti molli: Epidemiologia

- 1) I sarcomi dei tessuti molli (STS) rappresentano un gruppo di neoplasie molto eterogeneo per sede di origine e caratteristiche istologiche.
- 2) Essi rappresentano circa l'1% di tutti i tumori maligni dell'adulto.
- 3) L'incidenza non varia a seconda delle diverse etnie e sesso.
- 4) Le sedi anatomiche più colpite possono essere così suddivise: estremità, 50-60%; tronco, 15-20%; retroperitoneo e addome, 15-25%; distretto cervicofacciale, 5-10%.

STS: Eziologia

Nella maggior parte dei STS non è stato possibile identificare un agente eziologico specifico, sebbene sono riportati numerosi fattori o condizioni morbose associate ad essi. Tra questi vanno ricordati:

- a) Fattori genetici (Neurofibromatosi, Sindrome Li-Fraumeni, Retinoblastoma, FAP).
- b) Radiazioni.
- c) Agenti chimici (cloruro di vinile, arsenico e thorotrast).
- d) Linfedema cronico.
- e) Traumi e corpi estranei.
- f) Infezioni virali e immunodeficienza.

STS: Classificazione istopatologica

Ad eccezione del KS, del dermatofibrosarcoma, del fibrosarcoma infantile e dell'angiosarcoma, la classificazione applicata ai STS è la seguente:

- 1) Condrosarcoma extrascheletrico
- 2) Emangiopericitoma maligno
- 3) Fibroistiocitoma maligno
- 4) Fibrosarcoma
- 5) Liposarcoma
- 6) Rabdomiosarcoma
- 7) Sarcoma a cellule chiare
- 8) Sarcoma di Ewing
- 9) Sarcoma epitelioido
- 10) Sarcoma NAS
- 11) Sarcoma sinoviale
- 12) Tumore maligno delle guaine dei nervi periferici
- 13) Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

STS: Quadro clinico.

- 1) Generalmente il primo segno clinico è rappresentato da una **tumefazione palpabile** a crescita lenta, inizialmente indolente. La sintomatologia compare allorché la massa, con l'aumentare delle dimensioni, esercita una pressione o una trazione sulle strutture adiacenti.
- 2) Raramente il primo segno clinico è caratterizzato dalla comparsa di sindromi paraneoplastiche (iperglicemia, ipoglicemia, ipercalcemia, ipocalcemia).

STS: Diagnosi.

Sono di fondamentale importanza ai fini di una corretta programmazione terapeutica i seguenti esami:

• Esami radiologici: **TAC** (permette la valutazione precisa dell'estensione tumorale e l'eventuale presenza di metastasi a distanza); **RMN** (assolve al medesimo compito della TAC, con maggiore sensibilità per quanto concerne l'estensione locale della malattia); **Arteriografia** (utilizzata in casi selezionati).

• Esami radioisotopici: **Scintigrafia con gallio-67 e/o Pet-Tc** (ci permette di valutare l'entità dell'estensione locale e a distanza della malattia).

• Biopsia: Fondamentale per la diagnosi, mentre l'agoaspirato, anche se positivo per CTM, risulta essere poco attendibile.

STS: Stadiazione.

• Stadiazione: E' possibile definirla, sia da un punto di vista clinico che patologico, solo dopo aver completato tutti gli esami diagnostici ed aver eseguito il trattamento locale.

La classificazione internazionale adottata è quella proposta dall'International Union Against Cancer (TNM). Tumore primitivo:T; Linfonodi regionali:N; Metastasi a distanza:M e Grading (G).

• Dalla combinazione di T, N, M e G si ottiene lo stadio clinico.

STS: Prognosi.

I fattori prognostici per i STS possono essere suddivisi in:

1) Fattori prognostici convenzionali

- a) Tumore superficiale
- b) Tumore profondo
- c) Tumore \leq 5 cm nella sua dimensione massima
- d) Tumore $>$ 5 cm nella sua dimensione massima
- e) Basso grading
- f) Alto grading

2) Fattori molecolari

- a) Mutazione di *p53*
- b) Proliferazione di *Ki67* ($>20\%$)

3) Sede Anatomica

- a) Estremità
- b) Tronco/addome/retroperitoneo

STS: Terapia chirurgica.

•Chirurgia: L'intervento chirurgico rappresenta l'atto terapeutico più importante nel trattamento dei STS. Con lo sviluppo di efficaci terapie adiuvanti e l'uso di un approccio multidisciplinare, la chirurgia demolitiva ha un ruolo sempre più limitato. L'obiettivo fondamentale della terapia chirurgica è quello di eseguire un'escissione completa *en bloc* del tumore.

•Chirurgia delle recidive locali: Le recidive locali in genere si presentano come noduli singoli o multipli ed in corrispondenza della cicatrice chirurgica. Dopo ristadiamento della malattia, le recidive locali dovrebbero essere asportate chirurgicamente.

•Chirurgia nella malattia metastatica: Soprattutto nelle metastasi polmonari la chirurgia gioca un ruolo importante nel controllo a distanza della malattia.

STS: Chemioterapia.

•La chemioterapia neoadiuvante: Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante riveste oggi più che mai un ruolo determinante per evitare chirurgie demolitive ed invalidanti.

•La chemioterapia adiuvante: Oggi il suo ruolo sembrerebbe ridurre la probabilità di recidive sia locali che a distanza e comunque la sua efficacia non è provata in tutti gli istotipi.

•La chemioterapia nella malattia metastatica: Svolge un ruolo molto importante nel controllo della malattia sia localmente ma soprattutto a distanza.

•La target therapy: Grazie ai farmaci di nuova generazione, i così detti farmaci "intelligenti", in un particolare sottogruppo di STS (GIST) è possibile ottenere alti tassi di risposta terapeutica con tossicità sicuramente inferiori rispetto ai chemioterapici classici.

STS: Radioterapia.

•La radioterapia preoperatoria: Il ruolo della RT preoperatoria ha spesso un effetto negativo sui processi di cicatrizzazione per cui trova, maggiori indicazione in sarcomi ai limiti della resecabilità.

•La radioterapia adiuvante: Nei STS, le recidive locali variano dall'8% al 20% e per tale motivo si ritiene che sia importante irradiare una vasta area attorno al letto tumorale, includendo nel campo la cicatrice operatoria e la sede del drenaggio.

•La IORT: E' il trattamento radioterapico intraoperatorio ed oggi trova indicazione nei sarcomi addominali e del retroperitoneo. Questa tecnica ci permette di effettuare il trattamento radiante direttamente sul letto operatorio, con la finalità di ridurre le probabilità di recidive locali.

STS: Follow-up.

• Nel paziente NED: Nei primi 2 anni dall'ultimo trattamento antitumorale eseguito è utile effettuare con cadenza trimestrale: a) routine ematochimia, b) esami radiologici parametro di malattia tumorale al TO (RMN e/o TAC), c) esami radiologici e radioisotopici (scintigrafia ossea e/o Pet-Tc) per valutare la ripresa di malattia localmente o a distanza, d) esame clinico. Dal 3° al 5° anno ripetere gli stessi esami, ma con cadenza semestrale e dopo il 5° e sufficiente eseguire un controllo annualmente.

• Nel paziente metastatico: Ripetere gli esami, parametro di malattia, con cadenza trimestrale o prima se clinicamente indicato.

STS: Conclusioni

- 1) Sono tumori rari.
- 2) La chirurgia anche per i STS rappresenta ancora oggi l'arma terapeutica più efficace.
- 3) L'approccio terapeutico deve sempre essere multidisciplinare.
- 4) A differenza dell'osteosarcoma e dei EFST, in alcuni sottotipi di STS è possibile utilizzare la target therapy.
- 5) Trattandosi di tumori che insorgono spesso nelle estremità, è sempre utile valutare, a parità di efficacia terapeutica, il trattamento meno invalidante possibile.