



Condrosarcoma avanzato non resecabile Studio osservazionale prospettico

Versione 1.0 del 28 Gennaio 2013

Coordinatori:

Stefano Ferrari

Sezione di Chemioterapia dei Tumori dell'Apparato Locomotore, Istituto Ortopedico Rizzoli,
Bologna

Virginia Ferraresi

Oncologia Medica, Istituto Regina Elena, Roma

INDICE

Introduzione	Pag 2
Obiettivi dello studio	Pag 3
Disegno dello studio	Pag 4
Popolazione	Pag 5
Procedura di arruolamento	Pag 5
Principi etici	Pag 5
Consenso Informato	Pag 5
Privacy	Pag 6
Report finale e pubblicazione dei risultati	Pag 6
Bibliografia	Pag 7

Introduzione

Il condrosarcoma è il più frequente tumore scheletrico dell'età adulta, con un'incidenza di 2 casi per milione all'anno. È più frequente nella fascia di età compresa fra i 30 e i 60 anni con un'incidenza simile fra uomini e donne (Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiou AHM et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 599–607).

Come riportato nelle linee guida ESMO per i sarcoma dell'osso (Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† The ESMO / European Sarcoma Network Working Group* *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii100–vii109, 2012 doi:10.1093/annonc/mds254), la maggior parte dei condrosarcomi insorgono centralmente nella regione metafisaria delle ossa lunghe, ma possono ugualmente localizzarsi anche nelle ossa piatte del bacino e della scapula, delle coste e nello scheletro assile. Il condrosarcoma può insorgere in preesistenti lesioni cartilaginee come encondroma e osteocondroma, in questi casi il condrosarcoma è detto secondario o periferico rispettivamente.

La maggioranza dei condrosarcomi sono di tipo convenzionale, ma vi sono rare varianti quali il condrosarcoma mesenchimale o il condrosarcoma a cellule chiare. Il condrosarcoma può andare incontro a de differenziazione in forme sarcomatose ad alto grado (osteosarcoma, sarcoma indifferenziato ad alto grado...) con una prognosi particolarmente severa.

Prevalentemente solitario, il condrosarcoma può presentare multiple lesioni in casi di multipli osteocondromi o di encondromatosi.

Lo standard di trattamento del condrosarcoma è la chirurgia.

La prognosi del condrosarcoma è relativa al grado di malattia (grado 1, 2, 3) ed alla relativa possibilità di metastatizzare. Tuttavia anche il condrosarcoma di grado 1 che non ha propensione alla metastatizzazione non ha probabilità di sopravvivenza del 100% in relazione a possibili difficoltà nel trattamento locale in caso di sedi difficilmente operabili.

In funzione del grado di malattia la probabilità di sopravvivenza a 5 anni per il grado I è del 90%, la possibilità di metastatizzare è nulla, basso il rischio di recidiva locale. Nelle forme di grado II la probabilità di sopravvivenza a 5 anni per il grado I è del 80%, la possibilità di metastatizzare è inferiore al 15%, relativamente basso il rischio di recidiva locale. Nelle forme di grado III la probabilità di sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 30%, la possibilità di metastatizzare è superiore al

50%, con un elevato rischio di recidiva locale. Le forme più frequentemente diagnosticate sono di grado I e II.

Le informazioni in letteratura circa la storia naturale della malattia nella fase avanzata inoperabile o metastatica sono particolarmente scarse e frutto di analisi retrospettive.

Il ruolo di un trattamento medico sistemico in questa fase è tutt'altro che definito in relazione alla resistenza del tumore alla chemioterapia ed alla radioterapia.

(Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320–329. Riedel RF, Larrier N, Dodd L et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 94–106.).

Trattamenti innovativi sono stati tentati. L' espressione di PDGFR α and PDGFR β in cellule di condrosarcoma ha giustificato un tentativo di trattamento con Imatinib che ha dato purtroppo un risultato negativo (Nesuna risposta RECIST, una mediana di PFS di 3 mesi, una mediana di sopravvivenza di 11 mesi, *Grignani Cancer* 2011;117:826–31).

Uno studio internazionale con un inibitore del pathway di Hedgehog (Hh) (Protocol IPI-926-04) è stato recentemente interrotto per inattività della molecola.

Peraltro una recente analisi retrospettiva condotta fra l' Istituto Ortopedico Rizzoli e l' Università di Leiden ha mostrato come molti dei pazienti con forme avanzate e non operabili di condrosarcoma ricevano trattamenti medici di varia natura e che, nel caso dei pazienti metastatici, il ricevere un trattamento sistemico si associ ad un vantaggio in termini di tempo di sopravvivenza (Picci, *CTOS* 2012).

Al fine di valutare prospetticamente la storia naturale dei pazienti con condrosarcoma in fase localmente avanzata e/o metastatica non operabili, l' Italian Sarcoma Group (ISG) propone di raccoglierne prospetticamente dati relativi a caratteristiche di malattia, trattamento ricevuto e sopravvivenza nell' ambito di uno studio osservazionale aperto ai centri aderenti all' Associazione.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario:

- Studiare la storia naturale dei pazienti con condrosarcoma in fase localmente avanzata e/o metastatica non suscettibili di trattamento chirurgico.

Obiettivi secondari:

- Studiare i fattori prognostici e le caratteristiche epidemiologiche della malattia.
- Valutare eventuali fattori di trattamento predittivi di sopravvivenza

Disegno dello studio

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico, che si propone di registrare e studiare le caratteristiche cliniche e quelle correlate al trattamento di pazienti con condrosarcoma in fase localmente avanzata e/o metastatica non operabili.

In quanto studio osservazionale, non si intende testare alcuna ipotesi formale relativamente all'efficacia delle terapie.

Lo studio avrà inizio con il reclutamento del primo paziente.

La durata dello studio è di 5 anni (reclutamento) più tre anni di follow up dei pazienti registrati nello studio.

Un' estensione del periodo di registrazione potrà essere presa in considerazione in relazione all'interesse clinico e scientifico dello studio.

Lo studio prevede una registrazione prospettica dei casi.

Tutti i pazienti verranno valutati nell'analisi finale.

I dati secondo la allegata lista verranno registrati in forma anonimizzata.

I dati di outcome verranno raccolti e descritti, in termini di

- Risposta tumorale alla eventuale chemioterapia di induzione
- Overall survival (dal momento della registrazione)
- Tossicità relativa ai trattamenti

Data la finalità osservazionale, non esistono dimensioni prefissate del campione, ma viene solo determinato il periodo di osservazione.

Popolazione

Criteri di arruolamento

- Diagnosi istologica di condrosarcoma eseguita da un patologo esperto nella diagnosi di sarcoma dell' Italian Sarcoma Group.
- Malattia localmente avanzata e/o metastatica
- Non resecabilità della malattia (valutazione effettuata da centri ISG con esperienza nel trattamento della patologia oggetto di studio)
- Firma del consenso informato

Criteri di esclusione

- Vengono esclusi i pazienti con diagnosi di Condrosarcoma Mesenchimale, Condrosarcoma a cellule chiare, Condrosarcoma Dedifferenziato.

Procedura di arruolamento

I pazienti candidabili allo studio verranno arruolati dopo aver fornito un consenso informato scritto. Nessuna raccolta dati e procedura/analisi verrà effettuata prima della firma del consenso.

Principi etici

Il protocollo di ricerca e i relativi documenti saranno inviati prima di iniziare lo studio alle autorità competenti e al comitato etico per la sua approvazione.

Lo sperimentatore responsabile assicurerà che lo studio venga condotto in accordo alla Dichiarazione Helsinki nella sua versione più aggiornata (Fortaleza, Ottobre 2013), nonché con tutta la normativa nazionale ed internazionale applicabile alla ricerca clinica.

Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto secondo i principi delle ICH-GCP (rif: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>).

Consenso Informato

Tutti i pazienti saranno informati, dallo sperimentatore, degli obiettivi dello studio, dei possibili rischi e benefici che deriveranno dalla partecipazione allo studio.

Lo sperimentatore deve informare chiaramente che il paziente è libero di rifiutare la partecipazione allo studio e che può ritirare il consenso in qualsiasi momento e per qualsiasi ragione.

I pazienti saranno inoltre informati sulla riservatezza dei loro dati personali; i dati dei pazienti arruolati nello studio potranno essere rivisti, ai fini dello studio, oltre che dallo sperimentatore, anche da altri individui autorizzati e comunque sempre in accordo alle norme vigenti di protezione dei dati personali e sensibili.

La procedura di ottenimento del consenso informato deve essere conforme alle linee guida ICH-GCP. Ciò significa che "il modulo di consenso informato" scritto deve essere firmato e datato personalmente dal paziente o dal rappresentante legale del paziente".

Lo sperimentatore sottolineerà che la partecipazione è volontaria e che al paziente è consentito ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento senza che questo pregiudichi le sue successive cure assistenziali.

Privacy

Tutti i pazienti inclusi nello studio saranno identificati con un codice numerico, in modo che i dati sensibili non saranno riconducibili al paziente e utilizzati nel rispetto della normativa in vigore in materia di privacy. I dati verranno conservati dallo sperimentatore per il tempo necessario alla produzione scientifica.

Al fine di garantire la riservatezza dei dati delle sperimentazioni cliniche come disposto dalla normativa nazionale ed europea applicabile, i dati saranno accessibili solo al promotore dello studio e i suoi designati, per le procedure di monitoraggio/auditing, allo sperimentatore e i collaboratori, e al Comitato etico del centro in cui viene condotta la ricerca e alle autorità sanitarie preposte.

Lo sperimentatore e l'Istituto consentiranno l'accesso ai dati e alla documentazione di origine per il monitoraggio, l'audit, la revisione del Comitato etico e le ispezioni dell'Autorità sanitaria, ma conservando riservatezza dei dati personali in accordo alla normativa vigente

Report finale e pubblicazione dei risultati

Il responsabile dello studio, si impegna a pubblicare tutti i dati raccolti come descritto nel protocollo e a garantire che i dati siano riportati responsabilmente e coerentemente.

In particolare, la pubblicazione dei dati derivanti dal presente studio avverrà indipendentemente dai risultati ottenuti.

La trasmissione o diffusione dei dati, per il tramite di pubblicazioni scientifiche e/o di presentazione a congressi convegni e seminari, avverrà esclusivamente a seguito dell'elaborazione meramente statistica degli stessi, o comunque in forma assolutamente anonima

Bibliografia

Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiau AHM et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 599–607
Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† The ESMO / European Sarcoma Network Working Group* *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii100–vii109, 2012 doi:10.1093/annonc/mds254)

Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320–329.

Riedel RF, Larrier N, Dodd L et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 94–106.

Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, Bogliione A, Ferraresi V, Frustaci S, Comandone A, Casali PG, Ferrari S, Aglietta M. A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor- α or - β : An Italian Sarcoma Group study *Cancer*. 2011 Feb 15;117(4):826-31

Piero Picci, Annemiek van Maldegem, Emanuela Palmerini, P. D. Dijkstra, Judith Bovee, Marco Alberghini, Pietro Ruggieri, Cristina Ferrari, Stefano Ferrari, Hans Gelderblom OUTCOME OF ADVANCED INOPERABLE CENTRAL CHONDROSARCOMA *Connective Tissue Oncology Society 17th Annual Meeting – Prague- November 14 - 17, 2012*