UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

“Rabdomiosarcoma dell’orbita in età pediatrica: trattamento e sopravvivenza dopo recidiva”

RELATORE: Prof. Gianni Bisogno

CORRELATORE: Dott.ssa Maria Carmen Affinita

Laureando: Francesco Spizzuoco

Matricola: 1204252

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

INDICE

RIASSUNTO 1
ABSTRACT 3
1. **RABDOMIOSARCOMA** 5
1.1 Epidemiologia e genetica 5
1.2 Sedi del tumore primitivo 5
1.3 Manifestazioni cliniche 6
1.4 Aspetti di anatomia patologica 7
1.5 Aspetti di biologia molecolare 8
1.6 Diagnosi 9
1.7 Stadiazione 10
1.8 **Fattori prognostici** 13
1.9 Trattamento 16
1.9.1 Chirurgia 16
1.9.2 Radioterapia 17
1.9.3 Chemioterapia 19
2. RABDOMIOSARCOMA DELL'ORBITA 23
2.1 Presentazione clinica 23
2.2 Strategie terapeutiche 24
2.2.1 Chemioterapia 24
2.2.2 Chirurgia 25
2.2.3 Radioterapia 26
3. LO STUDIO 27
3.1 Introduzione 27
3.2 Materiali e Metodi 27
3.2.1 Popolazione 27
3.2.2 Analisi statistica 31
3.3 Risultati 32
3.3.1 Caratteristiche cliniche e demografiche del gruppo di studio 32
3.3.2 Caratteristiche del tumore alla diagnosi 33
3.3.3 Primo evento 37
3.3.4 Trattamento di seconda linea 37
3.3.5 Sopravvivenza 40
3.3.6 Fattori prognostici 42
3.4 Discussione 44
3.5 Conclusioni 46
BIBLIOGRAFIA 47

RIASSUNTO

Presupposti dello Studio. Il rabdomiosarcoma (RMS) è il sarcoma dei tessuti molli più comune in età pediatrica, e il rabdomiosarcoma orbitale (oRMS) ne rappresenta una sottocategoria importante. Sebbene l'oRMS abbia una prognosi generalmente favorevole, una percentuale di pazienti sviluppa una recidiva. Per questi casi, il trattamento non è ancora standardizzato.
L'approccio terapeutico attuale si basa sun coordinamento di chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Storicamente, esistono differenze nell'applicazione della radioterapia tra i gruppi cooperativi nordamericani ed europei, ma i tassi di sopravvivenza globale a lungo termine si sono dimostrati simili, suggerendo l'efficacia delle terapie di salvataggio.

Scopo dello Studio. Lo studio si propone di analizzare un gruppo di pazienti con oRMS che ha manifestato una recidiva dopo essere stato trattato nell'ambito di protocolli terapeutici italiani. L'obiettivo principale è valutare i trattamenti somministrati in caso di recidiva e la conseguente sopravvivenza di questi pazienti.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 30 pazienti italiani con oRMS localizzato che hanno sviluppato una recidiva. Questi pazienti erano stati arruolati in studi nazionali precedenti (RMS79, RMS88, RMS96) e nel protocollo internazionale EpSSG RMS 2005. Sono state analizzate variabili cliniche e demografiche sia alla diagnosi iniziale che al momento della recidiva, inclusi sesso, età, istologia, dimensioni e invasività del tumore, coinvolgimento linfonodale, gruppo IRS, e dettagli sui trattamenti chemioterapici e radioterapici (prima e seconda linea). La sopravvivenza è stata analizzata utilizzando il metodo di Kaplan-Meier, con il test Log-Rank per il confronto delle curve e un livello di significatività statistica di $p<0.05$. Sono stati calcolati i valori di Event Free Survival (EFS) e Overall Survival (OS) a 10 anni.

Risultati. La coorte di 30 pazienti recidivati non ha mostrato differenze significative di genere (13 maschi, 17 femmine) con un'età mediana di 6.1 anni. Tuttavia, l'età alla diagnosi ha influenzato significativamente la probabilità di recidiva, con l'80% dei bambini di età inferiore a un anno che ha recidivato (vs 27.5% tra 1-9 anni; $p=0.0065$). Anche la radioterapia in prima linea ha mostrato un forte impatto: solo il 15.2% dei pazienti irradiati ha recidivato, rispetto all'83.3% dei non irradiati ($p>0.0001$). L'istologia sfavorevole ha mostrato una tendenza a una

maggiore percentuale di recidive. L'evento più comune è stata la recidiva locale (93.3%). 29 su 30 pazienti hanno ricevuto chemioterapia di seconda linea, con una varietà di regimi. La radioterapia di seconda linea è stata somministrata al 60 % dei pazienti.

La sopravvivenza globale (OS) a 10 anni dal primo evento per l'intera coorte è stata del 56.0%. I lattanti (età≤ 1 anno) con oRMS recidivato hanno mostrato una prognosi infausta. L'istologia sfavorevole (principalmente alveolare) è risultato un fattore prognostico negativo (OS a 10 anni del 22.2% vs 70.7% per l'istologia favorevole; p=0.0058). La radioterapia somministrata esclusivamente in seconda linea ha mostrato un trend verso una migliore OS a 10 anni (76.9%) rispetto a quella somministrata in prima linea (44.4%), pur non raggiungendo la significatività statistica.

Conclusioni. Lo studio evidenza una prognosi relativamente più favorevole per l'oRMS recidivato (OS a 10 anni del 56.0%) rispetto al RMS recidivato in altre sedi, suggerendo l'importanza della specificità del sito. L'età alla diagnosi (con esiti peggiori per i lattanti) e l'istologia (il sottotipo alveolare associato a prognosi sfavorevole) sono fattori prognostici cruciali. La radioterapia di salvataggio, in particolare su campi non precedentemente irradiati, si dimostra efficace. La variabilità dei regimi chemioterapici di seconda linea sottolinea la necessità di standardizzazione. La chirurgia, inclusa l'exenteratio orbitae, non ha mostrato un impatto rilevante sulla sopravvivenza, rafforzando l'importanza della conservazione dell'organo quando possibile. La complessità della patologia sottolinea l'importanza della collaborazione internazionale e l'adozione della medicina di precisione per guidare terapie mirate, bilanciando efficacia e qualità di vita a lungo termine.

ABSTRACT

Background. Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcoma in paediatric age, and orbital rhabdomyosarcoma (oRMS) represents a significant subcategory. Although oRMS generally has a favourable prognosis, a percentage of patients develop a relapse. For these cases, treatment is not yet standardized. The current therapeutic approach is based on a coordinated effort of chemotherapy, surgery, and radiotherapy. Historically, there have been differences in the application of radiotherapy between North American and European cooperative groups, but long-term overall survival (OS) rates have proven similar, suggesting the effectiveness of salvage therapies.

Study Aim. The study aims to analyse a group of oRMS patients who experienced a relapse after being treated within the framework of Italian therapeutic protocols. The main objective is to evaluate the treatments administered in case of relapse and the consequent survival of these patients.

Materials and Methods. Thirty Italian patients with localized oRMS who developed a relapse were included. These patients had been enrolled in previous national studies (RMS79, RMS88, RMS96) and the international EpSSG RMS 2005 protocol. Clinical and demographic variables were analysed both at initial diagnosis and at the time of relapse, including sex, age, histology (favourable/unfavourable), tumour size and invasiveness, lymph node involvement, IRS group, and details on chemotherapy and radiotherapy treatments (first and second line). Survival was analysed using the Kaplan-Meier method, with the Log-Rank test for comparing survival curves ad a statistical significance level of $p<0.05$. Event-Free Survival (EFS) and Overall Survival (OS) values at 10 years were calculated.

Results. The cohort of 30 relapsed patients showed no significant gender differences (13 males, 17 females) with a median age of 6.1 years. However, age at diagnosis significantly influenced the probability of relapse, with 80% of children younger than one year relapsing (vs 27.5% between 1-9 years; $p=0.0065$). First-line radiotherapy also showed a strong impact: only 15.2% of irradiated patients relapsed, compared to 83.3% of non-irradiated patients ($p<0.0001$). Unfavourable histology showed a tendency towards a higher percentage of relapses. The most common event was local relapse (93.3%). All patients received second-line

chemotherapy with a variety of regimens. Second-line radiotherapy was administered to 60% of patients.

The 10-year overall survival (OS) from the first event for the entire cohort was 56.0%. Infants (age ≤1 year) with relapsed oRMS showed a dismal prognosis. Unfavourable histology (mainly alveolar) was a significant negative prognostic factor (10-year OS of 22.2% vs 70.7% for favourable histology; p=0.0058). Radiotherapy administered exclusively as a second line showed a trend towards better 10-year OS (76.9%) compared to that administered as a first line (44.4%), although it did not reach statistical significance.

Conclusions. The study highlights a relatively more favourable prognosis for relapsed oRMS (10-year OS of 56.0%) compared to RMS relapsing at other sites, suggesting the importance of site-specificity. Age at diagnosis (with worse outcomes for infants) and histology (alveolar subtype associated with unfavourable prognosis) are crucial prognostic factors. Salvage radiotherapy, particularly in previously unirradiated fields, proves effective. The variability of second-line chemotherapy regimens underscores the need for standardization. Surgery, including orbital exenteration, did not show a notable impact on survival, reinforcing the importance of organ preservation when possible. The complexity of the pathology emphasizes the importance of international collaboration and the adoption of precision medicine to guide targeted therapies, balancing efficacy and long-term quality of life.

1. RABDOMIOSARCOMA

1.1 Epidemiologia e genetica

Il rabdomiosarcoma è il sarcoma dei tessuti molli più comune nella popolazione pediatrica, rappresentando il 3-4% dei casi di cancro infantile[1].
Il picco di incidenza è intorno ai 2-3 anni, con una mediana di 5 anni alla diagnosi. Risulta una lieve prevalenza nei bambini di sesso maschile (1.4-1.7:1, M: F).

La maggior parte dei casi di rabdomiosarcoma è sporadica, eppure ci sono fattori genetici e ambientali cui si associa un rischio incrementato di insorgenza della patologia, tra i quali, ad esempio:

1. Mutazioni germinali di p53;
2. Mutazioni germinali DICER1
3. Sindrome di Beckwith-Wiedemann
4. Sindrome di Costello
5. Neurofibromatosi di tipo 1
6. Uso di stupefacenti da parte dei genitori
7. Sindrome feto-alcolica
8. Esposizione a sostanze chimiche[2]

1.2 Sedi del tumore primitivo

Il rabdomiosarcoma può svilupparsi in qualsiasi parte del corpo; si identificano però sedi più comuni di altre:

1. Tratto testa-collo. incluse orbite e zone parameningee (35%);
2. Tratto urogenitale, inclusi vescica, prostata, zona paratesticolare, vagina, vulva, utero (26%);
3. Arti (19%)

La sede del tumore primitivo gioca un ruolo importante nella definizione della prognosi del paziente e della strategia terapeutica, per cui sono state definite, a livello internazionale, sette categorie maggiori[3]:

1. Orbita (tumore limitato alla cavità orbitaria, senza estensione intracranica);
2. Parameningei (include nasofaringe, cavità nasale, orecchio medio, fossa pterigopalatina, spazio parafaringeo, orbita con estensione intracranica);
3. Testa-collo non parameningei (include parotide, guance, cavità orale con orofaringe, laringe, area tiroidea e collo)
4. Tratto urogenitale vescica-prostata;

5. Tratto urogenitale NON vescica-prostata (vagina, vulva, utero, zona paratesticolare);
6. Arti
7. Altre sedi: si includono tumori di parete toracica, area intratoracica, addome, retroperitoneo, pelvi, perineo, regione paravertebrale.

1.3 Manifestazioni cliniche

Il rabdomiosarcoma si presenta come una massa con crescita più o meno veloce, le cui manifestazioni cliniche dipendono dalla sede di origine e dagli organi coinvolti.

Il RMS dell'*orbita* può provocare dislocazione del globo oculare, edema periorbitario, ptosi, diplopia, modifiche dell'acuità visiva, paralisi oculare, tumefazione palpebrale.

In sede *parameningea*, in caso di estensione intracranica, con sviluppo di ipertensione endocranica e sintomi annessi (quali cefalea, vomito). Può esserci interessamento dei nervi cranici, con paresi.

Il RMS al *collo* può presentarsi con raucedine, disfagia, rigonfiamento con sintomi neurologici e problemi respiratori se vi è infiltrazione del tronco encefalico[4].

Un coinvolgimento dell'*orecchio medio* si mostra con dolore, anacusia, otite media cronica, massa polipoide aggettante nel meato uditivo[4].

RMS nel *tratto urogenitale* può causare difficoltà nella minzione, incontinenza, ematuria, ostruzione delle vie urinarie, infezioni ricorrenti del tratto urinario, massa percettibile all'esame obiettivo addominale o all'esplorazione anorettale. Se in zona paratesticolare, può esserci ingrossamento scrotale (generalmente indolente)

In sede *vaginale* può danneggiare il tratto urinario e/o l'intestino crasso: possono insorgere sanguinamenti vaginali o ostruzione del retto o dell'uretra, che possono presentarsi anche in caso di tumori a localizzazione uterina.

Il RMS primitivo in *addome/torace* si sviluppa di solito come una massa che non dà segno di sé, almeno finché non intacca organi vicini. In *retroperitoneo* si manifesta come massa indolente, associata ad ascite, ostruzione del tratto gastrointestinale/urinario e sintomi da coinvolgimento del midollo spinale[5].

I linfonodi regionali risultano essere infiltrati alla diagnosi di RMS, nel 20-25% dei casi, anche se dipende molto dalla sede del tumore primitivo (maggiore frequenza se negli arti).
Metastasi si riscontrano alla diagnosi nel 20% dei casi, soprattutto a livello dei polmoni, del midollo osseo e/o delle ossa.

1.4 Aspetti di anatomia patologica

Il rabdomiosarcoma ha origine mesenchimale, con le cellule che presentano un maggiore o minore grado di differenziazione in senso miogenico. Questo viene in particolare dimostrato dalle indagini di immunoistochimica che dimostrano la positività citoplasmatica per desmina (filamento intermedio presente nel citoplasma delle cellule muscolari) e nucleare per MyoD1 Myf4 (proteine regolatrici della differenziazione muscolare) sono diagnostiche di RMS.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riconosce quattro varianti di RMS:

1. Embrionale (75-80%)
2. Alveolare (20-25%)
3. Pleomorfo
4. Cellule fusate / sclerosante.

Il RMS embrionale è più frequente nei pazienti maschi più giovani e nelle regioni della testa-collo e genitourinarie; è caratterizzato da elementi cellulari piccoli, rotondi o fusati, circondati da uno stroma mixoide e/o di collagene.[6]
Un sottotipo del RMS embrionale è la cosiddetta *variante botrioide*: la massa tumorale assomiglia ad un grappolo d'uva e si sviluppa in organi cavi (in particolare vagina, vescica e tratto biliare) e alle volte in congiuntiva e orecchio. Si distingue per la presenza di uno strato denso di cellule tumorali posizionato sotto la mucosa sovrastante (*cambium layer*).

Il rabdomiosarcoma istotipo alveolare si caratterizza invece per le cellule rotonde, con sottile strato di citoplasma e scarsa evidenza di differenziazione rabdomioblastica, disposti lungo setti fibrosi con pattern alveolare.
Nella sua variante solido-alveolare, le cellule sono disposte a formare foglietti privi di caratteristica alveolare.

Il RMS a cellule fusate (o leiomiomatoso) presenta una prevalente componente di cellule fusate disposte in fascetti simil-leiomiosarcoma, più comunemente in zona paratesticolare. Sembra avere una prognosi favorevole.
Il RMS pleomorfo è tipico dell'età adulta ed ha un comportamento diverso rispetto alle altre varianti. Ad esempio è scarsamente chemiosensibile.

1.5 Aspetti di biologia molecolare

Entrambi i principali sottotipi istologici di RMS (alveolare ed embrionale) esprimono proteine muscolo-specifiche, quali α-actina, miosina, desmina e MyoD, e spesso, alti livelli di Insulin-like Growth Factor 2 (IGF-2).

L'80% dei RMS alveolari presenta una specifica traslocazione, ovvero t (2;13) (q15; q14) che vede la formazione della fusion-protein PAX3-FOXO1A (dove PAX3 è espresso generalmente sul cromosoma 2, e FOXO1A sul cromosoma 13). Possibile, anche se più rara, la traslocazione t (1;13) (p36; q14), con coinvolgimento del gene PAX7, localizzato sul cromosoma 1.
L' aumentata espressione e aumentata trascrizione dei siti PAX, dalle 10 alle 100 volte più efficace delle native PAX3 e PAX7, comporta una trasformazione maligna delle cellule attraverso alterate crescita, differenziazione e apoptosi.[7,8]
Inoltre, si riscontra un aumento di copie del gene ALK nella maggior parte dei casi di RMS alveolare[50], mentre un aumento del numero di copie e di espressione di MYCN sembra essere associato a prognosi negativa.

Circa il 18% di RMS alveolari non ha riarrangiamenti di FOXO1: si tratta di RMS alveolari denominati *fusion-negative*. In questi casi i pazienti hanno manifestazioni cliniche simile al RMS embrionale, il che consolida l'idea che la fusione PAX/FOXO1 sia determinante nel comportamento clinico del tumore e nella stratificazione del rischio.[9] Difatti ci sono differenze tra *fusion-negative* e *fusion-positive*:

1. I tumori *fusion-positive* hanno un profilo di espressione diverso da *fusion-negative*;
2. I tumori *fusion-positive* hanno una clinica più aggressiva;
3. I tumori *fusion-negative* hanno un numero maggiore di mutazioni per singolo tumore.

I RMS embrionali non presentano specifiche traslocazioni, bensì una LOH (*loss of heterozygosity)* nel locus 11p15, dove si colloca gene per IGF-2, soggetto ad imprinting, con perdita dell'allele materno e duplicazione dell'allele paterno[10]. IGF-2, infatti, ha una espressione differenziata a seconda dell'origine parentale: solo l'allele paterno è attivo trascrizionalmente, laddove quello materno è silente.
Nel RMS alveolare, dove non c'è LOH, l'allele materno normalmente imprinted viene riespresso (LOI, *loss of imprinting*): quindi LOH e LOI portano difatti allo stesso risultato, ovvero l'espressione biallelica di IGF2, di solito espresso da un solo allele.
Nel 42% dei casi di RMS embrionale, si riscontrano mutazioni attivanti le vie di RAS (con anomalie in KRAS, NRAS, HRAS). Meno frequenti le mutazioni dei geni FGFR4, ALK, BRAF, CTNNB1, PIK3CA e PTPN11[11].

Nel rabdomiosarcoma sclerotizzante e a cellule fusate (SRMS)[57] sono state identificate diverse alterazioni genetiche distintive, che variano in base all'età di insorgenza del tumore. Nei casi congeniti e infantili si osservano frequentemente riarrangiamenti del gene NCOA2, così come fusioni geniche che coinvolgono il gene VGLL2, tra cui VGLL2-CITED2 e VGLL2-NCOA2. Altri riarrangiamenti includono TEAD1-NCOA2 e SRF-NCOA2.

Nei casi che insorgono in età più avanzata, come nell'infanzia tardiva o nell'età adulta, si riscontra più comunemente la mutazione puntiforme MYOD1 L122R, spesso associata a una prognosi più aggressiva. In alcuni di questi casi, questa mutazione coesiste con alterazioni a carico del gene PIK3CA. Esistono anche casi in cui non sono presenti mutazioni o fusioni genetiche note.

1.6 Diagnosi

Il rabdomiosarcoma non ha marcatori ematochimici tipici, per cui, per la diagnosi, ci si affida a esami strumentali.
Le indagini sono diverse a seconda del sospetto della sede di sviluppo del tumore primitivo, in generale:

1. RMN e/o TC (con MdC), l'RMN è l'esame elettivo per i distretti testa-collo, genito-urinario e paravertebrale, la TC è utile per torace e ossa;
2. TC polmonare, utile in tutti i pazienti alla diagnosi per valutare presenza ed entità di metastasi polmonari;

3. TC addome-pelvi, per metastasi epatiche, infiltrazione dei linfonodi addominali;
4. Scintigrafia ossea:
5. Aspirato midollare e biopsia
6. Negli ultimi anni la FDG PET è sempre stata più utilizzata sia per studiare il tumore primitivo che per la valutazione di eventuali metastasi ossee, andando a sostituire la scintigrafia ossea

In casi particolari si può ricorrere ad ulteriori indagini:

1. Ecografia, come indagine inziale o nel follow-up;
2. Analisi del liquor cefaloarachidiano[12], per tumori parameningei, assieme a RM per valutare estensione intracranica, coinvolgimento meningeo e erosione della base cranica;
3. TC cerebrale, per valutare metastasi cerebrali (in caso di tumori primitivo agli arti);
4. Biopsia dei linfonodi sentinella (sempre più usata per valutare coinvolgimento linfonodale in pazienti con tumore primitivo agli arti)[13]

La diagnosi definitiva si ottiene tramite campione bioptico su cui oltre all'analisi morfologica si eseguono studi di immunoistochimica con anticorpi per antigeni di cellule di tessuto muscolare-scheletrico (desmina, miogenina, α-actina, MyoD1) e la ricerca delle traslocazioni tipiche per i diversi istotipi.

1.7 Stadiazione

Il sistema usato più a lungo è quello chirurgico-patologico proposto nel 1972 dal gruppo nordamericano *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group* (IRSG) (Tabella I)

Questa stadiazione è stata criticata perché basata essenzialmente sulla chirurgia senza considerare le caratteristiche del tumore.

Esiste anche la stadiazione pretrattamento secondo il sistema TNM (Tabella II).

Tabella I Stadiazione chirurgica-patologica (IRSG)[14]

Classificazione in Gruppi Clinici secondo l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)
Gruppo I: Malattia localizzata, completamente asportata
(Linfonodi regionali non coinvolti: è richiesta una biopsia linfonodale o una linfoadenectomia dissezione in tutti i casi ad eccezione dei tumori della testa e del collo) (a) confinati al muscolo o all'organo di origine. (b) coinvolgimento contiguo; infiltrazione al di fuori del muscolo o dell'organo di origine, attraverso i piani fasciali. NOTA: Questo include sia l'ispezione macroscopica che la conferma microscopica di resezione completa. Eventuali linfonodi che possono essere stati involontariamente asportati con il tumore devono essere negativi. Se questi ultimi dovessero essere coinvolti microscopicamente, allora il paziente viene inserito nel gruppo IIb o IIc (vedi in seguito).
Gruppo II: resezione macroscopica totale con evidenza di estensione regionale
(a) tumore macroscopicamente asportato con malattia residua microscopica. (Il chirurgo crede di aver rimosso tutto il tumore, ma il patologo trova tumore al margine della resezione e una nuova chirurgia per ottenere un margine pulito non è possibile.) Nessuna evidenza di tumore residuo macroscopico. Nessuna evidenza di coinvolgimento dei linfonodi regionali. Una volta che la radioterapia e/o la chemioterapia sono state iniziate avviati, una nuova esplorazione chirurgica con rimozione dell'area dei residui microscopici non cambia il gruppo del paziente. (b) malattia regionale con i linfonodi coinvolti, completamente asportato senza residui microscopici. NOTA: la resezione completa con conferma microscopica che non vi è nessuna malattia residua rende questo gruppo diverso dai gruppi IIa e IIc. Inoltre, a differenza del Gruppo IIa, i linfonodi regionali (che comunque sono stati completamente resecati) sono coinvolti, ma il linfonodo più distale è istologicamente negativo. (c) <u>malattia regionale con coinvolgimento dei linfonodi, resecato macroscopicamente, ma con evidenza di residui microscopici e/o coinvolgimento istologico del linfonodo regionale più distale (dal sito primario)</u> NOTA: La presenza di malattia residua microscopica rende questo gruppo diverso dal 2b, e il coinvolgimento linfonodale rende questo gruppo diverso dal Gruppo 2a.
Gruppo III: resezione incompleta con malattia residua macroscopica
(a) Dopo la sola biopsia (b) Dopo una resezione maggiore del tumore primitivo (> 50%)
Gruppo IV: malattia metastatica distante presente dalla diagnosi
(Polmone, fegato, ossa, midollo osseo, cervello e muscoli distanti e linfonodi) NOTA: sono esclusi i linfonodi regionali e l'infiltrazione dell'organo adiacente che classificano il paziente in un gruppo più favorevole (come indicato nella definizione del Gruppo II).

Tabella II Stadiazione TNM pretrattamento[15]

T	*TUMORE PRIMITIVO*
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore confinato a tessuto o organo primitivo (non invasivo): 1. T1a: Tumore con diametro massimo ≤ 5 cm 2. T1b: Tumore con diametro massimo > 5 cm
	Tumore infiltrante uno o più organi contigui o con presenza di versamento neoplastico nelle cavità sierose adiacenti (invasivo): 1. T2a: Tumore con diametro massimo ≤ 5 cm 2. T2b: Tumore con diametro massimo > 5 cm
Tx	Nessuna informazione riguardo alle dimensioni e all'invasività del tumore Primitivo
N	*LINFONODI REGIONALI*
N0	Nessuna evidenza di interessamento dei linfonodi regionali
N1	Interessamento dei linfonodi regionali
Nx	Nessuna informazione riguardo all'interessamento dei linfonodi regionali
M	*METASTASI*
M0	M0 Nessuna evidenza di metastasi a distanza
M1	M1 Presenza di metastasi a distanza o coinvolgimento di linfonodi non Locoregionali
Mx	Nessuna informazione riguardo alla presenza di metastasi a distanza

La stadiazione IRSG e le caratteristiche TNM vengono attualmente combinate con i diversi fattori prognostici per creare dei sistemi che stratificano i pazienti secondo il rischio di recidiva.

1.8 Fattori prognostici

Oltre alle caratteristiche incluse nel sistema IRS e nella stadiazione TNM altri fattori prognostici significativi sono età, sito del tumore primitivo, istologia e stadio. (Tabella III per elenco dettagliato di elementi diagnostici)

Bambini con meno di un anno e più di dieci anni hanno una prognosi peggiore dei soggetti con età compresa tra 1-9 anni.[16]
Nei lattanti la prognosi peggiore è da imputare alla riluttanza nel voler usare terapie aggressive per rischio di morbilità in futuro.[17]
Gli adolescenti invece hanno caratteristiche tumorali sfavorevoli, tra cui istologia alveolare, sede alle estremità, coinvolgimento dei linfonodi regionali e metastasi alla diagnosi[18].

In merito alla sede del tumore primitivo, ci sono sedi con prognosi favorevole, quali tratto genito-urinario non-prostata non-vescica, distretto testa collo non-parameningeo e orbita; il resto delle sedi ha prognosi peggiore[49].

Per quanto riguarda l'istotipo, il RMS alveolare ha prognosi sfavorevole rispetto al sottotipo embrionale. Dati aggregati da gruppi IRS I, II e III mostrano che la sopravvivenza a 5 anni è legata difatti all'istologia:

1. 95% botrioide;
2. 75% pleomorfo;
3. 66% embrionale;
4. 54% alveolare.

I RMS metastatici hanno cattiva prognosi, con differenze in base alla sede del tumore primitivo, alla sede e al numero delle metastasi.

È importante sottolineare come questi fattori siano interdipendenti; infatti, tumori che insorgono a livello degli arti generalmente sono di tipo alveolare, quelli a livello del tratto genitourinario sono in larga parte di tipo embrionale.
Rabdomiosarcomi con sede primitiva negli arti o di istotipo alveolare sono più frequentemente associati allo sviluppo di metastasi e ad interessamento linfonodale.

Nella Tabella IV si riporta il sistema di stadiazione EpSSG adottato in Europa: l'utilizzo di sei diversi fattori prognostici ha portato all'individuazione di 8 gruppi di pazienti, unificati in 4 gruppi di rischio.

Tabella III Elementi prognostici nel RMS[19]

1. Estensione della malattia all'esordio 1. Dimensione iniziale del tumore 2. Invasione di strutture adiacenti 3. Interessamento dei linfonodi regionali per i RMS delle estremità e per quelli paratesticolari 4. Presenza di erosione ossea per i RMS craniali parameningei 5. Presenza o meno di metastasi a distanza.
1. Sede ed estensione del tumore sono spesso correlati 1. Tumori localizzati in sedi più profonde (retroperitoneali o intratoracici) più estesi e disseminati rispetto ai RMS superficiali 2. Localizzazione iniziale influenza la via di disseminazione, linfatica o ematogena 3. Impossibilità chirurgia radicale: prognosticamente sfavorevole 4. RMS localizzati in orbita, tratto urogenitale, sede parameningea, testa, collo: prognosi favorevole 5. Tronco ed estremità: prognosi sfavorevole 6. RMS retroperitoneali: prognosi sfavorevole
1. Sottotipo istologico 1. RMS alveolare e sarcomi indifferenziati prognosi sfavorevole 2. RMS embrionale: prognosi favorevole
1. Risposta alla terapia 1. Risposta scarsa alla terapia di induzione: prognosi sfavorevole 2. Risposta precoce e completa al trattamento: prognosi favorevole

Tabella IV Stratificazione EpSSG per i pazienti con rabdomiosarcoma localizzato

Gruppo di rischio	**Sottogruppo**	**Istologia**	**Gruppo IRS**	**Sede**	**Linfonodi**	**Dimensioni del tumore & Età del paziente**
Basso Rischio	***A***	Favorevole	I	Qualsiasi	N0	Favorevole
Rischio Standard	***B***	Favorevole	I	Qualsiasi	N0	Sfavorevole
	C	Favorevole	II, III	Favorevole	N0	Qualsiasi
	D	Favorevole	II, III	Sfavorevole	N0	Favorevole
Alto Rischio	***E***	Favorevole	II, III	Sfavorevole	N0	Sfavorevole
	F	Favorevole	II, III	Qualsiasi	N1	Qualsiasi
	G	Sfavorevole	I, II, III	Qualsiasi	N0	Qualsiasi
Altissimo Rischio	***H***	Sfavorevole	I, II, III	Qualsiasi	N1	Qualsiasi

1.9 Trattamento

L'approccio terapeutico è multidisciplinare, in quanto l'impiego coordinato di chemioterapia, chirurgia e radioterapia ha permesso di migliorare progressivamente i risultati del trattamento.

Un approccio multidisciplinare è stato esplorato negli anni da trial coordinati da Gruppi Cooperativi nazionali ed internazionali:

- COG (Children Oncology Group), nel Nord America

- SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)

- CWS, gruppo tedesco

- AIEOP STSC (Associazione Italiana di Oncologia Pediatrica, Soft Tissue Sarcoma Committee)

I gruppi SIOP e STSC hanno unito le forze nel 2004 fondando l'European paediatric Soft tissue Sarcoma Study Group (EpSSG)

1.9.1 Chirurgia

In generale, la chirurgia deve essere sempre di tipo conservativo (chemioterapia e radioterapia possono portare al controllo del tumore anche quando la resezione completa non è possibile). La chirurgia mutilante è da considerarsi solo se altri trattamenti sono stati inefficaci.

Il tipo e momento della chirurgia dipendono da sede, dimensioni del tumore, coinvolgimento di organi vicini, età e risposta alla chemioterapia.
Alla diagnosi va tentata una asportazione del tumore solo se, in base all' imaging, la resezione può essere completa (margini liberi) senza rischi/danni per il paziente. Trattandosi di tumori spesso grandi ed invasivi alla diagnosi viene quindi preferita la sola biopsia a scopo diagnostico.

Dato che una asportazione parziale anche se ampia non dà vantaggi al bambino, una resezione completa può essere tentata in un secondo tempo, in seguito a chemioterapia neoadiuvante[20].

Quando si ottiene la remissione completa dal tumore primitivo, si può pensare alla resezione di metastasi, qualora ancora evidenti dopo chemioterapia e solo se possibile tecnicamente.

1.9.2 Radioterapia

Nel trattamento del rabdomiosarcoma (RMS), la radioterapia è considerata essenziale per un buon controllo locale e per aumentare la probabilità di guarigione dei pazienti[40]. Riveste un'importanza cruciale, in particolare, per l'RMS della testa e del collo, data la loro radiosensibilità e le sfide legate alla chirurgia radicale in questa complessa regione anatomica[41].

Mentre la prassi comune prevede la radioterapia dopo l'intervento chirurgico[40], anticiparla potrebbe offrire vantaggi significativi. Tra questi, una definizione più precisa e semplice del volume da irradiare[40]. Inoltre, la presenza del tumore prima dell'operazione potrebbe agire come uno "spaziatore naturale", potenzialmente riducendo l'esposizione di tessuto sano a dosi elevate di radiazioni[40] e, di conseguenza, il rischio di sviluppare nuove neoplasie. Dal punto di vista radiobiologico, il tessuto tumorale pre-operatorio presenta una minore carenza di ossigeno rispetto a quello post-chirurgico. Questa minore ipossia è importante perché la carenza di ossigeno è nota per rendere le cellule tumorali più resistenti alle radiazioni, suggerendo che la radioterapia somministrata prima dell'intervento possa essere biologicamente più efficace[40]. Tuttavia, le evidenze scientifiche specifiche sull'uso della radioterapia preoperatoria nel rabdomiosarcoma rimangono scarse. Attualmente, lo studio FaR-RMS sta indagando l'influenza della tempistica della radioterapia adiuvante, confrontando il controllo locale della malattia e gli effetti collaterali associati tra somministrazione prima e dopo l'intervento in un contesto di ricerca controllato e randomizzato[40].

L'aumento delle complicanze a livello della ferita chirurgica associato alla radioterapia preoperatoria rappresenta un aspetto cruciale, specialmente nei pazienti in età pediatrica, dove la qualità della vita a lungo termine riveste un'importanza primaria.

L'impiego della radioterapia nel rabdomiosarcoma dipende significativamente dal sottotipo tumorale e dalla completezza della sua rimozione chirurgica.

Nel RMS embrionale, quando il tumore viene asportato completamente (IRS group I)[42], molti pazienti mostrano ottimi tassi di sopravvivenza senza necessità di radioterapia.

Questa strategia è particolarmente considerata nei tumori fusion-negative completamente radicati[43]. Tuttavia, in presenza di residuo tumorale microscopico (IRS group II), la radioterapia si dimostra efficace nel migliorare controllo locale e sopravvivenza[42].

Nei pazienti pediatrici con RMS embrionale localizzato che ottengono risposta completa a chemioterapia e chirurgia, si sta valutando la possibilità di omettere la radioterapia iniziale per minimizzare gli effetti collaterali a lungo termine, anche se questa resta una questione dibattuta e legata alla specifica valutazione del rischio[44].

Al contrario, nel RMS alveolare, la radioterapia è generalmente ritenuta un elemento cruciale del trattamento[42]. Anche nei casi di RMS alveolare del IRS group I, a differenza del RMS embrionale, la radioterapia viene spesso somministrata[45]. Pazienti con RMS alveolare e coinvolgimento dei linfonodi hanno mostrato una migliore sopravvivenza libera da eventi grazie all'uso della radioterapia[40].

Tra i potenziali effetti tardivi della radioterapia pediatrica si annoverano alterazioni nella crescita ossea e dei tessuti molli[46], disfunzioni neuroendocrine[63], problemi alla vista e all'orbita[46], anomalie dentali[46], perdita dell'udito[64], ipotiroidismo[64] e difficoltà di apprendimento e memoria, in particolare dopo l'irradiazione cerebrale[46]. Si possono inoltre manifestare infertilità[46], un aumentato rischio di sviluppare secondi tumori[46] e tossicità al livello cardiaco e polmonare[65]. È quindi cruciale ridurre al minimo questi rischi.

Le moderne tecniche di radioterapia, come la radioterapia a intensità modulata (IMRT) e la protonterapia, rappresentano un notevole passo avanti, specialmente nella capacità di preservare i tessuti sani, riducendo significativamente il rischio di effetti collaterali[40]. La IMRT si distingue per la sua precisione nel conformare il fascio di radiazioni alla forma tridimensionale del tumore, limitando l'esposizione dei tessuti adiacenti. La protonterapia va oltre, offrendo un rilascio di dose mirato e concentrato all'interno del tumore; la sua efficacia è stata osservata in diverse sedi tumorali, inclusi i tumori parameningei, dove ha mostrato risultati comparabili alla radioterapia tradizionale con fotoni[42].

Anche la brachiterapia è una possibile opzione terapeutica, per specifiche sedi tumorali, sebbene richieda un'attenta selezione di pazienti e team esperti[40]. Può essere considerata per tumori genitourinari, come quelli di vescica, prostata e

vagina. L'approccio AMORE (Ablative surgery, MOld technique with afterloading brachytherapy, and immediate surgical Reconstruction), che combina chirurgia, brachiterapia, con stampo e ricostruzione immediata, ha mostrato risultati promettenti nel RMS della testa e del collo, con meno effetti collaterali rispetto a RT esterna in alcuni casi[66].

Le dosi di radioterapia comunemente impiegate si attestano tra i 36 e i 55 Gray (Gy) con frazionamento standard, potendo raggiungere i 59,4 Gy in regimi iperfrazionati[40]. Negli Stati Uniti, il Children's Oncology Group (COG) suggerisce di iniziare la radioterapia dopo aver completato quattro cicli di chemioterapia[43]. Nella fase di pianificazione del trattamento radiante, vengono definiti il Volume Tumorale Macroscopico (GTV) e il Volume Target Clinico (CTV), basandosi generalmente su immagini ottenute tramite tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM)[43]. Solitamente, si impiegano frazioni di dose standard intorno a 1,8 Gy al giorno[43]. Lo studio FaR-RMS raccomanda una dose di 41,4 Gy suddivisa in 23 frazioni per i linfonodi interessati e lesioni metastatiche, con alcune eccezioni per le metastasi a livello polmonare e peritoneale[40]. Dosi inferiori (ad esempio, tra 32 e 41, 4 Gy) hanno dimostrato un'efficacia simile nei pazienti con profili di rischio favorevoli, mentre dosaggi maggiori (come 44,8-55,8 Gy) sono riservati ai gruppi con rischio sfavorevole[42].

1.9.3 Chemioterapia

Gli agenti chemioterapici più utilizzati sono vincristina, dactinomicina, ciclofosfamide o ifosfamide e doxorubicina.
La combinazione VAC (vincristina, actinomicina e ciclofosfamide) è stata la base dei primi studi clinici ed è tuttora utilizzata nei protocolli nordamericani[6,24].
Il trattamento e il tipo di chemioterapia variano in base ai fattori di rischio (stadio, istologia, coinvolgimento parameningeo, età).

Studi americani IRSG-I e IRSG-II hanno dimostrato che la radioterapia post-operatoria non offre benefici aggiuntivi rispetto alla sola chemioterapia (VA o VAC) in pazienti con resezione chirurgica completa (Gruppo I IRS); inoltre, nel caso di pazienti con una resezione incompleta (Gruppo II), si è evidenziato come l'aggiunta di ciclofosfamide al VA non abbia mostrato vantaggi significativi in bambini che ricevono radioterapia.

Uno studio italiano[26] ha confrontato due metodi di somministrazione di dactinomicina nel regima VAC, mostrando che una singola dose è meno tossica (non vi è aumento della tossicità a livello epatico) ma altrettanto efficace rispetto alla somministrazione frazionata in 5 giorni.

Nei protocolli SIOP, a partire dal MMT-84, la ciclofosfamide (gonadotossica) è stata sostituita da ifosfamide ad alte dosi.
Dunque, il regime base per il rabdomiosarcoma nei bambini secondo SIOP, ICG e CWS è IVA (ifosfamide + VA), la cui efficacia è stata dimostrata abbondantemente[30].
Anche la doxorubicina mostra attività nel rabdomiosarcoma.
Tuttavia, l'aggiunta di doxorubicina o la sostituzione della ciclofosfamide con ifosfamide al classico VAC non ha dimostrato benefici significativi in termini di sopravvivenza[28].

Cisplatino ed Etoposide hanno entrambi una efficacia limitata nei bambini con rabdomiosarcoma recidivato.
La loro introduzione nello studio IRSG-III randomizzato che comparava VAC vs VAC+doxorubicina+cisplatino vs VAC+doxorubicina+cisplatino+etoposide, in aggiunta a irradiazione, non ha migliorato il survival rate dei bambini con residuo macroscopico di malattia o con metastasi rispetto al gruppo con solo VAC[25].
Uno studio Italo tedesco RMS CWS-96 ha randomizzato il VAI Adr contro il protocollo a sei farmaci CEVAIE (carboplatino, epirubicina, vincristina, dactinomicina, ifosfamide e etoposide) nel gruppo con rabdomiosarcoma ad alto rischio, ma i risultati in termini di outcome non erano diversi fra i due gruppi[29].

Il topotecano si è dimostrato promettente nella terapia di bambini non precedentemente trattati; eppure, la sua efficacia in bambini precedentemente trattati non è stata provata (tasso di risposta di 0% in pazienti con malattia recidivante/refrattaria)[30].

Attualmente le linee guida EpSSG prevedono diversi regimi di terapia sistemica, in base al gruppo e sottogruppo di rischio cui il paziente rientra:

1. Per Pazienti RMS Low risk (LR; Sottogruppo A) → combinazione VA (Vincristina, Actinomicina-D), escludendo dunque l'uso di agenti alchilanti[31, 32].

2. RMS Standard Risk (Sottogruppo B; C) →IVA (Ifosfamide, Vincristina, Actinomicina-D)

    1. L'intensità della chemioterapia è legata al rischio di recidiva.

        In pazienti Standard Risk l'uso di una dose limitata di agenti alchilanti è possibile; pertanto, si impiega una combinazione di cicli IVA e VA; il numero di cicli contenenti ifosfamide dipende dal sottogruppo di rischio e dalla terapia locale applicata.

        In accordo con i sottogruppi, viene somministrato il seguente regime terapeutico:

        - Sottogruppo B: 4 cicli di IVA seguiti da 5 cicli di VA;
        - Sottogruppo C: 5 cicli di IVA e 4 cicli di VA quando combinati con RT o 9 cicli IVA se la RT non è indicata.

3. RMS High Risk (HR, Sottogruppi D/E/F) → IVA (la doxorubicina non ha mostrato alcun beneficio per pazienti HR)[33].

4. RMS Very High Risk, inclusi pazienti fusion-positive, node-positive e malattia metastatica (VHR; sottogruppi G, H) → chemioterapia intensiva, che include i regimi (combinazioni equamente efficaci)[34,35,36,37]

    - VAIA (Vincristina, Actinomicina, Ifosfamide, Adriamicina),
    - IVADo (Ifosfamide, Vincristina, Actinomicina, Doxorubicina),
    - CEVAIE (Carboplatino, Epirubicina, Vincristina, Ifosfamide, Actinomicina, Etoposide)

Tabella V Raccomandazioni su trattamento sistemico	
Livello di Evidenza	**Raccomandazioni**
II, A	A multimodal treatment strategy including chemotherapy for all is advised in all patients
III, A

2. RABDOMIOSARCOMA DELL'ORBITA

Il rabdomiosarcoma orbitale (oRMS) rappresenta il principale tumore maligno primitivo dell'orbita nei bambini, costituendo circa il 5% di tutte le neoplasie infantili[58,59].

La prognosi è generalmente favorevole, ma presenta delle peculiarità tipiche quali l'insorgenza all'interno di una cavità chiusa, il rischio di invadere il sistema nervoso centrale, i rapporti con l'orbita, che vanno tenuti in considerazione nella diagnosi e nel trattamento.

2.1 Presentazione clinica

L' oRMS si sviluppa a livello dei muscoli extraoculari (retto mediale, laterale, superiore, inferiore, obliquo superiore, obliquo inferiore, elevatore della palpebra superiore). Nei bambini l'età mediana di insorgenza di 6.8 anni, con range 1-17 anni)[22].

Le manifestazioni cliniche comprendono esoftalmo, gonfiore/edema palpebrale, gonfiore della caruncola lacrimale, diplopia, diminuzione dell'acuità visiva, ptosi e in caso di tumori avanzati in sede locale, dolore sinusale.
Inoltre, in caso di erosione delle pareti dell'orbita con invasione intracranica può esservi una forte cefalea[23].

Il 70% dei bambini presenta forme meno invasive T1 (tumore confinato in organo/tessuti), il 30% sono T2 (tumore che coinvolge organi/tessuti contigui)[24].
L'erosione delle ossa circostanti quando presente richiede un trattamento più aggressivo; lesioni metastatiche (Stadio IV) sono rare (2-2.7%)[25].

L'invasione linfonodale è poco comune.

Dal punto di vista della prognosi, l'istotipo è un fattore prognostico nel rabdomiosarcoma dell'orbita:

1. bambini con oRMS embrionale hanno mostrato un *overall 10-year Survival Rate* del 90%[24];

2. pazienti con oRMS alveolare o indifferenziato hanno un *overall 10-year Survival Rate* del 68%[24]

Gli altri fattori determinanti per la prognosi in un rabdomiosarcoma (quali diametro del tumore, età e sesso del bambino) non hanno invece peso significativo sulla prognosi della RMS dell'orbita[24].

2.2 Strategie terapeutiche

Gestire il rabdomiosarcoma dell'orbita richiede un approccio multidisciplinare con chemioterapia, chirurgia conservativa e radioterapia le cui indicazioni, tempi e modalità di somministrazione, sono variate nel corso del tempo e nelle diverse nazioni.

2.2.1 Chemioterapia

La determinazione del piano chemioterapico e della sua durata è cruciale per trattare il rabdomiosarcoma dell'orbita (oRMS).
Il protocollo VAC rappresenta l'approccio terapeutico di riferimento per molti pazienti, garantendo un buon compromesso tra risultati clinici e gestione degli effetti indesiderati.
Nei casi ad alto rischio si possono adottare trattamenti più aggressivi come combinazioni di Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamide o VAC/E, che incorporano farmaci aggiuntivi come etoposide e doxorubicina. La durata della terapia, che varia solitamente dai 6 ai 12 mesi, è adattata in funzione del livello di rischio del paziente, della risposta al trattamento e della capacità di sopportare gli effetti collaterali. La ricerca clinica in corso e gli studi sperimentali lavorano costantemente per ottimizzare questi protocolli, con l'obiettivo di massimizzare l'efficacia e limitare la tossicità.[50,51]
In uno studio del 2024 (Mandeville et al.)[52], si è riportata la valutazione prospettica di una chemioterapia a dose ridotta di alchilanti combinata con radioterapia per i casi di rabdomiosarcoma nella categoria "EpSSG standard risk subgroup C".
I dati emersi da questo studio internazionale multicentrico di tipo prospettico evidenziano che nei bambini e negli adolescenti con rabdomiosarcoma localizzato di tipo embrionale, botrioide o a cellule fusiformi/sclerosante, classificato come IRS II o IRS III e inserito nel sottogruppo C a rischio standard secondo il protocollo EpSSG RMS 2005, è possibile ridurre l'intensità della chemioterapia a base di alchilanti se associata a radioterapia adiuvante, raggiungendo un tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni del 93,5%. I pazienti di questo sottogruppo, che comprende casi di IRS II e IRS III GUnBP, HNnPM e rabdomiosarcoma

orbitale, non hanno evidenziato variazioni rilevanti nella sopravvivenza senza eventi (EFS) né nella sopravvivenza complessiva (OS) in relazione allo stato IRS o alla localizzazione del tumore.

La chemioterapia a base di agenti alchilanti costituisce infatti il pilastro del trattamento iniziale per la maggior parte dei casi di rabdomiosarcoma (RMS), esclusi i pazienti con prognosi più favorevole e a basso rischio (sottogruppo A secondo il protocollo EpSSG RMS 2005), contribuendo significativamente ai progressi clinici osservati negli ultimi anni. Tuttavia, l'elevata intensità di farmaci come ifosfamide e ciclofosfamide comporta effetti avversi rilevanti, quali soppressione midollare, irritazione della vescica, danno renale, infertilità maschile e rischio di secondi tumori. Questo studio ha evidenziato che nei pazienti trattati con radioterapia e con una riduzione del 44,4% della dose cumulativa di ifosfamide (da 54 g/m² a 30 g/m²), i risultati in termini di sopravvivenza senza eventi (EFS) e sopravvivenza globale (OS) a 5 anni non risultano compromessi.

2.2.2 Chirurgia

Il controllo locale rappresenta il secondo pilastro del trattamento in combinazione con la terapia sistemica ed è ottenuto tramite chirurgia e/o radioterapia (RT)[38,39]

La pianificazione chirurgica, dopo un'adeguata diagnostica per immagini, deve considerare i margini chirurgici previsti, le opzioni ricostruttive e la pianificazione della RT.

Il timing e la pianificazione della terapia locale dovrebbero essere discussi in un contesto multidisciplinare.

Il percorso della biopsia iniziale dovrebbe essere incluso nella successiva procedura chirurgica definitiva o nel campo di RT.

Tuttavia, per il RMS dell'orbita, la chirurgia radicale primaria non viene raccomandata in quanto mutilante (per essere completa dovrebbe asportare anche le strutture vicine, quali ad esempio osso).

Una chirurgia di ampia escissione potrebbe essere necessaria quando chemioterapia e radioterapia falliscono, soprattutto se c'è una recidiva.

In questi casi può essere accettabile anche una enucleazione.

Infine, si può considerare un intervento chirurgico di second-look nel sospetto di tumore residuo persistente post-chemioterapia, al fine di verificare l'assenza di cellule tumorali residue vitali.

2.2.3 Radioterapia

È stato validato l'uso di dosi ridotte di radioterapia per il controllo locale del rabdomiosarcoma (RMS) in pazienti a basso rischio, senza coinvolgimento dei linfonodi, con tumori primitivi in orbita o con residui tumorali microscopici dopo la resezione, specialmente quando vengono utilizzati regimi contenenti ciclofosfamide.[53]

La scelta della dose di radiazioni più adatta e del metodo di erogazione riveste un'importanza fondamentale nel trattamento del rabdomiosarcoma orbitale (RMS). Le dosi abituali, comprese tra 45 e 50,4 Gy, risultano efficaci per la maggior parte dei pazienti, mentre i regimi iperfrazionati rappresentano un'opzione vantaggiosa per chi necessita di dosaggi superiori.

La decisione sul sistema di somministrazione, come la radioterapia a intensità modulata (IMRT) o la protonterapia, si basa sulle peculiarità del tumore e sulle condizioni del paziente. L'IMRT garantisce una precisione elevata nel colpire tumori vicini a strutture delicate, mentre la protonterapia riduce gli effetti collaterali a lungo termine, rendendola particolarmente indicata per i bambini.
Comprendere questi fattori garantisce che la radioterapia sia personalizzata per ottenere risultati ottimali con la minima tossicità.[54,55]

Uno studio (Boutroux et al.) del 2014[56], che ha coinvolto 95 pazienti con RMS orbitale, ha evidenziato che l'impiego della radioterapia nel trattamento iniziale rappresenta un fattore prognostico favorevole per la sopravvivenza senza eventi a 5 anni, sebbene non influisca sulla sopravvivenza globale. L'ampia diffusione della radioterapia, testimoniata dall'elevata percentuale di pazienti trattati con questa metodica, ne conferma l'importanza centrale nella gestione della malattia. Tuttavia, il legame tra il dosaggio delle radiazioni e gli esiti a lungo termine, in particolare sullo sviluppo delle ossa orbitali e sull'armonia facciale, richiede un costante miglioramento delle tecniche radioterapiche per massimizzare il benessere dei pazienti dopo la terapia.

3. LO STUDIO

3.1 Introduzione

La prognosi dei pazienti affetti da rabdomiosarcoma orbitale (oRMS) è generalmente favorevole, con una sopravvivenza a 10 anni superiore al 90% per i pazienti con istotipo embrionale. Tuttavia, una piccola percentuale di pazienti presenta recidiva di malattia; in questi casi, il trattamento successivo non è standardizzato.

Lo scopo di questo studio è analizzare un gruppo di pazienti con oRMS trattati nei protocolli italiani che hanno presentato una recidiva, al fine di valutare il trattamento somministrato e la sopravvivenza.

3.2 Materiali e Metodi

3.2.1 Popolazione

In Italia si sono susseguiti 3 protocolli nazionali per la diagnosi e la cura dei pazienti pediatrici affetti da Sarcoma delle Parti Molli (SPM): il protocollo RMS79 (1979-1987), il protocollo RMS88 (1988-1995) e il protocollo RMS96 (1996-2004). Il protocollo successivo è stato invece il protocollo EpSSG RMS2005, uno studio internazionale che ha coinvolto 15 diverse nazioni europee ed extraeuropee, arruolando pazienti da settembre 2005 a dicembre 2016.

In Italia 994 pazienti con RMS localizzato, di età compresa tra 0-18 anni, sono stati arruolati nei protocolli sovracitati RMS79 (14,4%), RMS88 (21,9%), RMS96 (29,3%) ed EpSSG RMS 2005 (34,4%).

Per 118 su 994 (11.9%) pazienti la sede del tumore primitivo è stata l'Orbita, e 30 su 118 (25.4%) hanno sviluppato una ripresa di malattia locale e/o metastatica dopo il trattamento di prima linea: 7 pazienti arruolati nel protocollo RMS79, 11 nel protocollo RMS88, 5 nel protocollo RMS96 e 7 nel protocollo EpSSG RMS 2005. La popolazione oggetto di questo studio è quindi composta da questi 30 pazienti: RMS localizzati con sede del tumore primitivo ORBITA, recidivati. Le variabili analizzate nel nostro studio alla diagnosi e alla recidiva sono:

- il sesso;
- l'età (1 ≤ anno; 1-9 anni; 10-17 anni);
- l'istologia
    - Favorevole: RMS Embrionale, RMS Leiomiomatoso

    - Sfavorevole: RMS Alveolare, RMS NOS.
- le dimensioni del tumore (≤5 cm; >5 cm);
- l'invasività (T1; T2);
- l'interessamento linfonodale (N0; N1);
- il gruppo IRS alla diagnosi;
- chemioterapia di prima linea e di seconda e terza linea
    - con agenti alchilanti (SI; NO)
    - con antracicline (SI; NO)
- la radioterapia di prima linea (SI; NO);
- la radioterapia dopo il primo evento (SI; NO)
- Exenteratio orbitae in un qualsiasi momento della storia clinica del paziente (SI; NO);
- il tipo di evento (locale, regionale, loco-regionale, metastatico; combinato)

3.2.1. a Protocollo RMS 79[48]

Nel protocollo RMS79 sono stati arruolati 143 pazienti con RMS localizzato aventi età inferiore ai 16 anni alla diagnosi, e 20 RMS metastatici in 21 Centri italiani, registrati dal Marzo 1979 all'Aprile 1987.

Il piano terapeutico si basava su un approccio rischio-correlato, dipendente dalle caratteristiche del tumore alla diagnosi e dai risultati della chirurgia iniziale. Gli obiettivi principali del protocollo RMS 79 erano:

1) Trattare bambini con RMS e altri sarcomi in maniera omogenea a livello nazionale;
2) Migliorare il tasso di sopravvivenza (e la qualità della vita dei pazienti, cercando di preservare la funzionalità degli organi) nel contesto di un trattamento multimodale.

I pazienti sono stati trattati in base al Gruppo IRS al momento della registrazione.

La chemioterapia doveva iniziare entro 8 settimane dalla iniziale chirurgia diagnostica.

I pazienti classificati come Gruppo IRS I-II hanno ricevuto 12 cicli di CAV (ciclofosfamide 150 mg/m^2 nei giorni 1-7; adriamicina 35 mg/m^2 nel giorno 8, vincristina 1.5 mg/m^2 nel giorno 8) alternati a VAC (con actinomicina D 1.5 mg/m^2 nel giorno 8, invece dell'adriamicina) ogni 4 settimane. Pazienti nei Gruppi III o

IV, e quelli con istologia alveolare hanno ricevuto un trattamento più lungo che comprendeva 18 cicli alternati di CAV/VAC.

Tutti i pazienti erano candidati a ricevere radioterapia (RT) tranne quelli nel Gruppo I e coloro che erano in remissione completa dopo la chemioterapia iniziale o *delayed surgery*.

La dose massima per bambini sotto i 6 anni era di 40 Gy.

I linfonodi coinvolti e le metastasi erano trattati nello stesso modo del tumore primitivo. In caso di lesioni polmonari, era indicata irradiazione polmonare bilaterale fino a 18 Gy.

3.2.1. b Protocollo RMS 88

Nel protocollo RMS 88 sono stati arruolati 218 pazienti affetti da RMS localizzato, aventi età inferiore ai 18 anni alla diagnosi.

Il trattamento chemioterapico per i pazienti con rabdomiosarcoma di tipo embrionale appartenenti al gruppo IRS I è stato abbreviato a 22 settimane, utilizzando vincristina (VCR) e dactinomicina (ACT-D). Per i pazienti nei gruppi IRS II e III, invece, il regime chemioterapico è stato intensificato rispetto al precedente protocollo RMS 79: la ciclofosfamide è stata sostituita con ifosfamide, la dose di dactinomicina è stata aumentata e la vincristina è stata somministrata con maggiore frequenza nella fase iniziale della terapia. I protocolli adottati includevano VAIA e IVA. Le dosi di radioterapia sono rimaste pressoché invariate, ma la loro somministrazione ha seguito modalità iperfrazionate e accelerate. I risultati dello studio RMS 88 hanno mostrato una sopravvivenza senza progressione (PFS) a 5 anni dell'82% per il gruppo I, del 72% per il gruppo II e del 59% per il gruppo III, con una PFS complessiva del 65,6% e una sopravvivenza globale (OS) del 74%. Questi dati indicano un progresso rispetto al protocollo RMS 79, che registrava una PFS a 5 anni del 53,5% e una OS del 64%. I maggiori benefici sono stati osservati nei pazienti con istologia embrionale, tumori localizzati in sedi parameningee o altre, lesioni di grandi dimensioni (> 5 cm) e invasive (T2), e assenza di coinvolgimento dei linfonodi.

3.2.1.c Protocollo RMS 96[35]

Il protocollo RMS96 è stato condotto parallelamente anche dal gruppo cooperativo CWS (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe) del quale facevano parte Germania, Polonia, Svezia, Austria e Svizzera.

Dal Gennaio 1995 a Dicembre 2004 sono stati reclutati pazienti da Germania (n=262), Italia (n=195), Polonia (n=54), Svezia (n=21), Austria (n=18), e Svizzera (n=7) nel trial clinico interazionale multicentrico CWS/RMS-96 con randomizzazione tra due strategie di chemioterapia: la terapia standard del tempo a quattro farmaci (vincristina, ifosfamide, adriamicina, dactinomicina [VAIA]) contro il regime intensificato a sei farmaci (carboplatino, epirubicina, vincristina, dactinomicina, ifosfamide e etoposide [CEVAIE]) per rabdomiosarcoma ad alto rischio, sarcoma di Ewing extra-scheletrico (EES), e sarcoma indifferenziato (UDS) in bambini, adolescenti, e giovani adulti con lo scopo di migliorarne la sopravvivenza.

Una resezione microscopica secondaria non-mutilante era raccomandata. La radioterapia (RT) è stata somministrata in base a istologia, TNM, resecabilità, e risposta alla chemioterapia. Pazienti con istologia favorevole/resezione R0 primaria o secondaria non sono stati irradiati secondo protocollo.

3.2.1. d Protocollo EpSSG 2005[50]

Lo studio internazionale RMS2005, gestito dal Gruppo Europeo per i Sarcomi dei Tessuti Molli Pediatrici (EpSSG), ha coinvolto giovani pazienti (0-25 anni) con rabdomiosarcoma (RMS) non metastatico. I partecipanti sono stati divisi in quattro categorie in base al rischio: basso (LR), standard (SR), alto (HR) e molto alto (VHR). I pazienti LR, SR e VHR hanno preso parte a studi osservazionali, alcuni dei quali già pubblicati, mentre i pazienti HR sono stati inseriti in due studi clinici randomizzati. Questi ultimi hanno mostrato che si può evitare l'uso della doxorubicina nella chemioterapia standard senza rischi e che l'aggiunta di una terapia di mantenimento migliora la sopravvivenza.

Condotto tra il 1° ottobre 2005 e il 31 dicembre 2016, lo studio ha incluso 1.733 pazienti da 15 nazioni (tra cui Argentina, Belgio, Brasile, Repubblica Ceca, Francia, Irlanda, Israele, Italia, Norvegia, Svizzera, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Paesi Bassi e Regno Unito).

Con un follow-up mediano di circa 73 mesi, i dati indicano che il 70,7% dei pazienti ha raggiunto una sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 5 anni, mentre l'80,4% è sopravvissuto complessivamente (OS). Per i sottogruppi: il gruppo LR (80 pazienti) ha registrato un'EFS del 93,7% e un'OS del 96,7%; il gruppo SR (652 pazienti) un'EFS del 77,4% e un'OS del 90,6%; il gruppo HR (851 pazienti) un'EFS del

67,3% e un'OS del 76,7%; il gruppo VHR (150 pazienti) un'EFS del 48,8% e un'OS del 49,7%. I risultati evidenziano che circa l'80% dei pazienti con RMS non metastatico ha una prognosi favorevole a lungo termine, soprattutto grazie agli ottimi esiti dei gruppi LR e SR, che rappresentano il 42,2% dei partecipanti e mostrano tassi di sopravvivenza superiori al 90%. In particolare, il gruppo LR, che costituisce solo il 4,6% del totale, ha beneficiato di una chemioterapia breve e poco tossica, grazie a criteri di selezione rigorosi.

Il trial RMS2005 ha introdotto importanti innovazioni nello standard terapeutico europeo, suggerendo: (1) un trattamento di 22 settimane senza agenti alchilanti per i pazienti LR, (2) una diminuzione della dose complessiva di ifosfamide per il gruppo SR, (3) l'eliminazione delle antracicline per i pazienti HR, (4) un regime di 27 settimane con chemioterapia standard (ifosfamide, vincristina e actinomicina D), integrato da una terapia di mantenimento per i pazienti HR.

3.2.2 Analisi statistica

L'analisi della sopravvivenza è stata condotta sul totale dei pazienti utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Quest'ultimo, impiegato per la conduzione dell'analisi univariata, è uno strumento non parametrico che permette di poter costruire due o più curve di sopravvivenza e di confrontarle tra loro con un particolare test di significatività statistica denominato Log-Rank test; il livello di significatività statistica è stato stabilito per valori di $p<0.05$.

I valori di Event Free Survival (EFS) e Overall Survival (OS) sono stati riportati a 10 anni con intervalli di confidenza stabiliti al 95%.

Il tempo di sopravvivenza è stato calcolato dalla data dell'evento alla data dell'evento successivo o, se il secondo evento non si è verificato, alla data dell'ultimo follow-up.

La progressione, la ripresa di malattia, la tossicità e la morte per qualsiasi causa sono gli eventi considerati nella EFS mentre nella OS l'evento considerato è la morte per qualsiasi causa.

I pazienti che non hanno manifestato il secondo evento entro la fine dello studio prendono il nome di 'censurizzati'. Sesso, Età (≤1 anno; 1-9 anni; >10 anni), Istologia (Favorevole; Sfavorevole), Dimensioni (≤5cm; >5 cm), Invasività del tumore (T1; T2), Invasività linfonodale loco-regionale (N0; N1), Gruppo IRS (I; II; III), Regime chemioterapico con agenti alchilanti (Sì; No), Regime chemioterapico

con antracicline (Sì; No), e Radioterapia di prima e di seconda linea (Eseguita; Non Eseguita) sono le variabili delle quali è stato studiato l'impatto su OS.

L'associazione tra le variabili è stata verificata utilizzando il Test Esatto di Fisher o il Test Chi-Quadrato.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software statistico SAS, versione 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3.3 Risultati

3.3.1 Caratteristiche cliniche e demografiche del gruppo di studio

Considerando le caratteristiche dei 30 pazienti affetti da RMS refrattario al trattamento, non abbiamo rilevato una significativa differenza di genere (13 maschi e 17 femmine) e l'età mediana è stata di 6.1 anni (range 0-15 anni).

Nel confronto fra pazienti con e senza recidiva la distribuzione dell'età è risultata significativamente diversa nei due gruppi (p=0.0065), con 80% dei bambini di età inferiore all'anno che ha presentato una recidiva vs il 27,5% dei bambini fra 1-9 anni e il 12.5% nei pazienti fa 10 e 17 anni di età.

È emersa anche una differenza di genere con una maggiore percentuale di recidive fra le femmine (40.5%) rispetto ai maschi (17.3%) (p=0.0060).

Considerando il protocollo di trattamento la percentuale di pazienti recidivata è risultata significativamente diversa confrontando i protocolli iniziali verso quelli più recenti (p=0.0393). In particolare, nel protocollo RMS 88 il 47.8% dei pazienti con rabdomiosarcoma dell'orbita è recidivato mentre nel protocollo più recente, RMS 2005 questa percentuale è risultata del 18.9%.

La distribuzione delle caratteristiche cliniche alla diagnosi è riportata nella tabella VI:

Tabella VI Caratteristiche cliniche alla diagnosi

	RMS Orbita Recidivato N=30	**RMS Orbita Non Recidivati N=87**	**Totale N (%) N=117**	**p-value Chi-Square test**
Protocollo				
RMS79	7 (29.2)	17 (70.8)	24 (20.5)	**0.0393***
RMS88	**11 (47.8)**	12 (52.2)	23 (19.7)	
RMS96	5 (15.2)	28 (84.8)	33 (28.2)	
EpSSG RMS2005	7 (18.9)	30 (81.1)	37 (31.6)	
Età alla diagnosi				
≤1 anno	**4 (80.0)**	1 (20.0)	5 (4.3)	**0.0065***
1-9 anni	22 (27.5)	58 (72.5)	80 (68.4)	
10-17 anni	4 (12.5)	28 (87.5)	32 (27.4)	
Età mediana	*6.1 aa*	*7.1 aa*	*6.6 aa*	
Intervallo di età	*0.3 mesi-15.2 aa*	*2 mesi-17.2 aa*	*0.3 mesi-17.2 aa*	
Genere				
Femmina	**17 (40.5)**	25 (59.5)	42 (35.9)	**0.0060**
Maschio	13 (17.3)	62 (82.7)	75 (64.1)	

* Fisher's Exact test

3.3.2 Caratteristiche del tumore alla diagnosi

Nel confronto fra pazienti con e senza recidiva sono state rilevate una serie di caratteristiche distribuite in maniera significativamente diversa nei due gruppi e in particolare il gruppo IRS e la mancata somministrazione di radioterapia durante la terapia di prima linea (tabella VII):

Nei pazienti in cui la radioterapia è stata somministrata durante il trattamento di prima linea, infatti, la percentuale di recidiva è stata del 15.2% vs l'83.3% nel gruppo non irradiato ($p<0.0001$).

Alcune caratteristiche hanno mostrato delle differenze nelle percentuali che però non sono risultate statisticamente significative.

Ad esempio, i pazienti con istologia sfavorevole hanno avuto una percentuale di recidive più elevata rispetto a quelli con istologia favorevole (37.5% vs 22.6%, $p=0.13$). Gli unici due pazienti che non hanno ricevuto agenti alchilanti come parte del trattamento chemioterapico sono ambedue recidivati ($p = 0.06$), così come i due pazienti con coinvolgimento linfonodale alla diagnosi ($p = 0.06$).

L'analisi non ha dimostrato differenze significative fra i due gruppi considerando la localizzazione del tumore all'interno dell'orbita, il lato, l'invasività e le dimensioni del tumore.

Considerando il gruppo di pazienti recidivati alla diagnosi, 25 (83%) pazienti avevano un esclusivo coinvolgimento dell'orbita, 1 paziente (3%) aveva coinvolgimento solo della palpebra, mentre 4 (13%) sia orbita che palpebra.
Complessivamente, 2 lesioni (6.7%) erano IRS-I, 3 (10%) IRS-II e 25 (83.3%) IRS-III.
Le dimensioni alla diagnosi erano relativamente piccole (≤5 cm) nel 96.7% dei pazienti e il coinvolgimento linfonodale era evidente nel 6.7% dei pazienti.
Venti RMS (66.7%) erano del sottotipo istologico embrionale, 8 casi erano RMS alveolari, 1 caso (3.3%) RMS NAS e 1 caso (3.3%) RMS leiomiomatoso.

Tabella VII Caratteristiche tumore alla diagnosi e terapia di prima linea

	RMS Orbita Recidivato N=30	**RMS Orbita Non Recidivato N=87**	**Totale N (%) N=117**	**p-value Chi-Square test**
Istologia				
RMS alveolare	8 (34.8)	15 (65.2)	23 (19.7)	0.2188*
RMS embrionale	20 (22.7)	68 (77.3)	88 (75.2)	
RMS a cellule fusate/leiomiomatoso	1 (20.0)	4 (80.0)	5 (4.3)	
RMS Non Altrimenti specificato	1 (100.0)	-	1 (0.9)	
Istologia				
RMS favorevole	21 (22.6)	72 (77.4)	93 (79.5)	0.1356
RMS sfavorevole	9 (37.5)	15 (62.5)	24 (20.5)	
Sito				
Orbita	25 (27.2)	67 (72.8)	92 (78.6)	0.3365
Palpebra	1 (8.3)	11 (91.7)	12 (10.3)	
Orbita e Palpebra	4 (30.8)	9 (69.2)	13 (11.1)	
Lato				
Destro	10 (18.9)	43 (81.1)	53 (45.3)	0.1268
Sinistra	20 (31.3)	44 (68.8)	64 (54.7)	
T-invasività				
T1	26 (28.9)	64 (71.1)	90 (76.9)	0.2087*
T2	4 (14.8)	23 (85.2)	27 (23.1)	
Dimensioni tumore primitivo				
≤5 cm	29 (26.1)	82 (73.9)	111 (94.9)	0.9999*^
>5 cm	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (3.4)	
x: non valutabile	-	2 (100.0)	2 (1.7)	
Loco-reg N				
N0	28 (24.4)	87 (75.6)	115 (98.3)	0.0641*
N1	2 (100.0)	-	2 (1.7)	
IRS Group				
IRS I	2 (100.0)	-	2 (1.7)	**0.0071***
IRS II	**3 (10.3)**	26 (89.7)	29 (24.8)	
IRS III	25 (29.1)	61 (70.9)	86 (73.5)	
Terapia alchilanti				
No	2 (100.0)	-	2 (1.7)	0.0641*
Sì	28 (24.4)	87 (75.7)	115 (98.3)	
Terapia antracicline				
No	21 (25.9)	60 (74.1)	81 (69.2)	0.9157
Sì	9 (25.0)	27 (75.0)	36 (30.8)	
Radioterapia in prima linea				
No	**15 (83.3)**	3 (16.7)	18 (15.4)	**<0.0001***
Sì	15 (15.2)	84 (84.8)	99 (84.6)	
Exenteratio orbitae in prima linea				
No	30 (25.9)	86 (74.1)	116 (99.2)	0.9999
Sì	-	1 (100.0)	1 (0.8)	

* Fisher's Exact test

^ 'size x' patients (n=2) were excluded

Il trattamento di prima linea ha incluso la somministrazione di chemioterapia in tutti i pazienti (tabella VIII).
Due (6.7%) pazienti non hanno ricevuto alchilanti (regime VA), 7 (23.3%) hanno ricevuto ciclofosfamide (regime VAC), 21 (70%) ifosfamide (regimi IVA/VA, IVA, VAIA) e 9 pazienti (30.8%) antracicline.

La radioterapia come trattamento di prima linea per l'oRMS è stata somministrata a metà dei pazienti (50%), con l'altra metà che non l'ha ricevuta. Nello specifico, 3 pazienti su 7 del gruppo RMS79, 6 su 11 del gruppo RMS88, 1 su 5 del gruppo RMS96, e 5 su 7 del gruppo RMS2005 hanno ricevuto RT:
Le ragioni per la mancata radioterapia come *first-line treatment* sono varie: l'età molto giovane (2 pazienti), la decisione del centro curante (2 pazienti), la scelta secondo protocollo (9 pazienti, in particolare 5 per l'assenza di tumore riscontrata alla biopsia, 3 per remissione completa alla valutazione della risposta tumorale, 1 per classificazione come IRS Group I alla diagnosi) e motivo sconosciuto (2 pazienti).
Per quanto riguarda i dettagli, il target principale è stato il tumore primitivo nella maggior parte dei casi (14 pazienti), con un paziente che ha ricevuto trattamento anche sui linfonodi. Il volume target ha incluso il volume iniziale del tumore con margini o il tumore residuo con margini (3 pazienti ciascuno) o l'intero cono orbitario (9 pazienti).
La tecnica utilizzata è stata principalmente la radioterapia con fotoni (13 pazienti), con 2 pazienti trattati con brachiterapia.
La dose mediana erogata sul tumore primitivo con RT esterna è stata di 44.8 Gy (range: 14.4-55.8 Gy), mentre la dose per brachiterapia è stata di 36 Gy in entrambi i casi.

Solo 4 dei 25 pazienti con residui dopo la biopsia iniziale (IRS III) sono stati sottoposti a *delayed surgery*, con i seguenti risultati: 3 R0 e 1 R2. Infine, in 6 pazienti è stata eseguita nuovamente la biopsia, senza trovare residui di tumore.

Tabella VIII Chemioterapia di prima linea, per protocollo

	RMS79 N=7 N (%)	**RMS88 N=11 N (%)**	**RMS96 N=5 N (%)**	**EpSSG RMS 2005 N=7 N (%)**	**Total N=30 N (%)**
VA	-	2	-	-	2 (6.7)
VAC	7	-	-	-	7 (23.3)
IVA/VA	-	-	-	3	3 (10.0)
IVA	-	1	4	4	9 (30.0)
VAIA	-	8	1	-	9 (30.0)

VA = Vincristina, Actinomicina-D; VAC = Vincristina, Actinomicina-D, Ciclofosfamide; VAC-M: Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino, Metrotrexato; IVA = Ifosfamide, Vincristina, Actinomicina-D; VAIA= Vincristina, Actinomicina-D, Ifosfamide, Adriamicina;

3.3.3 Primo evento

La ripresa di malattia locale è stato l'evento più frequente manifestandosi in 28 su 30 pazienti (93.3%). Tra questi, 26 (92,8%) hanno sviluppato una recidiva locale isolata all'orbita, 1 (3,6%) ha presentato anche coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali ed un altro (3,6%) ha sviluppato anche metastasi (*al lobo frontale*).
Due pazienti (6.7%) hanno presentato progressione di malattia (*PM*) durante la terapia di prima linea.

3.3.4 Trattamento di seconda linea

3.3.4a Chemioterapia (tabella IX)

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a regimi chemioterapici in seconda linea.
Il regime scelto è variato nel corso degli anni e anche in dipendenza del trattamento utilizzato in prima linea, Le combinazioni maggiormente utilizzate sono state:

a) CEVAIE (Carboplatino, Epirubicina, Vincristina, Ifosfamide, Actinomicina, Etoposide) (10 pazienti)
b) regimi basati sulla somministrazione di alchilanti più irinotecan (5 pazienti)
c) regimi basati su derivati del platino (carboplatino o cisplatino) più etoposide (2 pazienti) e con l'aggiunta di antracicline (7 pazienti)

In generale, sia gli agenti alchilanti che le antracicline rimangono una componente significativa della chemioterapia di seconda linea, essendo stati utilizzati rispettivamente nel 76.7% e nel 73.3% dei pazienti.
La Tabella IX riporta informazioni sui regimi chemioterapici dopo il primo evento.

3.3.4b Radioterapia

La radioterapia in seconda linea è stata somministrata al 60% dei pazienti (18 su 30). Per quanto riguarda i dettagli tecnici, la radioterapia esterna è stata la modalità principale utilizzata, impiegata nel 77.8% dei casi (14 pazienti), mentre la brachiterapia è stata utilizzata in 3 pazienti (16.7%). La dose mediana di RT esterna erogata sul tumore primitivo è stata di 47.5 Gy, con un range 39-72 Gy. Le dosi utilizzate con la brachiterapia sono state di 36, 40 e 41.4 Gy.

Tra i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia in prima linea, 13 (86.7%) l'hanno ricevuta in seconda linea; mentre tra coloro che hanno ricevuto radioterapia in prima linea, 5 (33.3%) l'hanno ricevuta anche in seconda linea.

3.3.4c Chirurgia

14 pazienti su 30 sono stati sottoposti a intervento chirurgico. Di questi, 6 pazienti hanno ricevuto chirurgia conservativa, mentre 8 hanno subito chirurgia mutilante con exenteratio orbitae. Per quanto riguarda gli esiti della chirurgia conservativa, 2 pazienti presentavano margini di resezione R0 (assenza di residuo tumorale), 1 paziente aveva margini R1 (residuo microscopico), 2 pazienti avevano margini R2 (residuo macroscopico) e in 1 caso non è stato trovato tumore. Tra i pazienti sottoposti a exenteratio orbitae, 4 avevano margini R0, 1 aveva margini R1, 2 avevano margini R2 e in 1 caso lo stato dei margini non è noto.

Tabella IX Chemioterapia di seconda linea

		PD N=2	**RL N=26**	**RL+N N=1**	**RL+MTS N=1**	**Total N=30**
CEVAIE	2 IFO/CARBO/ETO ridotti +CARBO + IFO	1	-	-	-	1
N=10	CEVAIE	-	7	-	-	7
	CEVAIE+VCR/CYCLO/TOPO	1	-	-	-	1
	CARBO/EPI+IFO/VP16	-	1	-	-	1
VAC ± IRINOTECAN	4 VAC/CAV + 3 CDDP/VP16	-	1	-	-	1
N=3	IRVAC	-	1	-	-	1
	VAC-M + CAV	-	1	-	-	1
PLATINO (CARB0/CDDP) + VP16	CARBO/EPI + Cyclo/Eto	-	1	-	-	1
N=9	CARBO/ETO	-	1	-	-	1
	CARBO/VP16 + CARBO/EPI	-	-	1	-	1
	CDDP/VP16	-	1	-	-	1
	CDDP/VP16 + DOXO	-	1	-	-	1
	DOXO/CARBO	-	1	-	-	1
	DOXO/CARBO/CYCLO	-	2	-	-	2
	VCR/CARBO/EPI + VP16 per os + CYCLO	-	-	-	1	1
VIrDo (VCR/Irinotecan/Doxo)	VCR/IR/DOXO	-	1	-	-	1
N=2	VCR/IR/Do + VCR/IR + VCR/IR/Temozolamide + VIT	-	1	-	-	1
ALTRI REGIMI	VAIA	-	1	-	-	1
N=5	IFO/ETO + VCR/DOXO/CYCLO + MELPHALAN	-	1	-	-	1
	IVA	-	2	-	-	2
	TOPO/CARBO/CYCLO/VP16	-	1	-	-	1
ALTRA TERAPIA N=1	*NO CT, RT only*	-	*1*	-	-	*1*

VAC= Vincristina, Actinomicina-D, Ciclofosfamide; IVA = Ifosfamide, Actinomicina-D, Vincristina, IVE = Ifosfamide, Vincristina, Etoposide; IRVAC = Irinotecano + VAC

3.3.5 Sopravvivenza

La mediana del follow-up dei pazienti vivi, calcolata dalla diagnosi e dal primo evento, è pari rispettivamente a 16.4 anni (range 5.9-27.6 anni) e 12.7 anni (range 4.7-26.9 anni).

Complessivamente sono deceduti 13 pazienti su 30 (43.3%), di cui due poco dopo aver sviluppato il primo evento (uno per tossicità dopo i primi 3 cicli di chemioterapia e uno per recidiva locale con metastasi polmonari) e 11 dopo un secondo evento (2 casi di progressione di malattia, 1 caso di progressione di malattia con invasione linfonodale, 7 casi di recidiva locale ed 1 caso di recidiva locale con metastasi).

Dei 17 pazienti vivi: 13 hanno raggiunto una seconda remissione completa (RC) mantenendola, mentre 4 sono riusciti a raggiungere una nuova RC dopo aver sviluppato un nuovo evento ed essere stati sottoposti ad un trattamento di terza linea.

I valori di EFS e OS a 10 anni dal primo evento per l'intero gruppo sono pari rispettivamente a 43.3 (25.6-59.9) e 56.0 (36.4-71.7). (Figura 1).

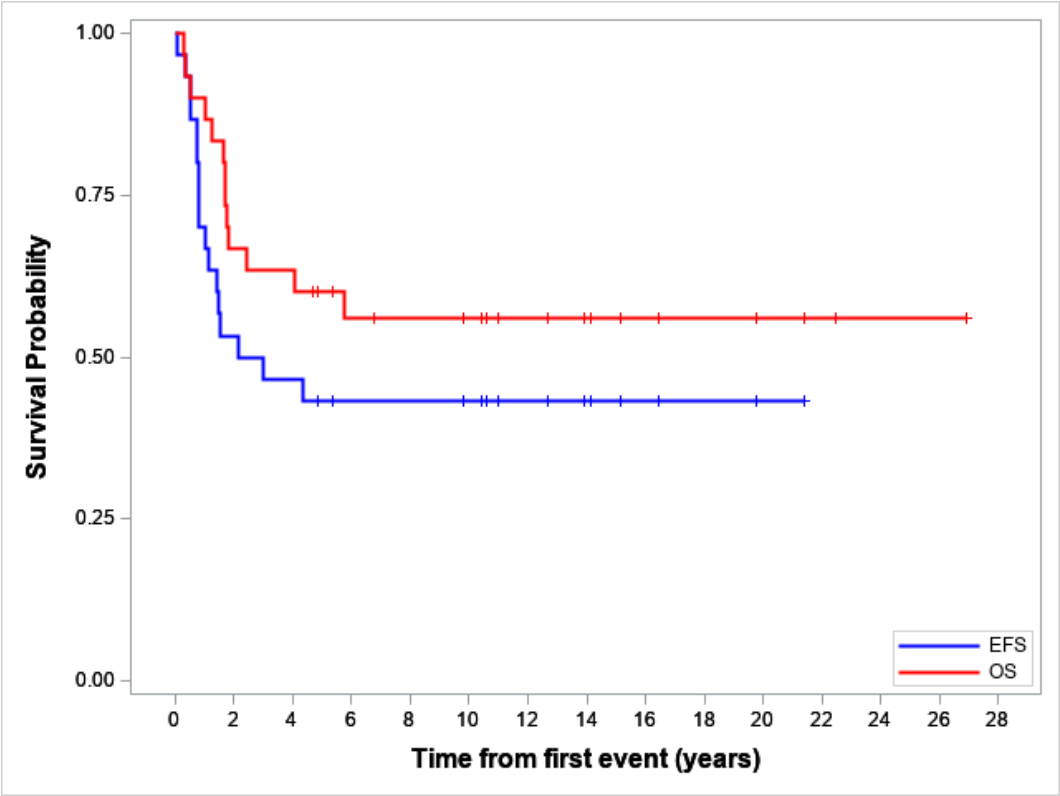

Figura 1 *Event Free Survival e Overall survival (dal primo evento)*

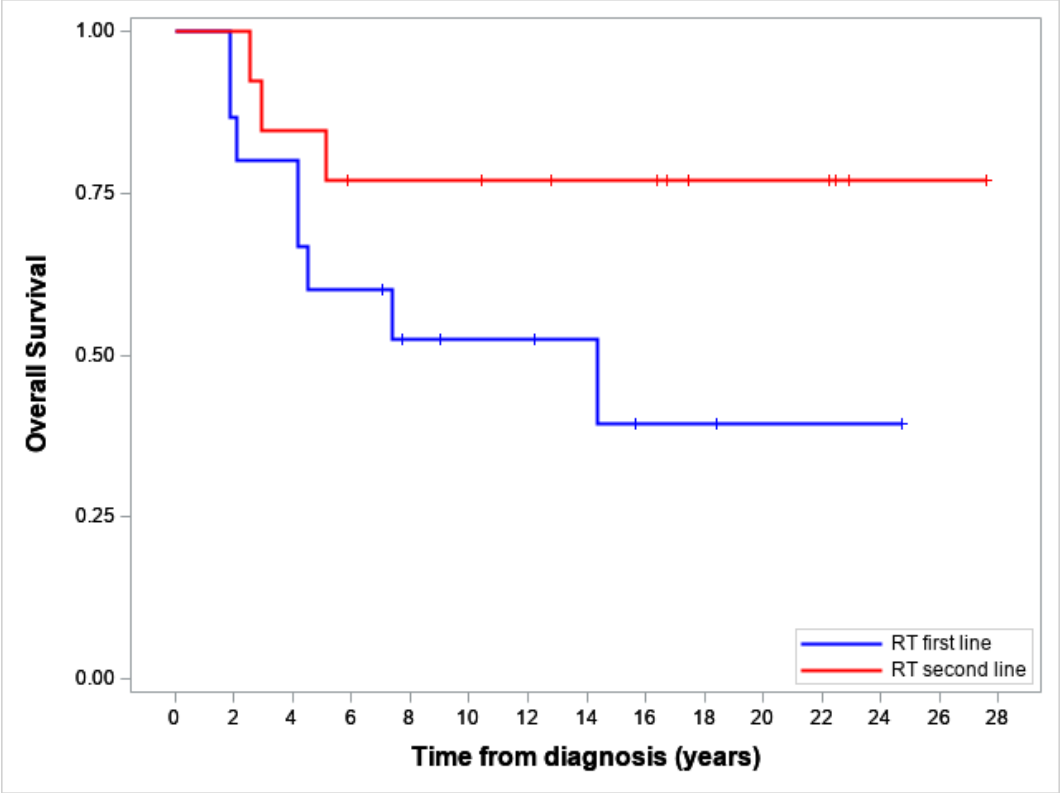

Figura 2 *Overall Survival (dalla diagnosi) in base al timing della RT*

3.3.6 Fattori prognostici

L'analisi dei fattori prognostici (tabella X) nei pazienti con recidiva di rabdomiosarcoma orbitario (oRMS) ha rivelato diverse variabili cliniche e di trattamento che influenzano significativamente l'outcome.

Innanzitutto, l'età alla diagnosi si conferma come un fattore prognostico cruciale. Dei 30 pazienti con recidiva di oRMS, 4 avevano un'**età ≤1 anno** alla diagnosi (13.3% del totale). Questo sottogruppo ha mostrato una prognosi significativamente inferiore rispetto ai pazienti più grandi (p=0.0135). In particolare, mentre la OS a 10 anni per i pazienti tra 1 e 9 anni era del 67.1% (95% CI: 42-82.9) e per quelli tra 10 e 18 anni del 50.0% (95% CI: 5.8-84.5), la OS a 10 anni per i pazienti con età inferiore a 1 anno non è stata determinabile in quanto tutti i soggetti sono deceduti.

L'istologia del tumore rappresenta un altro fattore prognostico determinante. I pazienti con **istologia alveolare**, e più in generale, con istologia sfavorevole, hanno mostrato una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto a quelli con istologia favorevole (10-yrs OS 22.2% vs 70.7%, p=0.0058). Questo dato conferma il valore prognostico dell'istologia nel predire l'esito della malattia recidivante.

Il **trattamento con radioterapia** (RT) sembra influenzare la sopravvivenza. Il 50% dei pazienti con recidiva aveva ricevuto RT come trattamento di prima linea. L'analisi univariata (dalla data del primo evento) ha mostrato una OS a 10 anni del 44.4% (95% CI: 18.5-67.7) per i pazienti che avevano ricevuto RT in prima linea, e del 76.9% (95% CI: 44.2-91.9) per quelli che l'avevano ricevuta esclusivamente in seconda linea (dopo la recidiva), sebbene questa differenza non raggiunga la significatività statistica (p=0.1108).

Altri fattori clinici, come il sesso, il lato del tumore o l'invasività tumorale (T stage), non hanno mostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza in questa coorte. La OS a 10 anni era del 58.8% (95% CI: 32.5-77.8) per le femmine e del 51.3% (95% CI: 21.4-74.9) per i maschi (p=0.8017), e del 57.1% (95% CI:36.0-73.6) per i pazienti con T1 e del 50.0% (95% CI: 5.8-84.5) per i pazienti con T2 (p=0.7118).

In definitiva, età alla diagnosi, istologia tumorale e timing della radioterapia sono fattori prognostici rilevanti nei pazienti con recidiva di oRMS.

Tabella X Overall survival dalla data del primo evento

	N	Deceduti	10-yr OS (95% CI)	p-value
Tutti i pazienti	30	13	56.0 (36.4-71.7)	---
Protocollo	7	3	57.1 (17.2-83.7)	0.2507
RMS79	11	7	36.4 (11.2-62.7)	
RMS88	5	2	60.0 (12.6-88.2)	
RMS96	7	1	85.7 (33.4-97.9)	
EpSSG RMS2005				
Età alla diagnosi				
≤1 anno	4	4	---	**0.0135**
1-9 anni	22	7	67.1 (42.9-82.9)	
10-17 anni	4	2	50.0 (5.8-84.5)	
Genere				
Femmina	17	7	58.8 (32.5-77.8)	0.8017
Maschio	13	6	51.3 (21.4-74.9)	
Istologia				
RMS favorevole	21	6	70.7 (46.0-85.7)	**0.0058**
RMS sfavorevole	9	7	22.2 (3.4-51.3)	
Lato				
Sinistra	20	10	50.0 (27.1-69.2)	0.3289
Destra	10	3	70.0 (32.9-89.2)	
T-invasività				
T1	26	11	57.1 (36.0-73.6)	0.7118
T2	4	2	50.0 (5.8-84.5)	
RT Sì*				
RT durante trt 1ª linea	15^	8	44.4 (18.5-67.7)	0.1108
RT durante trt 2ª linea (non durante 1ª linea)	13	3	76.9 (44.2-91.9)	
Exenteratio Orbitae (qualunque momento)				
No EXO	17	7	57.5 (30.7-77.2)	0.7260
Sì EXO	13	6	53.8 (24.8-76.0)	

^ 5/15 pazienti sono stati irradiati anche durante il trattamento di seconda linea

* 2/30 pazienti sono stati esclusi perché non hanno mai ricevuto RT

3.4 Discussione

L'OS a 10 anni del 56.0% osservata in questa coorte di oRMS recidivato appare notevolmente superiore ai tassi di OS a 5 anni generalmente riportati per l'RMS recidivato in tutte le sedi (circa 30-35%)[61].

Ad esempio, uno studio francese su RMS non metastatico recidivato ha documentato una OS a 5 anni del 35%[61], mentre i primi studi dell'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) riportavano una OS a 5 anni del 17-24% per i pazienti recidivati[62]. Questa discrepanza suggerisce che la natura intrinsecamente favorevole del sito orbitale, ben documentata per l'RMS primitivo, possa parzialmente estendersi anche al contesto della recidiva.

Tuttavia, il confronto con altri studi specifici sull'oRMS recidivato rivela eterogeneità. Uno studio IRS-III e IRS-IV su 24 pazienti con sarcoma orbitale localizzato recidivato riportava una sopravvivenza dell'82% a ≥5 anni dalla recidiva[67], un tasso superiore. Questa differenza potrebbe essere attribuita a caratteristiche diverse delle coorti (es. proporzione di istologie sfavorevoli, TTR (*time-to-relapse)*), dei trattamenti e delle strategie di salvataggio. La coorte dello studio include il 30% di istologie sfavorevoli, mentre lo studio IRS menzionava una mix istologico più favorevole. Analogamente, uno studio di Amsterdam su 14 recidive oRMS (di cui 13 istotipo embrionale) riportava solo 2 decessi, potenzialmente per l'uso della tecnica AMORE e la composizione della coorte.[68]

L'esito infausto per i 4 lattanti (≤1 anno) con oRMS recidivato in questo studio è particolarmente allarmante. Si allinea con la prognosi generalmente peggiore per i lattanti con RMS primitivo e suggerisce una condizione quasi uniformemente fatale per l'oRMS recidivato in questa fascia d'età nella casistica analizzata, sebbene una revisione CWS riportasse una OS a 5 anni del 41% per lattanti recidivati con RMS in tutte le sedi[69].

L'istotipo sfavorevole (principalmente alveolare) si conferma un fattore prognostico negativo determinante anche dopo recidiva. Questo è coerente con l'aggressività nota dell'aRMS.

È emerso un trend (non statisticamente significativo, p=0.1108) verso una migliore OS a 10 anni per i pazienti che hanno ricevuto RT esclusivamente in seconda linea (76.9%) rispetto a quelli che l'hanno ricevuta in prima linea (44.4%). Sebbene l'omissione della RT in prima linea sia fortemente associata a un rischio più elevato di recidiva, la RT di salvataggio in campi "vergini" sembra altamente efficace. La

recidiva nonostante la RT di prima linea indica probabilmente malattia più aggressiva o radioresistente, rendendo la re-irradiazione più complessa e con esiti peggiori.

La gestione della recidiva nell'oRMS pediatrico richiede un approccio multimodale, come osservato in questa coorte (tutti chemioterapia, 60% RT, 47% chirurgia di seconda linea).
La varietà di regimi chemioterapici impiegati (CEVAIE, regimi a base di irinotecano, regimi a base di platino più etoposide) riflette l'assenza di uno standard univoco.[61] Il regime CEVAIE (o simili) ha mostrato tassi di risposta variabili in letteratura per RMS recidivato (es. ORR 73.3% per CEV/IVE[70]).
I regimi a base di irinotecano, tra cui il VIT che è stato un trattamento standard post recidiva in EpSSG, hanno mostrato un ORR del 42.9% nell'RMS recidivato. L'irinotecano in monoterapia ha un ORR inferiore (11.4%).[71]

L'exenteratio orbitae non ha influenzato la OS in questa coorte (p=0.7260). Questo contrasta con alcuni studi che riportano una buona sopravvivenza, ma il suo ruolo rimane dibattuto data la morbilità. L'assenza di beneficio sulla sopravvivenza qui suggerisce che la chirurgia radicale non è automaticamente superiore e la decisione deve essere attentamente ponderata.

L'approccio alla gestione del rabdomiosarcoma orbitale ha storicamente presentato differenze significative tra i gruppi cooperativi nordamericani ed europei, in particolare l'impiego della radioterapia (RT) in prima linea. Studi internazionali, come l'analisi condotta da Oberlin et al. (2001)[24] basata sui risultati di un workshop che ha unito dati provenienti dall'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRSG) statunitense, dal SIOP MMT, dal CWS e dall'ICG, hanno evidenziato come l'uso della RT iniziale fosse marcatamente più elevato in Nord America (ad esempio, 93% nell'IRSG) rispetto ad alcuni gruppi europei (solo 37% nel SIOP MMT). Nonostante questa disparità nell'intensità del trattamento primario, che comportato una maggiore percentuale di recidive nei pazienti europei trattati con minore RT upfront, la sopravvivenza globale (OS) a 10 anni si è dimostrata comparabile tra i diversi gruppi (circa 87%). Questo dato suggerisce che l'efficacia delle terapie di salvataggio, inclusa la radioterapia su campi "vergini" in caso di recidiva, è stata fondamentale nel recuperare la maggior parte dei pazienti che hanno manifestato

una ricaduta. Tale osservazione è in linea con i nostri stessi risultati, che mostrano un'ottima OS post-recidiva per i pazienti trattati con RT in seconda linea.
Il desiderio di confronto e armonizzazione dei risultati a livello globale ha portato a iniziative di collaborazione, workshop e convegni iinternazionali, tracui l'International Soft Tissue SaRcoma ConsorTium (INSTRuCT)[72], che unisce dati da gruppi cooperativi di spicco come il Children's Oncology Group (COG) nordamericano e l'European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). Queste piattaforme mirano a superare le disomogeneità nella stratificazione del rischio e nei protocolli terapeutici, consentendo analisi integrate e la definizione di linee guida basate su un volume di dati senza precedenti, per ottimizzare l'equilibrio tra intensità terapeutica e qualità di vita a lungo termine dei sopravvissuti.

3.5 Conclusioni

In sintesi, lo studio sul oRMS recidivato rivela una prognosi relativamente più favorevole rispetto ad altre sedi, con un 10-yr-OS del 56.0%, sottolineando l'importanza di un approccio terapeutico sito-specifico. Fattori prognostici cruciali includono l'età alla diagnosi (con esiti peggiori per i lattanti) e l'istologia (con il sottotipo alveolare associato a una prognosi sfavorevole).
La radioterapia di salvataggio si dimostra particolarmente efficace su campi non precedentemente irradiati, mentre l'eterogeneità dei regimi chemioterapici di seconda linea evidenzia la necessità di protocolli standardizzati basati sull'evidenza. La chirurgia, inclusa l'exenteratio orbitae, non ha mostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza, rafforzando l'importanza della conservazione dell'organo quando possibile.
La complessità di questa patologia sottolinea l'imperativo della collaborazione internazionale e dell'integrazione della medicina di precisione per guidare terapie mirate. Parallelamente, la ricerca futura deve bilanciare l'efficacia del trattamento con la minimizzazione della tossicità a lungo termine, ponendo la qualità di vita come un obiettivo centrale nella gestione dei pazienti pediatrici.

BIBLIOGRAFIA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute; 2013.

2. Carli M, Cecchetto G, Sotti G, Alaggio R, Stevens MCG. Soft tissue sarcoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Paediatric Oncology. Arnold; 2004. p. 339-70.

3. Donaldson SS, Draper GJ, Flamant F, Gerard-Marchant R, Mouriesse H, Newton WA, Lemerle J. Topography of childhood tumors: pediatric coding system. Pediatr Hematol Oncol. 1986;3(3):249-58.

4. Imbach P, Arceci RJ. Pediatric Oncology. Springer; 2014.

5. McDowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. Arch Dis Child. 2003;88(4):354-7.

6. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 2001; 19:3091-102.

7. Bennicelli JL, Edwards RH, Barr FG. Mechanism for transcriptional gain of function resulting from chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:5455-9.

8. Davis RJ, Barr FG. Fusion genes resulting from alternative chromosomal translocations are overexpressed by gene-specific mechanisms in alveolar rhabdomyosarcoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94:8047-50.

9. Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J, et al. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. J Clin Oncol. 2012; 30:1670-7.

10. Scrable H, Cavenee W, Ghavimi F, Lovell M, Morgan K, Sapienza C. A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86(19):7480-4.

11. Shukla N, Ameur N, Yilmaz I, et al. Oncogene mutation profiling of pediatric solid tumors reveals significant subsets of embryonal rhabdomyosarcoma and neuroblastoma with mutated genes in growth signaling pathways. Clin Cancer Res. 2012; 18:748-57.

12. Spunt SL, Anderson JR, Teot LA, et al. Routine brain imaging is unwarranted in asymptomatic patients with rhabdomyosarcoma arising outside of the head and neck region that is metastatic at diagnosis: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Cancer. 2001; 92:121-5.

13. De Corti F, Dall'Igna P, Bisogno G, et al. Sentinel node biopsy in pediatric soft tissue sarcomas of extremities. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52:51-4.

14. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer. 1988;61:209-20.

15. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg. 2016;25(5):276-83.

16. Panda SP, Chinnaswamy G, Vora T, et al. Diagnosis and Management of Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents: ICMR Consensus Document. Indian J Pediatr. 2017;84(5):393-402.

17. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year. Cancer. 2011;117(15):3493-501.

18. Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2004;42(1):64-73.

19. Castello MA, Duse M. Manuale Di Pediatria. Piccin; 2015.

20. Cecchetto G, Bisogno G, De Corti F, Dall'Igna P, Inserra A, Ferrari A, Garaventa A, Scagnellato A, Carli M. Biopsy or debulking surgery as initial surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children? The experience of the Italian Cooperative Group studies. Cancer. 2007;110(11):2561-7.

21. Stevens MC. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: the cost of cure. Lancet Oncol. 2005; 6:77-84.

22. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. Cancer. 1992; 70:2557-67.

23. Stevens M. Rhabdomyosarcoma. In: Cancer in children: clinical management. New York, Oxford University Press; 1998. p. 193-213.

24. Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment-results of an international workshop. J Clin Oncol. 2001; 19:197-204.

25. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer. 1993; 71:1904-22.

26. Carli M, Pastore G, Perilongo G, et al. Tumor response and toxicity after single high-dose versus standard five-day divided-dose dactinomycin in childhood rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 1988; 6:654-8.

27. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. J Clin Oncol. 1987; 5:1191-8.

28. Sandler E, Lyden E, RUYMANN F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a Phase II 'window' in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Med Pediatr Oncol. 2001; 37:442-8.

29. Treuner J, Mattke AD, Harm D, Gadner H, Marky I. Interims report of the CWS-96 study: results of the treatment for soft tissue sarcomas in childhood. Med Ped Oncol. 1998; 41:278.

30. Blaney SM, Needle MN, Gillespie A, et al. Phase II trial of topotecan administered as 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors: a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study. Clin Cancer Res. 1998; 4:357-60.

31. Bisogno G, Fuchs J, Dasgupta R, Ferrari A, Haduong JH, Rogers T, Walterhouse DO, Coppadoro B, Xue W, Vokuhl C, et al. Patients with completely resected nongenitourinary low-risk embryonal rhabdomyosarcoma are candidates for reduced duration low-intensity chemotherapy. Cancer. 2022;128(23):4150-6.

32. Bergeron C, Jenney M, De Corti F, Gallego S, Merks H, Glosli H, Ferrari A, Ranchere-Vince D, De Salvo GL, Zanetti I, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma completely resected at diagnosis: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group RMS2005 experience. Eur J Cancer. 2021; 146:21-9.

33. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, Gallego Melcón S, Ferrari A, Oberlin O, Carli M, Stevens M, Kelsey A, De Paoli A et al: *Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol 2018, 19(8):1061-1071.

34. Amadeus T. Heinz AS, Martin Ebinger, Jörg Fuchs, et al., on behalf of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS): *Significance of Fusion Status, Oberlin Risk Factors and Local Treatment in Pediatric and Adolescent Patients with Metastatic Rhabdomyosarcoma: Data of the European Soft Tissue Sarcoma Registry SoTiSaR. PBC* Under Review.

35. Sparber-Sauer M, Ferrari A, Kosztyla D, Ladenstein R, Cecchetto G, Kazanowska B, Scarzello G, Ljungman G, Milano GM, Niggli F, et al. Long-term results from the multicentric European randomized phase 3 trial CWS/RMS-96 for localized high-risk soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. Pediatric blood & cancer. 2022;69(9): e29691.

36. Schoot RA, Chisholm JC, Casanova M, Minard-Colin V, Geoerger B, Cameron AL, Coppadoro B, Zanetti I, Orbach D, Kelsey A *et al*: *Metastatic +Rhabdomyosarcoma: Results of the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group MTS 2008 Study and Pooled Analysis With the Concurrent BERNIE Study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2022, 40(32):3730-3740.

37. Heinz AT, Schonstein A, Ebinger M, Fuchs J, Timmermann B, Seitz G, Vokuhl C, Munter M, Pajtler KW, Stegmaier S *et al*: *Significance of fusion status, Oberlin risk factors, local and maintenance treatment in pediatric and adolescent patients with metastatic rhabdomyosarcoma: Data of the European Soft Tissue Sarcoma Registry SoTiSaR*. Pediatr Blood Cancer 2023: e30707.

38. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(11):3468-75.

39. K. A: Clinical Radiation Oncology; 2016.

40. Dávila Fajardo R, Magelssen H, Cameron AL, Boterberg T, Mandeville HC. Current and Future Developments in Radiation Oncology Approach for Rhabdomyosarcoma. Cancers. 2025; 17(10):1618.

41. Frankart AJ, Breneman JC, Pater LE. Radiation Therapy in the Treatment of Head and Neck Rhabdomyosarcoma. Cancers. 2021; 13(14):3567.

42. Efficacy of Radiotherapy in Rhabdomyosarcoma - The ASCO Post [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: https://ascopost.com/news/october-2023/efficacy-of-radiotherapy-in-rhabdomyosarcoma/

43. Kaseb H, Kuhn J, Gasalberti DP, et al. Rhabdomyosarcoma. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507721/

44. Yan AP, Venkatramani R, Bradley JA, Lautz TB, Urla CI, Merks JHM, Oberoi S. Clinical Characteristics, Treatment Considerations, and Outcomes of Infants with Rhabdomyosarcoma. Cancers. 2023; 15(8):2296.

45. Bradley JA, Kayton ML, Chi YY, et al. Treatment Approach and Outcomes in Infants With Localized Rhabdomyosarcoma: A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;103(1):19-27.

46. What Happens After Treatment for Rhabdomyosarcoma? - American Cancer Society [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from:

https://www.cancer.org/cancer/types/rhabdomyosarcoma/after-treatment/followup.html

47. van Gaal JC, Flucke UE, Roeffen MHS, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Aberrations in Rhabdomyosarcoma: Clinical and Prognostic Implications. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(3):308-15.

48. Bisogno G, et al. Long-Term Results in Childhood Rhabdomyosarcoma: A Report From the Italian Cooperative Study RMS 79. Pediatr Blood Camer. 2012;58:872-6.

49. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*.; 2016

50. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011; 29:1312-8.

51. Dharmarajan KV, Wexler LH, Wolden SL. Concurrent radiation with irinotecan and carboplatin in intermediate-and high-risk rhabdomyosarcoma: a report on toxicity and efficacy from a prospective pilot phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60:242-7.

52. Mandeville HC, Bisogno G, Minard-Colin V, et al. Localized incompletely resected standard risk rhabdomyosarcoma in children and adolescents: Results from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group RMS 2005 trial. *Cancer*. 2024;130(23):4071-84.

53. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for lowrisk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:720-6.

54. Hol ML, Indelicato DJ, Rotondo RL, et al. Dose effect analysis of early changes in orbital bone morphology after radiation therapy for rhabdomyosarcoma. Pract Radiat Oncol. 2020;10:53-8.

55. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al, Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee (formely Intergroup Rhabdomyosarcoma Group) representing the Children's Oncology Group and the Quality Assurance Review Center. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma–a report from the IRSG. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51:718-28.

56. Boutroux H, Cellier C, Mosseri V, et al. Orbital rhabdomyosarcoma in children: a favorable primary suitable for a less-invasive treatment strategy. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36:605-12.

57. Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent VGLL2-related Fusions in Infantile Cases. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):224-35.

58. Darsaut TE, Lanzino G, Lopes MB, Newman S. An introductory overview of orbital tumors. Neurosurg Focus. 2001; 10:1-9.

59. Topilow NJ, Tran AQ, Koo EB, Alabiad CR. Etiologies of proptosis: a review. Intern Med Rev (Wash D C). 2020; 6:10.18103

60. EpSSg Association. RMS 2005 Study [Internet]. [cited 2025 April]. Available from: https://www.epssgassociation.it/trials/completed-trials/rms-2005-study,2,226

61. Sevrin F, Bogart E, Orbach D, et al. Therapy and Outcomes of Patients with Relapsed Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma: A Report from the French Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *Cancer Med*. 2024;13(23): e70420.

62. Heske CM, Mascarenhas L. Relapsed Rhabdomyosarcoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(4):804.

63. Late and Long-term Effects of Childhood Cancer Treatment [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/childhood-cancer/late-effects-of-childhood-cancer-treatment.html

64. Paulino, Arnold & Simon, James & Wen, B-Chen. (2001). *Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma*. International journal of radiation oncology, biology, physics. 48. 1489-95.

65. Late effects of treatments for rhabdomyosarcoma - Canadian Cancer Society [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/rhabdomyosarcoma/treatment/late-effects

66. Frankart AJ, Breneman JC, Pater LE. *Radiation Therapy in the Treatment of Head and Neck Rhabdomyosarcoma*. Cancers *(Basel)*. 2021;13(14):3567. Published 2021 Jul 16.

67. Raney B, Huh W, Hawkins D, et al. Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and -IV, 1984-1997: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):371-6

68. Khatib N, Merks JHM, Markenstein JE, et al. Long-Term Outcomes After Multidisciplinary Treatment for Pediatric Orbital

Rhabdomyosarcoma. *Cancers (Basel)*. 2025;17(4):615.

69. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 Apr 12. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65802.13/

70. Winter S, Fasola S, Brisse H, Mosseri V, Orbach D. Relapse after localized rhabdomyosarcoma: Evaluation of the efficacy of second-line chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(11):1935-41.

71. Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):356-61.

72. Wyatt KD, Birz S, Hawkins DS, et al. Creating a data common: The INternational Soft Tissue SaRcoma ConsorTium (INSTRuCT). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29924

Figure e Tabelle

Figura 1 Event Free Survival e Overall survival (dal primo evento) 41

Figura 2 Overall Survival (dalla diagnosi) in base al timing della RT 41

Tabella I - Classificazione IRS post-chirurgica 11

Tabella II - Stadiazione TNM pretrattamento 12

Tabella III - Elementi prognostici nel RMS 14

Tabella IV - Stratificazione EpSSG per i pazienti con Rabdomiosarcoma localizzato 15

Tabella V - Raccomandazioni su trattamento sistemico RMS 22

Tabella VI - Caratteristiche cliniche alla diagnosi 33

Tabella VII - Caratteristiche tumore alla diagnosi e terapia di prima linea 35

Tabella VIII – Chemioterapia di prima linea, per protocollo 37

Tabella IX – Chemioterapia di seconda linea 39

Tabella X - Analisi univariata dalla data del primo evento 43