

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Dipartimento di Pediatria

Scuola di Dottorato di Ricerca in Medicina dello Sviluppo e Scienze della

Programmazione

Indirizzo Scienze Chirurgiche Pediatriche e Sperimentali

Ciclo XXIV

**ASPETTI CLINICI E TERAPEUTICI DEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI,
NON RABDOMIOSARCOMA, DEL TORACE**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Giuseppe BASSO

Coordinatore d'Indirizzo: Ch.mo Prof. Giovanni Franco ZANON

Supervisore: Ch.mo Prof. Giovanni CECCHETTO

Dottorando: Dott.ssa Federica DE CORTI

INDICE

RIASSUNTO	pagina 3
ABSTRACT	pagina 5
1 – INTRODUZIONE	pagina 7
2 – MATERIALI E METODI	pagina 11
3 – RISULTATI	pagina 17
3.1 – ANALISI UNIVARIATA	pagina 24
3.2 – ANALISI PER SEDE	pagina 27
3.2.1 – NRSTS PARETE TORACICA	pagina 27
3.2.2 – NRSTS PARASPINALI	pagina 29
3.2.3 – NRSTS INTRATORACICI	pagina 30
3.3 – ANALISI PER ISTOTIPO	pagina 34
3.3.1 – SARCOMA DI EWING EXTRA-OSSEO / pPNET	pagina 34
3.3.2 – SARCOMA SINOVIALE	pagina 38
3.3.3 – “ADULT-TYPE” NRSTS	pagina 38
3.3.4 – ALTRI ISTOTIPI	pagina 40
3.4 – CONTROLLO LOCALE	pagina 42
4 – DISCUSSIONE	pagina 51
5 – CONCLUSIONI	pagina 63
BIBLIOGRAFIA	pagina 65

RIASSUNTO

I Sarcomi delle Parti Molli non Rbdomiosarcoma (NRSTS) localizzati al torace rappresentano un'entità rara in età pediatrica, caratterizzata da una prognosi infausta. Il torace, proprio per il fatto di essere una sede raramente colpita da questi tumori, viene raggruppato insieme ad altre sedi infrequenti, seguendo quella che è la classificazione applicata ai Rbdomiosarcomi: al suo interno si possono distinguere la parete toracica, la sede paraspinale e la regione intratoracica. L'istotipo più frequentemente rappresentato è il Sarcoma di Ewing (ES)/pPNET, seguito dal gruppo dei NRSTS "adult-type", dal Sarcoma Sinoviale e da altri istotipi. Scopo della presente analisi è stato quello di analizzare la popolazione di NRSTS toracici registrati nei tre Protocolli Italiani che si sono susseguiti dal 1979 al 2005, al fine di incrementare le conoscenze su questo raro gruppo di neoplasie. Sono stati presi in considerazione 99 pazienti, 66 localizzati a livello della parete toracica, 18 a localizzazione intratoracica, 15 paraspinali; 58 erano ES/pPNET, 29 "adult-type" NRSTS, 5 Sarcomi Sinoviali e 7 altri istotipi. E' stato riconosciuto il ruolo prognostico giocato da dimensioni, invasività locale, estensione linfonodale loco-regionale e disseminazione metastatica a distanza; ma anche l'indubbio vantaggio prognostico determinato dall'exeresi iniziale completa, che a sua volta è correlata alle caratteristiche summenzionate. Queste caratteristiche sono trasversali a tutte le sottosedi e a tutti gli istotipi, sebbene i tumori paraspinali dimostrino una prognosi più severa rispetto alle altre sedi ed i ES/pPNET si manifestino più frequentemente in una forma avanzata di malattia con metastasi a distanza.

Sicuramente l'eterogeneità del campione preso in esame rende difficili delle conclusioni definitive, tuttavia questa analisi apporta un incremento nelle conoscenze su questo argomento, che rappresenta una sfida particolare per il chirurgo pediatra anche dal punto di vista delle difficoltà legate alla chirurgia, sia nella sua parte demolitiva sia nella sua parte ricostruttiva. Infatti, se è pur vero che il controllo locale è fondamentale per dare delle valide possibilità di guarigione, è altrettanto importante garantire un risultato funzionale ed estetico soddisfacente a questi piccoli pazienti, e la gabbia toracica, con le sue caratteristiche di resistenza ed elasticità, costituisce uno stimolo alla ricerca di strategie operatorie e di tecniche ricostruttive innovative, sempre nel rispetto della radicalità che consente di evitare la radioterapia ed i suoi possibili effetti collaterali.

ABSTRACT

Thoracic Non-Rhabdo Soft Tissue Sarcomas (NRSTS) are a rare entity in paediatric age, and are characterized by a dismal prognosis. Being a seldom occurring site, thorax is grouped together with other infrequent localizations, following the classification used for Rhabdomyosarcomas. Inside the thorax, clinicians divide three different sub-localizations: thoracic wall, paraspinal site and intrathoracic region. The most frequent histotype is represented by Ewing Sarcomas (ES)/pPNET, followed by the “adult-type” NRSTS, the Synovial Sarcoma and other histotypes. The aim of the present analysis has been to evaluate the data about patients with thoracic NRSTS enrolled in three subsequent Italian Paediatric Protocols since 1979 to 2005, in order to improve the knowledge on this rare subject.

Ninety-nine patients have been considered: 66 were localized in the thoracic wall, 18 were intrathoracic, 15 paraspinal; 58 were ES/pPNET, 29 “adult-type” NRSTS, 5 Synovial Sarcoma and 7 other histotypes. We have identified the prognostic role played by dimensions, local invasiveness, loco-regional lymph nodes involvement and metastatic distant spread; but we have also identified the undoubtful prognostic advantage determined by the initial complete excision, itself correlated to the over mentioned characteristics. These patterns are common to all the localizations and to all histotypes, even if paraspinal tumours present a worst prognosis compared to other sites and ES/pPNET more often are diagnosed with advanced disease and metastatic spread.

We are aware of the wide variety of the examined population and of the complexity of this analysis, therefore no definitive conclusions are possible, but this work improves the knowledge on this topic. Thoracic NRSTS represent a challenge in particular for paediatric surgeons, especially from the technical point of view: on one hand the “radicality”, with the aim to remove completely the tumour, on the other side the reconstructive program. The local control is fundamental in order to give good chances to obtain a long-term survival, but a satisfying functional and aesthetic result is equally important in young patients. And thoracic cage presents some peculiar characteristics of resistance and elasticity, therefore being a good subject to research new operative techniques and innovative reconstructing strategies, respecting the radicality and thus avoiding radiotherapy and its long-term sequelae.

1 – INTRODUZIONE

I Sarcomi delle Parti Molli (STS) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne che rappresentano il 7-10% dei tumori in età pediatrica. Oltre la metà è data dal Rbdomiosarcoma, ma esistono decine di altri tipi istologici diversi, che tuttavia presentano molte caratteristiche cliniche e patologiche in comune, poiché il loro comportamento clinico è determinato dal grado istologico, dalla localizzazione anatomica e dall'estensione del tumore. Tali istotipi vengono raggruppati in STS non-Rbdomiosarcoma (NRSTS).

I NRSTS possono insorgere pressoché in ogni sede dell'organismo: la più frequente localizzazione è a carico degli arti, tuttavia sono molto frequenti le localizzazioni assiali a livello del tronco, che vengono genericamente identificate come Altre Sedi (dal momento che non rientrano nei distretti anatomici definiti genericamente per i STS quali Orbita, Testa-Collo, Genito-Urinario ed Arti). Generalmente sono caratterizzati da una aggressività locale: la propensione alla disseminazione metastatica a distanza è direttamente proporzionale al grado di malignità definito secondo la FNCLCC (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group)¹. Questa Classificazione assegna un punteggio alla differenziazione cellulare (da 1 a 3 andando verso una minore differenziazione del tessuto), all'indice mitotico (da 1 a 3 andando verso un maggior numero di mitosi) ed alla necrosi tumorale (da 0 a 2 andando verso una percentuale maggiore di necrosi del tessuto) assegnando poi un grado in base al punteggio totale ottenuto: grado 1 per un punteggio di 2 o 3; grado 2 per un punteggio di 4 o 5; grado 3 per un punteggio uguale o superiore a 6. Così, i tumori a basso grado di malignità tenderanno ad avere un'aggressività locale con scarsa tendenza alla metastatizzazione, mentre tumori ad alto grado di malignità tenderanno ad avere una maggiore invasività e tendenza alla disseminazione metastatica a distanza, che più frequentemente seguirà la via ematogena dando lesioni ripetitive a carico di polmoni e ossa.

La chirurgia rappresenta il pilastro portante del trattamento dei NRSTS non metastatici: un'exeresi incompleta con residui lasciati in sede compromette il risultato sia locale (con una flessione dell'Event-Free Survival (EFS)) sia a carico dell'Overall Survival (OS). Tuttavia alcuni studi condotti su popolazioni adulte non hanno dimostrato una correlazione diretta tra chirurgia ed outcome, riscontrando invece che la sopravvivenza specifica per

istotipo dipende direttamente dall'aggressività biologica intrinseca al tumore, definita da dimensioni, invasività locale, grado di malignità, etc., e che quindi la qualità della chirurgia ed il conseguente rischio di recidiva rappresentano solo un ulteriore marker di aggressività. Sin dagli anni '70 si sono sviluppati in tutto il mondo dei Gruppi Cooperativi dedicati alla raccolta di dati ed allo sviluppo di Protocolli Terapeutici per i STS: tuttavia l'attenzione generale si è inizialmente concentrata sull'istotipo più frequente, data anche la sua chemiosensibilità: il Rhabdomyosarcoma. I restanti NRSTS sono stati quindi trattati per anni mutuando l'esperienza dal trattamento dei pazienti adulti o prendendo spunto dai piani terapeutici dedicati al Rhabdomyosarcoma. Inoltre, con l'eccezione dei Sarcomi di Ewing extra-ossei (ES)/pPNET ed in parte dei Sarcomi Sinoviali, i NRSTS vengono generalmente considerati scarsamente chemiosensibili.

La progressiva maggior conoscenza sviluppata negli anni di alcuni istotipi raggruppati nella categoria di NRSTS, tuttavia, ha permesso lo sviluppo di strategie terapeutiche dedicate, ed in particolare attualmente esistono delle linee guida terapeutiche specifiche per alcuni istotipi:

- i ES/pPNET;
- i Sarcomi Sinoviali;
- gli "adult-like" NRSTS, comprendenti Fibrosarcoma di tipo adulto, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour (MPNST), Sarcoma Epitelioide, Leiomyosarcoma, Sarcoma a Cellule Chiare, Liposarcoma, Sarcoma Alveolare, Istiocitoma Fibroso Maligno, Emangiopericitoma di tipo adulto, Angiosarcoma, Dermatofibrosarcoma Protuberans, Condrosarcoma Mesenchimale;
- gli altri istotipi, principalmente rappresentati da Fibrosarcoma Infantile, Tumore Rabdoide extra-renale, Tumore Desmoplastico, Sarcoma Indifferenziato, Mesenchimoma Maligno, Emangioendotelioma Epitelioide, Tumori Miofibroblastici

Risulta tuttavia sempre difficile affermare dati scientifici su entità che per la scarsa numerosità della popolazione colpita vengono definite per negazione: generalmente definire una cosa negando il suo essere qualcosa di diverso presuppone una scarsa conoscenza dell'argomento, e lo stesso può essere affermato per una classificazione che si basa sull'essere altro da qualcosa. Pertanto, obiettivo di questa tesi è stato quello di gettare

nuova luce su un gruppo di pazienti, quelli affetti da NRSTS a localizzazione toracica, per cercare di farli uscire dal gruppo dell'indeterminatezza, del "non qualcosa" in "altra sede".

Il torace è definito come la regione anatomica compresa tra la linea cervico-toracica superiormente (una linea immaginaria che origina dall'incisura giugulare dello sterno, prosegue lungo il margine superiore delle clavicole fino all'acromion della scapola e posteriormente fino al processo spinoso della settima vertebra cervicale) e la linea toraco-addominale inferiormente (che origina dal processo xifoideo dello sterno, prosegue lungo il margine inferiore della dodicesima costa fino al processo spinoso della dodicesima vertebra toracica).

A sua volta, all'interno della regione toracica, possono essere identificate delle regioni con delle peculiarità che le distinguono per quanto riguarda, soprattutto, particolarità dell'approccio chirurgico, ma anche caratteristiche cliniche del tumore, etc.:

- parete toracica: la porzione esterna del torace, rappresentata dalla struttura osteo-cartilaginea della gabbia toracica sulla quale si inseriscono ampie strutture muscolari e tessuti connettivi da cui possono originare i NRSTS. I tumori localizzati in questa sede possono avere uno sviluppo prevalentemente interno, esterno o su entrambi i versanti, "a clessidra"; in questi ultimi due casi, è verosimile che le neoplasie si rendano visibili piuttosto precocemente. Il trattamento chirurgico può rappresentare una sfida, specialmente dal punto di vista ricostruttivo, poiché il torace deve rimanere una struttura rigida, ma elastica, resistente, ma espandibile per consentire una dinamica respiratoria regolare; di conseguenza, eventuali ampie demolizioni, devono prevedere adeguate ricostruzioni, per mantenere l'elasticità globale oltre alla simmetria della struttura costale per evitare trazioni anomale sulla gabbia toracica e conseguentemente sulla colonna vertebrale che potrebbero condurre ad atteggiamenti scoliotici e conseguenti problematiche posturali a lungo termine^{2,3}.
- regione paraspinale: è la porzione di parete toracica che si trova nelle immediate vicinanze della colonna vertebrale, rappresentata quindi dai muscoli, dai legamenti e dai tessuti connettivi paraspinali. I tumori localizzati in questa sede possono coinvolgere lo spazio vertebrale, potendo quindi provocare una sintomatologia neurogena da compressione di strutture nervose. Il trattamento chirurgico può rappresentare una sfida per l'elevato rischio di lesioni nervose o vascolari, data la

vicinanza di strutture nobili e la difficoltà di approccio alla porzione neoplastica intra-canalare; di qui la sfida terapeutica poiché il controllo locale può richiedere l'approccio combinato chirurgico e radioterapico, che tuttavia sulla struttura nervosa del midollo spinale richiede particolare cautela per il rischio di effetti collaterali.

- regione intratoracica: è la porzione intracavitaria del torace, quella che normalmente è occupata dal mediastino e dai polmoni, dalle strutture nobili degli apparati cardiovascolare e respiratorio. I tumori localizzati in questa sede possono palesarsi tardivamente, quando presentano dimensioni molto voluminose: infatti la crescita relativamente lenta della neoplasia e la capacità di adattamento degli apparati summenzionati, consentono che le masse a sviluppo intratoracico rimangano asintomatiche o paucisintomatiche anche piuttosto a lungo. Il trattamento chirurgico in questa sede può presentare delle difficoltà intrinseche sia all'approccio toracotomico, talvolta non ottimale per quel che concerne esposizione del campo operatorio, sia all'exeresi propriamente detta, che può comportare delle demolizioni importanti (pleuropneumonectomia).

Talvolta, tuttavia, specie quando ci si trova di fronte a masse molto voluminose a sviluppo prevalentemente intratoracico, può essere difficile comprenderne la vera origine. Dal punto di vista del piano terapeutico la definizione della sede di origine della neoplasia tuttavia non comporta differenze: l'approccio iniziale corretto, nel caso di voluminose masse toraciche, implica una biopsia per consentire la diagnosi istologica precisa per definire il piano chemioterapico più adatto; successivamente potrà essere programmato il controllo locale nel modo più corretto, soprattutto qualora la neoplasia abbia risposto alla terapia farmacologica, e a questo punto l'individuazione del verosimile punto di partenza del tumore permetterà al chirurgo di pianificare accuratamente l'exeresi e l'eventuale ricostruzione.

2 – MATERIALI E METODI

La popolazione oggetto di quest'analisi retrospettiva è costituita dai pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni con diagnosi di NRSTS localizzati e metastatici registrati ed eligibili nei tre Protocolli Terapeutici Nazionali AIEOP (RMS79, RMS88 e RMS96) che si sono susseguiti dal 1979 al 2005 e nei Protocolli Terapeutici SIOP (MMT 89/91) e AIEOP (RMS 4.99) dedicati ai pazienti con malattia metastatica. Dei 484 pazienti registrati ed eligibili, 227 (46.9%) presentavano una localizzazione che rientrava nella categoria delle Altre Sedi. Di questi, 100 (44.1%) erano localizzati a livello toracico. Un paziente è stato escluso dall'analisi per l'incompletezza dei dati a disposizione, pertanto la popolazione oggetto dell'analisi è rappresentata da 99 pazienti: 11 provenienti dal Protocollo RMS79, 29 dal Protocollo RMS88, 41 dal Protocollo 96, 8 dal Protocollo MMT IV 89/91 e 10 dal Protocollo RMS 4.99.

Per ciascun paziente sono state analizzate le caratteristiche demografiche registrate nelle schede di raccolta dei dati archiviate presso la Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova. I dati raccolti includono sesso, età al momento della diagnosi, durata del follow-up, caratteristiche del tumore (sede, istologia, dimensioni, presenza o assenza di invasione locale, linfonodale regionale o metastatica a distanza), trattamento somministrato (Chirurgia, eventuale CT, eventuale RT), risultati ottenuti.

Le diagnosi istologiche sono state raggruppate seguendo quella che è la suddivisione globalmente accettata e seguita nell'attuale Protocollo Europeo EpSSG NRSTS 2005, che, dopo aver separato i ES/pPNET, distingue i Sarcomi Sinoviali dagli "adult-type" NRSTS e dai rimanenti altri istotipi. Tale suddivisione è basata più su considerazioni cliniche che su caratteristiche istologiche e dovrebbe consentire un raggruppamento più omogeneo delle differenti neoplasie.

E' stata effettuata una revisione delle sedi anatomiche: in particolare è stato verificato che tutti i pazienti con NRSTS toracici fossero effettivamente registrati come Altre Sedi, e successivamente sono state ridefinite le tre sotto-sedi specifiche: parete toracica, regione paraspinale e regione intratoracica. Tale riattribuzione preliminare si è resa necessaria in prima istanza data la provenienza dei pazienti da tre diversi Protocolli di trattamento, nei quali la nomenclatura delle sedi ha subito delle lievi modifiche. Inoltre, spesso la sede era stata attribuita al momento della diagnosi, ed in presenza di masse voluminose non è

sempre agevole determinare il reale punto di origine, pertanto è stata eseguita una verifica della sede alla luce dell'intervento chirurgico, iniziale o differito.

In particolare:

- la sede parete toracica era stata correttamente attribuita in 47 casi, mentre in 19 casi la sede originale era intratoracica – totale 66 casi;
- la sede paraspinale era stata correttamente attribuita in 3 casi, mentre in altri 12 la registrazione iniziale era più vaga (tronco, torace, altro) – totale 15 casi;
- la sede intratoracica era stata correttamente attribuita in 9 casi, mentre in altri 9 i tumori erano stati genericamente registrati come toracici – totale 18 casi.

I pazienti sono stati classificati secondo la Classificazione TNM, che considera le dimensioni e l'invasività locale del tumore (T), il coinvolgimento dei linfonodi regionali (N) e la presenza di metastasi a distanza (M)⁴.

Tabella 1: Classificazione TNM

T	0	Non evidenza di tumore
	1	Tumore confinato all'organo o tessuto di origine
	a	diametro \leq 5 cm
	b	diametro $>$ 5 cm
2	Tumore esteso oltre l'organo o tessuto di origine	
	a	diametro \leq 5 cm
	b	diametro $>$ 5 cm
x	Assenza di informazioni su dimensioni ed invasività locale del tumore	
N	0	Non evidenza di coinvolgimento linfonodale regionale
	1	Presenza di coinvolgimento linfonodale regionale
	x	Assenza di informazioni sull'eventuale coinvolgimento linfonodale regionale
M	0	Non evidenza di metastasi a distanza
	1	Presenza di metastasi a distanza
	x	Assenza di informazioni sull'eventuale presenza di metastasi a distanza

Inoltre è stata utilizzata la Stadiazione IRS che utilizza un criterio chirurgico per suddividere i pazienti in base alla qualità dell'exeresi iniziale e alla conseguente presenza di malattia residua dopo l'intervento chirurgico⁵.

Tabella 2: Stadiazione IRS

I	Exeresi completa di malattia localizzata (N0)
II	Exeresi con residui microscopici di malattia localizzata a Malattia localizzata asportata con residui microscopici (N0) b Exeresi completa di malattia localizzata, N1 (asportati) c Malattia localizzata asportata con residui microscopici, N1 (asportati)
III	Residui macroscopici dopo chirurgia di malattia localizzata a Biopsia b Exeresi con residui macroscopici
IV	Presenza di metastasi a distanza (M1)

Considerato l'avvicendamento di diversi Protocolli nel corso degli anni di registrazione dei pazienti oggetto dello studio, i regimi terapeutici utilizzati hanno subito delle modifiche, tuttavia i principi che hanno guidato la definizione delle linee guida di trattamento hanno mantenuto dei punti fermi.

Dal punto di vista chemioterapico, i farmaci che hanno costituito il fondamento di tutti i regimi chemioterapici sono stati Vincristina ed Actinomicina D, con o senza l'utilizzo dell'Ifosfamida o della Ciclofosfamida. A questi venivano aggiunti, in caso di prognosi più sfavorevole per istologia o stadio di malattia, Adriamicina, Cisplatino, Etoposide, Doxorubicina. Nei protocolli destinati al trattamento dei pazienti con malattia metastatica alla diagnosi, inoltre, era prevista la CT ad alte dosi e la CT di mantenimento. Per alcuni istotipi (Fibrosarcoma, MPNST), se localizzati e sottoposti ad una chirurgia resettiva iniziale completa, non vi era indicazione alla somministrazione di alcuna CT. Riassumendo, i possibili schemi terapeutici sono stati i seguenti:

- VA: Vincristina, Actinomicina D
- VAC: Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida
- IVA: Ifosfamida Vincristina, Actinomicina D
- VAIA: Vincristina, Actinomicina D, Ifosfamida, Adriamicina
- IVADo: Ifosfamida, Vincristina, Actinomicina D, Doxorubicina
- CEVAIE: Cisplatino, Etoposide, Vincristina, Actinomicina D, Ifosfamida, Epirubicina.

Anche per quanto riguarda le Linee Guida Chirurgiche, esse si sono mantenute fondamentalmente invariate nel corso degli anni: un'attenta valutazione chirurgica iniziale avrebbe permesso al chirurgo di decidere la fattibilità di un intervento di exeresi completa senza demolizioni. Qualora la massa avesse presentato caratteristiche (sede, dimensione, estensione agli organi vicini) che ne avrebbero resa difficile l'asportazione radicale e

conservativa, il chirurgo avrebbe dovuto optare per una biopsia iniziale, al fine di ottenere materiale sufficiente ed adeguato ad una corretta diagnosi istologica (alla quale negli anni si sono aggiunte, soprattutto per determinati istotipi indagini immunoistochimiche e di biologia molecolare); la chirurgia resettiva avrebbe dovuto attendere la valutazione della risposta alla CT alla 9^a settimana di trattamento ed il conseguente intervento di chirurgia differita previsto al termine del 4° ciclo di CT. Veniva inoltre raccomandata l'esplorazione chirurgica dei linfonodi regionali, soprattutto in caso di neoplasie localizzate agli arti, data l'importanza prognostica dell'eventuale invasione.

Per quanto concerne la Radioterapia (RT), essa può essere necessaria per ottenere un controllo locale ottimale: non tutti i NRSTS sono radiosensibili, tuttavia l'efficacia di tale strumento sui ES/pPNET è stata dimostrata sin dalla prima descrizione di Ewing⁶, anche se a dosi molto elevate. Infatti diverse esperienze hanno dimostrato come i NRSTS richiedano dosi elevate di RT (50-65 Gy) per ottenere un controllo locale: i tentativi di ridurre le dosi hanno comportato inevitabilmente degli insuccessi. Tali dosaggi somministrati su di un torace in fase di sviluppo come quello dei pazienti in età pediatrica, tuttavia, si accompagna ad un elevato tasso di morbidità, con la possibilità di sviluppare scoliosi, fibrosi polmonare, secondi tumori, oltre ad un aumentato rischio di andare incontro a cardiomiopatia dilatativa nei pazienti trattati con Doxorubicina. Nei Protocolli Italiani l'indicazione alla RT veniva posta in generale per i pazienti con tumori non resecati in maniera radicale alla diagnosi (quindi per quelli che venivano stadati come IRS II o III). Era prevista inoltre l'irradiazione delle sedi di malattia metastatica, anche in caso di risposta delle lesioni ripetitive alla CT. Tuttavia venivano esclusi da queste indicazioni (sia per il controllo locale sia per il controllo delle metastasi) i pazienti di età < 3 anni.

La Event-Free Survival (EFS) è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la data della diagnosi ed il manifestarsi di un evento (se avvenuto). Gli eventi che agiscono sulla EFS sono progressione di malattia (senza raggiungimento della remissione completa), ripresa di malattia (dopo remissione completa), secondo tumore, morte per tossicità o morte estranea al tumore. La Overall Survival (OS) è definita come l'intervallo di tempo che intercorre tra la data della diagnosi e la data del decesso (se avvenuto), indipendentemente dalle cause che l'hanno generato, altrimenti è l'arco di tempo tra la data della diagnosi e la data delle ultime notizie del paziente. Se nessun evento viene registrato, EFS ed OS coincidono. Sono entrambe funzioni di sopravvivenza stimate utilizzando il

metodo di Kaplan-Meier: in ascissa viene posto il tempo, espresso in anni, in ordinata la probabilità cumulativa di sopravvivenza. Per confrontare due o più curve di sopravvivenza è stato utilizzato il test di log rank, mentre le comparazioni tra le diverse distribuzioni di alcune caratteristiche tra i pazienti sono state eseguite utilizzando il test χ^2 .

3 – RISULTATI

Sono stati presi in esame 99 pazienti registrati ed eligibili: 54 maschi e 45 femmine, di età compresa tra 4 mesi e 18 anni (media 9.5 anni). La data di diagnosi è compresa tra gennaio 1981 e marzo 2007 e la durata del follow-up per i pazienti in remissione varia da 1.2 a 22.5 anni con una mediana di 6.9 anni. L'intervallo tra la diagnosi e l'evento, nei pazienti che sono andati incontro ad una progressione o ad una recidiva di malattia, è compreso tra 18 giorni e 7 anni (mediana 1.1 anno). I decessi sono avvenuti da 4 mesi a 10.6 anni dopo la diagnosi: quelli dovuti a progressione di malattia da 4 a 18.5 mesi dalla diagnosi, quelli dovuti ad una recidiva da 11 giorni a 4.6 anni dopo la diagnosi di recidiva.

La sede di malattia identificata è stata:

- in 66 casi la parete toracica;
- in 15 casi la porzione paraspinale;
- in 18 casi la regione intratoracica.

Le diagnosi istologiche sono state le seguenti:

- 58 casi di ES/pPNET;
- 5 casi di Sarcoma Sinoviale;
- 29 casi di “adult-like” NRSTS: nel dettaglio 13 MPNST, 5 Fibrosarcoma di tipo adulto, 4 Istiocitoma Fibroso Maligno, 3 Leiomioma, 2 Sarcoma Epiteleioide, 1 Sarcoma Alveolare, 1 Sarcoma a Cellule Chiare;
- 7 casi di Altri Istotipi: nel dettaglio 3 Sarcoma Indifferenziato, 1 Sarcoma derivante da un Amartoma Cistico Polmonare (ACP), 1 Mesenchimoma Maligno, 1 Tumore Desmoplastico, 1 Tumore Rabdoide extra-renale.

Considerando l'estensione di malattia, 22 pazienti presentavano metastasi a distanza al momento della diagnosi (19 ES/pPNET, 2 Sarcomi Indifferenziati, 1 MPNST), mentre gli altri 77 presentavano una malattia localizzata. Tre dei pazienti con malattia localizzata presentavano un'estensione loco-regionale di malattia con coinvolgimento dei linfonodi regionali (1 ES/pPNET, 1 Sarcoma Sinoviale ed 1 Sarcoma derivante da ACP).

Nella tabella che segue sono riassunte le caratteristiche cliniche dei pazienti suddivisi per sede.

Tabella 3: Caratteristiche cliniche dei pazienti suddivisi per sede

	Parete Toracica		Paraspinale		Intratoracico		Totale	
	66 pz		15 pz		18 pz		99 pz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Istologia								
ES/pPNET	41	62.1	6	40.0	11	61.1	58	58.6
S. Sinoviale	3	4.5	1	6.7	1	5.5	5	5.0
“adult type” S.	20	30.3	6	40.0	3	16.7	29	29.3
Altri istotipi	2	3.1	2	13.3	3	16.7	7	7.1
Età								
< 10 anni	31	47.0	10	66.7	7	38.9	48	48.5
≥ 10 anni	35	53.0	5	33.3	11	61.1	51	51.5
Dimensioni								
≤ 5 cm	23	34.8	4	26.7	2	11.1	29	29.3
> 5 cm	43	65.2	11	73.3	16	88.9	70	70.7
T Status								
T1	25	37.9	5	33.3	6	33.3	36	36.4
T2	41	62.1	10	66.7	12	66.7	63	63.6
N Status								
N0	57	86.4	13	86.7	11	61.1	81	81.8
N1	4	6.0	--	--	3	16.7	7	7.1
Nx	5	7.6	2	13.3	4	22.2	11	11.1
M Status								
M0	49	74.2	14	93.3	14	77.8	77	77.8
M1	17	25.8	1	6.7	4	22.2	22	22.2

Si può notare come oltre la metà dei pazienti avesse un'età > 10 anni al momento della diagnosi (51.5%), tranne per quanto riguarda la sede paraspinale, per la quale i pazienti erano mediamente più giovani. Nella nostra esperienza i NRSTS toracici sono rari nei bambini di età < 1 anno: ne sono stati registrati solo 2 casi. La dimensione delle masse, come atteso, è maggiore nei casi di tumore intratoracico, con 88.9% delle neoplasie di dimensioni > 5 cm, mentre i tumori paraspinali, e ancor di più quelli della parete toracica, possono essere diagnosticati anche quando sono più piccoli. Il coinvolgimento linfonodale è relativamente più frequente nel caso di NRSTS intratoracici; peraltro questa è la sede

dove spesso non viene agevolmente distinta l'eventuale presenza di una linfadenopatia loco-regionale, data la contiguità con la massa, come abbiamo detto spesso voluminosa. La disseminazione metastatica a distanza, relativamente meno frequente in caso di localizzazione paraspinale, potrebbe essere la conseguenza di una diversa composizione istologica del campione, con una maggiore rappresentazione degli istotipi "adult-type" a discapito di istotipi biologicamente più aggressivi.

Infatti, confrontando i pazienti in base ad una suddivisione per Istologia, si può notare che le caratteristiche cliniche indice di una maggiore aggressività biologica siano relativamente più frequenti nei ES/pPNET e nei Sarcomi Sinoviali rispetto agli "adult-type" NRSTS e agli altri istotipi. In particolare si può notare che la disseminazione metastatica a distanza sia presente in un'elevata percentuale di pazienti con ES/pPNET, ed abbia una frequenza relativamente alta negli altri istotipi, mentre il coinvolgimento linfonodale sia più frequente in quest'ultimo sottogruppo e nei Sarcomi Sinoviali. Per quanto riguarda l'aggressività locale, si può vedere che ES/pPNET e Sarcomi Sinoviali si presentino più spesso con masse di diametro > 5 cm alla diagnosi (circa l'80%); tuttavia questa caratteristica potrebbe anche essere la conseguenza dell'età alla diagnosi, dal momento che questi due istotipi sono anche quelli più comunemente diagnosticati nei bambini di età ≥ 10 anni. Nel caso di "adult-type" NRSTS ed altri istotipi, invece, sono più frequenti le masse localizzate e relativamente poco infiltranti localmente, definite come T1.

Nella tabella che segue sono riassunte queste caratteristiche cliniche suddivise per Istologia.

Tabella 4: Caratteristiche cliniche dei pazienti suddivisi per istologia

	ES/pPNET		S. Sinoviale		"adult type" S.		Altri istotipi		Totale	
	58 pz		5 pz		29 pz		7 pz		99 pz	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sede										
Parete T.	41	70.7	3	60.0	20	69.0	2	28.6	66	66.7
Paraspinale	6	10.3	1	20.0	6	20.7	2	28.6	15	15.1

		3								1
Intratoracico	11	19.0	1	20.0	3	10.3	3	42.8	18	18.2
Età										
< 10 anni	25	43.1	1	20.0	17	58.6	5	71.4	48	48.5
≥ 10 anni	33	56.9	4	80.0	12	41.4	2	28.6	51	51.5
Dimensioni										
≤ 5 cm	13	22.4	1	20.0	12	41.4	3	42.9	29	29.3
> 5 cm	45	77.6	4	80.0	17	58.6	4	57.1	70	70.7
T Status										
T1	14	24.1	2	40.0	15	51.7	5	71.4	36	36.4
T2	44	75.9	3	60.0	14	48.3	2	28.6	63	63.6
N Status										
N0	46	79.3	4	80.0	28	96.6	3	42.9	81	81.8
N1	3	5.2	1	20.0	--	--	3	42.9	7	7.1
Nx	9	15.5	--	--	1	3.4	1	14.2	11	11.1
M Status										
M0	39	67.2	5	100.0	28	96.6	5	71.4	77	77.8
M1	19	32.8	--	--	1	3.4	2	28.6	22	22.2

La EFS a 5 anni del campione preso in esame nella sua globalità è risultata essere del 40.3% (I.C. 30.4-49.9), mentre la OS a 5 anni è stata del 52.2% (I.C. 41.7-61.7), con una sopravvivenza media di 8.7 anni.

Suddividendo i pazienti in base allo stadio IRS si è resa subito evidente la netta differenza tra la prognosi dei pazienti con malattia localizzata completamente resecata alla diagnosi (IRS I) e gli altri.

Tabella 5: EFS ed OS per Stadio IRS

	EFS 5 anni	I.C.	OS 5 anni	I.C.
IRS I	90.9%	(68.3-97.6)	95.5%	(71.9-99.3)
IRS II	30.7%	(12.0-51.7)	46.8%	(23.7-67.0)
IRS III	25.3%	(12.2-40.8)	39.4%	(23.2-55.2)
IRS IV	20.5%	(6.6-39.6)	34.7%	(15.8-54.5)

I.C. = Intervallo di Confidenza

Figura 1: EFS per Stadio IRS

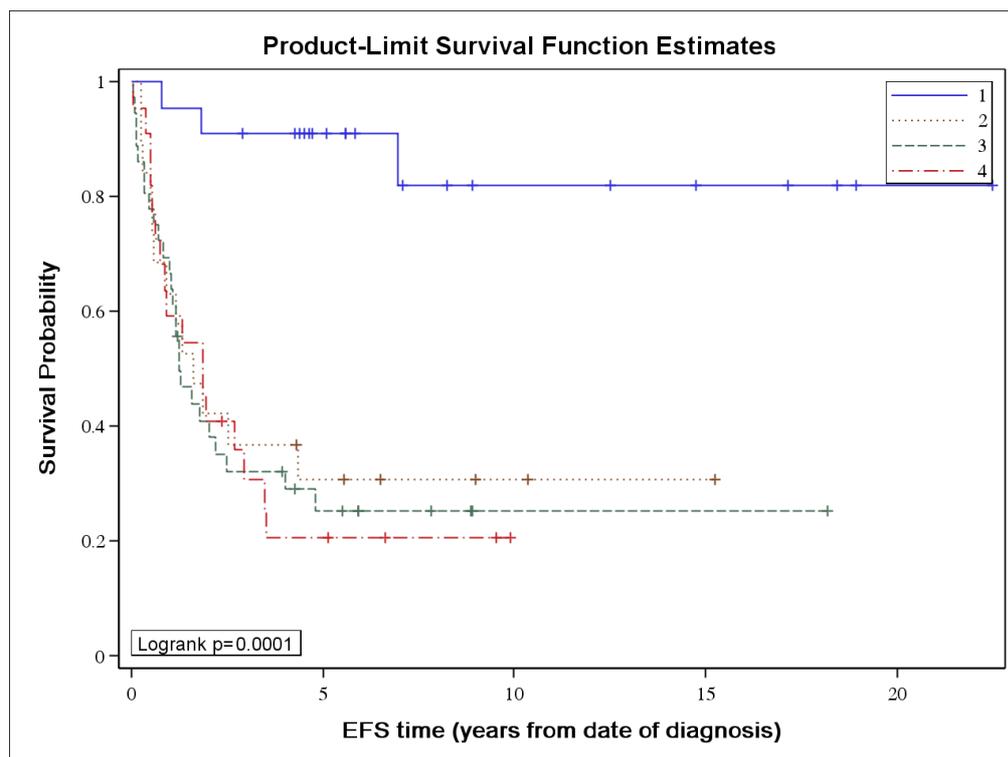
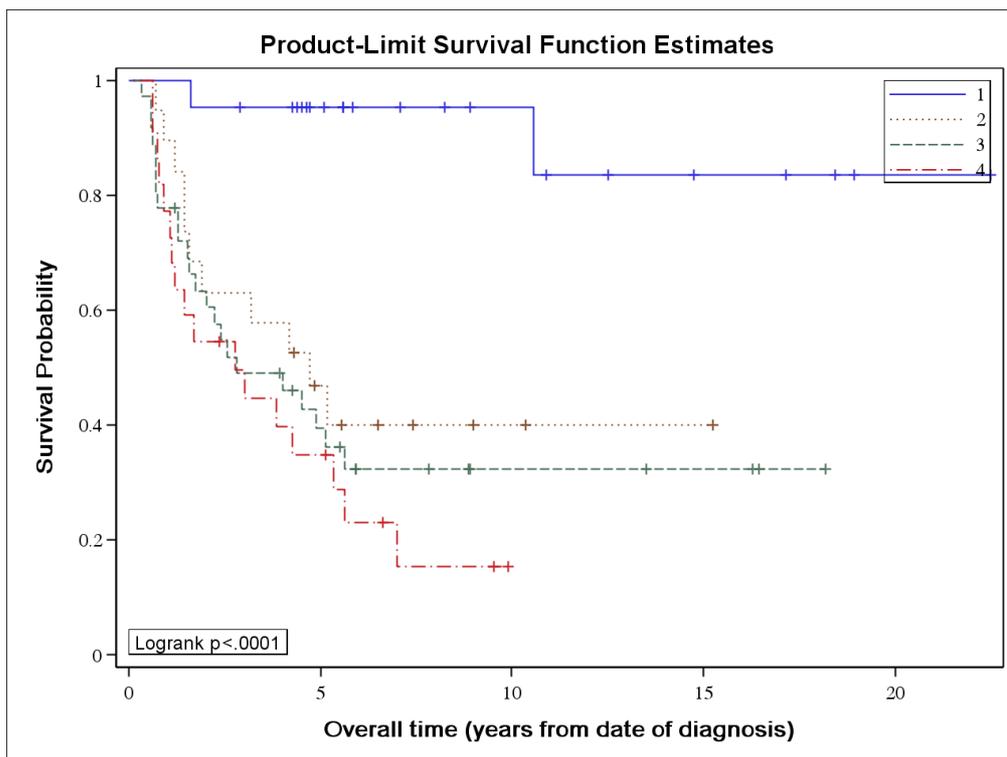


Figura 2: OS per Stadio IRS



Analizzando nel dettaglio i pazienti suddivisi per Stadio IRS, si può notare come:

- dei 22 classificati come IRS I, 7 fossero ES/pPNET (31.82%) e 15 presentassero altri istotipi. Quattro ES/pPNET hanno beneficiato anche di un trattamento radiante, oltre che di chirurgia e CT, mentre 8 altri STS hanno ottenuto la remissione completa con la sola chirurgia (un Leiomiosarcoma ha presentato una recidiva locale per la quale ha ricevuto un trattamento chemioterapico con il quale ha raggiunto una nuova remissione completa);
- dei 19 classificati come IRS II, 8 fossero ES/pPNET (42.11%) e 11 presentassero altri istotipi. Sei ES/pPNET e 5 altri STS hanno beneficiato anche di un trattamento radiante, oltre che di chirurgia e CT; 4 altri STS sono stati inizialmente trattati con la sola chirurgia, tuttavia tutti sono andati incontro ad una ripresa di malattia (2 recidive locali, 1 metastatica ed 1 combinata locale e metastatica), trattata con CT ed in 2 casi anche con RT, ottenendo la RC in un solo caso;
- dei 36 classificati come IRS III, 24 fossero ES/pPNET (66.67%) e 12 presentassero altri istotipi. Quindici ES/pPNET e 5 altri STS hanno beneficiato anche di un trattamento radiante, oltre che di CT e chirurgia (in 17 casi), mentre 4 ES/pPNET e 5 altri STS non ne hanno beneficiato per una progressione di malattia precoce. Due

- altri STS sono stati inizialmente trattati con la sola chirurgia, tuttavia uno è andato incontro ad una progressione di malattia che ha giustificato una CT senza successo;
- dei 22 classificati come IRS IV, 19 fossero ES/pPNET (86.36%) e 3 presentassero altri istotipi. Otto ES/pPNET e 2 altri STS hanno beneficiato anche di un trattamento radiante, oltre che di CT e chirurgia (in 8 casi), mentre 3 ES/pPNET e 1 altro STS non ne hanno beneficiato per una progressione di malattia precoce.

E' stata condotta un'analisi univariata per analizzare l'influenza delle caratteristiche cliniche al momento della diagnosi.

Sono state inoltre condotte due analisi parallele sui 99 pazienti oggetto dello studio:

- suddividendoli in base alla localizzazione della neoplasia, confrontando quindi i pazienti con tumore intratoracico (18 casi, 18.2%) con quelli paraspinali (15 casi, 15.1%) e con quelli della parete toracica (66 casi, 66.7%);
- suddividendoli in base all'istologia, differenziando i ES/pPNET (58 casi, 58.6%) dai Sarcomi Sinoviali (5 casi, 5.0%), dagli "adult-type" NRSTS (29 casi, 29.3%), e dagli altri istotipi (7 casi, 7.1%).

E' stato inoltre valutato il ruolo specifico giocato dalla chirurgia, e più in generale, dal controllo locale ottenuto con l'associazione di chirurgia e radioterapia: per questa analisi ci si è soffermati esclusivamente sui 77 pazienti con malattia localizzata al momento della diagnosi.

3.1 – ANALISI UNIVARIATA

Tabella 6: Analisi Univariata

	n	EFS a 5 anni	p	OS a 5 anni	p
Sede					
Parete Toracica	66	42.3% (30.0-54.1)	=.85	58.2% (45.2-69.2)	=.71
Paraspinale	15	33.3% (12.2-56.4)		36.6% (13.0-60.9)	
Intratoracico	18	38.9% (17.5-60.0)		43.8% (20.8-64.7)	
Istologia					
ES/pPNET	58	35.5% (23.4-47.8)	=.95	52.9% (39.3-64.9)	=.90
S. Sinoviale	5	40.0% (5.2-75.3)		40.0% (5.2-75.3)	
“adult type” S.	29	51.3% (32.0-67.7)		57.6% (37.5-73.3)	
Altri istotipi	7	42.9% (9.8-73.4)		35.7% (5.2-69.9)	
Età					
< 10 anni	48	40.4% (26.3-54.0)	=.92	57.6% (42.3-70.2)	=.92
≥ 10 anni	51	40.6% (27.0-53.8)		52.1% (37.4-64.9)	
Dimensioni					
≤ 5 cm	29	75.3% (55.0-87.4)	<.0001	82.6% (63.1-92.4)	<.0001
> 5 cm	70	25.5% (15.8-36.4)		39.7% (28.0-51.2)	
T Status					
T1	36	77.3% (59.7-88.0)	<.0001	78.5% (59.7-89.2)	<.0001
T2	63	19.9% (11.0-30.7)		37.6% (25.7-49.5)	
N Status *					
N0	81	47.0% (35.6-57.5)	=.01	59.2% (47.3-69.2)	=.003
N1	7	--		--	
M Status					
M0	77	45.6% (34.0-56.5)	=.08	57.1% (44.9-67.5)	=.007
M1	22	20.5% (6.6-39.6)		34.7% (15.8-54.5)	

* ai fini del confronto sono stati esclusi i pazienti con coinvolgimento linfonodale indefinito (Nx)

Dal confronto delle variabili prese in esame si può notare che solo le variabili correlate all'estensione locale e metastatica della malattia rappresentino dei fattori prognostici significativi.

Infatti, benché i pazienti con un NRSTS della parete toracica abbiano EFS ed OS migliori rispetto a coloro con un tumore intratoracico ed ancor più rispetto a quelli con una massa paraspinale, tuttavia la differenza non risulta essere statisticamente significativa. Anche la suddivisione per istotipo non vede emergere nessun gruppo con una sopravvivenza

nettamente migliore rispetto agli altri. L'età, a differenza di quanto accade nei RMS, non sembra giocare alcun ruolo nel determinare la prognosi di questi pazienti.

Si può notare invece come i pazienti con tumori di piccole dimensioni (≤ 5 cm), non invasivi (T1), senza coinvolgimento linfonodale (N0) e senza metastasi a distanza (M0) abbiano la prognosi migliore. Colpisce altresì il ruolo assolutamente sfavorevole giocato dal coinvolgimento linfonodale, dove le sopravvivenza a 5 anni sono nulle dal momento che tutti i pazienti sono recidivati e deceduti, con un intervallo massimo tra la diagnosi e la recidiva di malattia di 23.5 mesi ed una sopravvivenza massima di 3.2 anni. Tuttavia la significatività statistica maggiore è ottenuta dalle dimensioni e dall'invasività locale del tumore ($p < .0001$).

Non è stata condotta un'analisi univariata per valutare l'influenza delle singole componenti del trattamento (CT, Chirurgia e RT) sull'outcome poiché l'eterogeneità del campione dal punto di vista istologico e conseguentemente dal punto di vista di aggressività biologica, la stretta influenza che un fattore determina sull'altro (CT modulata in base al risultato della chirurgia iniziale; esclusione dei pazienti andati incontro a progressione di malattia dal trattamento locale differito; chirurgia differita eseguita solo su pazienti sottoposti ad exeresi iniziale macroscopicamente incompleta; etc) li rendono dei parametri non indipendenti e quindi difficilmente valutabili. L'analisi del Controllo Locale nel dettaglio è rimandata invece al Capitolo 3.4.

Tuttavia abbiamo valutato l'influenza del Protocollo di Trattamento, inteso nella sua globalità, nel determinare la sopravvivenza di questi pazienti. Infatti ogni Protocollo terapeutico si pone come obiettivo quello di migliorare i risultati, e quindi la sopravvivenza dei pazienti in esso arruolati. A tal fine, vengono sviluppate sempre nuove strategie terapeutiche basate su nuovi agenti chemioterapici o su nuove combinazioni di farmaci mutuare da studi precedenti o da esperienze di altri gruppi di studio. I risultati di tale analisi sul nostro campione dimostrano un progressivo miglioramento dei risultati, in particolare per le forme localizzate, come si può evidenziare nelle tabelle che seguono.

Tabella 7: Tassi di Sopravvivenza (TS) in base al Protocollo di Trattamento

Pazienti con Malattia Localizzata (IRS I-II-III)				
	ES/pPNET	S. Sinoviale	“adult-type” NRSTS	Altri Istotipi
	<i>39 pazienti</i>	<i>5 pazienti</i>	<i>28 pazienti</i>	<i>5 pazienti</i>

	n	TS	n	TS	n	TS	n	TS
RMS79	1	0.0%	--	--	6	33.3%	--	--
RMS88	17	35.3%	1	0.0%	8	62.5%	3	66.7%
RMS96	21	61.9%	4	25.0%	14	71.4%	2	50%
Pazienti con Malattia Metastatica (IRS IV)								
	ES/pPNET		S. Sinoviale		“adult-type” NRSTS		Altri Istotipi	
	<i>19 pazienti</i>		<i>0 pazienti</i>		<i>1 paziente</i>		<i>2 pazienti</i>	
	n	TS	n	TS	n	TS	n	TS
RMS79	3	0.0%	--	--	--	--	1	0.0%
MMT IV 89/91	7	14.3%	--	--	1	0.0%	--	--
RMS 4.99	9	44.4%	--	--	--	--	1	0.0%

3.2 – ANALISI PER SEDE

3.2.1 – NRSTS PARETE TORACICA

Dei 66 pazienti con tumore della parete toracica, 23 (34.8%) avevano dimensioni ≤ 5 cm al momento della diagnosi, mentre 43 (65.2%) avevano dimensioni > 5 cm. Quattro pazienti (6.0%) presentavano un coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi, ed in altri 5 casi (7.6%) il coinvolgimento linfonodale non era stato accertato. Diciassette pazienti (25.8%) presentavano metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

La chirurgia iniziale è consistita in una biopsia in 32 casi (48.5%), mentre in 34 pazienti è stata tentata un'exeresi: in 18 pazienti (27.3%) l'exeresi è risultata radicale (in 10 la radicalità è stata ottenuta dopo PrE), in 13 casi (19.7%) sono rimasti residui microscopici ed in 3 casi (4.5%) residui macroscopici.

L'esame istologico ha consentito di diagnosticare 41 casi (62.1%) di ES/pPNET, 3 di Sarcoma Sinoviale, 9 casi di MPNST, 3 di Fibrosarcoma, 4 di Istiocitoma Fibroso Maligno, 1 Leiomiosarcoma, 1 Sarcoma Alveolare, 1 Sarcoma Epitelioide, 1 Sarcoma a Cellule Chiare, 1 Sarcoma Indifferenziato ed 1 Tumore Rabdoide extra-renale. Sette casi sono stati registrati nel Protocollo RMS79, 19 nel Protocollo RMS88, 25 nel Protocollo RMS96, 6 nel Protocollo MMT IV 89/91 e 9 nel Protocollo RMS 4.99: 8 pazienti non hanno ricevuto CT (cinque MPNST, due Istiocitomi Fibrosi Maligni, un Fibrosarcoma).

Il controllo locale è stato ottenuto in 14 pazienti con la sola chirurgia iniziale radicale, mentre in altri 9 pazienti nei quali la chirurgia iniziale aveva lasciato dei residui microscopici, il controllo locale è stato completato con la RT; inoltre in 4 casi in cui la chirurgia iniziale era risultata radicale, è stata comunque somministrata la RT. Per quanto riguarda i restanti 35 pazienti, il controllo locale si è basato sulla sola chirurgia differita in 7 casi (5 exeresi radicali e 2 con residui microscopici: in un caso il paziente aveva età < 3 anni, ed in un altro caso il paziente è deceduto per tossicità prima di ricevere il trattamento radiante), sulla sola RT in 3 casi (che avevano presentato una RP $\geq 2/3$ dopo CT) e sulla combinazione delle due tecniche in 14 casi (dieci exeresi differite radicali, due con residui microscopici e due con residui macroscopici). In due pazienti, uno sottoposto ad exeresi iniziale con residui macroscopici e l'altro a biopsia iniziale e andati rispettivamente in RC

ed in $RP \geq 2/3$ dopo CT, il trattamento radiante non è stato eseguito, mentre in 9 pazienti non è stato possibile ottenere alcun controllo locale per una progressione di malattia durante trattamento.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 58.2% (I.C. 45.2-69.2) ed una EFS a 5 anni del 42.3% (I.C. 30.0-54.1) con 25 pazienti andati incontro a recidiva di malattia (in 15 casi recidiva locale, in 6 casi recidiva metastatica ed in 4 casi recidiva combinata locale e metastatica), 12 pazienti deceduti per progressione di malattia durante la terapia di prima linea ed un paziente deceduto per tossicità.

Considerate le peculiarità di questa sede per quanto riguarda il controllo locale (elevato rischio di mutilazione in caso di ampia chirurgia demolitiva, elevato rischio di effetti collaterali a lungo termine in caso di irradiazione del parenchima polmonare, etc), è stato considerato nel dettaglio il ruolo avuto dalla chirurgia e dalla RT sull'outcome di questi pazienti. A tale scopo, tuttavia, sono stati esclusi dalla popolazione in esame i pazienti con malattia metastatica al momento della diagnosi, in quanto la presenza di metastasi a distanza è noto essere un fattore prognostico nettamente sfavorevole. Considerando quindi i 49 pazienti con malattia localizzata a livello della parete toracica, 16 hanno ottenuto il controllo locale della malattia con la sola chirurgia radicale: in 14 casi la radicalità è stata ottenuta al momento della chirurgia iniziale. Altri 9 pazienti hanno avuto un controllo chirurgico soddisfacente, che in 3 casi è stato rappresentato da un'exeresi iniziale radicale, e sono andati incontro anche a trattamento radiante. Quattordici pazienti non hanno avuto un controllo chirurgico ottimale (10 hanno comunque avuto un'exeresi iniziale con residui, 3 un'exeresi differita con residui ed uno non ha avuto alcun trattamento chirurgico) e hanno ricevuto il trattamento radiante previsto dal Protocollo terapeutico. Dei 10 pazienti rimanenti, 4 sottoposti ad una chirurgia iniziale con residui microscopici non hanno ricevuto trattamento radiante per le caratteristiche istologiche della neoplasia (2 MPNST, 1 Fibrosarcoma, 1 Istiocitoma Fibroso Maligno) e gli altri 6 non hanno potuto beneficiare del trattamento radiante poiché sono andati incontro a progressione di malattia durante il trattamento di prima linea.

3.2.2 – NRSTS PARASPINALI

Dei 15 pazienti con tumore paraspinale, 4 (26.7%) avevano dimensioni ≤ 5 cm al momento della diagnosi, mentre 11 (73.3%) avevano dimensioni > 5 cm. Nessun paziente presentava coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi ed in 2 casi (13.3%) non era stato accertato. Un solo paziente (6.7%) presentava metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

La chirurgia iniziale è consistita in una biopsia in 4 casi (26.7%), mentre in 11 pazienti è stata tentata un'exeresi: in 3 pazienti (20.0%) l'exeresi è risultata radicale (in uno la radicalità è stata ottenuta dopo PrE), in 2 casi (13.3%) sono rimasti residui microscopici ed in 6 casi (40.0%) residui macroscopici.

L'esame istologico ha consentito di diagnosticare 6 casi (40.0%) di ES/pPNET, 1 Sarcoma Sinoviale, 4 casi di MPNST, 1 Sarcoma Eptelioide, 1 Leiomiosarcoma, 1 Sarcoma Indifferenziato ed 1 Tumore Desmoplastico. Cinque casi sono stati registrati nel Protocollo RMS88, 9 nel Protocollo RMS96 ed 1 nel Protocollo MMT IV 89/91: 4 pazienti non hanno ricevuto CT (due MPNST, un Sarcoma Eptelioide, un Leiomiosarcoma).

Il controllo locale è stato ottenuto in 5 pazienti con la sola chirurgia iniziale: in 3 pazienti poiché è risultata radicale, in altri 2 poiché, nonostante fossero rimasti in sede dei residui microscopici dopo l'exeresi iniziale, la RT non è stata somministrata per età < 3 anni. Per quanto riguarda i restanti 10 pazienti, il controllo locale si è basato sulla sola chirurgia differita in 1 caso (exeresi con residui microscopici in bambino di età < 3 anni), sulla sola RT in 2 casi (uno che aveva presentato una RC dopo CT ed uno che aveva presentato una $RP \geq 2/3$ dopo CT) e sulla combinazione delle due tecniche in 4 casi (un'exeresi differita radicale, due con residui macroscopici, ed un'exeresi differita mutilante (pleuropneumonectomia) con residui microscopici). In un paziente, sottoposto ad exeresi iniziale con residui macroscopici e andato in RC dopo CT, il trattamento radiante non è stato somministrato per età < 3 anni, mentre in 1 paziente non è stato possibile ottenere alcun controllo locale per una progressione di malattia durante trattamento; di un paziente, sottoposto ad exeresi iniziale con residui macroscopici, non si hanno dati in merito alla risposta alla CT né all'eventuale impiego della RT.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 36.6% (I.C. 13.0-60.9) ed una EFS a 5 anni del 33.3% (I.C. 12.2-56.4) con 6 pazienti andati incontro a

recidiva di malattia (in 3 casi recidiva locale, in 2 casi recidiva metastatica ed in un caso recidiva combinata locale e metastatica), 3 pazienti deceduti per progressione di malattia durante la terapia di prima linea ed un paziente deceduto per tossicità.

3.2.3 – NRSTS INTRATORACICI

Dei 18 pazienti con tumore intratoracico, 2 (11.1%) avevano dimensioni ≤ 5 cm al momento della diagnosi, mentre 16 (88.9%) avevano dimensioni > 5 cm. Tre pazienti (16.7%) presentavano un coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi, ed in altri 4 casi (22.2%) il coinvolgimento linfonodale non era stato accertato. Quattro pazienti (22.2%) presentavano metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

La chirurgia iniziale è consistita in una biopsia in 8 casi (44.4%), mentre in 10 pazienti è stata tentata un'exeresi: in 3 pazienti (16.7%) l'exeresi è risultata radicale (in uno la radicalità è stata ottenuta dopo PrE), in 3 casi (16.7%) sono rimasti residui microscopici (in uno nonostante un'exeresi mutilante, una pleuropneumonectomia) ed in 4 casi (22.2%) residui macroscopici.

L'esame istologico ha consentito di diagnosticare 11 casi (61.1%) di ES/pPNET, 1 Sarcoma Sinoviale, 2 casi di Fibrosarcoma, 1 Leiomiomasarcoma, 1 Sarcoma Indifferenziato, 1 Mesenchimoma Maligno ed 1 Sarcoma derivante da ACP. Quattro casi sono stati registrati nel Protocollo RMS79, 5 nel Protocollo RMS88, 7 nel Protocollo RMS96, 1 nel Protocollo MMT IV 89/91 ed 1 nel Protocollo RMS 4.99: 2 pazienti non hanno ricevuto CT (un Fibrosarcoma ed un Leiomiomasarcoma).

Il controllo locale è stato ottenuto in 3 pazienti con la sola chirurgia iniziale radicale, mentre in altri 3 pazienti nei quali la chirurgia iniziale aveva lasciato dei residui microscopici, il controllo locale è stato completato con la RT. Per quanto riguarda i restanti 12 pazienti, il controllo locale si è basato sulla sola chirurgia differita in 1 caso (exeresi con residui microscopici in bambino di età < 3 anni), sulla sola RT in 4 casi (tre che avevano presentato una RC dopo CT ed uno che aveva presentato una Remissione Parziale (RP) $\geq 2/3$ dopo CT) e sulla combinazione delle due tecniche in 3 casi (due exeresi differite radicali ed una con residui macroscopici). In un paziente, sottoposto ad exeresi iniziale con residui macroscopici e andato in RC dopo CT, il trattamento radiante è stato

rifiutato dai genitori, mentre in 3 pazienti non è stato possibile ottenere alcun controllo locale per una progressione di malattia durante trattamento.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 43.8% (I.C. 20.8-64.7) ed una EFS a 5 anni del 38.9% (I.C. 17.5-60.0) con 8 pazienti andati incontro a recidiva di malattia (in 5 casi recidiva locale, in 2 casi recidiva metastatica ed in un caso recidiva combinata locale e metastatica) e 3 pazienti deceduti per progressione di malattia durante la terapia di prima linea.

Nella tabella che segue è riassunto il risultato della chirurgia iniziale nei pazienti suddivisi in base alla sede: si può vedere come la percentuale maggiore di exeresi radicali sia stata ottenuta nel caso di neoplasie localizzate a livello della parete toracica, soprattutto grazie alla Primary re-Excision (PrE), che ha consentito di ottenere la radicalità nella metà dei casi. La localizzazione paraspinale si contraddistingue per la bassa percentuale di biopsie, mentre molte di più sono state le exeresi con residui macroscopici.

Tabella 8: Chirurgia Iniziale e Localizzazione

	Parete Toracica		Paraspinali		Intratoracici		Totale	
	66 pz		15 pz		18 pz		99 pz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Radicale (dopo PrE)	18 (10)	27.27	3 (1)	20.00	3 (1)	16.67	24 (12)	24.24
Residui Micro	13	19.70	2	13.33	3*	16.67	18*	18.18
Residui Macro	3	4.55	6	40.00	4	22.22	13	13.13
Biopsia	32	48.48	4	26.67	8	44.44	44	44.44

* Exeresi Mutilante

Purtroppo data la natura retrospettiva dell'analisi non è possibile verificare se questo maggior ricorso all'exeresi sia stato dovuto ad esigenze di sintomatologia neurologica, magari presente alla diagnosi poiché dovuta alla compressione di strutture nervose. Tuttavia dai dati in nostro possesso risulta altamente probabile che la maggior parte degli interventi chirurgici iniziali in questa sede siano consistiti in laminectomie e debulking

decompressivi per evitare l'instaurarsi di danni a lungo termine a carico del midollo spinale.

Consequenzialmente al risultato della chirurgia iniziale ed all'eventuale presenza di coinvolgimento linfonodale e/o metastatico al momento della diagnosi iniziale, i pazienti sono stati classificati secondo lo Stadio IRS, che vediamo riassunto nella tabella seguente.

Tabella 9: Stadio IRS e Localizzazione

	Parete Toracica		Paraspinali		Intratoracici		Totale	
	66 pz		15 pz		18 pz		99 pz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I	17	25.76	3	20.00	2	11.11	22	22.22
II	13	19.70	2	13.33	4	22.22	19	19.19
III	19	28.79	9	60.00	8	44.44	36	36.36
IV	17	25.76	1	6.67	4	22.22	22	22.22

Tuttavia, tenendo presenti le differenze presenti tra le sedi che sono state discusse in precedenza, si può vedere dai grafici che seguono, che non vi è differenza in termini di outcome per i pazienti con tumore localizzato nelle diverse sedi identificate. Tutti i gruppi di pazienti presentano una EFS ed una OS che si attestano a 10 anni intorno al 40%, con il gruppo di neoplasie paraspinali che presenta delle sopravvivenze lievemente inferiori rispetto alle altre due localizzazioni.

Figura 3: Overall Survival per Sede

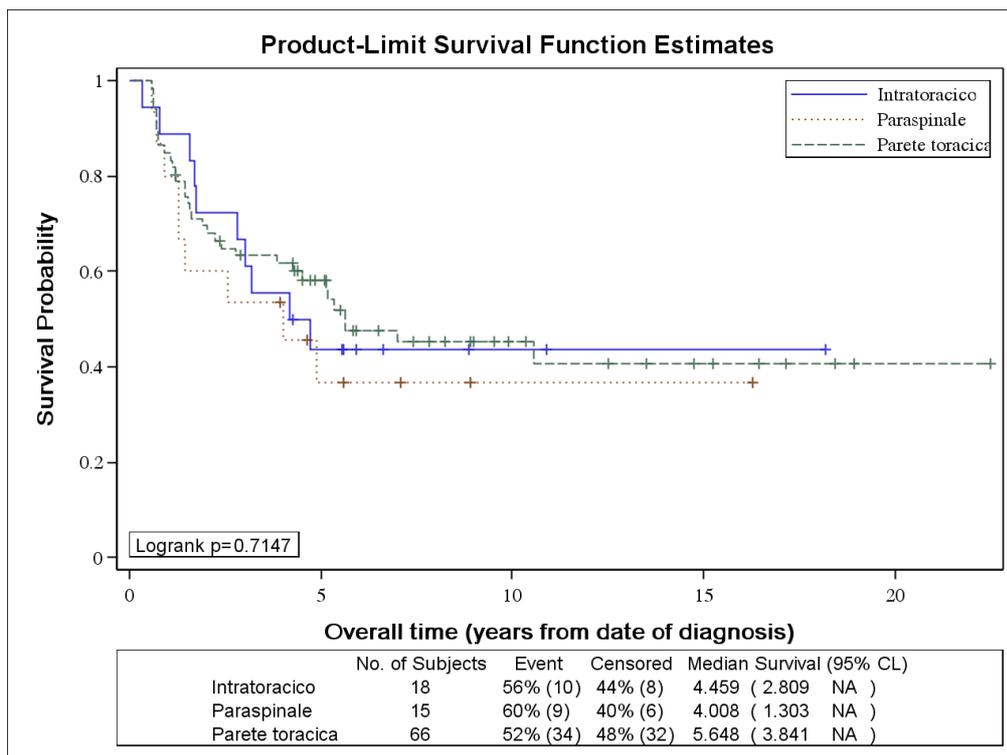
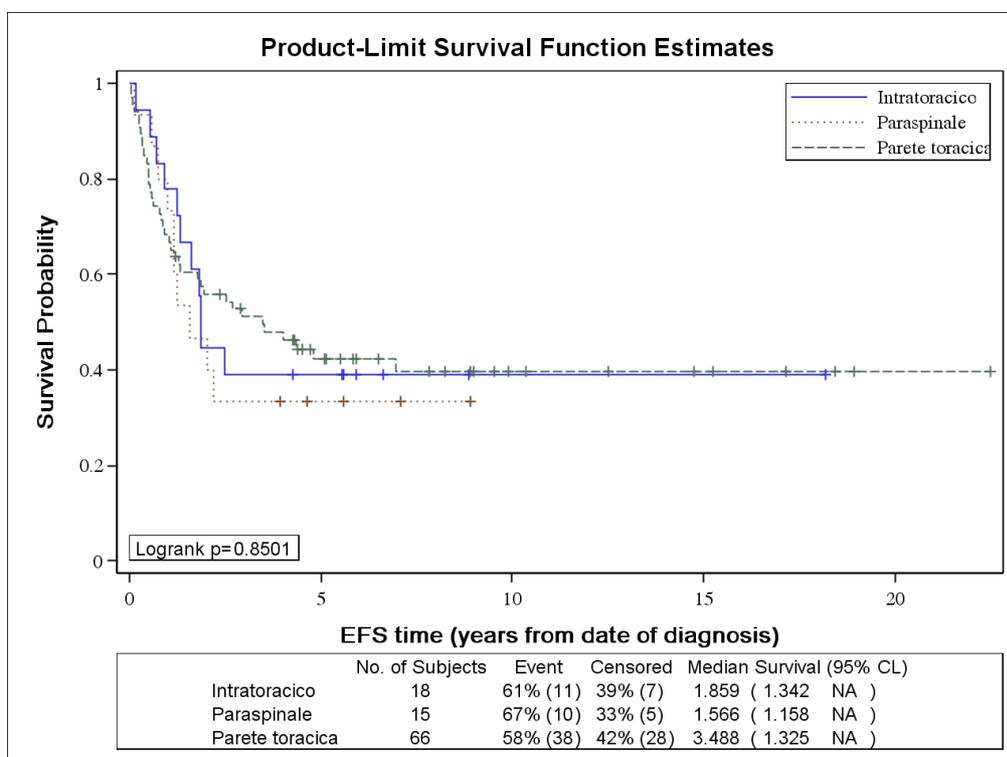


Figura 4: Event-Free Survival per Sede



3.3 – ANALISI PER ISTOTIPO

3.3.1 – SARCOMA DI EWING EXTRA-OSSEO / pPNET

Il ES/pPNET a localizzazione toracica viene storicamente definito Tumore di Askin (dal nome dell'Anatomo-Patologo che, insieme a Rosai, lo descrisse come entità separata nel 1979)⁷. All'interno della nostra casistica rappresenta il gruppo di gran lunga più numeroso. Dei 58 pazienti con ES/pPNET, 14 (24.1%) apparivano limitati all'organo di origine (T1 secondo il sistema di stadiazione TNM), mentre 44 (75.9%) apparivano più estesi, infiltrando gli organi vicini (T2). Tre pazienti (5.2%) presentavano un coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi, ed in altri 9 casi (15.5%) il coinvolgimento dei linfonodi regionali non era stato accertato. Diciannove pazienti (32.8%) presentavano metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

Tutti i pazienti con ES/pPNET hanno ricevuto la CT prevista dal Protocollo di registrazione:

- i 4 pazienti registrati nel Protocollo RMS79 (3 IRS IV ed un IRS III) hanno ricevuto CT secondo lo schema VAC;
- dei 17 pazienti registrati nel Protocollo RMS88, 13 (12 IRS III ed un IRS II) hanno ricevuto CT secondo lo schema VAIA, mentre 4 (2 IRS I e 2 IRS II) sono stati trattati secondo lo schema IVA;
- dei 21 pazienti registrati nel Protocollo RMS96, 11 (3 IRS I, 2 IRS II, 6 IRS III) sono stati trattati secondo lo schema VAIA, 9 (2 IRS I, 3 IRS II, 4 IRS III) secondo lo schema CEVAIE e un IRS III ha ricevuto CT secondo lo schema IVA;
- i 7 pazienti registrati nel Protocollo MMT IV 89/91 hanno ricevuto CT secondo lo schema CEVAIE al quale in 5 casi ha fatto seguito il trattamento ad Alte Dosi (HD) con trapianto di Cellule Staminali;
- dei 9 pazienti registrati nel Protocollo RMS 4.99, 5 sono stati trattati secondo lo schema CEVAIE seguito da HD, al quale in 3 casi ha fatto seguito una CT di mantenimento, mentre 5 hanno ricevuto CT secondo lo schema IVADo, al quale in 3 casi ha fatto seguito il trattamento HD ed in un caso anche la CT di mantenimento.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 52.9% (I.C. 39.3-64.9) ed una EFS a 5 anni del 35.5% (I.C. 23.4-47.8) con 25 pazienti andati incontro a recidiva di malattia (in 15 casi recidiva locale, in 6 casi recidiva metastatica ed in 4 casi recidiva combinata locale e metastatica), 11 pazienti deceduti per progressione di malattia durante la terapia di prima linea e 2 pazienti deceduti per tossicità.

All'interno di questo gruppo omogeneo di tumori, è stata considerata anche l'influenza della sede specifica di insorgenza della neoplasia sull'outcome: in particolare 41 pazienti (70.7%) presentavano un tumore originante dalla parete toracica, 6 (10.3%) un tumore paraspinale e 11 (19.0%) un tumore intratoracico.

Dei 41 ES/pPNET localizzati a livello della parete toracica, 12 (29.3%) avevano dimensioni ≤ 5 cm, mentre 29 (70.8%) presentavano diametri > 5 cm alla diagnosi; due pazienti presentavano un coinvolgimento linfonodale alla diagnosi (in altri 5 casi l'eventuale coinvolgimento non è stato definito), mentre 16 pazienti (39.0%) presentavano una diffusione metastatica. In 14 casi è stata tentata un'exeresi iniziale che è risultata essere radicale in 7 (5 dei quali avevano dimensioni ≤ 5 cm); in altri 5 casi ha lasciato residui microscopici e in altri 2 macroscopici. Al momento del second-look chirurgico, 20 exeresi sono state condotte a carico delle masse residue dopo CT: 15 sono risultate radicali, 3 hanno lasciato in sede residui microscopici e 2 hanno lasciato in sede residui macroscopici. La RT è stata utilizzata in 25 pazienti, in uno anche se non prevista dal Protocollo. In 3 dei pazienti non irradiati la RT non era prevista dal Protocollo, mentre negli altri 15 nei quali non è stata somministrata, le motivazioni sono state l'età < 3 anni in 2 casi, la decisione del centro presso il quale erano trattati in 3 casi, la progressione di malattia durante trattamento di prima linea in 5 casi, il decesso per tossicità in un caso, mentre in altri 2 casi la causa non è nota. L'OS a 5 anni in questo gruppo di pazienti è stata 58.2% (I.C. 41.6-71.6) e l'EFS a 5 anni è risultata essere 35.7% (I.C. 21.4-50.3).

I sei ES/pPNET paraspinali presentavano tutti diametri > 5 cm alla diagnosi; nessuno presentava un coinvolgimento linfonodale alla diagnosi (in un caso l'eventuale coinvolgimento non era stato definito e nessuno presentava una diffusione metastatica). In 5 casi è stata tentata un'exeresi iniziale, che in tutti i casi ha lasciato residui, in un caso microscopici e negli altri 4 macroscopici. Al momento del second-look chirurgico sono state condotte 2 exeresi, una risultata radicale ed una con residui microscopici, mentre

negli altri 4 casi non è stata eseguita alcuna chirurgia differita, in due per progressione di malattia ed in due per buona risposta (una remissione completa ed una remissione parziale $\geq 2/3$). La RT è stata impiegata in 3 pazienti, mentre gli altri 3 non ne hanno beneficiato (in due casi per progressione di malattia ed in un caso per età < 3 anni). L'OS a 5 anni in questo gruppo di pazienti risulta essere del 16.7% (I.C. 0.8-51.7) con un unico paziente sopravvissuto dopo una recidiva localizzata e metastatica precoce, mentre gli altri 5 pazienti sono deceduti: due per progressione di malattia durante il trattamento di prima linea, due a seguito di una recidiva locale ed uno per tossicità.

Degli 11 ES/pPNET intratoracici, uno solo aveva dimensioni ≤ 5 cm, mentre 10 presentavano diametri > 5 cm alla diagnosi; un solo paziente presentava un coinvolgimento linfonodale alla diagnosi (in altri 3 casi l'eventuale coinvolgimento non è stato definito), mentre 3 pazienti presentavano una diffusione metastatica. Solo il paziente con tumore di "piccole" dimensioni è andato incontro ad un'exeresi iniziale radicale, mentre altre 4 exeresi sono state tentate, lasciando tuttavia in sede dei residui microscopici in 2 casi e macroscopici in altri 2. Al momento del second-look chirurgico, 5 exeresi sono state condotte a carico delle masse residue dopo CT: 2 sono risultate radicali (una eseguita in uno dei pazienti precedentemente sottoposti ad exeresi iniziale con residui macroscopici), 2 hanno lasciato in sede residui microscopici ed 1 ha lasciato in sede residui macroscopici. La RT è stata utilizzata in 7 dei 10 pazienti per i quali sarebbe stata prevista dal Protocollo. Nei 3 pazienti nei quali non è stata somministrata, le motivazioni sono state l'età < 3 anni in un caso, il rifiuto dei genitori in un caso e la progressione di malattia durante trattamento di prima linea in un caso. Sia l'OS che l'EFS a 5 anni in questo gruppo di pazienti sono risultate essere 54.5% (I.C. 22.9-78.0).

Confrontando le curve di sopravvivenza in questo gruppo omogeneo di neoplasie, si può notare come i pazienti con NRSTS paraspinale abbiano una prognosi decisamente più severa rispetto alle altre due sedi, benché la significatività statistica venga raggiunta solo confrontando l'EFS. La sede a prognosi migliore, invece, è stata quella intratoracica, con una sopravvivenza superiore al 50%.

Figura 5: ES/pPNET: Overall Survival per Sede

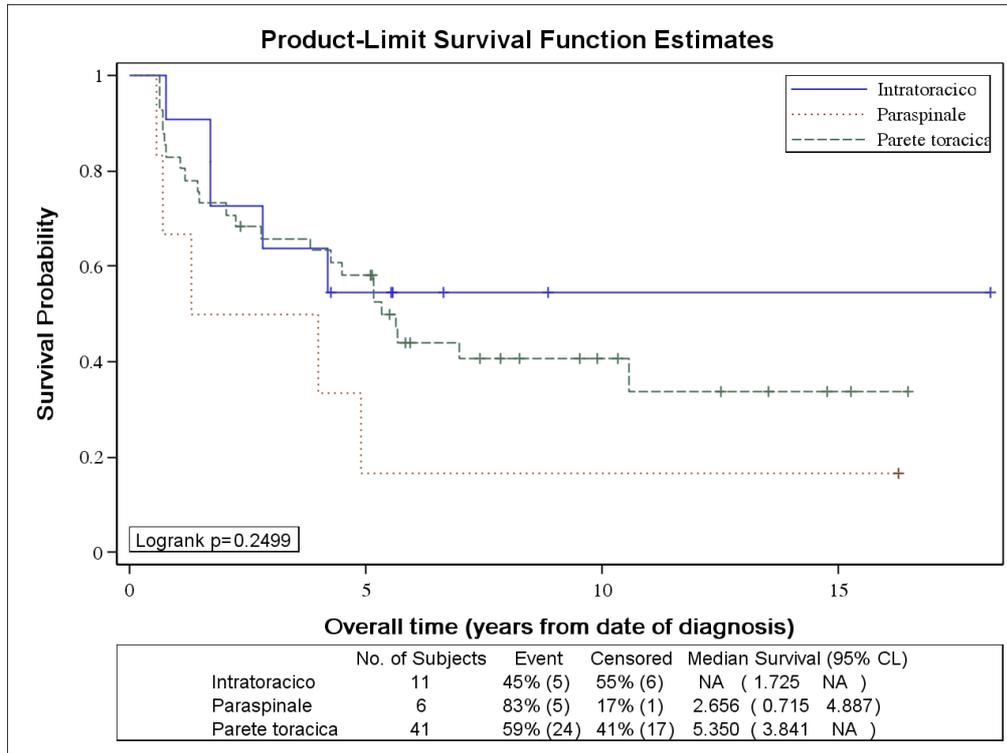
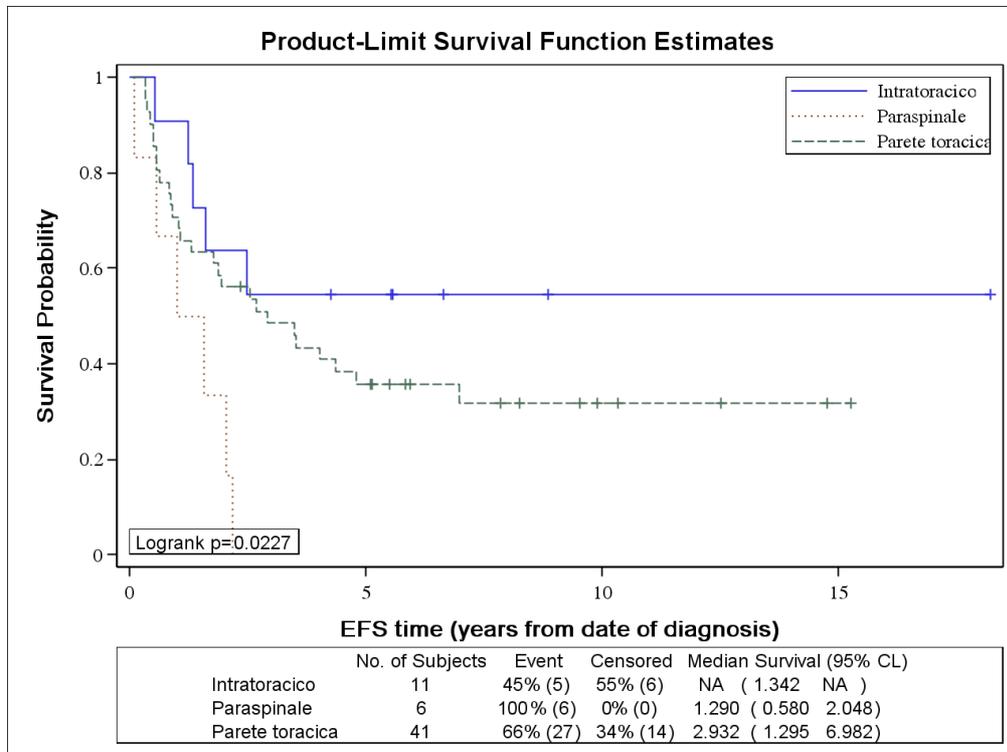


Figura 6: ES/pPNET: Event-Free Survival per Sede



Soffermandosi sul ruolo della chirurgia nell'ottenimento del controllo locale, ci si è soffermati sui pazienti con malattia localizzata al momento della diagnosi (39 casi): la RC è stata ottenuta in 32 pazienti (82.1%). Di questi, cinque l'hanno ottenuta con la sola chirurgia radicale (15.6%), tre con un'exeresi con residui, ma senza l'ausilio della RT (9.4%), 24 con una chirurgia (più o meno completa) ed il trattamento radiante (75.0%). Tuttavia tale RC si è mantenuta a lungo termine in 2/5 pazienti che hanno avuto un'exeresi completa (40.0%), in 13/24 pazienti che hanno ricevuto la RT (54.2%), mentre tutti i pazienti che hanno beneficiato di un'exeresi con residui e non hanno avuto alcun trattamento radiante sono recidivati localmente.

3.3.2 – SARCOMA SINOVIALE

Dei 5 pazienti con Sarcoma Sinoviale, 2 apparivano limitati all'organo di origine (T1 secondo il sistema di stadiazione TNM), mentre 3 apparivano più estesi, infiltrando gli organi vicini (T2). Un paziente presentava un coinvolgimento linfonodale mentre nessun paziente presentava metastasi a distanza al momento della diagnosi.

Tutti i pazienti con Sarcoma Sinoviale hanno ricevuto la CT prevista dal Protocollo di registrazione:

- un paziente (IRS I) registrato nel Protocollo RMS88 ha ricevuto CT secondo lo schema IVA;
- dei 4 pazienti registrati nel Protocollo RMS96, uno (IRS III) ha ricevuto CT secondo lo schema IVA e 3 (2 IRS II, 1 IRS III) secondo lo schema VAIA.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano che OS ed EFS a 5 anni sono entrambe del 40.0% (I.C. 5.2-75.3) con 3 pazienti andati incontro a recidiva di malattia (in 1 caso recidiva locale ed in 2 casi recidiva metastatica).

3.3.3 – “ADULT-TYPE” NRSTS

Gli “adult-type” NRSTS rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie, a diversi gradi di malignità, che nella presente casistica sono rappresentate da: 13 MPNST, 5 Fibrosarcoma, 4 Istiocitoma Fibroso Maligno, 3 Leiomioma, 2 Sarcoma Epitelioide, 1 Sarcoma Alveolare, 1 Sarcoma a Cellule Chiare.

Dei 29 pazienti con “adult-type” NRSTS toracici, 15 (51.7%) apparivano limitati all’organo di origine (T1 secondo il sistema di stadiazione TNM), mentre 14 (48.3%) apparivano più estesi, infiltrando gli organi vicini (T2). Nessun paziente presentava un coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi, mentre in un caso il coinvolgimento linfonodale non era stato accertato. Un paziente (3.5%) presentava metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

Quattordici pazienti (7 MPNST, 2 Fibrosarcomi, 2 Istiocitomi Fibrosi Maligni, 2 Leiomiomasarcomi, 1 Sarcoma Epitelioide) non hanno ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea: 4 registrati nel Protocollo RMS79 e 10 nel Protocollo RMS96. Sei pazienti (4 MPNST, 1 Fibrosarcoma, 1 Leiomiomasarcoma), tuttavia, hanno presentato un evento in seguito al quale hanno ricevuto la CT prevista. Pertanto 8 pazienti hanno ricevuto come unico trattamento la chirurgia iniziale, raggiungendo la remissione completa.

Dei 21 che hanno ricevuto la CT prevista dal Protocollo di registrazione:

- i 4 pazienti registrati nel Protocollo RMS79 (2 MPNST: un IRS II ed un IRS III, 2 Fibrosarcomi IRS III) hanno ricevuto CT secondo lo schema VAC;
- degli 8 pazienti registrati nel Protocollo RMS88, 3 (un MPNST IRS I, 2 Istiocitomi Fibrosi Maligni: un IRS I ed un IRS II) hanno ricevuto CT secondo lo schema VA, 2 (un Sarcoma Alveolare IRS I, un Leiomiomasarcoma IRS I) hanno ricevuto CT secondo lo schema IVA, un Fibrosarcoma IRS II ha ricevuto CT secondo lo schema CEVAIE, 2 (un Fibrosarcoma IRS II, un MPNST IRS III) hanno ricevuto CT secondo lo schema VAIA;
- degli 8 pazienti registrati nel Protocollo RMS96, 3 MPNST (IRS II) hanno ricevuto CT secondo lo schema IVA, 5 (2 MPNST: un IRS I ed un IRS III, un Leiomiomasarcoma IRS I, un Sarcoma Epitelioide IRS III, un Sarcoma a cellule chiare IRS III) secondo lo schema VAIA;
- un paziente con MPNST registrato nel Protocollo MMT IV 89/91 ha ricevuto CT secondo lo schema CEVAIE.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 57.6% (I.C. 37.5-73.3) ed una EFS a 5 anni del 51.3% (I.C. 32.0-67.7) con 4 pazienti andati incontro a recidiva di malattia (in 2 casi recidiva locale, in un caso recidiva metastatica ed in un caso

recidiva combinata locale e metastatica) e 9 pazienti deceduti per progressione di malattia durante la terapia di prima linea.

3.3.4 – ALTRI ISTOTIPI

I rimanenti altri istotipi sono costituiti da: 3 Sarcoma Indifferenziato, 1 Mesenchimoma Maligno, 1 Tumore Desmoplastico, 1 Tumore Rabdoide extra-renale ed 1 Sarcoma derivante da un Amartoma Cistico Polmonare (ACP).

Dei 7 pazienti con altri istotipi di NRSTS toracici, 5 apparivano limitati all'organo di origine (T1 secondo il sistema di stadiazione TNM), mentre 2 apparivano più estesi, infiltrando gli organi vicini (T2). Tre pazienti presentavano un coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi, ed in un altro caso il coinvolgimento linfonodale non era stato accertato. Due pazienti presentavano metastasi a distanza al momento della diagnosi, configurandosi come Stadio IRS IV.

Tutti i pazienti raggruppati in questa categoria hanno ricevuto la CT prevista dal Protocollo di registrazione:

- un paziente con Sarcoma Indifferenziato (IRS IV) registrato nel Protocollo RMS79 ha ricevuto CT secondo lo schema VAC;
- dei 3 pazienti registrati nel Protocollo RMS88, un Mesenchimoma Maligno (IRS III) ha ricevuto CT secondo lo schema VA, un Sarcoma derivante da ACP (IRS II) ha ricevuto CT secondo lo schema IVA, un Sarcoma Indifferenziato (IRS III) ha ricevuto CT secondo lo schema VAIA;
- dei 2 pazienti registrati nel Protocollo RMS96, un Tumore Desmoplastico (IRS II) ha ricevuto CT secondo lo schema CEVAIE ed un Tumore Rabdoide extra-renale (IRS I) secondo lo schema VAIA;
- un paziente con Sarcoma Indifferenziato registrato nel Protocollo RMS 4.99 è stato trattato secondo lo schema IVADo.

I risultati ottenuti in questo gruppo di pazienti evidenziano una OS a 5 anni del 35.7% (I.C. 5.2-69.9) ed una EFS a 5 anni del 42.9% (I.C. 9.8-73.4) con 3 pazienti andati incontro a recidiva locale di malattia ed un paziente deceduto per progressione di malattia durante la terapia di prima linea.

Figura 7: Overall Survival per Istologia

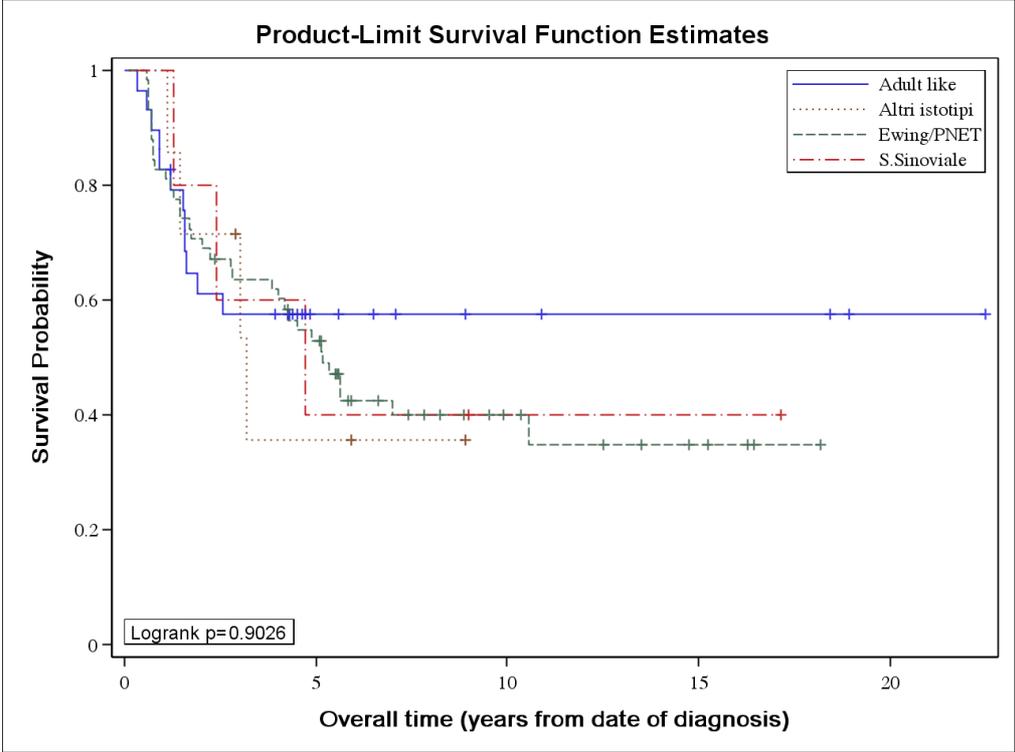
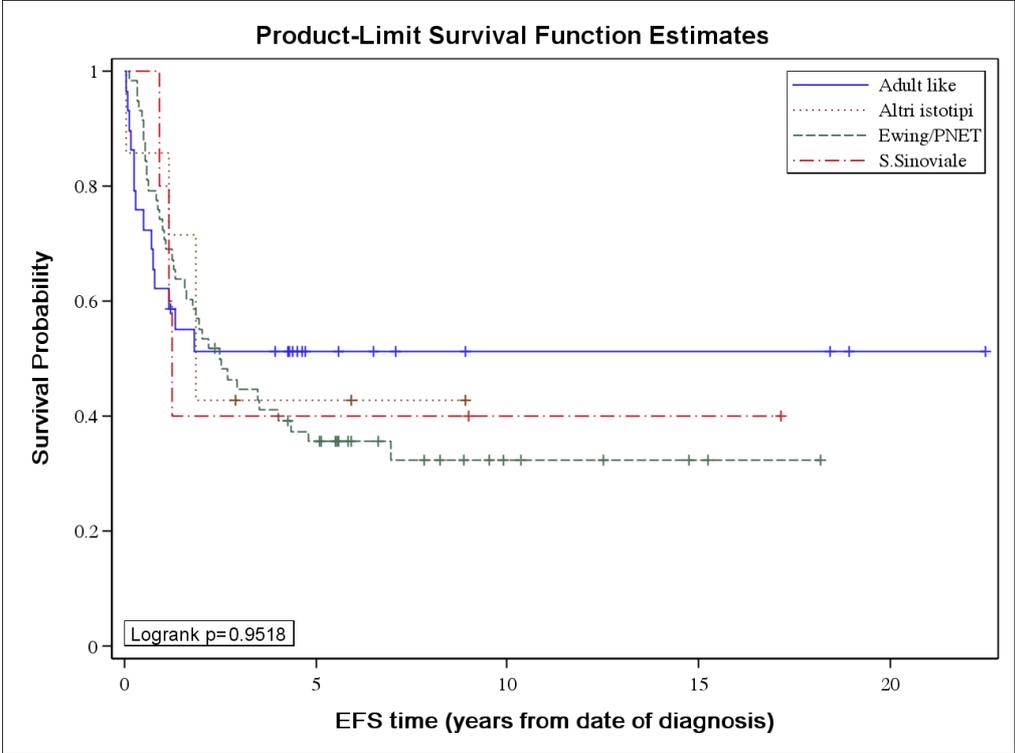


Figura 8: Event-Free Survival per Istologia



3.4 – CONTROLLO LOCALE

L'intervento chirurgico iniziale è consistito in un'exeresi in 55 casi; 14 pazienti hanno beneficiato anche di una Primary re-Excision (PrE) nel tentativo di radicalizzare un intervento inizialmente incompleto.

La radicalità è stata ottenuta in 24 (43.6%) interventi chirurgici (due di questi pazienti sono stati comunque stadiati come IRS II per la presenza di coinvolgimento linfonodale regionale), in 12 dopo PrE.

In 18 casi si trattava di neoplasie della parete toracica la cui asportazione ha necessitato, oltre all'exeresi dei tessuti molli coinvolti, una resezione ossea di una o più coste e/o di una porzione di sterno in 4 casi; in 3 casi si trattava di tumori paraspinali e l'exeresi è consistita nell'exeresi di tessuti molli; in 3 casi si trattava di tumori intratoracici e l'exeresi ha comportato l'asportazione di parenchima polmonare, in un caso associato ad una porzione di vena cava superiore.

I rimanenti 30 interventi chirurgici hanno lasciato in sede dei residui, microscopici in 16 casi e macroscopici in 14 casi. Le 6 exeresi condotte su tumori intratoracici hanno comportato l'asportazione del pericardio in 1 caso e di tessuti mediastinici in 1 caso; le 8 condotte su tumori paraspinali hanno comportato una laminectomia o una somatectomia in almeno 3 casi; le 15 condotte su tumori della parete toracica hanno comportato una resezione polmonare o pleuro-polmonare in 2 casi, una resezione costale in 1 caso, la resezione di una radice nervosa in 1 caso.

Un intervento è stato demolitivo, consistendo in una pleuro-pneumonectomia allargata anche al pericardio: tuttavia la radicalità non è stata ottenuta lasciando in sede residui microscopici, nonostante la PrE. Altri 6 interventi possono essere considerati di "chirurgia maggiore" pur non essendo demolitivi, avendo comportato l'exeresi di due o più coste, di una porzione dello sterno, di una porzione della clavicola, di una porzione del diaframma, necessitando quindi ricostruzioni maggiori della parete toracica con materiale sintetico o lembi muscolo-cutanei. Di questi sei pazienti, la metà erano stati definiti radicali; tuttavia 4 (66.7%) hanno presentato una ripresa di malattia. Due di coloro che sembrava avessero ottenuto un controllo locale ottimale hanno presentato una ripresa di malattia, oltre a due pazienti nei quali era nota la presenza di residui post-chirurgici.

Il second-look chirurgico è consistito in un'exeresi in 30 casi: la radicalità è stata ottenuta in 18 casi (60.0%), mentre residui microscopici sono rimasti in 7 casi e macroscopici in 5 casi.

Le 20 exeresi condotte su tumori della parete toracica sono risultate radicali in 14 casi: hanno comportato l'asportazione di parenchima polmonare in 6 casi, di strutture ossee più o meno estese (coste, sterno, processi spinosi vertebrali) in 15 casi. In particolare, sono state asportate un numero di arcate costali comprese tra 1 e 4 (mediana 2). Le 5 exeresi condotte su tumori paraspinali sono risultate radicali in un caso: hanno comportato l'asportazione di tessuti molli paravertebrali in tutti i casi, causando la lesione dell'aorta in un caso, che è stata prontamente riparata. Le 4 exeresi condotte su tumori intratoracici sono risultate radicali in 2 casi: hanno comportato l'asportazione di parenchima polmonare in 3 casi, di altre strutture mediastiniche, tenacemente adese alle strutture vascolo-nervose in altri 3 casi, rendendo necessaria la sezione del nervo vago in un caso.

Un intervento è stato demolitivo, consistendo in una pleuro-pneumonectomia: tuttavia la radicalità non è stata ottenuta lasciando in sede residui microscopici a livello di diaframma e pericardio. Altri 13 pazienti hanno ricevuto interventi di "chirurgia maggiore" pur non essendo demolitivi, che ha consentito di ottenere la radicalità in 10 casi (76.9%) Sette pazienti che avevano ottenuto l'exeresi radicale e due di quelli nei quali l'exeresi è risultata incompleta hanno ricevuto un trattamento radiante per sterilizzare il letto operatorio. Tuttavia, nonostante l'aggressività chirurgica, 9 pazienti (69.2%) hanno presentato una ripresa di malattia: in 4 casi locale, in 4 casi metastatica ed in 1 caso combinata locale e metastatica.

Sedici pazienti non hanno avuto alcun trattamento chirurgico al di là di una biopsia iniziale (in un caso è stata ripetuta una biopsia al termine del 4° ciclo di CT per verificare la diagnosi istologica data la risposta insoddisfacente alla CT). In 10 casi non è stato possibile programmare alcun trattamento locale poiché i pazienti sono andati incontro ad una progressione di malattia; in 5 casi il controllo locale è stato ricercato mediante la RT, dal momento che le masse avevano risposto in maniera soddisfacente alla CT, mentre in un caso la RT non è stata somministrata per decisione del centro che aveva in cura il paziente.

Nella tabella che segue viene riassunto il risultato della chirurgia iniziale e differita in base alle caratteristiche cliniche.

Tabella 10: Risultato della chirurgia iniziale e differita in base alle caratteristiche cliniche

	Exeresi Iniziale			Exeresi Differita			
	Radicale in 24/55 casi			Radicale in 18/30 casi			
	n	%	p	n	%	p	
Sede							
Parete Toracica	66	18/34	52.9	=.21	15/21	71.4	=.09
Paraspinale	15	3/11	27.3		1/5	20.0	
Intratoracico	18	3/10	30.0		2/4	50.0	
Istologia							
ES/pPNET	58	7/24	29.2	=.29	18/26	69.2	=.03
S. Sinoviale	5	1/4	25.0		0/1	--	
“adult type” S.	29	13/22	59.1		0/3	--	
Altri istotipi	7	2/5	40.0		0/0	--	
Età							
< 10 anni	48	13/27	46.2	=.51	8/14	53.8	=.76
≥ 10 anni	51	11/29	37.9		10/16	62.5	
Dimensioni							
≤ 5 cm	29	17/27	63.0	=.002	0/2	--	=.07
> 5 cm	70	7/28	25.0		18/28	64.3	
T Status							
T1	36	20/32	62.5	=.0009	1/3	33.3	=.32
T2	63	4/23	17.4		17/27	63.0	
N Status							
N0	82	23/48	47.9	=.12	13/25	52.0	=.32
N1	7	1/2	50.0		3/3	100.0	
Nx	11	0/5	--		2/4	50.0	
M Status							
M0	77	23/52	44.2	=.71	9/17	52.9	=.37
M1	22	1/3	33.3		9/13	69.2	

Si può notare come in chirurgia iniziale abbiano un significato prognostico sulla riuscita di un'exeresi le dimensioni ≤ 5 cm, ma ancor di più l'invasività locale indicata dal T-status. Decisamente meno significativa appare invece l'influenza di sede ed istologia. In chirurgia differita, tuttavia, il ruolo del T-status subisce un drastico ridimensionamento perdendo la sua importanza, mentre rimane ancora piuttosto influente il criterio delle dimensioni, anche se riferito al momento della diagnosi. Assumono invece un'importanza relativa l'istologia e la sede.

Considerando i 77 pazienti con neoplasia localizzata, è stato valutato il ruolo di un intervento chirurgico radicale sull'outcome.

La OS a 5 anni dei pazienti sottoposti ad un'exeresi, iniziale o differita, radicale è risultata essere 80.4% (I.C. 55.6-92.2), la EFS a 5 anni dello stesso gruppo di pazienti è risultata essere 71.4% (I.C. 47.2-86.0) con 5 pazienti andati incontro a recidiva locale e 2 a recidiva metastatica. Per quanto riguarda i pazienti che sono andati incontro ad un'exeresi incompleta, la OS a 5 anni è risultata essere 48.3% (34.4-60.9) e la EFS a 5 anni invece 35.9% (I.C. 23.3-48.7) con 11 pazienti andati in progressione di malattia durante il trattamento di prima linea, un paziente deceduto per tossicità, 15 pazienti che hanno presentato una recidiva locale, 4 una recidiva combinata locale e metastatica e 4 una recidiva metastatica.

Figura 9: Localizzati: Overall Survival per Radicalità Chirurgica

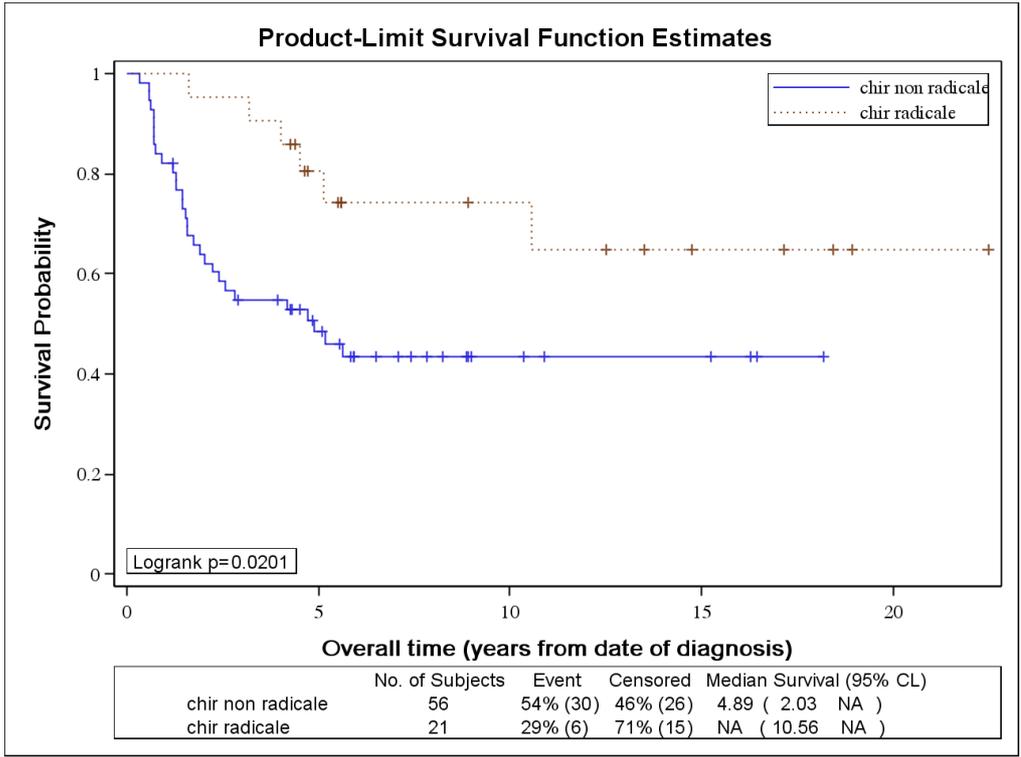
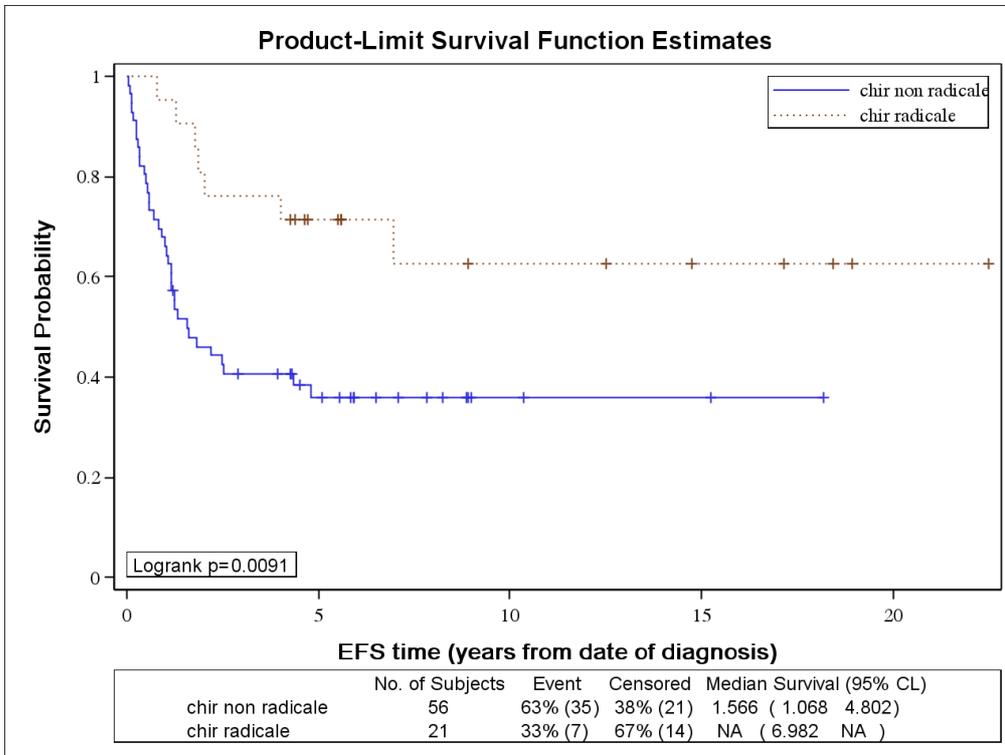


Figura 10: Localizzati: Event-Free Survival per Radicalità Chirurgica



Tuttavia, ben conoscendo il ruolo che la radioterapia può giocare nell'ottenimento del controllo locale, quantomeno per alcuni degli istotipi presi in esame, l'analisi dell'influenza del controllo locale si è spinta oltre, suddividendo i 77 pazienti con neoplasia localizzata in 4 sottogruppi in base al trattamento locale ricevuto:

- 7 pazienti hanno ricevuto sia un'exeresi radicale (iniziale o differita) sia un trattamento radiante: tutti e 7 i pazienti avevano una diagnosi istologica di ES/pPNET. Di questi pazienti, 2 hanno presentato una recidiva locale e 2 una recidiva metastatica.
- 14 hanno ricevuto un'exeresi radicale, iniziale o differita, senza l'aggiunta della radioterapia: 4 di questi pazienti avevano età < 3 anni. La diagnosi istologica era di ES/pPNET in 2 casi, Sarcoma Sinoviale in 1, MPNST in 3, Istiocitoma Fibroso Maligno in 3, Leiomiomasarcoma in 2, Fibrosarcoma in 1, Sarcoma Alveolare in 1, e Sarcoma derivante da ACP in 1. Di questi pazienti 3 hanno presentato una recidiva locale: 1 ES/pPNET, 1 MPNST, 1 Sarcoma derivante da ACP.
- 29 hanno ricevuto un'exeresi non radicale o una biopsia, quindi un trattamento chirurgico incompleto, cui è stato aggiunto un trattamento radiante: la diagnosi istologica era di ES/pPNET in 19 casi, Sarcoma Sinoviale in 4, MPNST in 2, Fibrosarcoma in 1, Sarcoma Epitelioidale in 1, Sarcoma Indifferenziato in 1 e Mesenchimoma Maligno in 1. Di questi pazienti, 1 ha presentato una progressione di malattia, 1 è deceduto per tossicità (entrambi ES/pPNET), 7 hanno presentato una recidiva locale (5 pPNET, 1 Sarcoma Sinoviale, 1 MPNST), 3 metastatica (2 Sarcomi Sinoviali, 1 MPNST) e 2 combinata locale e metastatica (ES/pPNET).
- 27 hanno ricevuto un trattamento chirurgico incompleto senza l'aggiunta un trattamento radiante: 8 di questi pazienti avevano età < 3 anni. La diagnosi istologica era di ES/pPNET in 11 casi, MPNST in 7, Fibrosarcoma in 3, Tumore Rabdoide extra-renale in 1, Istiocitoma Fibroso Maligno in 1, Leiomiomasarcoma in 1, Sarcoma Epitelioidale in 1, Sarcoma a Cellule Chiare in 1, Tumore Desmoplastico in 1. Di questi pazienti 10 hanno presentato una progressione di malattia (5 ES/pPNET, 2 MPNST, 2 Fibrosarcomi, 1 Sarcoma a Cellule Chiare), 8 hanno presentato una recidiva locale (5 ES/pPNET, 1 MPNST, 1 Leiomiomasarcoma, 1 Tumore Desmoplastico), 1 metastatica (MPNST) e 2 combinata locale e metastatica (1 MPNST, 1 Fibrosarcoma).

Soffermandoci inizialmente sul risultato a breve termine, possiamo affermare che la RC è stata ottenuta in 65 pazienti con NRSTS toracico (84.4%). Di questi, 21 l’hanno ottenuta con la sola chirurgia radicale (32.3%), 10 con la sola chirurgia, ma incompleta (15.4%), 34 con una chirurgia (con o senza residui) associata ad un trattamento radiante (52.3%). Tuttavia tale RC si è mantenuta a lungo termine in 15/21 pazienti trattati con la sola chirurgia radicale (71.4%), in 2/10 pazienti trattati con la sola chirurgia incompleta (20.0%), ed in 18/34 pazienti che hanno ricevuto la RT (52.9%).

Gli istotipi presenti in ciascuna categoria di trattamento sono riassunti nella tabella sottostante: risulta evidente che il trattamento radiante sia stato somministrato maggiormente nei pazienti affetti da ES/pPNET (26/39, 66.7%) e Sarcoma Sinoviale (4/5, 80.0%) rispetto agli “adult-type” NRSTS (5/29, 17.2%) e agli altri istotipi (1/4, 25.0%).

Tabella 11: Localizzati: Trattamento locale ricevuto per istologia

	ES/pPNET	S.Sinoviale	“adult-type” NRSTS	Altri Istotipi	Totale
Ch. Rad. + RT	7	--	--	--	7
Ch. Rad. NO RT	2	1	10	1	14
Ch. NON Rad. + RT	19	4	5	1	29
Ch. NON Rad. NO RT	11	--	14	2	27

Analizzando le sopravvivenze che si sono registrate in questi sottogruppi di trattamento locale, quindi, non bisogna dimenticare la diversa composizione istologica degli stessi, che determina l’aggressività biologica e quindi l’evoluzione naturale del tumore.

Tabella 12: Localizzati: OS ed EFS per trattamento locale ricevuto

	EFS 5 anni	I.C.	OS 5 anni	I.C.
Chirurgia Radicale + RT	42.9%	(9.8-73.4)	71.4%	(25.8-92.0)
Chirurgia Radicale NO RT	85.7%	(53.9-96.2)	85.7%	(53.9-96.2)
Chirurgia NON Radicale + RT	50.1%	(30.6-66.9)	63.9%	(43.3-78.8)
Chirurgia NON Radicale NO RT	19.4%	(6.4-37.8)	30.9%	(13.9-49.6)

In base a questa tabella si potrebbe desumere che i pazienti che ottengano il controllo locale della malattia grazie alla sola chirurgia senza l'ausilio della RT abbiano una prognosi migliore di coloro che beneficiano invece di entrambe le tecniche. Tuttavia bisogna bilanciare questi risultati con quanto riassunto dalla tabella precedente, e cioè che i pazienti andati incontro alla sola chirurgia sono rappresentati maggiormente da “adult-type” NRSTS, mentre gran parte dei ES/pPNET hanno ricevuto anche la RT, ma nonostante questo hanno presentato una ripresa di malattia. Inoltre la prognosi particolarmente severa dimostrata dal gruppo di pazienti che non ha ricevuto alcuna forma di controllo locale è gravata anche da quella quota di pazienti che hanno presentato una progressione precoce della malattia non giungendo affatto al momento del controllo locale. Ancora una volta si evince come possa essere complesso valutare l'apporto in termini prognostici dato dai singoli componenti di un trattamento multidisciplinare.

4 – DISCUSSIONE

Nonostante i progressi nella conoscenza di queste neoplasie e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, la prognosi dei NRSTS toracici rimane severa, con una OS a 5 anni del 52.2% ed EFS a 5 anni del 40.3%.

La popolazione presa in esame in questo lavoro è sicuramente eterogenea nella sua globalità, ma è indubbiamente rappresentativa delle problematiche che si incontrano affrontando questa tipologia di pazienti. In letteratura viene affermato che le neoplasie toraciche sono rare nei bambini, rappresentando solo l'1.8% di tutti i tumori solidi⁸. Assumendo che i STS rappresentano il 7-10% delle neoplasie maligne in età pediatrica, e che di questi oltre la metà è costituita dal rhabdomyosarcoma, la nostra popolazione, rappresentando il 20% di tutti i NRSTS registrati nei Protocolli Nazionali, è coerente con quanto affermato dall'esperienza generale.

Come atteso, l'istologia più frequentemente riscontrata in questa popolazione è data dai ES/pPNET, che rappresentano quasi il 60% del campione, e la sede più frequente è data dalla parete toracica, che da sola costituisce i due terzi della popolazione oggetto dello studio. Incrociando queste due caratteristiche otteniamo che il 41% dei nostri pazienti costituisce il gruppo più omogeneo di ES/pPNET della parete toracica, che sono anche l'entità alla quale la letteratura ha dedicato maggiori attenzioni nel corso degli anni.

Tabella 13: Frequenza relativa di NRSTS della parete toracica (9 serie)^{2,8-15}

	Nostra Esperienza		9 serie	
	n	%	n	%
ES/pPNET	41	62.2	57	82.6
Fibrosarcoma	3	4.5	5	7.3
Sarcoma Sinoviale	3	4.5	2	2.9
Sarcoma Indifferenziato	1	1.5	2	2.9
Altri Istotipi	18	27.3	3	4.3
Totale	66		69	

Nella nostra esperienza, tuttavia, la percentuale di ES/pPNET è lievemente inferiore rispetto ad altre riportate in letteratura. Questa differenza potrebbe avere una spiegazione nell'inclusione di istotipi che in altri lavori non vengono menzionati, in particolare di quelli

classificati come “adult-type” NRSTS (ad esempio il MPNST, presente nella nostra casistica con una percentuale del 13.6%). Tuttavia la popolazione oggetto del presente studio è rappresentativa della realtà italiana, poiché costituita da pazienti registrati ed eligibili agli Studi Nazionali svoltisi dal 1979.

Viene da più parti affermato che i ES/pPNET della parete toracica si manifestino più frequentemente negli adolescenti e nei giovani adulti¹⁶; questo è vero anche in questo caso, dove l'età media dei pazienti è di 9.8 anni, con il 51.2% dei pazienti di età compresa tra 10 e 18 anni al momento della diagnosi. Invece rappresenta una sede rara nei neonati e nei lattanti, con solo un caso diagnosticato in un bambino di età inferiore all'anno.

Nell'esperienza riportata da Saenz et al, la radicalità era ottenuta al momento della chirurgia iniziale in 5/6 pazienti (83.3%) e al momento della chirurgia differita in 12/14 (85.7%)¹⁷. Nella nostra popolazione la percentuale di exeresi radicali in chirurgia iniziale è stata del 50%, mentre è salita al 75% in chirurgia differita. Questo dato sarebbe più in linea con quanto affermato da Shamberger et al, il quale afferma che dopo la CT i tumori generalmente sono più piccoli ed i margini meglio definiti risultando in una proporzione maggiore di exeresi complete¹⁸.

Le sopravvivenze riportate in letteratura per questi pazienti sono del 56% per quanto riguarda la EFS¹⁹ e del 61% per quanto riguarda la OS¹⁷: entrambi questi valori sono riferiti tuttavia a popolazioni con neoplasie localizzate. Prendendo in esame solo le forme localizzate, i nostri risultati si pongono abbastanza in linea con questi, specie per quanto riguarda la sopravvivenza globale (EFS 40.7%, OS 58.8%).

Per quanto riguarda l'influenza prognostica dell'exeresi iniziale rispetto all'exeresi differita, la nostra esperienza sembra concordare con quanto riportato da Saenz et al, che descrive una prognosi migliore dei pazienti sottoposti a chirurgia iniziale¹⁷. Nella nostra casistica si sono avute 5 riprese di malattia su 14 pazienti (35.7%) sottoposti ad exeresi iniziale, indipendentemente dal risultato ottenuto, mentre se ne sono avute 14 su 20 (70.0%) sottoposti a chirurgia differita. Questa differenza si conferma se si prendono in esame i soli pazienti (25) con malattia localizzata: in questo caso le recidive sono state 5/12 (41.7%) dopo chirurgia iniziale e 7/10 (70.0%) in caso di chirurgia differita. Limitando ulteriormente il campione, e prendendo in esame solo i pazienti che hanno ottenuto una radicalità chirurgica iniziale o differita, abbiamo che le riprese di malattia sono state 1/6 (16.7%) dopo chirurgia iniziale e 6/8 (75%) dopo chirurgia differita.

Per quanto riguarda il gruppo di ES/pPNET intratoracici, numericamente meno significativo (11 pazienti), possiamo affermare che la radicalità chirurgica sia anche in questo caso più facilmente ottenuta all'exeresi differita (2/4) rispetto all'exeresi iniziale (1/5). Questo dato appare evidente ancor di più nel gruppo dei paraspinali, dove in nessuno dei 5 pazienti sottoposti ad exeresi iniziale viene ottenuta la radicalità, raggiunta in uno solo dei due pazienti sottoposti ad exeresi differita. Questa sede è gravata da una prognosi particolarmente infausta, con il 100% di riprese di malattia, nonostante alla presentazione nessun paziente presentasse metastasi.

L'altro gruppo numericamente significativo, anche se meno omogeneo dal punto di vista istologico, è quello dato dagli "adult-like" NRSTS della parete toracica (21 pazienti). Le sopravvivenze non differiscono in maniera statisticamente significativa, con una EFS del 53.1% ed un'OS del 59.6% per le forme localizzate. La radicalità è stata ottenuta in chirurgia iniziale in 9/16 casi (56.3%), mentre un solo paziente è stato sottoposto ad una chirurgia differita, che peraltro non ha ottenuto la radicalità. Escludendo l'unico paziente metastatico, andato incontro a progressione di malattia, ed i tre pazienti che, dopo la biopsia iniziale, non hanno potuto beneficiare di un trattamento locale differito a causa di una progressione di malattia, si sono registrati 6 eventi dopo la RC: uno solo di questi ha coinvolto pazienti che avevano avuto un'exeresi iniziale radicale, mentre gli altri hanno interessato pazienti sottoposti inizialmente ad exeresi incompleta. Peraltro 8 dei 16 pazienti sottoposti a chirurgia iniziale (indipendentemente dal risultato: 4 avevano ottenuto la radicalità, mentre 4 presentavano residui microscopici) non hanno ricevuto una CT di prima linea. Come ci si sarebbe potuti aspettare, i 4 che non avevano ottenuto la radicalità hanno presentato una ripresa di malattia, che ha giustificato un trattamento chemioterapico (e radioterapico in 2) che tuttavia ha consentito solo ad un paziente di ottenere una remissione completa.

Questo atteggiamento "ottimista" è stato adottato anche in altri casi: 14 pazienti dei 99 presi in esame hanno ricevuto un trattamento di prima linea basato sulla sola chirurgia: in questo particolare gruppo di pazienti si è registrato un tasso crudo di sopravvivenza del 71.4%, con 6 riprese di malattia di cui 4 esitate in decesso del paziente. Se è pur vero che tra di loro, nessuno presentava un ES/pPNET, è altresì vero che le exeresi erano risultate complete solo in 8/14 pazienti: infatti la distribuzione delle riprese di malattia dimostra come queste siano state molto più frequenti tra i pazienti sottoposti ad un'exeresi

incompleta (5/6) rispetto a quelli che avevano ricevuto un'asportazione completa (1/8). Si potrebbe pensare che per gli “adult-type” localizzati la chirurgia possa rappresentare l'unico trattamento, tuttavia confrontando questi pazienti con altri 8 pazienti con caratteristiche cliniche simili (“adult-type” NRSTS localizzati sottoposti ad exeresi iniziale, indipendentemente dal risultato dell'intervento chirurgico) possiamo notare che:

- 8 dei 14 pazienti (57.1%) che non hanno ricevuto CT di prima linea non hanno presentato alcuna ripresa di malattia;
- 6 dei 14 pazienti (42.9%) che non hanno ricevuto CT di prima linea, hanno presentato una ripresa di malattia che ha beneficiato di un trattamento chemioterapico, tuttavia esitando in decesso in 4 casi (tasso di mortalità: 66.6%);
- altri 8 pazienti hanno ricevuto CT di prima linea; 2 di questi hanno presentato una ripresa di malattia che è esitata nel decesso del paziente (tasso di mortalità: 25%).

Tuttavia è difficile trarre conclusioni definitive su numerosità così limitate. Ed in ogni caso, allargando nuovamente l'orizzonte su tutto il campione oggetto di quest'analisi, vediamo che sebbene la sopravvivenza dei pazienti con ES/pPNET sia globalmente insoddisfacente e quella degli “adult-type” NRSTS sia relativamente la migliore, esse tuttavia non differiscono in maniera statisticamente significativa da quella degli altri gruppi istologici in cui possono essere suddivisi i NRSTS.

Tabella 14: Sopravvivenza in base all'Istologia

	EFS a 5 anni		OS a 5 anni	
ES/pPNET	35.5%	p=.95	52.9%	p=.90
S. Sinoviale	40.0%		40.0%	
“adult-type” NRSTS	51.3%		57.6%	
Altri Istotipi	42.9%		35.7%	

L'istologia quindi non ha un ruolo prognostico significativo, e come abbiamo visto, non gioca un ruolo importante nemmeno nella possibilità di ottenere una radicalità al momento dell'exeresi iniziale. Infatti i dati sui quali viene condotto l'intervento chirurgico iniziale non possono tenere conto di una variabile che non è ancora in possesso del chirurgo, vale a dire l'istologia del tumore. Questo dato, semmai, influenza la decisione di eseguire un'eventuale PrE, che è stata eseguita in 14 casi: 8 “adult-type” NRSTS, 3 ES/pPNET, 2 Sarcomi Sinoviali, 1 altro istotipo.

Con la consapevolezza della difficile comparazione tra gruppi di così diversa numerosità (15 pazienti con tumore paraspinale e 18 con tumore intratoracico vs. 66 pazienti con massa localizzata a livello della parete toracica), neanche la sede ha dato risultati incoraggianti per quanto riguarda l'identificazione di fattori di rischio. L'apparente peggiore prognosi a carico dei tumori a localizzazione paraspinale non raggiunge la significatività statistica, come si può vedere riepilogato nella tabella seguente.

La distribuzione dei diversi istotipi nelle varie sedi risulta abbastanza omogenea ($p=.2832$), con una lieve prevalenza degli ES/pPNET nelle sedi intratoracica e parete (~ 60%) ed una minor rappresentazione in sede paraspinale (~ 40%).

Tabella 15: Sopravvivenza in base alla Sede

	EFS a 5 anni		OS a 5 anni	
Parete Toracica	42.3%	p=.85	58.2%	p=.71
Intratoracico	38.9%		43.8%	
Paraspinale	33.3%		36.6%	

Tuttavia, analizzando l'influenza della sede per i soli ES/pPNET, risulta una correlazione maggiore tra la localizzazione e la sopravvivenza, che vede nettamente sfavorita la sede paraspinale.

Tabella 16: ES/pPNET: Sopravvivenza in base alla Sede

	EFS a 5 anni		OS a 5 anni	
Parete Toracica	35.7%	p=.02	58.2%	p=.25
Intratoracico	54.5%		54.5%	
Paraspinale	--		16.7%	

Senza dubbio in una popolazione così variegata è difficile valutare dei fattori prognostici comuni: dall'analisi univariata sono emersi come prognosticamente significativi le dimensioni ($p<.0001$) e l'aggressività della neoplasia, a livello locale ($p<.0001$), regionale ($p=.003$) e sistemico ($p=.007$).

La distribuzione di questi caratteri nei quattro gruppi istologici vede una maggior frequenza di tumori di dimensioni > 5 cm nei ES/pPNET (77.6%) e nei Sarcomi Sinoviali (80%) rispetto agli "adult-type" NRSTS (58.6%) e agli altri istotipi (57.1%). La correlazione tra invasività locale ed istologia è significativa, con il 76% dei ES/pPNET

stadiati come T2 ($p=.0151$). Per quanto riguarda la diffusione sistemica della malattia, il ES/pPNET è caratterizzato, come noto, da una bassa percentuale di coinvolgimento linfonodale (5.2%) ed una più elevata incidenza di metastasi a distanza (32.8%). Benché le conclusioni non possano essere definitive per la scarsa numerosità del campione, il gruppo degli altri istotipi sembra altrettanto aggressivo, con 3 pazienti che presentavano un coinvolgimento linfonodale alla diagnosi, 2 dei quali avevano anche una disseminazione metastatica a distanza (entrambi Sarcomi Indifferenziati).

Per quanto la distribuzione delle caratteristiche prognosticamente influenti nei tre sottogruppi per sede, si può notare come sia piuttosto uniforme, con una relativa maggiore incidenza di tumori voluminosi a livello intratoracico (88.9%) La correlazione tra le dimensioni e la sede della neoplasia non è tuttavia molto stretta ($p=.1418$). Nella nostra esperienza i tumori paraspinali non hanno dato in nessun caso un coinvolgimento linfonodale, ed anche la disseminazione metastatica a distanza è stata meno frequente rispetto alle altre sedi (6.7%).

Lo stadio post-chirurgico IRS, tuttavia, ha consentito di identificare un gruppo di pazienti a prognosi decisamente più favorevole rispetto agli altri: infatti i pazienti classificati come IRS I hanno una EFS a 5 anni del tutto soddisfacente (90.9% (I.C. 68.3-97.6)) a differenza di tutti gli altri stadi ($p=.0001$). Questo sicuramente indica un'importanza notevole data dalla presenza o meno di metastasi alla diagnosi (EFS a 5 anni IRS IV 20.5% (I.C. 6.6-39.6)), ma anche della rilevanza del controllo locale (EFS a 5 anni IRS II 30.7% (I.C. 12.0-51.7), IRS III 25.3% (I.C. 12.2-40.8)). Si riafferma in questo caso la fondamentale importanza di un'attenta valutazione dell'operabilità di una neoformazione al momento della diagnosi, poiché la presenza di residui, benché microscopici, non conferisce alcun beneficio prognostico rispetto alla biopsia, rendendo invece verosimilmente più difficile la valutazione della risposta alla CT ed il conseguente programma terapeutico, in particolare radioterapico.

Tabella 17: Sopravvivenza in base allo Stadio IRS

	EFS a 5 anni		OS a 5 anni	
IRS I	90.9%	p=.0001	95.5%	p<.0001
IRS II	30.7%		46.8%	
IRS III	25.3%		39.4%	

IRS IV	20.5%		34.7%	
---------------	-------	--	-------	--

Tuttavia bisogna ammettere che dal punto di vista istologico la composizione dei 4 gruppi IRS è assai diversa, con una rappresentanza di ES/pPNET che va dal 31.8% nello stadio IRS I all'86.4% nello stadio IRS IV (p=.0027).

In ogni caso il ruolo della chirurgia nel controllo locale di questi tumori viene da più parti affermato: l'obiettivo è da un lato l'asportazione completa della massa, dall'altro il ripristino di un'adeguata protezione dei visceri toracici e della loro funzione fisiologica, garantendo anche un aspetto estetico adeguato². L'exeresi, se radicale, può permettere al paziente di non ricevere alcun trattamento radiante, evitando quindi i potenziali effetti collaterali a lungo termine ad esso connessi: fibrosi polmonare, pneumopatia restrittiva, scoliosi (accentuata in caso di exeresi di più di una costa, specie se a livello dei segmenti posteriori), deformità della parete toracica, aumentato rischio di coronaropatia, aumentata incidenza di cardiomiopatia dilatativa nei pazienti trattati con Doxorubicina, insorgenza di secondi tumori^{14,20}. Anche in quest'analisi emerge l'importanza che un approccio chirurgico adeguato ha sulla sopravvivenza dei pazienti con NRSTS toracico, anche se non può garantire un controllo totale della malattia. Dall'analisi che è stata condotta sui pazienti con malattia localizzata si evince il beneficio che un controllo locale ottenuto con la chirurgia dà ai pazienti. I nostri risultati, che a prima vista possono sembrare sorprendenti, confermano quanto sostenuto da Shamberger et al, e cioè che la RT somministrata dopo una chirurgia radicale non conferisce alcun beneficio. Tuttavia quest'affermazione era riferita ai soli ES/pPNET¹⁹, mentre i nostri dati si riferiscono ad una popolazione mista e sicuramente eterogenea (tutti i pazienti che hanno ricevuto il trattamento radiante oltre all'exeresi chirurgica presentavano un ES/pPNET, mentre dei pazienti che hanno beneficiato della sola chirurgia, solo 2/14 erano ES/pPNET). Ben consapevoli della relativa inconsistenza del dato, riteniamo tuttavia che potrebbe acquisire maggior significato o essere smentito, solo con una maggiore numerosità del campione.

Tabella 18: Localizzati: Sopravvivenza in base al trattamento locale

	EFS a 5 anni		OS a 5 anni	
Chirurgia Radicale + RT	42.9%	p=.0004	71.4%	p=.0031
Chirurgia Radicale NO RT	85.7%		85.7%	

Chirurgia NON Radicale + RT	50.1%		63.9%	
Chirurgia NON Radicale NO RT	19.4%		30.9%	

Sicuramente le caratteristiche cliniche della massa al momento della diagnosi giocano un ruolo fondamentale nel determinare l'operabilità del tumore: gli stessi fattori prognostici positivi in termini di sopravvivenza correlano con un migliore risultato della chirurgia iniziale. Infatti, limitandosi a confrontare i pazienti sottoposti a chirurgia iniziale, la radicalità è stata ottenuta più frequentemente in masse di dimensioni ≤ 5 cm ($p=.002$), ma soprattutto in tumori non infiltranti, vale a dire classificati come T1 ($p=.0009$). Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che le dimensioni sono un dato obiettivabile pre-operatoriamente, consentendo al chirurgo di decidere per una biopsia in caso ritenga la massa difficilmente approcciabile; invece l'invasività locale è più difficilmente obiettivabile e può quindi determinare la presenza di residui post-operatori. Questo, a sua volta, come dimostrato dagli scadenti risultati dei Gruppi IRS II e III, determina un fattore prognostico negativo.

D'altra parte, è abbastanza diffuso e trasversale il concetto che tumori resecabili e non-resecabili abbiano caratteristiche biologiche diverse²⁰; probabilmente le stesse caratteristiche correlano con l'aggressività del tumore, e quindi con la diffusione metastatica a distanza (su 22 pazienti metastatici, di cui 19 ES/pPNET, 86.5% erano T2 e 90.0% avevano dimensioni > 5 cm).

Le altre caratteristiche legate al paziente (l'età), al tumore (sede, istologia) ed alla sua capacità di disseminazione (N-status ed M-status) non correlano in maniera statisticamente significativa con la possibilità di ottenere un'exeresi iniziale radicale. Infatti, la radicalità è stata ottenuta nel 52.9% dei tumori della parete toracica, 27.3% di quelle intratoraciche e nel 30.0% delle masse paraspinali ($p=.21$); per quanto riguarda l'istologia, la radicalità è stata ottenuta nel 29.2% dei ES/pPNET, nel 25% dei Sarcomi Sinoviali, nel 59.1% degli "adult-type" NRSTS e nel 40% degli altri istotipi ($p=.29$). Nella metà dei casi, inoltre, la radicalità è stata ottenuta dopo PrE, e i reinterventi sono stati eseguiti più spesso in tumori "adult-type" (7 su 13) rispetto ai ES/pPNET (3 su 8): si può presumere che la decisione di reintervenire si sia basata proprio sul risultato dell'esame istologico.

Sulla base dei risultati di quest'analisi possiamo confermare quanto generalmente consigliato dalla letteratura, cioè di eseguire un'exeresi iniziale solo in presenza di una neoplasia di piccole dimensioni localizzata in una sede facilmente aggredibile, cioè solo se

si presume di poter ottenere un'exeresi completa senza mutilazioni. Negli altri casi si consiglia di limitarsi ad una biopsia, rimandando il controllo locale dopo che la CT avrà ridotto le dimensioni del tumore rendendolo anche meno infiltrante, vascolarizzato e friabile, rendendo quindi l'exeresi più agevole¹⁷.

Nella nostra esperienza, la percentuale di exeresi radicali in chirurgia iniziale è stata del 43.5%, mentre in chirurgia differita è stata del 60%: tuttavia questa differenza non risulta essere statisticamente significativa. Benché siano numericamente inferiori, la differenza tra le due, e quindi il vantaggio in termini di radicalità dato dalla CT neoadiuvante, è in linea con quanto riportato da Shamberger et al per i ES/pPNET¹⁹.

Per quanto riguarda i fattori predisponenti la radicalità, dalla nostra analisi al momento della chirurgia differita perdono di significato sia il T-status ($p=.32$) sia le dimensioni ($p=.07$), probabilmente modificate dalla CT, benché queste ultime risultino ancora al limite della significatività statistica. Assumono invece maggiore importanza la sede ($p=.09$) e l'istologia ($p=.03$). Tuttavia il significato di questi dati è difficilmente interpretabile dato lo sbilanciamento numerico dei gruppi confrontati (21/30 exeresi differite condotte su neoplasie della parete toracica, 26/30 in presenza di ES/pPNET) e l'influenza di altri fattori legati alla terapia eseguita e all'evoluzione della malattia.

L'atteggiamento nei confronti dei STS si è modificato nel tempo: le conoscenze sviluppate grazie agli studi istologici, immunoistochimici e di biologia molecolare hanno permesso di creare sempre più etichette sotto le quali far rientrare ciò che apparteneva ad un gruppo, sottraendolo quindi al mare dell'"Altro da...". Allo stesso tempo le esperienze condivise su entità relativamente rare hanno permesso di comprendere meglio il comportamento più o meno aggressivo di queste neoplasie, perfezionando le indicazioni ad un trattamento medico e chirurgico più o meno aggressivo. Questo miglioramento nelle conoscenze ha comportato un miglioramento nella prognosi di queste neoplasie, consentendo di passare da una sopravvivenza globale inferiore al 20% nel primo Protocollo Nazionale RMS79 (che includeva sia pazienti con malattia localizzata sia pazienti con malattia metastatica) ad una sopravvivenza superiore al 60% nel più recente Protocollo Nazionale RMS96 per le forme localizzate (40% nel Protocollo Nazionale RMS 4.99 per le forme metastatiche).

Per anni i NRSTS toracici hanno visto convivere al loro interno tre entità (Sarcoma di Ewing, pPNET, Tumore di Askin) che infine sono state raggruppate in un'unica famiglia, dapprima chiamata MSRCT (Malignant Small Round Cell Tumors) e successivamente

ES/pPNET, grazie alla scoperta di caratteristiche comuni, tra le quali la fondamentale traslocazione t(11;22) con il conseguente prodotto di fusione EWS/FLI1¹⁸. La prognosi di questi pazienti in caso di malattia metastatica alla diagnosi è severa, nonostante l'utilizzo di regimi CT aggressivi e l'impiego di trapianto di midollo autologo¹⁸, mentre per quanto riguarda la sopravvivenza dei pazienti con malattia localizzata, diversi autori riportano dati incoraggianti con OS intorno al 65%¹⁷ ed EFS del 52-56%^{21,19}. Nella nostra esperienza la OS dei pazienti con ES/pPNET è di 52.9% a 5 anni, che tuttavia sale al 58.8% se si prendono in considerazione solo le forme localizzate: una differenza tutto sommato trascurabile. Il tasso di recidiva di malattia è elevato, con un'EFS a 5 anni del 35.5%, che tuttavia aumenta a 40.7% in caso di malattia localizzata. Il pattern di recidiva in caso di metastasi presenti alla diagnosi è più frequentemente a distanza (6 recidive metastatiche su 8 riprese di malattia dopo RC), mentre in caso di malattia localizzata al momento della diagnosi è più frequente la recidiva locale (13 recidive locali su 17 riprese di malattia dopo RC).

Bisogna prestare particolarmente attenzione alle indicazioni ad una chirurgia mutilante. Nella nostra esperienza 2 pazienti, entrambi affetti da un Sarcoma Sinoviale definito localizzato (ma in entrambi i casi si trattava di voluminose masse infiltranti stadiate come T2b), sono stati sottoposti ad un'exeresi mutilante rappresentata da una pleuropneumonectomia: uno al momento della chirurgia iniziale, l'altro al momento della chirurgia differita. In entrambi i casi le exeresi hanno lasciato in sede dei residui microscopici ed il controllo locale è stato completato con la RT. Tuttavia entrambi hanno presentato una ripresa precoce di malattia con metastasi a distanza (in un caso cerebrali, nell'altro polmonari controlaterali).

Data la natura retrospettiva e multicentrica dello studio, non è stato possibile visionare i referti operatori di tutti i pazienti. Tuttavia l'impressione è che una maggiore aggressività chirurgica, anche senza arrivare alla mutilazione, non dia comunque maggiori probabilità di ottenere la radicalità, soprattutto in chirurgia iniziale. Questa conclusione deriva dall'osservazione di un elevato numero di recidive (66.7% in caso di intervento eseguito in chirurgia iniziale e 69.2% in caso di intervento eseguito in chirurgia differita) nel gruppo di pazienti sottoposti ad un intervento di "chirurgia maggiore". Peraltro questi interventi richiedono tecniche ricostruttive anche complesse, con l'utilizzo di materiali sintetici (mesh in Gore-Tex, etc) o di lembi muscolo-cutanei.

I Protocolli Terapeutici sono molto aggressivi, e possono causare seri effetti collaterali e lasciare sequele importanti ai pazienti che sopravvivono al tumore per il quale vengono trattati. Nella nostra esperienza 2 pazienti sono deceduti a causa della tossicità del trattamento: uno di questi ha seguito lo schema CEVAIE con le alte dosi ed il trapianto di midollo autologo, ma non ha completato il trattamento a causa della grave tossicità manifestata; l'altro ha presentato una cardiomiopatia dilatativa fatale, verosimilmente conseguente al trattamento secondo lo schema VAIA esacerbato probabilmente dal trattamento radiante ricevuto. Un terzo paziente trattato secondo lo schema VAIA ha presentato una cardiomiopatia dilatativa invalidante con FC < 28%, tuttavia il decesso è subentrato a causa di una ripresa di malattia.

Altre sequele tra i pazienti sopravvissuti (46 pazienti con un follow-up medio di 9 anni (range 1-22 anni)) sono state:

- infertilità maschile, probabilmente imputabile all'Ifosfamide impiegato nella CT;
- ipoplasia mammaria pressoché completa unilaterale, verosimilmente dovuta alla RT, in una paziente che ha richiesto un trattamento ricostruttivo 9 anni dopo il trattamento della neoplasia;
- fibrosi polmonare con conseguente alveolite, presenza di bronchiectasie sacciformi sostenenti episodi infettivi subentranti in un paziente che, nonostante la scarsa risposta alla terapia medica, rifiuta l'intervento chirurgico proposto di lobectomia polmonare;
- secondo tumore (carcinoma papillare della tiroide), trattato ed attualmente in RC, in un paziente affetto da leiomiosarcoma che inizialmente aveva beneficiato della sola exeresi chirurgica, ma che in seguito ad una recidiva locale era stato trattato con CT secondo lo schema VAIA e RT.

Non vi è nozione nella nostra casistica di eventuali scoliosi o asimmetrie maggiori della gabbia toracica: in questo senso indubbiamente un limite è rappresentato dalla natura retrospettiva dell'analisi, che peraltro non era incentrata sugli effetti collaterali.

5 – CONCLUSIONI

I NRSTS toracici rimangono un gruppo eterogeneo di neoplasie accomunate da una prognosi severa. Il gruppo più folto degli ES/pPNET gode di una discreta caratterizzazione, mentre per gli altri sono necessari ulteriori studi. Tuttavia con quest'analisi possiamo affermare che per quanto biologicamente diversi, i NRSTS non ES/pPNET devono essere approcciati in maniera analoga: l'exeresi chirurgica iniziale deve essere condotta solo in presenza di masse di dimensioni contenute (≤ 5 cm) e l'intervento chirurgico deve comportare l'asportazione di tessuto sano attorno al tumore per garantire la radicalità dei margini. L'asportazione incompleta della neoplasia infatti non dà alcun beneficio in termini di prognosi al paziente. In tutti gli altri casi è consigliabile l'esecuzione di una biopsia per avere una caratterizzazione della neoplasia e per poter quindi intraprendere la CT più idonea: la chirurgia differita verosimilmente sarà più agevole grazie alle modificazioni che interverranno nel tumore.

Possibili sviluppi futuri di quest'analisi sono l'allargamento della casistica, includendo pazienti provenienti da altri centri, che quindi possano permettere di incrementare la numerosità del campione, confermando ed eventualmente rafforzando quanto riscontrato; una seconda opzione potrebbe essere quella di raccogliere maggiori informazioni sugli eventuali effetti collaterali a lungo termine su questi pazienti, poiché sempre di più in oncologia pediatrica ci si pone l'obiettivo di guarire non solo la malattia, ma il paziente, e per fare questo bisogna consentirgli di condurre una vita di qualità, in termini funzionali ed estetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Guillou et al *J Clin Oncol* 1997; 15: 350-362
2. Grosfeld JL et al CHEST WALL RESECTION AND RECONSTRUCTION FOR MALIGNANT CONDITIONS IN CHILDHOOD *J Pediatr Surg* 1988; 23(7):667-673
3. DeRosa GP PROGRESSIVE SCOLIOSIS FOLLOWING CHEST WALL RESECTION IN CHILDREN *Spine* 1985; 10:618-622
4. Harmer MH: TNM Classification of pediatric tumors. Geneva, Switzerland, UICC International Union Against Cancer, 1982, pp 23-28
5. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I: a final report. *Cancer* 61:209-220, 1988
6. Ewing J A REVIEW AND CLASSIFICATION OF BONE SARCOMAS *Arch Surg* 1922; 4:485-533
7. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, et al MALIGNANT SMALL CELL TUMOR OF THE THORACOPULMONARY REGION IN CHILDHOOD : A DISTINCTIVE CLINICOPATHOLOGIC ENTITY OF UNCERTAIN HISTOGENESIS *Cancer* 1979; 43:2438-2451
8. Kumar APM, Green A, Smith JW et al COMBINED THERAPY FOR MALIGNANT TUMORS OF THE CHEST WALL IN CHILDREN *J Pediatr Surg* 1977; 12:991-999
9. Shamberger RC, Grier HE CHEST WALL TUMORS IN INFANTS AND CHILDREN *Semin Pediatr Surg* 1994; 3(4):267-276
10. Joseph WL, Fonkalsrud EW PRIMARY RIB TUMORS IN CHILDREN *Am Surg* 1972; 38(6): 338-342

11. Franken EA Jr, Smith JA, Smith WL TUMORS OF THE CHEST WALL IN INFANTS AND CHILDREN *Pediatr Radiol* 1977; 6(1):13-18
12. Berard J, Jaubert de Beaujeu M, Valla JS PRIMARY TUMORS OF THE RIBS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. APROPOS OF 15 CASES *Chir Pediatr* 1982; 23(6):387-392
13. Raney RB Jr et al SOFT-TISSUE SARCOMA OF THE TRUNK IN CHILDHOOD. RESULTS OF THE INTERGRUP RHABDOMYOSARCOMA STUDY *Cancer* 1982; 49(12):2612-2616
14. Soyer T et al THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CHEST WALL TUMORS IN CHILDHOOD *Pediatr Surg Int* 2006; 22(2):135-139
15. Dang NC, Siegel SE, Phillips JD MALIGNANT CHEST WALL TUMORS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS *J Pediatr Surg* 1999; 34(12):1773-1778
16. Thomas PRM, Foulkes MA, Gilula LA et al PRIMARY EWING'S SARCOMA OF THE RIBS: A REPORT FROM THE INTERGROUP EWING'S SARCOMA STUDY *Cancer* 1983; 51:1021-1027
17. Saenz NC, Hass DJ, Meyers P et al PEDIATRIC CHEST WALL EWING'S SARCOMA *J Pediatr Surg* 2000; 35(4):550-555
18. Shamberger RC, Grier HE EWING'S SARCOMA PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF THE CHEST WALL *Sem Pediatr Surg* 2001; 10(3):153-160
19. Shamberger RC, LaQuaglia MP, Gebhardt MC et al EWING SARCOMA/PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF THE CHEST WALL. IMPACT OF INITIAL VERSUS DELAYED RESECTION ON TUMOR MARGINS, SURVIVAL AND USE OF RADIATION *Ann Surg* 2003; 238(4):563-568

20. Hayes-Jordan A, Stoner JA, Anderson JR et al THE IMPACT OF SURGICAL EXCISION IN CHEST WALL RHABDOMYOSARCOMA: A REPORT FROM THE CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP *J Pediatr Surg* 2008; 43:831-836

21. Goebel V, Jurgens H, Beck J et al MALIGNANT PERIPHERAL NEUROECTODERMAL TUMORS (MPNT) OF CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS IN 30 PATIENTS (PTS) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:206