



## SINOSSI

### *“Studio Osservazionale sul Sarcoma Epitelioide”*

## EPISObs

Versione 2.1

Data della versione: 04 Dicembre 2019

ISG- Code: EPISObs

#### **Contatti:**

Paolo Casali, MD

Anna Maria Frezza, MD

*Oncologia Medica Tumori Mesenchimale dell'Adulto e Tumori Rari*

*Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano*

*Via G. Venezian 1, 20133, Milano, Italia*

[annamaria.frezza@istitutotumori.mi.it](mailto:annamaria.frezza@istitutotumori.mi.it)

Fax: 02 2390 2804

Tel.: 02 2390 2807

<b>Titolo dello Studio</b>	Studio Osservazionale sul Sarcoma Epitelioide: storia naturale, il trattamento e l'outcome
<b>ISG-Code</b>	EPISObs
<b>Centri coinvolti</b>	
<b>Tempistiche</b>	56 mesi (Maggio 2017 – Dicembre 2021)
<b>Report finale</b>	Dicembre 2021
<b>Razionale e background</b>	<p>Il sarcoma epitelioide rappresenta una neoplasia estremamente rara, facente parte della famiglia dei sarcomi dei tessuti molli. Secondo la più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2014) si distinguono due tipi differenti di sarcoma epitelioide: il tipo convenzionale o classico ("distale") e il tipo "prossimale". Le due varianti sono attualmente distinte sulla base di caratteristiche morfologiche, epidemiologiche e topografiche: la variante "distale", più frequente di quella "prossimale", insorge in una popolazione con età più avanzata, prevalentemente a carico delle estremità superiori e inferiori e sembrerebbe essere associata ad un andamento clinico più favorevole. La variante "prossimale" tende a esordire con masse più voluminose, ad origine dai tessuti molli profondi in sedi prossimali. La prognosi è apparentemente meno favorevole. Tuttavia, molti aspetti rimangono da definire. Al momento, non sono disponibili trial clinici dedicati a questa patologia e le conoscenze a oggi disponibili si basano esclusivamente su esperienze retrospettive limitate.</p>
<b>Rilevanza clinica</b>	<p>A causa dell'estrema rarità della patologia e la variabilità degli approcci terapeutici applicati, la storia naturale del sarcoma epitelioide è ad oggi poco compresa e il miglior trattamento resta da definire. Il presente studio si prepone l'obiettivo di fornire una descrizione della popolazione affetta da sarcoma epitelioide, di chiarire la storia naturale della malattia e di fornire informazioni aggiuntive che contribuiscano all'identificazione del miglior approccio terapeutico e al miglioramento dell'outcome. Particolare attenzione verrà posta nell'identificazione di caratteristiche distintive tra i due sottotipi morfologici, in particolare in termini di presentazione, evoluzione clinica e responsività ai trattamenti. La parte traslazionale dello studio mira all'identificazioni di caratteristiche biologiche e molecolari che sottendano la distinzione morfologica, all'identificazione di fattori molecolari prognostici e/o predittivi e allo studio delle caratteristiche immunitarie della malattia.</p>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>Si tratta di uno studio clinico multicentrico, osservazionale. Lo studio prevede una parte prospettica e una parte retrospettiva.</p>
<b>Parte Prospettica</b>	Nella parte prospettica parteciperanno circa 20 centri italiani

	<p>Verranno prospetticamente raccolti dati demografici, informazioni inerenti la malattia primitiva, la diagnosi anatomopatologica, la stadiazione sistemica, il trattamento della malattia primitiva, il pattern di recidiva, il trattamento della recidiva, il trattamento della malattia metastatica, la risposta a trattamenti sistemici e l'outcome. Per ogni caso incluso nello studio, l'istituzione di riferimento sarà tenuta a fornire il tessuto paraffinato entro 2 settimane dall'arruolamento, per consentire la revisione centralizzata della diagnosi. La revisione centralizzata verrà effettuata attraverso la piattaforma già disponibile della Rete Tumori Rari. I preparati istologici verranno inviati presso l'Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (Prof. Angelo Paolo Dei Tos). Previo consenso informato del Paziente, verrà effettuato un studio ancillare traslazionale. Questo comprenderà la valutazione immunohistochimica e molecolare di INI1 ed EZH2, nonché uno studio di next generation sequencing in alcuni casi di sottotipo classico o prossimale, volto a identificare le basi molecolari che sottendano la differenza morfologica. Le indagini effettuate verranno correlate con dati clinici e outcome. Verrà infine condotta un'analisi dei checkpoint inhibitors e una valutazione immunohistochimica dell'infiltrato immunitario.</p>
<p><b>Obiettivi della parte prospettica dello studio</b></p>	<p><b>Obiettivi clinici</b> (nella popolazione globale e per sottotipi morfologici):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descrizione demografica della popolazione affetta da sarcoma epitelioide</li> <li>• Descrizione della presentazione clinica e della storia naturale</li> <li>• Identificazione di fattori clinici con significato prognostico e/o predittivo</li> <li>• Descrizione dell'approccio terapeutico alla malattia localizzata nelle istituzioni italiane</li> <li>• Valutazione del ruolo della radioterapia e della chemioterapia nella gestione della malattia localizzata</li> <li>• Descrizione dei pattern di recidiva</li> <li>• Descrizione dell'approccio terapeutico alla malattia recidiva nelle istituzioni italiane</li> <li>• Descrizione dell'approccio terapeutico alla malattia metastatica nelle istituzioni italiane</li> <li>• Valutazione della responsività ai vari regimi chemioterapici attualmente utilizzati e ai trattamenti con inibitori tirosin-chinasici (es. pazopanib)</li> <li>• Descrizione dell'outcome</li> </ul> <p><b>Obiettivi traslazionali:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione delle differenze biologiche e molecolari tra i due sottotipi morfologici di sarcoma epitelioide</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descrizione dello status di INI1 e EZH2</li> <li>• Correlazione dello stato di INI1 con caratteristiche cliniche, patologiche e molecolari</li> <li>• Valutazione delle basi molecolari nei casi di sarcoma epitelioide INI1 delecto</li> <li>• Valutazione dei checkpoint inhibitors</li> <li>• Valutazione dell'infiltrato immunitario</li> </ul>
<b>Popolazione della parte prospettica dello studio</b>	<p>E' previsto l'arruolamento di circa 60 pazienti (range: 50-70) nell'arco di 56 mesi.</p> <p><b>Criteri di inclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi istologica di sarcoma epitelioide secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2014, ottenuta su biopsia o su pezzo chirurgico.</li> <li>• Consenso informato</li> <li>• Adeguata compliance del Paziente ai trattamenti e al follow-up</li> <li>• Nessun limite di età</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi di tumore maligno nei 5 anni precedenti, ad eccezione del carcinoma in situ della cervice uterina e il carcinoma basocellulare della pelle, trattati con intento eradicante</li> <li>• Compliance non adeguata a trattamenti o follow up</li> </ul>
<b>Parte Retrospettiva</b>	<p>In parallelo allo studio prospettico, verrà condotto uno studio retrospettivo su pazienti con sarcoma epitelioide primitivo localizzato sottoposti a chirurgia in 3 centri di riferimento italiani, parte dell'Italian Sarcoma Group: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milano), IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli (Bologna) e Ospedale Careggi (Firenze).</p> <p>Tale analisi retrospettiva ha l'obiettivo di consentire una miglior comprensione della storia naturale di questa rara malattia e di acquisire informazioni circa il comportamento clinico delle due varianti "classica" (o "distale") e "prossimale", distinte su base morfologica.</p>
<b>Obiettivi della parte retrospettiva dello studio</b>	<p>L'analisi retrospettiva ha l'obiettivo di consentire una miglior comprensione della storia naturale di questa rara malattia e di acquisire informazioni circa il comportamento clinico delle due varianti "classica" (o "distale") e "prossimale", distinte su base morfologica.</p>

<p><b>Popolazione della parte retrospettiva dello studio</b></p>	<p>E' previsto l'arruolamento di circa 60-80 pazienti trattati con chirurgia nell'intervallo nel periodo compreso tra gennaio 1995 e dicembre 2015</p> <p><b>Criteri di inclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi istologica di sarcoma epitelioido (confermata da un patologo con esperienza nel settore dei sarcomi dei tessuti molli)</li> <li>• Presenza di malattia primitiva, localizzata</li> <li>• Chirurgia a scopo curativo effettuata presso la fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, la Fondazione IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli o l'Ospedale Careggi nel periodo compreso tra gennaio 1995 e dicembre 2015.</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenza di malattia metastatica all'esordio</li> </ul>
--	---