



SINOSI

Condrosarcoma avanzato non resecabile Studio osservazionale prospettico

Versione 1.0 del 28 Gennaio 2013

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.