



OSTEOSARCOMA A PARTENZA DA SEDI ATIPICHE E/O NON CANDIDABILI A STUDI CLINICI ISG IN CORSO

Studio osservazionale prospettico

Versione 2.0 07 Dicembre 2018

Coordinatori:

Rossella Bertulli

Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano

Marilena Cesari

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

1.Introduzione

L'osteosarcoma è la più comune neoplasia primitiva dell'osso, con una incidenza riportata di circa 1 caso su 100000/anno. Tipicamente l'osteosarcoma origina alle estremità, mentre una quota inferiore complessivamente al 15-20% ha sede a livello dello scheletro assile (bacino, colonna, coste, scapola) e dello scheletro della testa e del collo (osso mascellare, mandibola). L'introduzione della chemioterapia neoadiuvante negli anni '80 ha rivoluzionato il trattamento dell'osteosarcoma ad alto grado delle estremità, triplicando sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia, tanto che oggi consideriamo trattamento standard la combinazione di chirurgia e chemioterapia in questo sottogruppo di pazienti. I farmaci che vengono di routine utilizzati sono Adriamicina, Cisplatino, Methotrexate ad alte dosi e Ifosfamide.

In generale dai protocolli sinora pubblicati sono esclusi alcuni sottogruppi di pazienti che per sede (i.e. bacino, rachide, testa-collo), istologia (i.e. osteosarcoma periostale, paraostale, secondario, in Paget, condroblastico a basso- intermedio grado, etc.) e/o la presenza di metastasi polmonari o scheletriche all'esordio, presentano in genere prognosi diversa.

In relazione alla sede atipica, la chirurgia presenta alcune peculiarità. Nei pazienti con malattia localizzata al bacino il successo dell'intervento dipende dall'estensione della malattia ed è condizionato dalla disponibilità di osso da banca di caratteristiche adeguate.

Le casistiche ad oggi pubblicate sull'osteosarcoma del massiccio facciale riguardano serie retrospettive nelle quali l'unico elemento certamente emergente e prognostico è la fattibilità di una chirurgia radicale. Nella sede al massiccio facciale spesso l'istotipo è condroblastico e non sempre l'istologia è ad alto grado; le analisi retrospettive pubblicate soffrono quindi certo di una disomogeneità delle casistiche, che spesso associano istologie di base a prognosi differente, dalle quali non emerge un chiaro ruolo della chemioterapia.

Anche le sedi a primitività toracica e dalla colonna comportano problematiche chirurgiche importanti dal punto di vista della radicalità e degli aspetti ricostruttivi; l'adeguatezza chirurgica resta fattore prognostico, non trascurando che l'entità della chirurgia pone spesso grossi problemi di integrazione con la chemioterapia nella strategia terapeutica (timing, rischio infettivo, etc)

Italian Sarcoma Group (ISG) e Rete Tumori Rari (RTR) propongono uno studio osservazionale per il paziente con osteosarcoma a sede atipica e/o non eleggibile a studi in corso dell'Italian Sarcoma Group. Lo studio si prefigge la registrazione di tutti i casi, indipendentemente da età e dal trattamento seguito dal paziente, allo scopo di studiarne storia clinica e prognosi.

2. Obiettivi dello studio

Obiettivo primario:

- Studiare la storia naturale, e in particolare la prognosi a breve e a lungo termine, dei pazienti con **osteosarcoma**, in fase **localizzata** o **metastatica**, a partenza da sedi atipiche e/o non eleggibili a studi clinici in corso nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group.

Obiettivi secondari:

- Valutare i pattern di diagnosi e terapia della malattia, e in particolare l'adesione alle linee guida di ISG-RTR
- Studiare i fattori prognostici e le caratteristiche epidemiologiche della malattia, considerando le diverse fasce di età, le sedi di insorgenza, l'istotipo, l'estensione di malattia all'esordio.

3. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio **osservazionale, prospettico, multicentrico**, che si propone di registrare e studiare tutti i casi di osteosarcoma localizzato o metastatico afferenti alle istituzioni partecipanti, operanti nell'ambito dell'ISG, in un intervallo di 10 anni.

Lo studio avrà inizio con il reclutamento del primo paziente, previsto nel secondo semestre del 2013, e si concluderà a 10 anni da tale data.

In quanto studio osservazionale, questo studio non intende testare alcuna ipotesi formale relativamente all'efficacia delle terapie. Tuttavia, i dati sull'outcome verranno raccolti e descritti, in termini di

- Risposta tumorale alla eventuale chemioterapia di induzione
- Stato di malattia al termine del primo trattamento integrato
- Relapse-free survival (dal momento dell'inizio del primo trattamento definitivo)
- Overall survival (dal momento dell'inizio del primo trattamento definitivo)
- Tollerabilità e sequele dei trattamenti

Verranno poi rilevati i dati utili di presentazione e storia naturale della malattia.

Lo studio prevede una **registrazione prospettica** dei casi.

Tutti i pazienti verranno valutati nell'analisi finale.

Data la finalità osservazionale, non esistono dimensioni prefissate del campione, che potrà variare in relazione al numero delle istituzioni partecipanti.

Una stima approssimativa potrebbe essere di circa 200/220 casi eleggibili in un periodo di 10 anni.

4. Popolazione

Saranno inseriti nello studio i pazienti con:

- diagnosi istologica di osteosarcoma a sede atipica (scheletro assile, scheletro testa-collo) e/o non eleggibile a studi clinici in corso dell'Italian Sarcoma Group

- diagnosi istologica di osteosarcoma di qualsiasi altra sede non eleggibile a studi clinici in corso dell'Italian Sarcoma Group
- malattia localizzata e/o metastatica
- nessun limite di età
- assenza di pregressi trattamenti chemioterapici per osteosarcoma

5. Aspetti etici e organizzativi

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>).

Procedura di arruolamento

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

Raccolta dati

I dati clinici necessari alla ricerca verranno estratti dalla cartella clinica del paziente e dai suoi documenti sorgente

Un'apposita scheda raccolta dati, elettronica fornita dal promotore, verrà utilizzata per raccogliere le informazioni cliniche e i risultati della analisi previste dallo studio.

Per ogni paziente inserito in studio verrà compilata la scheda raccolta dati (Case Report Form – CRF).

Consenso Informato/Dati sensibili:

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.

Tutti i pazienti inclusi nello studio saranno identificati con un codice numerico, in modo che i dati sensibili saranno resi anonimi 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 consentirà 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 produrre il report finale, 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

- Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997; 79: 245-254
- Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2000; 7: 339-346
- Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 426-433
- Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3641-3648
- Longhi A, Fabbri N, Donati D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with synchronous multifocal osteosarcoma: result in eleven cases. *J Chemother* 2001; 13: 324-330
- Marina NM, Pratt CB, Rao BN, et al. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis *Cancer* 1992; 70: 2722-2727
- Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 449-453

- Voute PA, Souhami RL, Nooij M, et al. A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 1211-1218.
- Ferrari S, Palmerini E, Fabri N, et al. Osteosarcoma of the pelvis: a monoinstitutional experience in patients younger than 41 years. *Tumori* 2012; 98: 702-708
- Picci P, Mercuri M, Ferrari S, et al. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Ann Oncol* 2010;21: 1366-1373.
- Schwab J, Gasbarrini A, Bandiera S, et al. Osteosarcoma of the mobile spine. *Spine* 2012;37: E381-E386
- Smith RB, Apostolakis LW, Karnell LH, et al. National Cancer database on osteosarcoma of the head and neck. *Cancer* 2003;98: 1670-80
- Patel SG, Meyers P, Huvos AG, et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck.
- Thiele OC, Freier K, Bacon C, et al. Interdisciplinary combined treatment of craniofacial osteosarcoma with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and excision of the tumour: a retrospective study. *Br J Oral and Maxillofacial Surg* 2008; 46 : 533-536.
- Mendenhall WM, Fernandes R, Werning JW, et al. Head and neck osteosarcoma. *Am J otorinolaringology.*; 2010: 597-600.