



DOCUMENTO DI CONSENSO SUL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI EWING

A cura di:

Giovanni Grignani, Alda Borrè, Antonella Boglione, Patrizia Lista, Sandra Aliberti,
Lorenzo D'Ambrosio, Paola Boccone, Federica Grosso, Marcella Ocelli,
Monica Rampino, Alessandra Linari, Marco Gatti, Angelina Cistaro, Vincenzo Arena,
Massimo Baccega, Alessandro Comandone

Approvato dal Gruppo di Studio sui tumori rari e sarcomi

Formatori: Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

Partecipanti:

Sandra Aliberti, Vincenzo Arena, Massimo Baccega, Nadia Birocco, Antonella Boglione,
Alda Borrè, Carolina Cauchi, Armando Cinquegrana, Angelina Cistaro, Libero Ciuffreda,
Lorenzo D'Ambrosio, Desirè Deandreis, Maria Teresa Gallo, Marco Gatti,
Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Alessandra Mosca,
Alessandro Mozzaicafreddo, Guido Natoli, Marcella Ocelli, Alessandro Piovesan, Carlo Poti,
Monica Rampino, Paola Razzore, Marisa Ribotta, Maura Rossi, Maria Lucianna Russo,
Nadia Russolillo, Sergio Sandrucci, Dimitrios Siatis

Il presente documento si propone di essere uno strumento per armonizzare il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da sarcoma di Ewing all'interno della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Pertanto è basato su linee guida internazionali e non ha lo scopo di sostituirle.

BACKGROUND

Il sarcoma di Ewing è malattia molto rara con un picco di incidenza nelle prime due decadi di vita ma può verificarsi a qualsiasi età.

Inoltre può insorgere a livello scheletrico oppure nei tessuti molli potendo colpire qualsiasi distretto corporeo anche se le estremità rimangono la sede più frequenti.

Nella maggior parte dei casi il tumore si manifesta con dolore e/o tumefazione a carico di un distretto corporeo e può accompagnarsi in alcuni casi ad ipertermia.

Dopo avere posto il sospetto di una neoplasia dell'osso o dei tessuti molli è cruciale indirizzare il paziente ad un Centro di riferimento per la cura dei sarcomi.

In tale sede il paziente viene sottoposto ad imaging della parte interessata con esame radiologico in 2 proiezioni, Tomografia Computerizzata (TC) del segmento interessato e RM con mdc.

La radiologia convenzionale rappresenta il primo esame per escludere il coinvolgimento della componente ossea sia nel caso di erosioni della corticale e/o della spongiosa sia per definire la presenza o meno di reazioni periostali.

La TC rappresenta indagine di primo livello per alcune sedi particolari quali il bacino ed in talune condizioni in cui sia controindicata la RM; inoltre la TC permette di definire i focali e minimi coinvolgimenti della corticale ossea, nei casi in cui l'estensione avvenga attraverso le componenti neurovascolari ivi presenti.

La RM rappresenta sicuramente l'indagine di secondo livello ma di prima scelta nei casi in cui siano interessati i tessuti molli, per definirne l'estensione del coinvolgimento.

La RM permette inoltre di definire l'eventuale presenza di skip metastasis, cioè le localizzazioni a distanza nello stesso segmento osseo.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) integrata con la TC trova utilizzo nell'indirizzare la biopsia al sito di maggiore aggressività, nella fase di stadiazione e ristadiazione della malattia per identificare la presenza di eventuali metastasi a distanza e per indirizzare il tipo di trattamento e nella valutazione della risposta alla terapia dopo trattamento medico.

La biopsia può essere eseguita sia con ago tranciante che mediante incisione tenendo sempre presente quella che sarà la via definitiva di accesso per la rimozione della lesione. E' fondamentale per non ritardare la diagnosi che la biopsia sia guidata da una tecnica di imaging (ecografia o TC), eventualmente con giudizio intraoperatorio di idoneità, per evitare di prelevare aree necrotiche di neoplasia che non consentono di fornire all'anatomo-patologo materiale utile sia per la diagnosi istologica che per le caratterizzazioni citogenetiche e molecolari.

Dal punto di vista anatomopatologico, il sospetto diagnostico è suggerito dalla presenza di una popolazione di piccole cellule rotonde che morfologicamente non possono essere distinte da altri tumori pediatrici, da tumori di origine epiteliale (carcinoma neuroendocrino a piccole cellule) e malattie ematologiche (leucemie e linfomi).

E' quindi fondamentale l'ausilio dell'immunoistochimica per la diagnosi differenziale (CD99 +, S100 +/-, Ck/EMA -).

Il sarcoma di Ewing è inoltre caratterizzato da una traslocazione bilanciata che interessa un membro della famiglia dei fattori di trascrizione ETS, in generale il recettore del gene Ewing, e un gruppo eterogeneo di oncogeni di cui il più comune è FLI-1.

Queste alterazioni possono essere ricercate con metodica FISH (alterazione cromosomica) o PCR (ricerca del trascritto del gene di fusione). La ricerca di questa alterazione cromosomica è irrinunciabile perché la strategia di cura del sarcoma di Ewing è differente rispetto a quello di altri sarcomi riconoscendo nella chemioterapia pre- e post- operatoria nonché, in casi selezionati, nella radioterapia uno strumento complementare o alternativo alla chirurgia.

Esiste un piccolo gruppo di sarcomi di Ewing che presenta alterazioni così rare da rendere molto difficile la conferma della diagnosi tramite metodiche di biologia molecolare vista la difficoltà a reperire le sonde appropriate per ogni singola alterazione.

In questi selezionati casi è opportuno escludere altri sarcomi a piccole cellule rotonde caratterizzati da alterazioni molecolari coinvolgenti i geni (B-COR e C-DUX) ed avviare quindi il trattamento sulla base del solo reperto morfologico e radiologico.

STADIAZIONE

- CT torace addome con mdc
- RMN con mdc
- Scintigrafia ossea/PET total body
- Biopsia ossea (in casi selezionati, dopo discussione del caso in ambito multispecialistico)
- ECG-Ecocardiogramma
- Preservazione funzione gonadica
- Esami funzionalità d'organo

PRESENTAZIONI PARTICOLARI

- Askin-Rosai
- Retroperitoneo

STRATEGIA TERAPEUTICA

Per la pianificazione del trattamento del Sarcoma di Ewing è importante l'invio dei pazienti nei centri di riferimento con elevata esperienza nella terapia dei sarcomi dell'osso. E' raccomandato l'inserimento dei pazienti in studi clinici.

- **Intervento chirurgico (necrosi tumorale).** E' la prima scelta nel trattamento locale di questa patologia; è importante la pianificazione da parte di un chirurgo con elevata esperienza nei sarcomi dell'osso; lo scopo primario è la rimozione del tumore con margini ampi preservando il più possibile il buon recupero funzionale.

La qualità dei margini correla con il rischio di recidiva. Una chirurgia intralesionale, anche se in combinazione alla radioterapia postoperatoria, non è superiore alla sola radioterapia (controllo locale); in caso di aree con margini a rischio è auspicabile l'identificazione delle stesse con clips di titanio per il successivo trattamento radioterapico.

- **Chemioterapia pre-operatoria.** E' raccomandata per l'elevata sensibilità del sarcoma di Ewing alla chemioterapia e consente inoltre una valutazione della sensibilità del tumore ai farmaci (studio istologico del pezzo chirurgico).

Il successivo trattamento locale dovrà essere pianificato dopo ulteriore stadiazione di malattia (la scintigrafia scheletrica è da ripetere in caso di progressione locale o sintomi specifici). La risposta istologica alla chemioterapia preoperatoria correla significativamente con la sopravvivenza. La risposta istologica viene calcolata secondo i vari gradi che valutano la persistenza di focolai macroscopici di cellule vitali, la presenza di focolai microscopici, oppure l'assenza di cellule neoplastiche. E' fondamentale la determinazione dell'entità della necrosi tumorale. Sul campione asportato con resezione chirurgica si esegue esame istologico con applicazione del Grading Picci's System per la valutazione dell'entità macroscopica e microscopica dell'eventuale residuo neoplastico presente.

Farmaci di riferimento: Adriamicina, Ciclofosfamide, Ifosfamide, Etoposide, Vincristina, Dactinomicina D (3-6 cicli preoperatori con farmaci diversamente combinati). L'intensità di dose correla con la sopravvivenza.

- **Chemioterapia post-operatoria.** Da 6 a 10 cicli dopo la chirurgia (cfr. farmaci segnalati nella chemioterapia pre-operatoria).
- **Radioterapia esclusiva.** Il sarcoma di Ewing è una patologia radiosensibile che può ottenere una buona percentuale di controllo locale. La radioterapia può quindi rappresentare una valida alternativa in caso di chirurgia non eseguibile o inadeguata, in particolare quando il reintervento sia sconsigliato. La dose cumulativa raccomandata per il trattamento esclusivo è di 55-60 Gy. Certamente sono consigliate tecniche sofisticate, ad esempio a modulazione di intensità (IMRT), ma sono proponibili anche la radioterapia stereotassica o l'utilizzo di adroni (protoni, ioni carbonio o altre particelle pesanti) a seconda delle presentazioni cliniche.
- **Radioterapia neoadiuvante.** In alcuni protocolli viene proposta in caso di lesioni che si prevede possano essere asportate con resezioni marginali; perlopiù viene eseguita in modo concomitante a chemioterapia. Le dosi suggerite in letteratura sono 35-45 Gy.

- **Radioterapia adiuvante.** Deve essere pianificata in caso di margini chirurgici interessati dal tumore ed è da valutare in caso di scarsa risposta istologica. Meritevole di discussione collegiale è l'indicazione in caso di margini "close".

La dose raccomandata è di 45 Gy per le resezioni R0 e R1 e sino a 55 Gy per le resezioni R2. Si suggeriscono tecniche tipo "shrinking field" con progressiva riduzione dei margini applicati ai volumi di trattamento.

Il bifrazionamento quotidiano può aumentare l'intensità del trattamento e può permettere una migliore pianificazione della chemioterapia concomitante.

- **Irradiazione dell'emitorace.** Potrebbe essere proposta in casi molto selezionati di malattia localizzata alla parete toracica con esteso interessamento pleurico ipsilaterale.

Dosi proposte sono 15-20 Gy (con una dose per frazione 1.5 Gy/die) seguite da dose di sovradosaggio differenziato in base allo stato dei margini di resezione.

- **Alte dosi (*poor necrosis, oligometastatic*).** Vi è evidenza da studi non randomizzati di un'efficacia nell'uso di terapia con alte dosi e supporto di cellule staminali emopoietiche, nei pazienti con sarcoma di Ewing considerati ad alto rischio (pazienti poco responsivi alla chemioterapia iniziale o metastatici).

I dati dello studio randomizzato EURO-EWING 99 presentati su JCO nel settembre 2018 hanno confermato un vantaggio significativo dall'utilizzo delle alte dosi per i pazienti con malattia localizzata ad alto rischio ma non per i pazienti con metastasi polmonari.

- **Metastasectomia polmonare / RT polmonare.** In pazienti con metastasi polmonari l'uso di radioterapia polmonare (whole lung irradiation) ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza.

In casi selezionati potrebbe essere proposto un trattamento stereotassico.

Esistono inoltre evidenze di un impatto positivo della chirurgia sul trattamento delle metastasi polmonari, se completamente resecabili: in tali casi è raccomandata la discussione collegiale multidisciplinare con il chirurgo toracico.

- **Trattamento nella malattia avanzata.** I farmaci di utilizzo nella malattia localizzata vengono impiegati anche nel trattamento della malattia metastatica; l'integrazione con la radioterapia sulle sedi della malattia sintomatiche e/o critiche è un'opzione da percorrere, così come l'eventuale chirurgia, se necessaria. Non vi è consenso internazionale sull'utilizzo della terapia con alte dosi e supporto di cellule staminali emopoietiche.
- **Chemioterapia di II linea.** L'intervallo libero da progressione di malattia e la sede di malattia sono i fattori prognostici più importanti; in caso di intervallo libero superiore ai 36 mesi ed in caso di malattia esclusivamente polmonare è importante valutare la possibilità di una chirurgia o di una radioterapia polmonare. Gli schemi chemioterapici di seconda linea più utilizzati prevedono l'utilizzo di ifosfamide ad alte dosi, topotecan o etoposide in combinazione con ciclofosfamide, irinotecan-temozolamide, gemcitabina-docetaxel. I dati sull'utilizzo di terapia con alte dosi e supporto di cellule staminali emopoietiche sono incerti.

FOLLOW UP

- RX/Imaging della sede iniziale di malattia+ RX/TC torace ogni 3 mesi per 2 anni.
- RX/Imaging della sede iniziale di malattia+ RX/TC torace ogni 4 mesi per il 3[^] e 4[^] anno.
- RX/ Imaging della sede iniziale di malattia+ RX/TC torace ogni 6 mesi dal 5[^] al 10[^] anno.
- Monitoraggio delle tossicità tardive da chemioterapia.

La RM rappresenta sicuramente l'indagine di scelta nel follow up anche se i segni positivi alla terapia si rendano già evidenti sia all'esame radiografico o meglio con TC con ottima definizione di un'evoluzione verso un processo riparativo o verso una ripresa della malattia di base.

Per quanto riguarda l'utilizzo del mezzo di contrasto appare ormai accettato che sia una scelta del medico radiologo a seconda del quadro basale, caso per caso, se possa dare informazioni aggiuntive per la differenziazione tra ripresa della malattia e tessuto cicatriziale post-chirurgico.

L'utilizzo della TC per il follow up delle metastasi polmonari viene eseguito nelle condizioni basali, ad eccezione di casi particolari in cui la gestione dell'utilizzo dello stesso viene ritenuto opportuno dal medico radiologo che segue lo studio.

Per la valutazione della sede dell'escissione della lesione vale la stessa regola anche se per la valutazione delle condizioni dell'osso è sufficiente lo studio basale nella pressoché totalità dei casi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up-The ESMO/European Sarcoma Network Working Group-Annals of Oncology, Volume 25, Issue suppl_3, 1 September 2014, Pages iii113–iii123.
2. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 21–25.
3. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t (11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 1–19.
4. Zoubek A, Pflaiderer C, Salzer-Kuntschik M et al. Variability of EWS chimaeric transcripts in Ewing tumors: a comparison of clinical and molecular data. *Br J Cancer* 1994; 70: 908–913.
5. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 1994; 6: 146–151.
6. Machado I, Noguera R, Pellin A et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 189–199.
7. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
8. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
9. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in non metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
10. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with non metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83.
11. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.

12. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
13. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1338–1344.
14. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1982–1988.
15. Van Doorninck JA, Ji L, Schaub B et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1989–1994.
16. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
17. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503–519.
18. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
19. Nesbit ME, Jr, Gehan EA, Burgert EO, Jr et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long term follow-up of the first intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664–1674.
20. Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.
21. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R et al. Nonmetastatic Ewing family tumors: highdose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2011; 22: 1221–1227.
22. Shapeero LG, Vanel D. Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000; 4: 137–146.

23. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3284–3291.
24. Haeusler J, Ranft A, Boelling T et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 2010; 116:443–450.
25. Stahl M, Ranft A, Paulussen M et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 549–553.
- with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 581–584.
26. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 581–584.
27. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132–139.
28. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
29. Linee guida per il trattamento del sarcoma di Ewing- Italian Sarcoma Group, Dicembre 2010.
30. Whelan J et al. High dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 2018; 36.
31. [Costelloe CM](#)¹, [Chuang HH](#), [Madewell JE](#). FDG PET/CT of primary bone tumors. [AJR Am J Roentgenol](#). 2014 Jun;202(6):W521-31. doi: 10.2214/AJR.13.11833.
32. J. Sybil Biermann, MD^{1,*}; Warren Chow, MD^{2,*}; Damon R. Reed, MD^{3,*}; David Lucas, et al. NCCN Guidelines® Insights Bone Cancer, Version 2.2017.