

Studio clinico osservazionale per il trattamento dell' osteosarcoma non metastatico delle estremità (ISG Oss/Os/A)

Coordinatore:

**Dott. Stefano Ferrari, Dipartimento di Oncologia Muscoloscheletrica,
Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna**

Febbraio 2007

con il supporto di

Istituto Ortopedico Rizzoli
(Ricerca Corrente 2007)

Studio clinico osservazionale per il trattamento dell' osteosarcoma non metastatico delle estremità
(ISG Oss/Os/A)

Coordinatore dello studio:

**Dott. Stefano Ferrari, Dipartimento di Oncologia Muscoloscheletrica,
Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna**

Il presente studio clinico osservazionale è aperto alla collaborazione di quanti intendano parteciparvi. Stante la rarità e le peculiarità connesse al trattamento di tale rara patologia, raccomandiamo che il presente protocollo venga applicato in Centri dotati di esperienza nel trattamento dell' osteosarcoma

Dott. S. Ferrari

Sezione di Chemioterapia dei Tumori dell' Apparato Locomotore Istituti Ortopedici Rizzoli,
Via Pupilli 1, Bologna.

Tel. 051 6366199; FAX 051 6366277; e-mail stefano.ferrari@ior.it

Introduzione

Nel gennaio 2007 si è concluso l'arruolamento in uno studio randomizzato dell'ISG e coordinato dallo IOR per l'osteosarcoma localizzato (ISG-OS1). Lo scopo dello studio era quello valutare l'efficacia (in termini di EFS, MFS, DFS) e la tossicità di trattamento di due protocolli chemioterapici che utilizzano HDMTX, CDP, ADM e IFO. Un braccio prevedeva l'utilizzo dei quattro farmaci in tutti i soggetti e sin dalla fase preoperatoria (braccio B); nell'altro erano somministrati solo HDMTX, CDP e ADM, mentre IFO veniva aggiunto nella fase post operatoria nei soli pazienti che presentano una necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia primaria inferiore al 90% (braccio A).

Un' analisi preliminare dei dati conferma la non differenza prognostica fra braccio A e braccio B; è invece stata documentata una maggiore tossicità per i pazienti trattati secondo lo schema previsto dal braccio B (dati su file).

I risultati ottenuti con ISG OS 1 segnalano percentuali di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni del 63% e sopravvivenza globale pari al 75%. Tali dati non hanno mostrato differenze statisticamente rispetto ai controlli storici relativi ai precedenti protocolli condotti all' Istituto Ortopedico Rizzoli e rispetto ad altri studi riportati in letteratura (1-7).

In considerazione dei dati ottenuti con ISG OS 1 e della non differenza riscontrata rispetto ai precedenti protocolli chemioterapici è stato deciso di attivare uno studio clinico osservazionale per i pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità basato sul braccio A del protocollo ISG OS 1.

Bibliografia

1) Meyers P.A., Gorlick R., Heller G., Casper E., Lane J., Huvos A.G., Healey J.H.: Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T-12) protocol. *J. Clin. Oncol.*, 16: 2452-2458, 1998.

2) Winkler K., Beron G., Delling G., Heise U., Kabish H., Purfurst C., Berger J., Ritter J., Jurgens H., Gerein V., Graf N., Russe W., Gruemayer E.R., Ertelt W., Kotz R., Preusser P., Prindull G., Brandeis W., Landbeck G. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin. Oncol.*, 6: 328-337, 1988.

3) Bacci G., Picci P., Ruggieri P., Mercuri M., Avella M., Capanna R., Brach Del Prever A., Mancini A., Gherlinzoni F., Padovani G., Leonessa C., Biagini R., Ferraro A., Ferruzzi A., Cazzola A., Manfrini M., Campanacci M.: Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremity. The Istituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer*, 65: 2539-2553, 1990.

4) Ferrari S., Mercuri M., Picci P., Bertoni F., Brach del Prever A., Tienghi A., Mancini A., Longhi A., Rimondini S., Donati D., Manfrini M., Ruggieri P., Biagini R., Bacci G. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: Results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (IOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intraarterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response. *Tumori*, 85: 458-464, 1999.

5) Fuchs N., Bielack S.S., Epler D., Bieling P., Delling G., Koholz D., Graf N., Heise U., Jurgens H., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Weinel P., Werner M., Winkler K.: Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann. Oncol.*, 9: 893-899, 1998.

6) Bacci G., Picci P., Ferrari S., Ruggieri P., Casadei R., Tienghi A., Brach Del Prever A., Gherlinzoni F., Mercuri M., Monti C.: Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremity. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate, followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*, 72: 1216-1226, 1993.

7) Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, Alvegard TA, Picci P, Capanna R, Bernini G, Muller C, Tienghi A, Wiebe T, Comandone A, Bohling T, Del Prever AB, Brosjo O, Bacci G, Saeter G; Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8845-52.

Scopo dello studio

Scopo dello studio è quello di raccogliere prospettivamente dati relativi a caratteristiche demografiche trattamento esito (in termini di EFS, MFS, DFS) e tossicità di trattamento di un protocollo di chemioterapia che utilizza nella fase preoperatoria HDMTX, CDP e ADM; nella fase postoperatoria vengono utilizzati HDMTX, CDP e ADM, mentre IFO viene aggiunto nei soli pazienti che presentano una necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia primaria inferiore al 90%. Ulteriore scopo è quello di valutare il ruolo delle alte dosi di ifosfamide (15g/m²) quale terapia di II linea nei pazienti che presenteranno ripresa di malattia a livello polmonare (1-2 noduli con intervallo libero < 24 mesi, ≥ 3 noduli indipendentemente dalla durata dell' intervallo libero).

Disegno dello studio

Tutti i pazienti con diagnosi di osteosarcoma verranno considerati per il presente studio e verranno arruolati coloro che rientrano nei criteri di eleggibilità.

I pazienti arruolati saranno trattati secondo uno schema di trattamento che prevede: preoperatoria con HDMTX, CDP, ADM; post operatoria con i tre farmaci usati precedentemente con l' integrazione di IFO a dosi standard nei pazienti che presentano una necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia primaria inferiore al 90%.

Le dosi cumulative dei farmaci sono le seguenti Adriamicina 420 mg/m², cisplatino 600 mg/m², methotrexate 60 g/m²; nei pazienti con necrosi chemio-indotta inferiore al 90% la dose cumulativa di IFO è di 30g/m².

Alla ricaduta, indipendentemente dalla randomizzazione, i pazienti verranno avviati ad un trattamento di II linea che ha nel trattamento chirurgico l' elemento fondamentale.

Tutti coloro che presentano una ripresa (locale o a distanza) di malattia e che sono giudicati suscettibili di intervento oncologicamente (completa rimozione) adeguato verranno sottoposti a trattamento chirurgico. I pazienti ad alto rischio di successiva ricaduta (> 2 noduli polmonari, localizzazione di malattia anche extra polmonare, intervallo libero ≤ 24 mesi) verranno avviati ad un trattamento chemioterapico.

I pazienti con localizzazione polmonare e più di due noduli, indipendentemente dall' intervallo libero riceveranno chemioterapia con alte dosi di ifosfamide .

I pazienti con localizzazione polmonare e uno o due noduli, con intervallo libero < 24 mesi riceveranno chemioterapia con alte dosi di ifosfamide.

Verranno somministrati 4 cicli di alte dosi di ifosfamide: in funzione della presentazione della malattia i 4 cicli verranno somministrati preoperatoriamente (per agevolare la chirurgia) o solo postoperatoriamente (quando la chirurgia è immediatamente fattibile) o 2 cicli preoperatoriamente e 2 postoperatoriamente (nei casi intermedi).

Per quanti ricadono con localizzazione polmonare e/o localizzazione extra polmonare o qualora il tipo di ricaduta non risulti essere suscettibile di trattamento chirurgico oncologicamente adeguato è previsto un trattamento chemioterapico di II linea. In caso di risposta e fattibilità chirurgica i pazienti verranno operati e successivamente completeranno il trattamento chemioterapico previsto alla ricaduta. In caso di risposta o di stabilità di malattia, ma di non fattibilità chirurgica verrà comunque completato il programma di chemioterapia di II linea.

La valutazione della risposta verrà effettuata a 3 settimane dall' inizio del II ciclo di alte dosi di ifosfamide. Il trattamento chemioterapico verrà interrotto solo in caso di progressione di malattia .

Razionale

Un' analisi preliminare dei dati dello studio randomizzato ISG OS 1 che ha confrontato diverse modalità di uso dei quattro farmaci attivi ha dimostrato che un trattamento a tre farmaci (MTX, CDP, ADM) con l' integrazione dell' IFO nei soli pazienti scarsamente responsivi alla chemioterapia preoperatoria (braccio A) rispetto ad un trattamento basato sull' uso di tutti e quattro i farmaci fin dalla fase preoperatoria (braccio B), conferma la non differenza prognostica fra braccio A e braccio B con una maggiore tossicità riscontrata per il braccio B.

Alla luce dei dati preliminari il trattamento proposto è quello previsto dall' attuale braccio A.

Dati preliminari di sopravvivenza sono in linea con precedenti risultati da protocolli in cui venivano utilizzati solo 5 cicli di methotrexate, alla luce di ciò, al fine di ridurre durata e tossicità attesa in ISG Oss/Os/A i cicli di methotrexate saranno 5.

Durata dello studio e reclutamento

Verranno registrati e inseriti nello studio tutti i pazienti osservati, nell' attesa della definizione e dell' attivazione del nuovo protocollo di ricerca per i pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità. Il presente studio rimarrà aperto per i pazienti che non accetteranno di essere inseriti in protocolli sperimentali per l' osteosarcoma non metastatico delle estremità.

A 3 e 5 anni dalla sua attivazione si procederà ad valutazione dei dati e, qualora il presente protocollo risulti essere superato da nuove acquisizioni verrà chiuso.

I Centri aderenti allo studio invieranno comunicazione della segnalazione e/o approvazione dello studio al Centro Coordinatore e alla Segreteria del Comitato Etico dell' Istituto Rizzoli c/o Servizio Farmaci IOR.

Le schede di registrazione e raccolta dati dei pazienti verranno inviate al

Dott. Massimiliano Luppi Servizio Farmacia dell' Istituto Ortopedico Rizzoli

Via Pupilli 1

40136 Bologna

FAX 051 6366291

e-mail massimiliano.luppi@ior.it