

RETE NAZIONALE PER LA CURA E LA RICERCA DEI SARCOMI MUSCOLOSCHELETRICI

Piero Picci

Dipartimento di Oncologia Muscoloscheletrica, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

Riassunto del Progetto

I sarcomi primitivi dell'apparato muscoloscheletrico sono neoplasie rare. I sarcomi dei tessuti molli muscoloscheletrici presentano un'incidenza di 2-3 nuovi casi/100.000 abitanti all'anno e sono caratterizzati da un'estrema varietà di istotipi. Nella fascia d'età pediatrica vi è una prevalenza per il rabbdomiosarcoma, mentre in una fascia adulta sarcoma sinoviale, liposarcoma e leiomiosarcoma sono gli istotipi maggiormente rappresentati. I sarcomi primitivi dello scheletro, ancora più rari di quelli delle parti molli, sono invece prevalentemente rappresentati dall'osteosarcoma (OS) e dai sarcomi della famiglia di Ewing (Ewing's Family of Tumors, EFT). La fascia di età a maggiore incidenza di tali neoplasie è quella compresa fra i 10 e i 20 anni pur potendo comparire a qualsiasi età. Pur non disponendo di un registro nazionale di tali patologie, sulla base dell'esperienza è possibile calcolare che annualmente in Italia assommano a circa 120 le nuove diagnosi di OS (comprese le forme secondarie) e a circa 80 quelle di EFT.

Il trattamento di tali patologie richiede un approccio multidisciplinare (patologico, chemioterapico, chirurgico, radioterapico). I trattamenti chemioterapici, nelle forme scheletriche, sono usualmente somministrati secondo modalità neoadiuvante con trattamenti successivi al trattamento locale in genere basati sulla risposta istologicamente valutata sul pezzo di resezione. Nelle forme dei tessuti molli l'uso primario della chemioterapia è ad oggi oggetto di studio.

Il trattamento locale è nella stragrande maggioranza dei casi di tipo chirurgico e pone significativi problemi di tipo ricostruttivo nelle forme scheletriche specie in età pediatrica. Il trattamento radioterapico rappresenta nelle forme dei tessuti molli uno standard per consolidare il controllo locale dopo chirurgia. Nelle forme scheletriche è riservato ad una minoranza di pazienti con EFT e pone significativi problemi legati alla fascia di età in cui la malattia maggiormente incide e spesso si deve embicare a trattamenti chemioterapici particolarmente complessi.

L'insieme di tali problemi ha fatto sì che tali patologie siano da sempre trattate in pochi centri che hanno maturato una significativa esperienza in materia.

L'Istituto Ortopedico Rizzoli raccoglie e tratta circa il 60% dei nuovi casi diagnosticati annualmente di sarcomi primitivi dello scheletro. Lo stesso Istituto e l'INT di Milano raccolgono e trattano circa i due terzi dei pazienti con sarcomi ad alto grado dei tessuti molli arruolati nei protocolli nazionali e internazionali che nel tempo si sono succeduti e nel protocollo attualmente in corso.

Studi clinici nazionali finanziati dal CNR sono stati attribuiti all'Istituto Ortopedico Rizzoli sin dal 1978.

Obiettivi del progetto sono:

- consolidare una rete collaborativa nazionale di Istituti specificamente interessati e dedicati al trattamento multidisciplinare dei sarcomi primitivi dell'apparato

- muscoloscheletrica, rete che di fatto comprende già tutti gli IRCCS con interessi oncologici nel campo muscolo-scheletrico;
- definire protocolli di ricerca clinica specifici per istotipo, stadio di malattia e particolari caratteristiche di neoplasia;
 - creare una struttura di supporto tecnico-organizzativo ai protocolli che verranno prodotti e condotti nell'ambito della rete collaborativa.

Stato generale di sviluppo del progetto e conseguimento dei risultati

Nel corso del terzo anno di attività, il data bank creato negli anni precedenti e che risiede nell'area riservata del sito web dell'ISG (*Italian Sarcoma Group*), all'indirizzo <http://www.isg-area-riservata.org/dh/>, è divenuto pienamente attivo, a disposizione di tutti i membri del gruppo, per l'inserimento dei pazienti negli studi clinici.

Sono stati formalizzati i panel di:

- Patologi per i tumori dell'osso, coordinato da M. Alberghini, di Bologna
- Patologi per i tumori delle parti molli, coordinato da A.P. dei Tos
- Radiologi, coordinato dall'INT di Milano

I panel si riuniscono periodicamente per la revisione dei casi che fanno parte dei protocolli clinici.

Sono stati attivati i nuovi protocolli nazionali per il sarcoma di Ewing sia nelle forme localizzate che metastatiche.

Sono in fase di avviamento sia il nuovo protocollo nazionale sull'osteosarcoma che il nuovo protocollo internazionale (con gruppo francese e spagnolo) sui sarcomi delle parti molli.

Oltre alle linee guida sull'osteosarcoma, già preparate nel 2009, sono state definite le linee guida per il sarcoma di Ewing che presto saranno ufficializzate. Inoltre, si è contribuito alla definizione delle linee guida AIOM sui sarcomi delle parti molli nonché ai relativi aggiornamenti annuali.

Articolazione del progetto

L'articolazione del progetto è descritta nella Tabella 1.

Tabella 1. Articolazione della Rete nazionale per la cura e la ricerca dei sarcomi muscolo scheletrici

Proponente (Coordinatori della rete)	Ente di appartenenza dell'Unità Operativa	Responsabile scientifico dell'Unità Operativa
IOR (Piero Picci)	IOR IOR	Piero Picci Stefano Ferrari

Pubblicazioni conseguite nell'ambito del progetto

Il progetto ha prodotto le seguenti pubblicazioni:

1. Ferrari S, Alvegard T, Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Bernini G, Brach del Prever A, Picci P, Bacci G, Smeland S. Non-metastatic Ewing's family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Preliminary results of the Italian/Scandinavian ISG/SSG III protocol. *J Clin Oncol* 2007;25:548.
2. Ferrari S, Cefalo G, Tamburini A, Comandone A, Fagioli F, Casali PG, Bisogno G, Mercuri M, Picci P, Bacci G. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, doxorubicin with or without ifosfamide – A randomized trial of the Italian Sarcoma Group (ISG/OS-1). *J Clin Oncol* 2010;28:9506.
3. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, Tienghi A, Wiebe T, Fagioli F, Alvegard TA, Brach Del Prever A, Tamburini A, Alberghini M, Gandola L, Mercuri M, Capanna R, Mapelli S, Prete A, Carli M, Picci P, Barbieri E, Bacci G, Smeland S. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2010 Nov 8 (online prima della stampa)
4. Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, Boglione 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* 2010 Oct 5 (online prima della stampa)
5. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin Broto J, Lopez-Pousa A, Mariani L, Verderio P, Quagliolo V, Casali PG, Picci P. Localized, high-risk soft tissue sarcomas of the extremities and trunk wall in adults: Three versus five cycles of full-dose anthracycline and ifosfamide adjuvant chemotherapy: A phase III randomized trial from the Italian Sarcoma Group (ISG) and Spanish Sarcoma Group (GEIS). *J Clin Oncol* 2010;28:10003.
6. Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, Casali PG, Cesne AL, Hohenberger P, Blay JY. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009;45:1103-6.
7. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, Issels R, Judson I, Schoffski P, Leyvraz S, Bui B, Hogendoorn PC, Sciot R, Blay JY. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3969-74.
8. Sciot R, Debiec-Rychter M, Daugaard S, Fisher C, Collin F, van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY, Hogendoorn PC; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian Trials Group. Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTS): An analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTS with imatinib mesylate. *Eur J Cancer* 2008;44:1855-60.
9. Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le Cesne A, Reichard P, Judson IR, Issels R, van Oosterom AT, Van Glabbeke M, Blay JY. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ISG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43:974-8.

Presentazioni a Meeting nazionali e/o internazionali:

1. Ferrari S, Luksch R, Sundby Hall K, Tienghi A, Fagioli F, Smeland S, Folin A, Barbieri E, Mercuri M, Picci P. Ewing sarcoma with lung and/or single bone metastases: Results of the

- Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group study IV (ISG/SSG IV). In: *CTOS 16th Annual Meeting*, Parigi, 11-13 novembre 2010.
2. Grignani G, Palmerini E, Di Leo P, Dorin Asaftei S, D'Ambrosio L, Picci P, Mercuri M, Fagioli F, Casali P, Ferrari S, Aglietta M. A Phase II trial of sorafenib in relapsed and non-resectable high-grade osteosarcoma after failure of standard therapy: An Italian Sarcoma Group study. In: *CTOS 16th Annual Meeting*, Parigi, 11-13 novembre 2010.