

R. Luksch  
M. Podda

S.C. Pediatria, Fondazione  
IRCCS Istituto Nazionale dei  
Tumori di Milano

Dr. Roberto Luksch  
S.C. Pediatria, Fondazione  
IRCCS Istituto Nazionale dei  
Tumori, Via Venezian 1,  
20133 Milano  
Tel: 02-2390.2592  
Fax: 02-23902648  
E-mail:  
roberto.luksch@istitutotumori.mi.it

## Strategia terapeutica nel sarcoma di Ewing dell'osso tra presente e futuro



### Introduzione

Le più moderne strategie terapeutiche basate sulla multidisciplinarietà, hanno permesso di migliorare progressivamente la prognosi dei pazienti affetti da Ewing's family tumors (EFT). Tuttavia, anche con i trattamenti più aggressivi, il 30% dei pazienti con neoplasia localizzata e il 70% di quelli con presentazione metastatica ancor oggi non sopravvivono.<sup>1</sup> I piani di cura applicati attualmente impiegati prevedono una chemioterapia primaria di *induzione* della remissione, il trattamento locale con chirurgia e/o radioterapia, e successivamente una fase di *mantenimento* o *consolidamento* della remissione. Gli studi collaborativi realizzati in Europa e negli Stati Uniti negli ultimi due decenni hanno tenuto in conto una serie di fattori prognostici per impostare i protocolli terapeutici, applicando schemi di terapia diversificati per gruppi di rischio.<sup>1</sup> Il fattore prognostico più importante per stratificare i pazienti in gruppi di rischio rimane la presenza di metastasi, che condiziona probabilità di sopravvivenza inferiori al 30%. Nell'ambito di questo gruppo vanno tuttavia distinti i pazienti con metastasi esclusivamente ai polmoni da coloro che presentano

malattia metastatica in altre sedi (midollo osseo, scheletro, visceri). I primi infatti, con i trattamenti più aggressivi oggi a disposizione, hanno possibilità di diventare lungo-sopravvivenenti almeno nel 30-40% dei casi, mentre per gli altri le probabilità di sopravvivenza sono inferiori al 15%.

Per gli EFT nonmetastatici, i fattori prognostici più largamente riconosciuti alla diagnosi come sfavorevoli sono sede assiale e volume (generalmente >200ml); questi fattori sono spesso correlati fra loro, essendo le neoplasie più voluminose localizzate in pelvi.<sup>2,3</sup> Un altro fattore prognostico riconosciuto e applicato nella pratica clinica nelle forme nonmetastatiche è la risposta alla chemioterapia primaria: i pazienti con una buona risposta istologica hanno infatti prognosi più favorevole.<sup>4</sup> A questi fattori clinici si aggiungono una serie di altre caratteristiche genetiche e molecolari della neoplasia la cui predittività di sviluppo di resistenza alle chemioterapie e di capacità di dare metastasi è in fase di studio. In un prossimo futuro, alcuni di questi fattori biologici potrebbero essere integrati insieme ai fattori clinici già in uso per perfezionare le classi di rischio dei pazienti ed adattare meglio l'intensità dei trattamenti. Tra i fattori biologici

più studiati vi sono la positività midollare per il prodotto tipico di traslocazione degli EFT (all'esordio e dopo la chemioterapia primaria), il tipo di fusione (a livello di esoni) del EWS-ETS RNA, gain di 1q, perdita di 16q, perdita di 1p, espressione della telomerasi, e più recentemente gli approcci di screening genome-wide creati per identificare profili di espressione genica del tumore più a rischio.<sup>1,5</sup>

---

### Trattamento locale

Per diversi decenni, la radioterapia è stata il trattamento standard locale sulla sede del tumore. Successivamente, con il progressivo affinamento delle tecniche di chirurgia oncologica ortopedica che hanno permesso di effettuare interventi completi e di tipo conservativo, il numero di pazienti trattati con la chirurgia è andato aumentando. Ad oggi non vi sono studi randomizzati per confrontare chirurgia e radioterapia. Pertanto, in molti casi quale sia il migliore trattamento locale rimane materia di discussione. Le analisi retrospettive di diversi studi indicano un vantaggio nell'utilizzo della chirurgia, ma in questi risultati vi era un fattore confondente legato alla selezione dei pazienti in cui la chirurgia era fattibile; i pazienti che ricevevano la radioterapia esclusiva presentavano invece neoplasie molto voluminose o in sedi, quali le vertebre, che le rendevano inoperabili.<sup>1,6</sup> Tuttavia, gli studi che avevano impiegato la sola radioterapia anche in neoplasie di piccole dimensioni e in sedi che sarebbero state operabili avevano comunque dimostrato che si otteneva miglior controllo locale con chirurgia piuttosto che con radioterapia esclusiva. Oggi si privilegia ove possibile il trattamento chirurgico a quello radiante, riservando la radioterapia ai pazienti inoperabili per sede o a quelli che hanno ottenuto una chirurgia intralasionale o marginale.

L'obiettivo per considerare adeguata la chirurgia è ottenere un margine sano ad almeno 2-

5 cm. dal tumore, considerando margini di resezione negativi quelli che hanno come minimo 1 cm. di tessuto sano dal tumore, mentre nelle parti molli il tumore deve essere ricoperto da almeno 5 mm di tessuto adiposo o muscolare, con 2 mm di spessore sui piani fasciali e margine su tessuto non infiammatorio.<sup>1</sup> L'intervento si programma dopo la chemioterapia primaria, che ha durata generalmente di 3-4 mesi. Alcuni casi in cui all'esordio è questionabile la fattibilità di una chirurgia conservativa, dopo chemioterapia primaria diventano resecabili. Nelle situazioni in cui invece la situazione di resecabilità è al limite può essere presa in considerazione una radioterapia pre-operatoria.<sup>1</sup> La radioterapia si applica, come già detto, nei casi invece in cui è sicura la impossibilità di ottenere margini adeguati o in cui la sede non permette la resecabilità chirurgica, e nei casi in cui dopo la resezione i margini chirurgici non sono adeguati. Per ottenere un controllo locale negli EFT, la dose di radioterapia deve essere superiore a 40 Gy. Nel caso di radioterapia definitiva, si somministrano 54-60 Gy, mentre nei casi in cui si usa la radioterapia dopo intervento chirurgico non completo, le dosi variano tra 45 e 55 Gy, in relazione ai fattori di rischio individuale (sede, margini di resezione, risposta istologica). La maggior parte dei protocolli terapeutici impiega un frazionamento convenzionale giornaliero in dosi 1.8-2 Gy o una terapia iperfrazionata in due dosi giornaliere di 1.6 Gy. Il volume da irradiare è quello della estensione iniziale con campi che comprendono margini di 2-3 cm intorno al volume tumorale.<sup>7</sup> Nei casi in cui si superano dosi di 45 Gy, si usa la tecnica del boost. Particolare attenzione va posta per le sedi vertebrali, e per i pazienti più giovani e in fase di rapida crescita somatica: va considerato se comprendere interamente o per nulla le sedi epifisarie: un irradiazione parziale del volume in queste sedi potrebbe infatti portare a una crescita asimmetrica e ad deficit funziona-

li rilevanti.

Quando si programma il trattamento locale, deve essere fatto ogni tentativo di conservare l'arto, ma in un numero limitato di casi in cui chirurgia e addirittura la anche la radioterapia porterebbero a risultati ortopedici insoddisfacenti può essere necessario ricorrere all'amputazione.

---

## Tattamento sistemico

### **Malattia non metastatica**

I primi lavori che documentavano la chemiosensibilità degli EFT risalgono agli anni '60. Da allora nel corso degli anni sono stati disegnati protocolli sempre più complessi e articolati. I principali studi di fase III sono indicati in tabella 1. I primi studi dell'Intergroup Ewing sarcoma Study (IESS III e IV) dimostrarono l'importanza di una chemioterapia adiuvante con la combinazione alchilanti+antracicline e della necessità di una citoriduzione intensiva.<sup>1</sup> Gli studi successivi condotti in Europa e negli Stati Uniti portarono a considerare come standard la combinazione contenente vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina e dactinomicina, e più recentemente l'introduzione della ifosfamide fornì un ulteriore miglioramento dei risultati terapeutici.<sup>1</sup> Sulla base dei promettenti risultati degli studi di fase II con la combinazione ifosfamide+etoposide, gli studi pubblicati più recentemente e che si riferiscono all'impiego randomizzato della etoposide hanno confermato che anche questo farmaco è efficace.<sup>1-3</sup> Sono pertanto sostanzialmente i 6 chemioterapici sopra elencati che, in diverse combinazioni tra di loro vengono considerati oggi come trattamento standard. Attualmente negli Stati Uniti la combinazione standard include le combinazioni vincristina+doxorubicina+ciclofosfamide e ifosfamide+etoposide,<sup>1</sup> mentre lo studio europeo Euro-E.W.I.N.G. in corso include per tutti i pazienti la combinazio-

ne vincristina+ doxorubicina+ ifosfamide+etoposide,<sup>8</sup> e il protocollo Italo-Scandinavo ISG-SSG III comprende tutti e 6 i farmaci convenzionalmente considerati efficaci.<sup>9</sup>

Sono in corso diverse strategie rivolte al miglioramento dei risultati del trattamento con i chemioterapici. Lo studio americano del COG AEWS 0031 che utilizza come strategia l'incremento della dose density, con cicli di chemioterapia ogni 2 settimane nel braccio sperimentale, ha come scopo ottimizzare l'interazione degli antiblastici con il ciclo cellulare delle cellule neoplastiche. Lo studio pilota ha dimostrato la fattibilità di questo approccio, mentre dati chiaramente a favore della *compressione* delle dosi ogni 2 settimane non sono ancora disponibili.<sup>1</sup> Il gruppo COG, visti i risultati incoraggianti di un precedente studio di fase II in cui topotecan veniva utilizzato in window therapy in associazione a ciclofosfamide, ha inoltre recentemente aperto uno studio randomizzato che prevede l'utilizzo di topotecan in combinazione con vincristina+ciclofosfamide in forma randomizzata nel braccio di studio,<sup>1</sup> ed è molto probabile che il topotecan diventi in un prossimo futuro il settimo farmaco antiblastico da considerare come indispensabile nel trattamento degli EFT.

Un altro approccio attualmente largamente utilizzato e il cui ruolo è a tutt'oggi in fase di valutazione è l'utilizzo di una chemioterapia mieloablative con rescue autologo di cellule staminali come strategia di *consolidamento*. La combinazione di farmaci a dosi mieloablative che sembra fornire migliori risultati terapeutici, e che attualmente viene più largamente applicata è quella contenente busulfano+melfalan.<sup>1</sup> Data l'elevata tossicità di questo trattamento, la maggior parte degli studi impiega questa strategia di consolidamento in pazienti con malattia metastatica o in recidiva, mentre risulta più difficile stabilire quale possa essere il suo ruolo nelle terapie di prima linea nelle forme localizzate. Lo studio Italo-

Table 1. Risultati terapeutici nei trials clinici più recentemente pubblicati per Ewing's sarcoma family tumors

Tipo di studio	N° casi	schemi di terapia	Event-free survival
<b>EFT localizzato</b>			
Studi IESS 2°studio POG-CCG 1995-98	492	VCD+IE in 48 sett. VCD+IE in 30 sett.	73% a 3 anni 76% a 3 anni
Studi St.Jude-Memphys EW-92 (1992-1996)	34	VCDIEx3 intensificazione VCD/IE	78% a 3 anni
Studi MSKCC New York P6 (1991-2001)	68	HD-VCD+IE	81% a 4 anni se localizzato 12% a 4 anni se con metastasi
Studi UKCCSG/MRC ET-2 (1987-1993)	201	VAID	62% a 5anni (estremità: 73%; pelvi: 41%)
Studi I.O.R. REN-3 (1991-1997)	157	VCD+VIA+IE	71% a 5 anni
Studi francesi SFOP EW-88 (1988-1991)	141	VD+VD/VA	58% a 5anni
Studio scandinavo SSG (1990-1999)	88	VID+PID	58% a 5anni
Studi CESS CESS-86 (1986-1991)	301	Standard risk (<100ml): VACD High risk (>100ml): VAID	52% a 10 anni 51% a 10 anni
Studi EICESS (CESS&UK) EICESS-92 (1992-1999)	SR:155 HR: 326	Standard risk: VAID/VACD High risk/EVAID	79%/71% a 5 anni 54%/62% a 5 anni
<b>EFT metastatico (senza impiego di terapia mieloablativa)</b>			
Studi IESS 1° Studio POG-CCG (1988-93)	121	Regime A: VACD Regime B: VACD+IE Regime C: VACD+IE intensificato	19% a 5 anni 26% a 5 anni
Studio ET-2 (1987-1993)	42	VAID	23% a 5 anni
Studio EICESS (1990—1995)	171	VAID +/-E	27% a 5 anni (M+ solo polmoni: 34% a 5 anni)
Studio EW-92	19	VCDIEx3VCD/IE	27% a 5 anni
<b>EFT metastatico (con impiego di terapia mieloablativa)</b>			
Studio EICESS (1986-1994)	17	Ter. induzione: VACD-VAID-EVAID Ter. mieloablativa: MEL+E+TBI±CBP	24% a 5 anni
Studio CCSG	23	Ter. induzione: CAV/IE Ter. Mieloablativa: M+E+TBI	24% a 2 anni
EBMT Registry	111	Ter. induzione:varie, non riportate Ter. Mieloablativa: -con busulfano -senza busulfano	44% a 5 anni 23% a 5 anni
Studio MSKCC-New York (1990-1998)	21	Ter. induzione: CAV/IE Ter. Mieloablativa: M+CBP+TT/TBI	5% a 3 anni
Studio SFOP (1991-1999)	97	Ter. induzione: CDIE Ter. mieloablativa: busulfano+MEL	37% a 5 anni (M+ solo polmoni: 52% a 5 anni)

A=actinomycin D; C=ciclofosfamide; CBP=carboplatino; D=doxorubicina; E=etoposide; I=ifosfamide; MEL=melphalan; P=cisplatino; TBI= total-body irradiation; V=vincristina.

Scandinavo Italo-Scandinavo ISG-SSG III dimostra che per i pazienti *poor responder* dopo la terapia primaria un trattamento con chemioterapia mieloablattiva porta a probabilità di sopravvivenza simili a quelle dei pazienti *good responder* che proseguono la chemioterapia a dosi *standard*. Questo dato è a sostegno di un possibile ruolo della chemioterapia mieloablattiva nei trattamenti di I linea degli EFT (9). Lo studio europeo Euro-E.W.I.N.G. attualmente in corso dovrebbe nel prossimo futuro fornire indicazioni molto chiare sul ruolo della terapia sovramassimale negli EFT (8). Si tratta di un largo studio cooperativo che, per gli EFT localizzati di dimensioni voluminose (vol. >200ml) o di piccole dimensioni ma con risposta istologica o radiologica scarsa, prevede una randomizzazione dopo il trattamento *locale* che confronta un regime mieloablattivo con busulfano+melfalano+rescue autologo contro un braccio di chemioterapia a dosi convenzionali nei pazienti.

### **Malattia metastatica**

Per i pazienti con malattia metastatica vengono impiegati trattamenti multidisciplinari che comprendono chemioterapia intensiva, un trattamento *locale* aggressivo con chirurgia e radioterapia su base individuale, e in molti studi anche un consolidamento con terapia mieloablattiva. Per i pazienti con malattia metastatica ai soli polmoni, che hanno oggi probabilità di sopravvivenza attorno al 30-40%, il consorzio europeo Euro-E.W.I.N.G. (a cui si è aggregato per trattare questo sottogruppo di pazienti anche il gruppo americano COG), ha in corso uno studio randomizzato in cui verranno confrontati i risultati di un trattamento chemioterapico standard contro una terapia mieloablattiva e rescue con cellule staminali emopoietiche autologhe.<sup>8</sup> Lo studio Italo-Scandinavo ISG-SSG IV prevede invece per tutti i pazienti un *consolidamento* con busulfano+melfalano e autotrapianto. Questo

programma, disegnato per i pazienti con malattia metastatica esclusiva ai polmoni, prevede anche al termine del piano di cura una radioterapia sui campi polmonari a dosi di 15-20Gy, che dai risultati di studi precedenti sembra possa conferire un vantaggio in termini di outcome.

Per i pazienti con malattia metastatica extrapolmonare invece, le probabilità di sopravvivenza sono molto basse e per questo subset di pazienti sono necessarie strategie terapeutiche alternative, che potrebbero essere rappresentate dalla aggiunta di nuovi chemioterapici, o dalla combinazione delle terapie convenzionali con approcci non convenzionalmente utilizzati, di cui alcuni sono elencati oltre. Il gruppo ISG-AIEOP utilizza attualmente il sistema della window-therapy front line per testare l'attività di chemioterapici diversi da quelli considerati come standard.<sup>10</sup> Il gruppo americano COG ha invece aperto uno studio pilota AEWS 02P1 che prevede, in combinazione con un trattamento chemioterapico standard (vincristina+doxorubicina+ciclofosfamide alternata a ifosfamide+etoposide), l'uso continuativo di una terapia metronomica con una combinazione di farmaci ad attività anti-angiogenetica, celecoxib+vinblastina.<sup>1</sup>

---

### **Nuove strategie terapeutiche**

#### ***Inibitori dell'Insuline-like growth factor I receptor (IGF-IR)***

Diversi studi hanno dimostrato l'importanza della stimolazione autocrina di IGF-IR per la trasformazione cellulare e per la proliferazione indotta da EWS-FLI1 negli EFT.<sup>1</sup> IGF-IR è una tirosin-chinasi che se coniugata al ligando (IGF-1 e IGF-2) viene attivata e a sua volta attraverso la fosforilazione delle proteine della insulin receptor substrate family (IRS1 e 2) induce la attivazione delle pathways di PI3-K e MAPK. Come conseguenza finale, la attiva-

zione di questa cascata porta a proliferazione cellulare. Dopo l'uso di anticorpi che fungono da inibitori di IGF-IR su linee cellulari e in vivo nell'animale, sono stati condotti anche studi di fase I in pazienti affetti da EFT con l'impiego clinico di anticorpi umanizzati anti-IGF-IR.<sup>11</sup> Gli studi effettuati nell'adulto sembrano dimostrare che gli anticorpi umanizzati anti-IGF-R, data la assenza di attivazione di Fcγ receptor e la bassa affinità per C1q, possono agire come puri inibitori e senza di tossicità di tipo immunologico, con effetti collaterali minimi e facilmente gestibili. Nel prossimo futuro saranno in fase di attuazione per gli EFT studi di fase I in pazienti affetti in età pediatrica e studi di fase II nell'adulto. Altri possibili farmaci inibitori di IGF-IR in via di sviluppo sono molecole ad attività inibitoria selettiva, come NVP-AEW541, un derivato della pirrolpirimidina che ha elevata affinità per IGF-IR.<sup>12</sup>

#### ***Inibitori del mammalian target of rapamycin (mTOR)***

La reversibilità della fosforilazione delle tirosin-chinasi intracellulari è un meccanismo chiave nel controllo dell'ingresso nel ciclo cellulare e della proliferazione. Gli stimoli mitotici che attivano i recettori ad attività tirosin-chinasica che coinvolgono la pathway PI3-K/Akt regolano anche la via mTOR/S6K1. In particolare, livelli aumentati di Akt fosforilata si correlano con l'aumento dei livelli di IRS-1. IRS-1 è a sua volta fosforilato tramite S6K1 e la conseguenza di questa fosforilazione porta alla sua dissociazione dal IGF-R1 receptor e a degradazione proteasoma-mediata. La inibizione di mTOR inattiva S6K1 e stabilizza il legame tra IRS-1 con i suoi recettori, attenuando così questa regolazione negativa.<sup>13</sup> Di conseguenza, l'inibizione di mTOR attiva la pathway IGF-R, cosa che potrebbe giustificare la modesta attività in vivo degli inibitori di mTOR quando somministrati come singolo

farmaco. L'uso combinato di rapamicina (inibitore di mTOR) e di anti-IGF-IR risulterebbe in una inibizione additiva della crescita cellulare che potrebbe essere studiata in un futuro molto vicino negli EFT come possibile combinazione di farmaci target-specifici.

#### ***Anticorpi anti-CD99<sup>MIC2</sup>***

CD99<sup>MIC2</sup> è una glicoproteina di superficie coinvolta nella migrazione dei leucociti, nei processi di adesione cellulare, e nella induzione della apoptosi sia in cellule sane sia soprattutto nelle cellule di sarcoma di Ewing. Gli studi in vitro hanno dimostrato che il legame e il silenziamento di CD99<sup>MIC2</sup> con anticorpi specifici porta rapidamente a morte delle cellule tumorali, e nel modello murino questo fenomeno veniva amplificato se in combinazione con chemioterapia antitumorale.<sup>14</sup> Poiché non è disponibile un omologo diretto del CD99<sup>MIC2</sup> murino, non sono ancora stati effettuati triasi nell'uomo. L'impiego di anti-CD99 andrà effettuato con grande cautela e rigorosamente nell'ambito di studi clinici controllati per saggiarne la tollerabilità, poiché la molecola è espressa anche nelle cellule emopoietiche e in alcuni tessuti sani come gonadi e pancreas.<sup>1</sup>

#### ***Imatinib***

L'imatinib ha suscitato grande interesse come farmaco in grado di inibire molecole ad attività tirosin-chinasica, dato che i target del farmaco, kit e i PDGF-R, sono largamente espressi negli EFT. L'effetto citotossico necessario per ottenere inibizione della crescita cellulare si ottiene tuttavia a concentrazioni molto alte (50-100microM), mentre l'attività del farmaco è decisamente ridotta alle concentrazioni normalmente raggiungibili in vivo (0.1-10microM). Pertanto, gli studi di fase II in pazienti con malattia recidivata hanno in effetti ridimensionato notevolmente l'entusiasmo iniziale per questo approccio terapeutico.<sup>1</sup> Un utilizzo futuro di imatinib potrebbe tuttavia

essere realizzato con una più precisa selezione dei pazienti, eventualmente in combinazione ad un trattamento chemioterapico. Potrebbero essere in particolare buoni candidati coloro che esprimono la forma fosforilata (e quindi funzionalmente attiva e maggiormente sensibile a imatinib) dei recettori, tra cui PDGF-R beta sembra quello maggiormente rappresentato.<sup>15</sup>

### **Inibizione di EWS-ETS**

Poiché la proteina di fusione EWS-ETS è tipica del sarcoma di Ewing ed è presente nella grande maggioranza di casi, rappresenta essa stessa insieme ai geni coinvolti un bersaglio ideale tumore-specifico. In modelli sperimentali, è stato dimostrato che la modulazione dell'espressione di EWS-FLI1 porta ad un controllo della proliferazione neoplastica sia in vitro sia in vivo. Tuttavia, l'impiego clinico di oligonucleotidi anti-senso o l'uso di small inhibitory RNA è reso difficile dalla impossibilità di rifornire i nucleotidi alle cellule neoplastiche in vivo. Come hanno documentato in modelli animali, l'uso della tecnologia delle nanocapsule o delle nanosfere potrebbe permettere di ovviare a questo inconveniente.<sup>16</sup>

### **Ecteinascidin-743 (trabectedina)**

Si tratta di un composto isolato dall'alga marina *Ecteinascidia turbinata*, la cui attività anti-tumorale è stata documentata nell'ambito di studi di fase II in alcuni sarcomi delle parti molli, e in particolare nei liposarcomi mixoidi e nei leiomiomasarcomi. Il farmaco, che con l'uso della premedicazione con desametasone e con particolari precauzioni sulla scelta della dose risulta ben tollerato anche in pazienti di età pediatrica. Il SENDO ha effettuato uno studio di fase II con ET-743 nei sarcomi, tra i quali anche gli EFT, e presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano anche un gruppo successivo di pazienti affetti da EFT è stata trattata con questo farmaco, sempre come singolo agente.<sup>18,19</sup> Lo studio di queste due serie di pazienti

con EFT in fase avanzata (in totale 29) ha documentato una buona tollerabilità del trattamento e una percentuale di risposte parziali, risposte minori, e stabilizzazioni di malattia secondo i criteri RECIST rispettivamente nel 10.3%, 10.3% e 13.7% dei casi. Questi risultati sono incoraggianti per lo sviluppo di ulteriori studi con l'impiego di ET-743, da solo o in combinazione con altri farmaci.

### **Altre strategie possibili: terapia immunologica**

Il trapianto allogenico è stato in passato utilizzato con risultati non ben chiari e in un numero limitato di pazienti. Tuttavia, l'affinamento delle terapie di supporto e l'introduzione del concetto di condizionamento immunosoppressivo non-mieloablativo hanno riportato l'attenzione di chi si occupa di attività di trapianto allogenico verso questo tipo di attività, anche negli EFT. Ciò che si vuole ottenere con questa procedura è uno stato di tolleranza immunologica del donatore verso l'ospite, mediante l'introduzione di cellule staminali emopoietiche in un organismo che viene con la terapia di condizionamento reso immunodepresso. Una volta instaurata la tolleranza, si sfrutta il potenziale effetto *graft versus-tumor* di cellule T ed NK del donatore, infusi nel paziente insieme al trapianto o successivamente mediante donor lymphocyte infusion. Gli EFT sono caratterizzati dalla presentazione di proteine chimeriche tipiche della fusione EWS-ETS, che potrebbero indurre una risposta immune e un effetto *graft versus tumor*. Inoltre, una risposta immune potrebbe non essere strettamente HLA-ristretta e, pur in presenza di bassa espressione di molecole di classe HLA-1, potrebbe realizzarsi un effetto citolitico NK-mediato. Per questo motivo suscita interesse la possibilità di creare protocolli di studio comprendenti regimi di chemioterapia mielosoppressiva non mieloablativa per pazienti affetti da EFT resistenti alle terapie o in recidiva.

Una altra potenziale strada forse percorribile in futuro rispetto alla possibilità di riconoscere il prodotto di fusione tipico da parte del sistema immunitario potrebbe diventare la generazione di linfociti T specifici.<sup>17</sup>

---

## Conclusioni

I nostri sforzi per il futuro dovranno concentrarsi soprattutto sul miglioramento della prognosi *quoad vitam*, in particolare modo per i pazienti con malattia in forma metastatica o in recidiva, ma anche sulla possibilità di associare ai trattamenti oggi in uso terapie a minor rischio in termini di sequele. Il miglioramento dell'indice terapeutico dei trattamenti per gli EFT dipenderà probabilmente dall'impiego di farmaci a minore tossicità e maggiore selettività, oltre a quelli già in uso attualmente. Inoltre, il perfezionamento della definizione di gruppi di rischio, basati non solo su fattori clinici ma anche sulle conoscenze biologiche degli EFT, permetterà di modulare meglio la intensità dei trattamenti per i pazienti con malattia localizzata, evitando così di sovradosare per molti il trattamento e soprattutto evitando di sottotrattare pazienti con malattia a maggiore rischio di recidiva.

---

## Bibliografia

1. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo P, Poplack D, eds. Principles and practice of pediatric oncology, Fifth Ed, 2006 Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, Chapter 33.
2. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694-701.
3. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4-11.
4. Picci P, Bowling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15:1553-9.
5. Ohali A, Avigad S, Zaizov R, et al. Prediction of high risk Ewing's sarcoma by gene expression profiling. *Oncogene* 2004; 23:8997-9006.
6. DuBois SG, Krailo MD, COOK EF, et al. Evaluation of local control in patients with non-metastatic Ewing sarcoma of the bone: a report from the Children's Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, p.548s, abs. #10013.
7. Donaldsson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346 Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125-135.
8. EURO-E.W.I.N.G. Study Committee. EURO-E.W.I.N.G. 99 Study Manual-EUROpean Ewing Tumor Initiative of National Groups Ewing Tumor Studies 1999. Available at <http://euro.ewing.uni-muenster.de/ewing99.html>. Accessed February 22,2006.
9. Ferrari S, Alvegard T, Luksch R, et al. Non-metastatic Ewing's family tumors: high-dose chemotherapy with stem cel rescue in poor responder patients. Preliminary results of the Italian/Scandinavian ISG/SSG III protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, p.548s, abs. #10014.
10. Luksch R, Grignani G, Fagioli F, et al. Response to melphalan in up-front investigational window therapy for patients with metastatic Ewing's family tumours. *Eur J Cancer* 2007; 43: 885-890.
11. Cohen BD, Baker DA, Soderstrom C, et al. Combination therapy enhances the inhibition of tumor growth with the fully human anti-type 1 insulin-like growth factor receptor monoclonal antibody CP-751,871. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2063-2073.
12. Manara MC, Landuzzi L, Nanni P, et al. Preclinical in vivo study of new insulin-like growth factor-I receptor-specific inhibitor in Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1322-1330.
13. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kynase signalling and activates Akt. *Cancer*

- Res 2006; 66: 1500–1508.
14. Scotlandi K. Targeted therapies in Ewing's sarcoma. *Adv Exp Med Biol* 2006; 587:13–22.
  15. Bozzi F, Tamborini E, Negri T, et al. Evidence for activation of KIT, PDGFRalpha, and PDGFRbeta receptors in the Ewing sarcoma family tumors. *Cancer* 2007; 109:1638–1645.
  16. Maksimenko A, Malvy C, Lambert G, et al. Oligonucleotides targeted against a junction oncogene are made efficient by nanotechnologies. *Pharm Res* 2003; 20:1565–1567.
  17. Kovar H. Ewing tumor biology: perspectives for innovative treatment approaches. *Exp Med Biol* 2003; 532: 27–37.
  18. Casanova M, Casali PG, Sessa C, et al. Phase II study of 3-hour infusion of ET-743 in pretreated adult and pediatric patients with advanced/recurrent sarcomas-preliminary results from the SENDO and the Italian Sarcoma Group. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:257.
  19. Dileo P, Grosso F, Casanova M, et al. Trabectedin (t) in metastatic Ewing's family tumors (EFT) patients progressing after standard chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, p.554s, abs. #10040.