

Basi scientifiche
per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico
per l'Osteosarcoma

Giugno 2003

PREFAZIONE

Nell'ambito dei Progetti Strategici di Oncologia, sponsorizzati e finanziati dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), prosegue l'iniziativa delle "Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche", avviata già nell'ambito dei Progetti Finalizzati CNR e che grande successo ed interesse ha fatto registrare.

Questa iniziativa, con apertura a nuove patologie o con aggiornamento di quelle già trattate, è stata affiancata all'attività di ricerca di base e clinica condotta nell'ambito dei Progetti Strategici Oncologia con l'obiettivo di raccogliere le informazioni aggiornate prodotte dalla ricerca, organizzarle e metterle a disposizione del Ministero della Salute e del Sistema Sanitario Nazionale come base per la produzione di linee guida operative di cui l'oncologia ha bisogno per svilupparsi in modo uniforme e qualificato su tutto il territorio nazionale.

L'opera che proponiamo, e nella quale viene trattato per la prima volta l'Osteosarcoma, rappresenta il frutto dell'esperienza e dell'impegno dei più qualificati specialisti interdisciplinari del settore e tratta i diversi aspetti della malattia, dalle basi genetiche molecolari, all'anatomia patologica, la diagnostica e la stadiazione, fino a quelli più applicativi del trattamento clinico e follow-up, tracciando anche alcune linee fondamentali per gli sviluppi della ricerca di base e applicata.

Si ringraziano tutti gli esperti che nell'ambito del Gruppo di Studio hanno validamente operato e contribuito al successo di questa iniziativa, i cui contenuti hanno trovato il Consenso delle più qualificate Istituzioni cliniche.



Piero Picci

Coordinatore della
Iniziativa



Rosella Silvestrini

Coordinatore
Progetti Strategici Oncologia
CNR-MIUR

Coordinatore: P.Picci

Gruppo di Studio

E. Armiraglio, Milano
G. Bacci, Bologna
P. Bacchini, Bologna
E. Barbieri, Bologna
F. Bertoni, Bologna
P. Borasio, Torino
A. Brach del Prever, Torino
A. Briccoli, Bologna
A. Comandone, Torino
M. De Paolis, Bologna
F. Fagioli, Torino
S. Ferrari, Bologna
A. Franchi, Firenze
M. Forni, Torino
R. Luksch, Milano
M. Mercuri, Bologna
P. Olmi, Milano
N. Parafioriti, Milano
L. Sangiorgi, Bologna
M. Serra, Bologna
A. Tienghi, Ravenna

A cura dell'Italian Sarcoma Group (I.S.G.)

**Hanno contribuito al consenso su questo documento
le seguenti Istituzioni**

Istituto Ortopedico Rizzoli (Bologna)
Istituto Gaetano Pini (Milano)
Istituto Nazionale Tumori (Milano)
Istituto Europeo di Oncologia (Milano)
Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale (Napoli)
CRO Istituto Nazionale Tumori (Aviano)
Istituto Regina Elena (Roma)
Istituto Giannina Gaslini (Genova)
C.T.O. (Torino)
Policlinico Modena (Modena)
Policlinico S. Orsola (Bologna)
Ospedale Oncologico (Bari)
Ospedale Civile (Gorizia)
Ospedale Gradenigo (Torino)
Ospedale Maria Adelaide (Torino)
Ospedale Molinette (Torino)
Ospedale Monselice (Padova)
Ospedale Regina Margherita (Torino)
Ospedale S. Maria delle Croci (Ravenna)
Ospedale Mauriziano (Candiolo -TO)
Azienda Ospedaliera-Università (Padova)
II Ateneo Napoli (Napoli)
Università Torino (Torino)

Si ringraziano la dott.ssa Paola Persici e la sig.na Silvia Cavalli per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo fornito.

Indice

- INTRODUZIONE	6
- BASI GENETICHE E MOLECOLARI	7
- ANATOMIA PATOLOGICA	12
- Classificazione	12
- Valutazione del pezzo operatorio	20
- Valutazione della necrosi chemio-indotta	22
- DIAGNOSTICA	25
- Indagini pre-operatorie	25
- Biopsia	26
- STADIAZIONE	29
- TRATTAMENTO	30
- Indicazioni generali	30
- Il ruolo della chemioterapia	30
- <i>Malattia localizzata, età inferiore a 40 anni</i>	
- <i>Malattia localizzata, età superiore a 40 anni</i>	
- <i>Malattia metastatica all'esordio</i>	
- <i>Ricaduta di malattia</i>	
- Il ruolo della chirurgia ortopedica	35
- <i>Malattia localizzata delle estremità</i>	
- <i>Malattia localizzata dello scheletro assile</i>	
- <i>Malattia metastatica all'esordio</i>	
- <i>Ricaduta di malattia</i>	
- Il ruolo della chirurgia polmonare	42
- <i>Malattia metastatica all'esordio</i>	
- <i>Ricaduta di malattia</i>	
- Il ruolo della radioterapia	46
- FOLLOW-UP	50
- Oncologico	50
- Ortopedico	51
- DIREZIONI FUTURE	52
- BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUZIONE

L'osteosarcoma (OS) è un tumore ad elevata malignità costituito da cellule mesenchimali maligne che producono matrice osteoide ed ossea. Rappresenta il tumore maligno primitivo più frequente dell'apparato scheletrico. In Italia, l'incidenza dei tumori primitivi dell'osso si attesta intorno a 0,8-1 caso per 100.000 abitanti, quindi si calcola vi siano circa 500 nuovi casi di tumori maligni primitivi dell'osso per anno. Tra questi, la percentuale degli Osteosarcomi è attorno al 20-25 %, perciò si possono supporre circa 100 nuovi casi l'anno. Sulla base dei dati epidemiologici relativi all'OS per la popolazione bianca canadese, che mostrano un'incidenza di 4,6 nuovi casi l'anno per milione di abitanti nella fascia di età fino ai 19 anni e supponendo nel nostro paese la medesima incidenza, ci si possono attendere 57 nuovi casi l'anno di OS, in soggetti nella stessa fascia d'età. Considerando che tale valore di incidenza si riduce significativamente con l'età, una stima globale, nel nostro Paese, è di circa 100 nuovi casi l'anno.

Il Registro dei Tumori Maligni Primitivi dell'Osso degli Istituti Ortopedici Rizzoli mostra che l'OS colpisce maggiormente i giovani, con un'età mediana di 19 anni.

Può colpire tutti i segmenti ossei, le ossa lunghe in oltre il 90% dei casi e le ossa del ginocchio in circa il 50% dei casi.

L'OS comprende diverse varianti, anche a basso grado di malignità (vedi capitolo classificazione), ma quella che ricorre più frequentemente è la forma centrale ad alto grado di malignità, che costituisce circa l'80% di tutti i casi di OS.

Nella stadiazione di malattia, le usuali tecniche diagnostiche utilizzate, scintigrafia scheletrica, tomografia computerizzata e risonanza elettromagnetica, consentono di evidenziare lesioni metastatiche in circa il 20% dei nuovi casi. Va segnalato come, fra i pazienti considerati con malattia localizzata, l'incidenza di micrometastasi sia ipotizzabile attorno all'80% dei casi, come si può dedurre dalle percentuali di guarigione riportate con il solo trattamento chirurgico, come avveniva in era pre-chemioterapica.

Questa patologia è tra quelle che negli ultimi 20 anni hanno maggiormente beneficiato dei trattamenti integrati, facendo registrare un aumento della sopravvivenza da meno del 20% a più del 60%. La necessità di un approccio multidisciplinare e la rarità della patologia rendono indispensabili una centralizzazione dei casi presso centri di riferimento.

BASI GENETICHE E MOLECOLARI

Le cause responsabili dell'insorgenza dell'OS sono tuttora sconosciute. La correlazione con l'età adolescenziale e la comparsa del tumore, nella maggior parte dei pazienti, in coincidenza con il periodo di massimo accrescimento osseo individuano nell'aumentata attività osteoblastica ed osteogenetica un fattore predisponente all'insorgenza della neoplasia.

L'unica relazione certa di causa-effetto esiste per l'esposizione a radiazioni. Una precedente e prolungata esposizione a radiazioni in seguito a radioterapia per altre forme tumorali è, infatti, responsabile dell'insorgenza di circa il 4% degli OS.

Oltre alle radiazioni, l'altro fattore per il quale sia stato accertato un sicuro coinvolgimento nell'insorgenza dell'OS sono le anomalie genetiche specifiche (mutazioni e/o delezioni) a carico di geni oncosoppressori, tra cui il gene *P53* (localizzato nella regione cromosomica 17p13). Infatti, nei pazienti affetti da OS, mutazioni o delezione parziale o completa del gene *P53* sono stati rilevati in circa il 30-50% dei casi, indicando come queste alterazioni genetiche giochino un ruolo di primo piano nella tumorigenesi di questa neoplasia. Inoltre, mutazioni del gene *P53* sono state associate anche ad una sindrome particolare, la sindrome di Li-Fraumeni, la quale è caratterizzata da un'elevata incidenza di diversi tumori, fra cui anche l'OS.

La sindrome di Li-Fraumeni (LFS) porta ad una predisposizione ai tumori ed è associata al sarcoma delle parti molli, al tumore al seno, alla leucemia, all'osteosarcoma, al melanoma oltre ai tumori del colon, pancreas, corteccia surrenale e cervello. I soggetti con LFS hanno un aumentato rischio di sviluppare tumori multipli primitivi.

Altro fattore genetico predisponente all'insorgenza di OS è la delezione del gene oncosoppressore del retinoblastoma (gene *RBI*), localizzato nella regione cromosomica 13q14. La perdita parziale o completa del gene *RBI* è responsabile dell'insorgenza di retinoblastoma, un raro tumore della retina che insorge in età infantile. È stato ampiamente dimostrato che i pazienti affetti da retinoblastoma ereditario, in cui entrambi gli alleli del gene *RBI* risultano alterati, presentano un rischio di sviluppare OS, in età adolescenziale, di circa 500 volte maggiore di quello presente nella popolazione normale. Inoltre, delezione completa o parziale del gene *RBI* è stata ritrovata in circa il 60% degli OS, confermando ulteriormente come questa anomalia genetica sia il fattore predisponente all'insorgenza non solo del retinoblastoma, ma anche di buona parte degli OS.

Negli ultimi 10 anni sono state raccolte molteplici evidenze che indicano

come l'alterazione coordinata di *P53* e *RBI* sia un evento chiave per la trasformazione neoplastica, in diversi tumori. L'esempio più chiaro di come *P53* e *RBI* possano cooperare in questo processo deriva proprio da studi compiuti sull'OS. In base a diverse evidenze sperimentali, è ormai chiaro come in molti casi l'OS insorga quando entrambi gli alleli del gene *RBI* risultano alterati o deleti, con conseguente perdita della funzionalità della proteina *RBI*. Oltre a questo però, affinché la cellula si trasformi in cellula osteosarcomatosa, è necessaria l'insorgenza di alterazioni anche a carico del gene *P53*. In molti casi, l'OS può quindi considerarsi come il risultato della perdita della funzione normale dei prodotti dei geni oncosoppressori *RBI* e *P53*, che appare avvenire in maniera "coordinata". In accordo con questa ipotesi, è stato rilevato come i pazienti affetti da OS, che avevano sviluppato un retinoblastoma in età infantile, presentino delezioni a carico delle regioni cromosomiche 17p13 e 13q14, dove sono localizzati i geni oncosoppressori *P53* e *RBI*, rispettivamente. Di queste, però, solo l'alterazione del gene *RBI* risultava essere presente anche nelle cellule di retinoblastoma, indicando quindi come, in questi casi, la tumorigenesi dell'OS possa essere considerata il risultato di una perdita coordinata e sequenziale delle funzioni normali di *RBI* e, in una fase successiva, di *P53*. In base a tutte queste evidenze, attualmente si ritiene unanimemente che la mutazione o l'inattivazione del gene *RBI* possa agire come evento iniziante della trasformazione di una cellula in senso osteosarcomatoso, mentre la successiva alterazione del gene *P53* determinerebbe la malignità della cellula neoplastica.

Per la rarità della malattia e le limitazioni tecniche legate alla difficoltà di ottenere colture primarie e linee cellulari di OS umano, l'analisi, su larga scala, delle caratteristiche genetiche e molecolari di questa neoplasia è stata a lungo pregiudicata. La messa a punto di tecniche quali l'ibridazione genomica comparativa (CGH, comparative genomic hybridization) e i DNA o cDNA microarrays ha consentito negli ultimi anni un rapido sviluppo ed un incremento delle conoscenze rispetto a quelle ottenute con le tecniche di citogenetica classica e biologia molecolare. Questo ha permesso di identificare le regioni cromosomiche e/o i geni maggiormente implicati nella patogenesi di questo tumore (Tabelle 1 e 2).

Da un punto di vista genetico, la maggior parte degli OS sono caratterizzati da una serie di anomalie cromosomiche estremamente complesse e da una elevata eterogenità intra ed intertumorale, associate ad alterazioni, anche piuttosto rilevanti, della struttura e del numero di cromosomi. Inoltre, esiste un gruppo di lesioni a basso grado di malignità, classificate come OS parostali, che esibiscono un cariotipo relativamente poco complesso, caratterizzato dal-

la presenza di cromosomi ad anello contenenti sequenze amplificate del cromosoma 12 assieme a poche altre aberrazioni cromosomiche. Le sequenze amplificate del cromosoma 12, presenti in questi cromosomi ad anello, includono prevalentemente la regione 12q13-q15, dove sono localizzati i geni *CDK4* (che inattiva il gene *RBI*), *MDM2* (che lega ed inattiva il gene *P53*), *SAS* e *GLI* (a funzione ancora largamente ignota). L'amplificazione di questi geni non è comunque da considerarsi caratteristica esclusiva degli OS parostali, in quanto è presente anche in molti OS ad alto grado ed in lesioni metastatiche. Questo indica l'importanza di questi geni per la patogenesi di questa neoplasia, mentre il loro possibile coinvolgimento nella progressione tumorale dell'OS è ancora materia di discussione.

Il coinvolgimento di alterazioni a carico del cromosoma 12 nell'istogenesi dell'OS è stato ulteriormente confermato da un recente studio, nel quale è stato dimostrato come l'amplificazione di geni localizzati a livello del braccio 12p possa avere un ruolo rilevante nella determinazione delle caratteristiche biologiche delle cellule di OS, che acquisirebbero un fenotipo più maligno in presenza di co-amplificazione delle regioni cromosomiche 12p e 12q.

Altra regione cromosomica, per la quale è stato dimostrato un chiaro coinvolgimento nella patogenesi dell'OS, è il braccio corto del cromosoma 17. Diversi studi mostrano, infatti, come l'amplificazione della regione 17p11.2-p12 sia un evento piuttosto frequente nell'OS ad alto grado, anche se non sono ancora stati identificati con certezza i geni localizzati a livello di questa regione che possono essere implicati nella patogenesi di questo tumore. È comunque interessante notare che la regione 17p11.2-p12 è immediatamente prossimale a quella contenente il gene *P53* (17p13), la quale invece, non risulta essere compresa in questo evento di amplificazione.

Oltre a quelle finora descritte, molte altre regioni cromosomiche sono risultate frequentemente amplificate nell'OS, come riportato nelle Tabelle 1 e 2. Fra queste, alcune sono associate ad un diverso comportamento clinico della malattia e, quindi, di possibile valore prognostico. Ad esempio, i pazienti con OS ad alto grado, che presentano amplificazione delle regioni 1q o 8q, risultano avere un decorso clinico particolarmente sfavorevole, con una significativa riduzione della probabilità di sopravvivenza a lungo termine. È quindi plausibile ipotizzare che i geni localizzati in queste due regioni cromosomiche siano importanti non solo per l'istopatogenesi, ma anche per la progressione tumorale di questa neoplasia. In particolare, l'amplificazione della regione 1q21-q23 è risultata essere associata con una maggiore aggressività biologica ed un più elevato potenziale metastatico della neoplasia. Poco si sa riguardo ai geni che potrebbero essere coinvolti in questo diverso comportamento biolo-

gico. In un recente studio, sono stati identificati tre nuovi geni localizzati nella regione 1q21 (denominati *COAS1*, *COAS2* e *COAS3*), che sono sovraespressi e amplificati in molti campioni clinici e linee cellulari di OS. La caratterizzazione molecolare e funzionale di questi nuovi geni è tuttora in corso, al fine di delucidare il loro possibile ruolo nella tumorigenesi e nella progressione tumorale dell'OS.

Per quanto riguarda i geni localizzati nella regione 8q, sembra esserci un possibile coinvolgimento dell'oncogene *CMYC*, anche se non sempre il locus di questo gene (8q24) è interessato da eventi di amplificazione.

Nell'OS ad alto grado, diverse regioni cromosomiche risultano frequentemente delete (Tabella 2) e, per questa ragione, vengono considerate potenziali sedi di geni oncosoppressori. Fra queste, è interessante sottolineare la presenza di delezione a carico della regione 13q, comprendente il locus del gene *RBI* (13q14), ma non della regione 17p13, locus di *P53*. Questo dato suggerisce che la delezione dei geni *RBI* e *P53* nell'OS avviene con meccanismi diversi, che comportano una frequente perdita fisica del locus genico solo nel caso di *RBI*.

Fra gli altri geni, che risultano essere frequentemente sovraespressi e/o amplificati e che sembrano giocare un ruolo rilevante nella patogenesi dell'OS ad alto grado, si possono ricordare *HSP90 β* (6p12), *PABPL1* (12q13-q15), *erb-B2* (17q12), e *RBI-inducible coiled-coil 1* (*RB1CC1*).

I geni che risultano invece più frequentemente sottoespressi o deleti, oltre a quelli sopra menzionati, sono *FMOD* (1q32.1), *FNI* (2q34), *FGFR4* (5q35.1-qter) e *THBS1* (15q15).

Alterazioni genetiche e molecolari più frequenti nell'osteosarcoma a basso grado di malignità

<i>Regioni cromosomiche delete</i>	<i>Geni coinvolti nella delezione</i>	<i>Regioni cromosomiche amplificate</i>	<i>Geni coinvolti nell'amplificazione</i>
		3q26-q28	
		7q36	
		12q12-q13	
		12q13-q15	<i>CDK4, MDM2, SAS, GLI, PABPL1</i>

Tabella 1: sono elencate le regioni cromosomiche sedi di acquisizione (*gain*) e/o amplificazione (*amplification*) oppure di delezione (*loss*) ritrovate in almeno il 10% dei casi analizzati nei singoli studi finora pubblicati. Le regioni evidenziate in grassetto identificano i siti di amplificazione (*amplicon*) o di delezione in assoluto più ricorrenti.

Alterazioni genetiche e molecolari più frequenti nell'osteosarcoma ad alto grado di malignità

<i>Regioni cromosomiche delete</i>	<i>Geni coinvolti nella delezione</i>	<i>Regioni cromosomiche amplificate</i>	<i>Geni coinvolti nell'amplificazione</i>
		1p22-p31	
		1q21-q23	<i>COASI-2-3</i>
1q32-qter	<i>FMOD</i>		
2q13-q21			
2q33-qter	<i>FNI</i>		
3p12-p14			
3p21			
3q12-q23			
		3q25-qter	
4q32-qter			
		5pcen-p14	
5q23-q231.1			
5q33-qter	<i>FGFR4</i>		
		6pcen-p21	<i>HSP90β</i>
6q15-q21			
6q25-qter			
7q11.2			
7q33-qter			
8p12-pter			
		8qcen-q22	<i>CMOS</i>
		8q	<i>CMYC</i>
		9p21-pter	
10p			
10q25-qter			
11p15			
11qcen-q13.2			
		12p	
		12q13-q21	<i>CDK4, MDM2, SAS, GLI, PABPL1</i>
12q23-qter			
13qcen-q21	<i>RB1</i>		
13q22-qter			
15cen-q21	<i>THBS1</i>		
		15q24-qter	
16p			
16q21-qter			
		17p11.2-p12	
17qcen-q21			
		17q23-qter	
18q12-qter			
		19qcen-q13.2	
		20p	
		Xp11.2-p21	Xq12-q25

Tabella 2: sono elencate le regioni cromosomiche sedi di acquisizione (*gain*) e/o amplificazione (*amplification*) oppure di delezione (*loss*) ritrovate in almeno il 10% dei casi analizzati nei singoli studi finora pubblicati. Le regioni evidenziate in grassetto identificano i siti di amplificazione (*amplicon*) o di delezione in assoluto più ricorrenti.

ANATOMIA PATOLOGICA

Classificazione

L'osteosarcoma è un tumore maligno primitivo dell'osso ad istogenesi mesenchimale caratterizzato dalla produzione di matrice osteoide ed ossea. Si possono identificare diversi sottotipi, in funzione delle caratteristiche cliniche, radiografiche e microscopiche; alcuni di questi sottotipi hanno rilevanza prognostica. Convenzionalmente, l'OS è una neoplasia ad alto grado di malignità che colpisce le metafisi delle ossa lunghe –in particolare femore distale e tibia prossimale- in adolescenti e giovani adulti, con una lieve predominanza nel sesso maschile.

Gli OS possono essere così classificati:

1. Osteosarcoma classico intramidollare o centrale (osteoblastico, condroblastico, fibroblastico)
2. Osteosarcoma teleangectasico
3. Osteosarcoma centrale a basso grado di malignità
4. Osteosarcomi della superficie dell'osso (parostale, periosteo, di superficie ad alto grado di malignità)
5. Osteosarcoma su malattia di Paget
6. Osteosarcoma secondario a lesioni preesistenti
7. Osteosarcoma della mandibola
8. Osteosarcoma in condrosarcoma dedifferenziato
9. Osteosarcoma multicentrico
10. Osteosarcoma post-irradiazione

1. OSTEOSARCOMA CENTRALE O INTRAMIDOLLARE (CLASSICO)

L'OS convenzionale è una neoplasia ad alto grado di malignità (generalmente grado 3 o 4, secondo Broders), che si localizza principalmente nelle metafisi delle ossa lunghe di adolescenti e giovani adulti. Esso mostra una preferenza per il sesso maschile e raramente insorge in soggetti di età inferiore ai 5 anni. La regione metafisaria del femore distale e della tibia prossimale rappresenta la sede d'elezione. In circa il 10% dei casi, l'OS interessa la diafisi delle ossa lunghe, anche se in questa sede insorgono generalmente varianti non convenzionali. Clinicamente, il paziente si presenta con dolore localizzato all'arto interessato e più raramente si manifesta con una frattura patologica.

Gli aspetti radiografici possono essere estremamente variabili. Nella maggioranza dei casi, la lesione appare come un'area mista litica-addensante dell'osso, con estensione ai tessuti molli limitrofi. La presenza di una rea-

zione periosteale, al confine tra l'osso corticale normale e quello infiltrato dalla neoplasia, rappresenta un utile parametro radiografico diagnostico, chiamato triangolo di Codman. A seconda dell'istotipo di OS, la lesione può mostrare differenti livelli di mineralizzazione oppure essere puramente litica.

Macroscopicamente, l'OS si presenta sotto forma di una grande massa che sostituisce subtotalmente la midollare metafisaria, risparmiando in genere la regione epifisaria, dove il piatto cartilagineo epifisario funge da barriera protettiva. La consistenza della lesione è variabile, dal soffice al duro-ligneo, a seconda della quantità di osteoide e di osso prodotta dalle neoplasie. Nel 25% dei casi è presente una ricca componente tumorale cartilaginea, tale da simulare un condrosarcoma.

Per definizione, l'OS convenzionale è un sarcoma a cellule fusate ad alto grado di malignità, che produce matrice osteoide. Tuttavia, tre varianti istologiche sono state descritte in base all'aspetto predominante della matrice: osteoblastico, fibroblastico e condroblastico.

La variante osteoblastica è quella più frequente e rappresenta il 50% circa degli OS convenzionali. Le cellule possono avere aspetto fusato oppure epitelioidi e presentano un significativo grado di atipia citologica. La produzione di matrice osteoide variamente mineralizzata è in genere abbondante. Essa tende ad intrappolare le cellule neoplastiche con deposizione pericellulare oppure può mostrare un'organizzazione trabecolare.

Nel 25% dei casi si ha un istotipo fibroblastico, in cui la produzione di matrice può essere estremamente ridotta con prevalenza della componente a cellule fusate, simil-fibrosarcomatosa.

Infine, nel restante 25% dei casi si ha un istotipo condroblastico, con una importante componente condroide di aspetto maligno, simile a quella del condrosarcoma. In genere, intorno ai lobuli cartilaginei è presente una componente a cellule fusate con produzione di matrice osteoide. In ogni caso, anche in assenza di produzione di osteoide, la presenza di una neoplasia condroide ad alto grado di malignità, con associata una componente fusocellulare in un paziente giovane, depongono per una diagnosi di OS condroblastico.

Talora, la presenza di cellule giganti simil-osteoclasti può mascherare un OS convenzionale, tanto da fare indirizzare il patologo verso la diagnosi di un tumore a cellule giganti, ma una lesione a cellule giganti dell'osso in regione metafisaria di un soggetto giovane deve fare sospettare un OS.

La presenza di metastasi a distanza rappresenta un evento frequente negli OS e la sede preferenziale è il polmone.

L'utilizzo della chemioterapia preoperatoria ha drasticamente ridotto

l'incidenza di amputazioni. La valutazione della necrosi postchemioterapia nelle resezioni chirurgiche, da parte del patologo, rappresenta, secondo molti autori, un parametro di estrema utilità prognostica. Tale valutazione può essere effettuata su un'unica macrosezione dell'intero tumore o su un campionamento subtotale della neoplasia. Gli aspetti morfologici più frequentemente osservati in un OS chemiotrattato variano dalla fibrosi alla sclerosi, alla necrosi. Qualche volta, la presenza di alcuni elementi atipici intrappolati nella sclerosi può risultare di difficile interpretazione. In questi casi è sempre meglio considerare tali cellule come vitali. Molti studi mostrano che se la necrosi tumorale è superiore al 90%, la prognosi è eccellente.

2. OSTEOSARCOMA TELEANGECTASICO

L'OS teleangectasico, descritto per la prima volta da Paget nel 1854 ed in seguito denominato "aneurisma maligno dell'osso" nel 1922 da Ewing, rappresenta circa il 2% degli OS.

I criteri usati nella definizione dell'OS teleangectasico sono i seguenti:

- Aspetto radiografico: lesione puramente litica, che simula la cisti ossea aneurismatica.
- Esame macroscopico: larga cavità contenente sangue, suddivisa da sottili setti fibrosi.
- Esame microscopico: lesione cistica suddivisa da setti, che contengono cellule maligne.

Fratture patologiche sono presenti in un quarto dei casi.

Le sedi di insorgenza sono quelle tipiche dell'OS convenzionale, con prevalenza della metafisi del femore prossimale e distale e del perone prossimale.

L'aspetto radiografico è quello di una lesione puramente litica, che frequentemente distrugge la corticale ed infiltra i tessuti molli. Alla Tomografia Computerizzata spesso si possono evidenziare livelli idroaerei per il contenuto in sangue, così come nelle cisti ossee aneurismatiche.

All'esame macroscopico, la neoplasia si presenta cistica, suddivisa da setti e contenente sangue, coaguli e materiale necrotico-emorragico.

All'esame istologico, a basso ingrandimento, l'aspetto risulta simile a quello della cisti ossea aneurismatica ma, ad alto ingrandimento, nei setti si osservano cellule neoplastiche con atipie talvolta modeste, altre volte con marcato pleomorfismo. I setti contengono anche cellule giganti multinucleate di tipo osteoclastico e macrofagi con accumuli citoplasmatici di emosiderina. La quantità di matrice osteoide disposta nei setti è variabile, spesso senza disposizione pericellulare e talvolta può essere difficilmente evidenziabile.

La distribuzione delle metastasi è simile a quella osservata nell'OS convenzionale e le localizzazioni secondarie mostrano aspetti istologici identici al tumore primitivo.

Il trattamento chemioterapico ha sensibilmente migliorato la prognosi, forse per la ricca vascolarizzazione di questa neoplasia, che favorirebbe una buona penetrazione del farmaco.

3. OSTEOSARCOMA CENTRALE A BASSO GRADO DI MALIGNITA'

Questo tipo di OS a basso grado di malignità, caratterizzato da un aspetto istologico simile alla displasia fibrosa, è stato descritto nel 1977. Rappresenta circa il 2% degli OS e generalmente colpisce pazienti di età maggiore rispetto a quella a cui insorge l'OS convenzionale e non ha predilezione di sesso. Il paziente, solitamente, riporta una sintomatologia algica ed eventualmente una modesta tumefazione all'arto presente da tempo; più raramente, il paziente può essere del tutto asintomatico.

La sede di insorgenza più tipica è la metafisi delle ossa lunghe, in particolare femore e tibia, ma è stata segnalata l'insorgenza anche nelle ossa piatte (15%) e nelle ossa della mano e del piede (4%).

L'aspetto radiografico cambia notevolmente in relazione al tempo dell'insorgenza e alla componente di matrice extracellulare mineralizzata. Generalmente, si presenta come un'alterazione strutturale mista osteolitica ed osteoaddensante, con frequente estensione nei tessuti molli extraossei. In alcuni casi, l'aspetto radiografico può simulare quello di lesioni benigne, quali la displasia fibrosa o l'osteoblastoma.

All'esame macroscopico, la neoplasia presenta aspetto variabile in relazione alla quantità della matrice osteoide neodeposta e varia da forme costituite da tessuto fascicolato elastico con focolai calcifici a forme di aspetto diffusamente eburneo.

L'aspetto istologico a basso ingrandimento ricorda le caratteristiche della displasia fibrosa. La lesione appare costituita da una proliferazione di elementi fusati dispersi in abbondante matrice extracellulare, caratterizzata da un'abbondante deposizione di collagene, talvolta di aspetto ialino. Spesso, le atipie sono molto lievi ed anche l'indice mitotico è basso, con rare mitosi atipiche. La matrice ossea neoplastica viene deposta in quantità variabile ed è costituita da grossolane lamelle con struttura irregolare, bordate da una rima discontinua di osteoblasti. In alcuni casi, la deposizione di matrice è scarsa ed il quadro istologico è caratterizzato da piccole lamelle, che richiamano quelle a "caratteri cinesi" o cementicoli della displasia fibrosa. Talvolta, si possono evidenziare piccoli focolai di cartilagine neoplastica, che mostra so-

lo lievi atipie nucleo-citoplasmatiche.

La diagnosi differenziale con la displasia fibrosa può essere difficoltosa, poiché le atipie della componente fusocellulare spesso sono minime. Un criterio importante, da valutare nel discriminare tra le due lesioni, è la presenza nell'OS di aspetto permeativo nei confronti dell'osso perilesionale e l'eventuale infiltrazione della corticale ossea con l'estensione nei tessuti molli.

Il trattamento di scelta in questo tipo di OS è quello chirurgico e, nei casi adeguatamente trattati, la prognosi è buona. Sono possibili recidive locali della neoplasia e metastasi polmonari, che sono state riportate nel 10% dei casi. Sono stati descritti casi di recidive plurime e successiva trasformazione in OS ad alto grado di malignità (15%).

4. OSTEOSARCOMA DELLA SUPERFICIE DELL'OSSO

Gli OS di superficie sono lesioni che, a differenza degli altri tipi di OS, insorgono sulla superficie del segmento osseo coinvolto, originando dal periostio o da altre strutture fibrose iuxtacorticali e in un secondo tempo, possono infiltrare la corticale e la spongiosa ossea dall'esterno. Questa categoria comprende: OS parostale, OS periosteo, OS di superficie ad alto grado di malignità.

OS parostale

È stato descritto per la prima volta nel 1951 e rappresenta circa il 5% degli OS. Si presenta in pazienti di età maggiore rispetto a quella in cui insorge l'OS convenzionale e mostra predilezione per il sesso femminile. Nel 70% dei casi insorge nella regione posteriore del femore distale e si sviluppa in regione poplitea. Nelle altre ossa lunghe (tibia, omero), presenta localizzazione metafisaria e raramente diafisaria. Sono stati descritti casi localizzati nelle ossa della mano e del piede. Il paziente, in genere, si presenta con una massa dura, fissa, clinicamente palpabile, poco dolorosa o asintomatica, spesso con limitazione funzionale dell'articolazione prossima alla lesione.

L'aspetto radiografico è quello di un tumore densamente mineralizzato, a margini lobulati, disposto sulla superficie ossea, senza evidenza di continuità con l'osso midollare sottostante.

All'esame macroscopico, l'OS parostale appare come una grossa massa sessile, più raramente pedunculata e presenta spesso un rivestimento cartilagineo. Qualsiasi area di consistenza molle deve essere campionata al fine di escludere un OS ad alto grado della superficie dell'osso.

Istologicamente, l'OS parostale è una neoplasia a basso grado, caratte-

rizzata da una proliferazione fusocellulare ipocellulata con rare atipie citologiche e bassa attività mitotica. La deposizione di matrice avviene in forma di trabecole variamente mineralizzate. In più del 50% dei casi sono presenti isole di cartilagine neoplastica, disposte a formare una cuffia periferica.

Occasionalmente, focolai di sarcoma ad alto grado possono essere osservati in OS parostali a basso grado; tale commistione di aspetti morfologici viene denominata “dedifferenziazione”. Nel 25% dei casi si può dimostrare un coinvolgimento dell’osso midollare sottostante. Quando l’estensione alla cavità midollare supera il 25%, occorre considerare in diagnosi differenziale un OS intramidollare a basso grado.

Inoltre, la diagnosi differenziale include l’ostecondroma e la miosite ossificante. Nell’ostecondroma sono presenti una continuità radiografica, macroscopica e microscopica tra l’osso coinvolto e la lesione ed un midollo emopoietico intertrabecolare, aspetti entrambi assenti nell’OS parostale. La miosite ossificante non mostra adesione all’osso sottostante e presenta un’attività mitotica molto più elevata rispetto all’OS parostale.

Il trattamento d’elezione è costituito dall’ampia resezione segmentaria dell’osso coinvolto e si associa ad una sopravvivenza dell’80% a 10 anni. Il rischio di metastasi a distanza, in genere al polmone, è correlato con la “dedifferenziazione” della neoplasia, fenomeno che si presenta nel 20-33% dei casi come evento primario o nella recidiva tumorale.

OS periosteo

L’OS periosteo è stato descritto per la prima volta come un’entità a se stante nel 1976. I pazienti tendono ad avere stessa età di quelli affetti dall’OS convenzionale. Qualsiasi porzione dello scheletro può essere interessata, anche se la regione diafisaria femorale e tibiale risulta maggiormente colpita.

All’esame radiografico, l’OS periosteo appare come una lesione radiotrasparente periferica con una porzione più mineralizzata alla base. L’osso corticale sottostante appare eroso ed ispessito. Per definizione, è assente qualsiasi tipo di coinvolgimento midollare.

All’esame macroscopico, la lesione appare circoscritta da una capsula fibrosa e costituita da una commistione tra tessuto cartilagineo e spicule ossee. All’esame istologico, l’OS periosteo è un sarcoma di grado II o III costituito prevalentemente da aree di tipo condroblastico.

La diagnosi differenziale include il condrosarcoma periosteo. Quest’ultimo colpisce la regione metafisaria di pazienti di età più avanzata rispetto a quelli affetti dall’OS periosteo ed è costituito da cartilagine neoplastica di grado I e II.

Il trattamento consiste nell'escissione chirurgica completa della neoplasia. Recidive sono state osservate nel 13% dei casi, mentre nel 15-20% sono riportate metastasi a distanza.

OS di superficie ad alto grado

Rappresenta la variante più rara degli OS di superficie (< 1% di tutti gli OS).

Radiologicamente, la lesione interessa la superficie ossea e mostra un grado variabile di mineralizzazione. Dal punto di vista istologico e prognostico, l'OS di superficie ad alto grado è pressoché sovrapponibile all'OS convenzionale. L'interessamento microscopico della cavità midollare è presente in un terzo dei casi.

5. OSTEOSARCOMA SU MALATTIA DI PAGET

La malattia di Paget costituisce una causa predisponente nota all'insorgenza di OS. L'esatta incidenza degli OS secondari a malattia di Paget non è nota, tuttavia è generalmente considerata attorno all'1%. Nella maggioranza dei casi insorge in pazienti con malattia di Paget poliostotica, con coinvolgimento delle ossa pelviche e sacrali, del massiccio cranio-facciale, del femore, dell'omero e della tibia. I pazienti sono ovviamente di età più avanzata rispetto a quelli affetti da OS convenzionale e generalmente si presentano con un aumento localizzato della sintomatologia algica. Le immagini radiografiche mostrano un'area litica accanto ad un quadro tipico di malattia di Paget. L'aspetto istologico è quello di un sarcoma ad alto grado di malignità, morfologicamente simile ad un osteosarcoma, un fibrosarcoma o un istiocitoma fibroso maligno associato alle aree costituite da osso con struttura "a mosaico" pagetico. La prognosi è estremamente sfavorevole con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10%.

6. OSTEOSARCOMA SECONDARIO A LESIONI PREESISTENTI

L'OS può raramente manifestarsi nel corso di malattie costituzionali, quali l'osteogenesi imperfetta, l'osteopetrosi, la meloreostosi e l'osteopoi-chilososi e non è stata dimostrata una correlazione tra queste lesioni. L'OS ed il fibroma non-ossificante sono lesioni indipendenti tra loro. Casi di OS associati a condromi, condromatosi, osteocondromi ed osteocondromatosi sono stati descritti in letteratura. Benché infrequente, gli OS possono insorgere in soggetti adulti-anziani con infarti ossei e la sopravvivenza di questi pazienti è attorno al 30%.

7. OSTEOSARCOMA DELLE OSSA MASCELLARI

L'OS delle ossa mascellari, mandibola e mascella, possiede delle caratteristiche peculiari.

L'età di insorgenza è significativamente più avanzata rispetto ai pazienti con OS nelle sedi convenzionali, con un'incidenza maggiore nei pazienti nella seconda, terza e quarta decade di vita. In circa il 50% dei casi, gli OS delle ossa mandibolari mostrano una differenziazione condroblastica con minima produzione di matrice osteoide. Istologicamente, tali lesioni tendono ad essere di grado I o II, rendendo difficoltosa la diagnosi differenziale rispetto ad alcune lesioni benigne. Tuttavia, anche in assenza di evidente anaplasia, la presenza di differenziazione condroide in una lesione delle ossa mascellari deve sempre fare sospettare una neoplasia maligna. In rari casi è possibile riconoscere una preesistente lesione: malattia di Paget, displasia fibrosa, pregressa irradiazione. Il comportamento clinico degli OS delle ossa mascellari differisce da quello degli OS insorti nelle sedi convenzionali. La prognosi di questi pazienti è sorprendentemente buona, con una sopravvivenza a 5 anni dell'80% per i pazienti trattati con la sola resezione chirurgica. Infine, si segnala che gli OS delle ossa craniche, raggruppati da alcuni Autori con quelli delle ossa mascellari, hanno una prognosi sfavorevole.

8. OSTEOSARCOMA IN CONDROSARCOMA DEDIFFERENZIATO

In una percentuale di casi variabile dal 6% all'11%, un condrosarcoma a basso grado può "dedifferenziare", cioè può associarsi ad una componente sarcomatosa ad alto grado non condroide. Tale componente può essere rappresentata da un OS, un fibrosarcoma o un istiocitoma fibroso maligno. Il paziente riferisce dolore, tumefazione e talora si presenta con frattura patologica. Tale sintomatologia può insorgere rapidamente, nell'arco di pochi mesi, quando la "dedifferenziazione" è presente dall'inizio. Se la "dedifferenziazione" rappresenta un evento secondario o tardivo nella storia naturale della lesione, l'andamento clinico sarà più progressivo, talora della durata di anni. Le sedi maggiormente affette sono il femore, la regione acetabolare e l'omero prossimale. Le immagini radiografiche mostrano una lesione estesamente aggressiva in corrispondenza delle metafisi e diafisi delle ossa lunghe interessate. La componente cartilaginea è in genere facilmente osservabile. Macroscopicamente, la componente "dedifferenziata" è riconoscibile ed è ben demarcata rispetto a quella cartilaginea. Microscopicamente, accanto ad un condrosarcoma a basso grado è presente una sarcoma ad alto grado, più frequentemente un istiocitoma fibroso maligno, ma anche un OS o un fibrosarcoma. Il trattamento elettivo è chirurgico con resezione con am-

pi margini e chemioterapia o radioterapia adiuvante. La prognosi è nefasta con una sopravvivenza a 5 anni variabile dall'8% al 13%.

9. OSTEOSARCOMA MULTICENTRICO

Nella casistica della Mayo Clinic, solo 6 su 1649 OS si presentavano come lesioni multicentriche alla diagnosi. Tuttavia, risulta impossibile definire se questo coinvolgimento di segmenti ossei multipli sia primitivo oppure la conseguenza di una disseminazione metastatica allo scheletro da una singola lesione primaria. La multicentricità della lesione comporta problematiche nell'approccio terapeutico, ma non nella diagnosi differenziale.

10. OSTEOSARCOMA POST-IRRADIAZIONE

L'osso irradiato nel corso di un trattamento di una pregressa lesione ossea o non ossea può sviluppare un sarcoma. Il rischio d'insorgenza di un OS nella sede di pregressa irradiazione è di circa il 4% (35 casi su 962 osteosarcomi nella casistica della Mayo Clinic). L'OS post-irradiazione segue, in frequenza, il sarcoma su malattia di Paget come osteosarcoma secondario. Cahan e Arlen hanno stabilito i criteri per la diagnosi di sarcoma radio-indotto:

- tumore che insorge nella sede di pregressa irradiazione;
- evidenza istologica o radiologica di una preesistente lesione;
- periodo di latenza non inferiore ai 3-4 anni;
- evidenza istologica di un OS e di una osteite preesistente.

La prognosi è sfavorevole, sovrapponibile a quella dell'OS convenzionale. Le localizzazioni alla colonna vertebrale e alla spalla si associano ad una prognosi peggiore.

Valutazione del pezzo operatorio

Resezione ossea segmentaria semplice o con articolazione

Prima di affrontare l'esame di un pezzo chirurgico con lesione ossea, il patologo dovrebbe conoscere l'aspetto clinico del caso ed avere la possibilità di consultare gli esami strumentali (Rx, TC, RMN, scintigrafia, ecc.), eseguiti in fase preoperatoria.

In genere, il materiale da resezione ossea segmentaria perviene a fresco. Prima di procedere al campionamento, si deve eseguire la fotografia del pezzo ed eventualmente fare una radiografia documentando, qualora ci sia coinvolgimento dei tessuti molli circostanti, aree dubbie su cui va-

lutare istologicamente i margini di resezione chirurgica che vengono opportunamente segnati con inchiostro di china. Quindi, si procede sezionando il segmento osseo generalmente lungo un piano longitudinale o comunque, sempre facendo riferimento alle radiografie eseguite, secondo un piano che permetta di visualizzare il maggior diametro o la maggiore estensione della neoplasia.

Altre sezioni, parallele alla prima, possono essere eseguite ogni 4-5 mm circa mediante una sega a nastro circolare.

Le neoplasie ossee devono essere campionate abbondantemente, perché nella stessa lesione esistono componenti a diverso grado di malignità, come ad esempio nei condrosarcomi, e la possibilità di microfocolai con componenti “dedifferenziate” a più alto grado di malignità.

A fresco si possono eseguire prelievi nelle zone “mollì” della neoplasia, che vengono fissati e direttamente processati e su questi vengono eseguite le determinazioni con metodiche di immunocitochimica. Il resto del materiale, dopo accurata fissazione, viene opportunamente decalcificato.

Se la resezione comprende anche l’epifisi del segmento scheletrico e l’articolazione vicina, bisogna valutare e documentare l’eventuale infiltrazione della cartilagine epifisaria e la cavità articolare.

Amputazione o disarticolazione

Procedura

- valutazione morfologica globale dell’arto amputato o disarticolato
- misura della circonferenza nella sede della neoplasia
- descrizione delle eventuali lesioni cutanee come ulcere e cicatrici, dell’edema dell’arto
- presenza di reticoli venosi superficiali.

Descrizione macroscopica

Si procede alla dissezione per piani successivi, dalla cute verso gli strati profondi, verificando e campionando i rapporti della neoplasia con i tessuti circostanti (piani fasciali, gruppi muscolari, fasci vascolo-nervosi distrettuali, stazioni linfonodali locoregionali.).

Dopo aver isolato il segmento osseo nella fase di “scheletrizzazione”, si procede come per una resezione ossea segmentaria (vedi sopra).

- particolare attenzione va dedicata ai margini di resezione chirurgica dell’osso, che va sempre campionato per la verifica istologica

- descrizione delle fratture patologiche
- controllo delle articolazioni (documentare versamenti articolari, ematridi, ecc.)
- ricerca di eventuali lesioni satelliti e misurazione della distanza rispetto alla neoplasia principale

Valutazione della necrosi chemio-indotta

Il trattamento dell'OS è cambiato negli ultimi 20 anni. Prima dell'era chemioterapica l'amputazione era il trattamento usuale. Ora la maggior parte dei pazienti con osteosarcoma non va incontro all'amputazione. Dopo la biopsia diagnostica il paziente è trattato con chemioterapia alla fine della quale si effettua resezione chirurgica ampia (*limb salvage*). Vari studi hanno suggerito che la quantità di necrosi dopo chemioterapia si correla bene con la prognosi dell'osteosarcoma. In genere, dal pezzo di resezione si prende una intera fetta comprendente tumore e osso ospite circostante e si decalcifica. Dopo adeguata decalcificazione, che può durare anche una settimana per la presenza della corticale, che è resistente alla decalcificazione, l'intera fetta è suddivisa in rettangoli/quadrati che abbiano le dimensioni adatte alle cassette per inclusione. L'intera fetta viene radiografata. Una ulteriore fetta viene decalcificata ed inclusa interamente (macroresezione). Dalla restante parte della resezione si eseguono prelievi cercando di individuare aree neoplastiche vitali. Si esegue un numero di prelievi in base ai centimetri del diametro massimo della neoplasia. Il numero totale di vetri che si esamina varia dai 50 ai 100 a seconda delle dimensioni della neoplasia e del suo aspetto macroscopico.

Le varie sezioni vengono esaminate in maniera sistematica e si analizza:

- 1) Presenza o assenza di tumore, solo le aree che contengono tumore (vitale o necrotico) sono incluse nella valutazione.
- 2) Classificazione dell'osteosarcoma in base alle classificazioni sopra presentate.
- 3) Stima quantitativa del tumore necrotico.
- 4) Localizzazione di tumore vitale.

La stima della necrosi tumorale è certamente esercizio soggettivo (non una scienza esatta) – (Tabella1).

Ciascun vetro è valutato per quanto riguarda la quantità di tumore vitale e necrotico presente. La localizzazione del tessuto necrotico o vitale viene individuata una volta finito di valutare tutti i vetrini della mappa e si calcola la media dell'intero caso mappato. Il risultato dell'analisi quantitativa

della necrosi tumorale è espresso in termini di “percentuale della necrosi tumorale post-chemioterapia”.

L’esame di molte mappe o di macro sezioni istologiche ha dimostrato che il tumore vitale residuo dopo chemioterapia non è distribuito a “caso”. Il tumore vitale residuo è trovato in prevalenza all’interfacies del tumore con strutture anatomiche normali quali corticale, cartilagine, (piatto epifisario/cartilagine articolare), periostio e tessuto osteo-trabecolare midollare.

Tabella 1

Valutazione della necrosi post-chemio = Relazioni tra grado di Huvos e percentuale

	Grado di Huvos	% necrosi chemio-indotta	Risposta alla chemio
Risposta parziale	I	60-69	Nessuna/minima Vasta/prevalente neoplasia vitale >10% rispetto alle aree necrotiche.
	II	70-89	
Risposta completa	III	90-99	Prevalenti aree necrotiche, aree vitali < 10% Necrosi totale
	IV	100	

Necrosi spontanea nell’osteosarcoma può essere presente, ma non supera il 60%. La necrosi sub-totale (90%) necrosi totale (100%) non è spontanea e può essere riferita al trattamento chemioterapico. Sia che si usi il metodo percentuale o la gradazione di Huvos, i risultati sono i medesimi. Risposta parziale Huvos grado I-II, risposta completa Huvos grado III-IV (90-100%).

Aspetti morfologici di necrosi chemio-indotta

A. Osteosarcomi in generale

Presenza/assenza cellule tumorali

Scomparsa di cellule tumorali e matrice intatta residua

Cellule fantasma (senza dettagli nucleo-citoplasmatici)

Tessuto di granulazione

Fibrosi (stroma vascolare ialino), emosiderina

Cellule con “effetto chemioterapia”:

- Marcate aberrazioni nucleo citoplasmatiche (significato?)
- Aspetto “degenerativo” secondario a chemio? (Si considerano cellule tumorali vitali)

B. Aspetti particolari legati alle varianti di osteosarcoma

- Osteosarcoma telangectasico: lacune ematiche divise da setti acellulati. Tessuto di granulazione con infiltrato infiammatorio ed emosiderinico, macrofagi
- Osteosarcoma a piccole cellule: le cellule sono rimpiazzate da fibrosi, cellule infiammatorie e tessuto di granulazione.

DIAGNOSTICA

Indagini pre-operatorie

La valutazione iniziale di un paziente con un sospetto OS dell'osso include un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo completo.

Tra gli esami di laboratorio, sono di particolare utilità: l'esame emocromocitometrico completo, la VES, che aumenta nell'osteomielite e nel sarcoma di Ewing, la latticodeidrogenasi, (LDH) che aumenta nel sarcoma di Ewing, la calcemia e la fosfatemia, che possono aiutare per una diagnosi differenziale, ma soprattutto la fosfatasi alcalina, che aumenta notevolmente nei pazienti affetti da OS.

La radiografia convenzionale in 2p (A-P e L-L), la scintigrafia ossea, la TC e la RMN sono gli esami strumentali più importanti per la diagnosi, la valutazione dell'estensione della malattia e della risposta alla chemioterapia e per la pianificazione del trattamento chirurgico.

Radiologia convenzionale

La buona qualità delle radiografie è indispensabile per la diagnosi differenziale e per valutare l'aggressività del tumore nei confronti dell'osso ospite. Generalmente, l'OS si presenta come una lesione litica, addensante o mista (litica ed addensante) che interrompe la corticale ed invade i tessuti molli. Si osserva una reazione periostale a spicole perpendicolari a "sole radiante" o a "dente di pettine" con triangolo di Codman.

Radiogrammi ripetuti a distanza di tempo documentano l'evoluzione della lesione. Il quadro radiografico è una guida per la biopsia ed un completamento essenziale dell'esame istologico.

Scintigrafia scheletrica

Viene utilizzato il Tecnezio 99, che si fissa nelle aree di osteogenesi. È utile nell'OS perché :

1) con un unico esame, esplora tutto lo scheletro ed è quindi utile per la stadiazione; 2) può rivelare localizzazioni ossee ancora poco o per nulla visibili con le radiografie standard;

3) può definire meglio la reale estensione del tumore, talora le "skip" metastasi; 4) può monitorare l'andamento della malattia dopo il trattamento.

Tomografia Computerizzata (TC)

Utile per la stadiazione e la pianificazione pre-operatoria. Deve essere eseguita con mezzo di contrasto per visualizzare i vasi principali e l'even-

tuale assunzione del mezzo di contrasto da parte della neoplasia, con “finestra” per l’osso e per le parti molli. Viene utilizzata per definire: 1) l’estensione del tumore nel canale midollare e nelle parti molli; 2) i rapporti con i fasci neuro-vascolari principali; 3) il coinvolgimento articolare; 4) il coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali e soprattutto, assieme a TC del torace, le eventuali localizzazioni al parenchima polmonare.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

Offre diversi vantaggi rispetto alla TC, in quanto consente una visione di piani longitudinali oltre che trasversali, migliore differenziazione tra tessuti diversi ed è innocua per il paziente. La RMN è uno strumento indispensabile per studiare attentamente l’estensione della neoplasia. Consente di valutare esattamente: 1) l’estensione nel canale midollare; 2) l’invasione dei tessuti molli e il superamento della cartilagine d’accrescimento;

3) l’estensione articolare della neoplasia, quindi stabilire se la resezione dovrà essere intra o extrarticolare. È importante includere l’intero osso per identificare eventuali “*skip*” metastasi. La RMN eseguita prima e dopo il trattamento chemioterapico può documentare la risposta della neoplasia al trattamento, quindi essere utilizzata dal chirurgo ortopedico per pianificare l’intervento. Infine, la RMN aiuta a distinguere tra tessuto necrotico e non, quindi fornisce informazioni sulla sede migliore dove eseguire la biopsia.

Arteriografia

Grazie all’avvento della RMN e della TC, l’angiografia viene sempre meno utilizzata nella valutazione iniziale del paziente affetto da OS. Può esser d’aiuto nel definire meglio la vascolarizzazione della neoplasia ed i suoi rapporti con i vasi principali. Inoltre, è utile nella pianificazione pre-operatoria, quando i vasi principali devono essere resecati insieme al tumore o quando viene utilizzato, come tecnica ricostruttiva, un trapianto di perone vascolarizzato.

Biopsia

L’esame istologico è l’accertamento più importante per formulare la diagnosi. Tuttavia, per fare una diagnosi certa, bisogna sempre integrare i dati anamnestici, clinici, radiografici, macroscopici ed istologici.

Una biopsia è un atto chirurgico importante che, se eseguito non correttamente, può avere un effetto sfavorevole sul paziente, quale quello di impedire una chirurgia conservativa laddove inizialmente possibile.

Deve essere sempre eseguita dopo le altre indagini, per una corretta stadiazione.

La scelta della sede della biopsia deve seguire criteri chirurgici oncologici; è indispensabile tenere conto della via d'accesso dell'intervento chirurgico definitivo per permettere l'asportazione del tramite bioptico in blocco con il tumore.

Al fine di evitare prelievi in aree necrotiche o non rappresentative, è indispensabile tenere conto delle indicazioni dell'imaging pre-operatorio.

Esistono 4 tipi di biopsia:

Agobiopsia

È indicata nei tumori ossei con caratteristiche clinico-radiografiche classiche, come si verifica per gran parte degli OS, per i quali non è necessario un'indagine istologica estesa e con tecniche speciali. Risulta particolarmente utile, sotto guida TC, nelle lesioni vertebrali e del bacino, dove una biopsia incisionale sarebbe troppo invasiva. Viene eseguita con "trocar" (ago grosso, 5-6 mm di diametro) e non con l'ago sottile, perché l'agoaspirato consente solo un esame citologico.

Il vantaggio è di essere poco traumatizzante per il paziente; viene usualmente eseguita in anestesia locale, in regime ambulatoriale o di Day Surgery e l'escissione del tragitto bioptico in continuità con il tumore sottostante è più semplice rispetto ad una biopsia incisionale. Lo svantaggio è che il prelievo (carota) è di modesta quantità e quando eseguito alla "cieca" nelle sedi profonde può non essere rappresentativo. È sempre meglio utilizzare la radioscopia o la TC durante l'esecuzione.

Biopsia incisionale

È indicata nei tumori con aspetto clinico-radiografico non univoco, in quei casi dove è necessario uno studio istologico completo ed accurato per stabilire la condotta terapeutica, nelle lesioni molto ossificate, dove non è possibile eseguire una biopsia al congelatore o in quei casi dove l'agobiopsia potrebbe non essere sufficiente per precisare la diagnosi, per la scarsità del materiale. L'incisione va generalmente eseguita longitudinalmente, lungo un'ipotetica incisione definitiva, in una sede che possa essere escissa in blocco con il tumore, al momento dell'intervento definitivo. Non si deve eseguire una dissezione dei piani anatomici, ma deve essere condotta attraverso il muscolo, per evitare la contaminazione di più compartimenti. È importante non contaminare i fasci vascolo-nervosi e le cavità articolari. È preferibile prelevare il tessuto all'interfaccia osso ospite/tumore, sede più ricca

di cellule vitali, mentre la parte centrale della lesione può essere necrotica e, quindi, non diagnostica. Si deve ottenere un'accurata emostasi prima della sutura e riempire la cavità ossea con spugna emostatica o cemento, per evitare la formazione di un ematoma che può disseminare cellule neoplastiche. Se si utilizza un drenaggio, deve essere applicato in linea ed in prossimità dell'incisione cutanea.

Biopsia escissionale

Consiste nell'esposizione e nell'escissione totale del tumore. Questa metodica deve essere riservata solo a quei casi in cui si può essere certi, in base ai caratteri clinici e radiografici, della benignità della lesione e quindi deve essere evitata in tutti i casi dove si sospetti un OS.

Biopsia al congelatore

Consiste in una biopsia per incisione, nella quale il materiale prelevato viene sezionato al microtomo congelatore e colorato all'istante. È indicata solo in quelle lesioni costituite in parte o in toto da tessuto molle, non calcificato e non ossificato. Ha il vantaggio di evitare un secondo intervento e riduce il rischio di disseminazione del tumore, rispetto alla biopsia incisionale tradizionale. È utile soprattutto nei tumori benigni. Nel caso degli OS, è utile solo in casi selezionati quando non vi è nessuna possibilità di eseguire un trattamento chemioterapico pre-operatorio e non sia possibile in alcun modo un intervento chirurgico conservativo.

In conclusione, se un paziente presenta un quadro clinico-radiografico compatibile con un OS, si deve eseguire un'agobiopsia o una biopsia incisionale, seguendo i criteri sopra menzionati.

STADIAZIONE

Lo scopo della stadiazione è quello d'ipotizzare una prognosi per il paziente e dare una guida al trattamento. Esistono due sistemi di stadiazione per i sarcomi ossei: il sistema dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ed il Surgical Staging System (SSS), secondo il quale vengono stadati anche i tumori benigni. Quest'ultimo sistema è il più utilizzato e si basa sui seguenti fattori: a) il grado (G) di malignità istologico del tumore; b) la sede e l'estensione (T) della neoplasia; c) la presenza o meno di metastasi, regionali o a distanza (M). Le neoplasie maligne sono pertanto suddivise in lesioni a basso grado (stadio I) e ad alto grado (stadio II) in base ai criteri istologici. I tumori sono ulteriormente suddivisi in intracompartimentali (A) ed extracompartimentali (B) in base all'estensione anatomica locale. I pazienti allo stadio III sono quelli con lesioni metastatiche.

Usualmente l'OS alla diagnosi è un tumore ad alto grado di malignità ed extracompartimentale (IIB).

TRATTAMENTO

Indicazioni generali

La rarità di queste neoplasie e la complessità della terapia rendono indispensabile il trattamento presso centri altamente specializzati, con competenze multispecialistiche. Queste competenze specialistiche prevedono specialisti oncologi dell'adulto e pediatrici, chirurghi ortopedici, esperti in oncologia ossea, chirurghi generali e toracici, anatomo-patologi esperti in sarcomi, radioterapisti, esperti in riabilitazione, psicologi, personale infermieristico dedicato ed altri specialisti in grado di garantire trattamento e riabilitazione ottimali, al fine di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

L'OS è una patologia che, come età di incidenza, si pone tra le neoplasie trattate dagli oncologi pediatri e gli oncologi medici degli adulti. Non esistono assolutamente dati che giustifichino trattamenti separati in base all'età. Esistono invece motivazioni, come si vedrà in seguito, che giustificano trattamenti specifici per pazienti con età superiore ai 40 anni, dove i protocolli chemioterapici convenzionali potrebbero comportare un'eccessiva tossicità.

Come verrà dettagliatamente esposto di seguito, l'utilizzo combinato di chemioterapia e chirurgia rappresenta il trattamento elettivo per tutte le forme ad alto grado di malignità.

Per le forme a basso grado di malignità, è previsto solo il trattamento chirurgico. Altre modalità terapeutiche (radioterapia, perfusione degli arti) hanno indicazione solo in casi estremamente particolari e selezionati.

Il ruolo della chemioterapia

Risalgono a 30 anni fa le prime segnalazioni sull'impiego di chemioterapia in pazienti con OS e vi è attualmente consenso nel considerare l'associazione di chirurgia e chemioterapia come procedura standard nel trattamento dell'OS ad alto grado.

Vi sono ancora numerosissime problematiche aperte, per cui non vi è unanime consenso su quale possa essere considerato il trattamento chemioterapico standard.

La carenza di adeguate evidenze relativamente a questi aspetti è la conseguenza di problemi di carattere metodologico derivanti dalla rarità della malattia, dalle sue numerose varianti anatomo-cliniche e dalle diverse modalità di presentazione per stadio di malattia e per età della popolazione coinvolta. In particolare, per la rarità della malattia, buona parte dei dati dispo-

nibili sono frutto prevalentemente di studi clinici non controllati, mentre pochi sono gli studi clinici controllati randomizzati riportati in letteratura. Un altro problema, non secondario nella valutazione del ruolo della chemioterapia nell'OS, deriva dal fatto che larga parte dei dati disponibili in letteratura si riferiscono a casistiche selezionate per età, età massima 40 anni, presentazione anatomico-clinica e stadiazione, con forme primitive di OS ad alto grado, senza metastasi evidenti alla diagnosi.

Pertanto, il ruolo della chemioterapia nella cura dell'OS verrà valutato distintamente in funzione delle diverse caratteristiche dei pazienti, in particolare, età di presentazione e stadio di malattia.

In considerazione della giovane età della maggioranza dei pazienti è necessario, prima del trattamento, informare quelli di sesso maschile sulla infertilità che la chemioterapia potrebbe causare e sui provvedimenti al momento disponibili.

Malattia localizzata in pazienti di età inferiore a 40 anni

Vi è una chiara evidenza derivata da studi clinici non randomizzati e randomizzati, che il trattamento chemioterapico associato alla chirurgia offra un significativo vantaggio rispetto al solo trattamento chirurgico.

Nonostante i dati riportati in letteratura suggeriscano che nell'ambito degli OS esista un piccolo sottogruppo di pazienti in grado di guarire con la sola chemioterapia, l'abbandono della chirurgia non è al momento proponibile.

Sebbene l'uso della chemioterapia primaria o chemioterapia neoadiuvante, con trattamento chirurgico ritardato della lesione primitiva, sia una procedura largamente adottata a livello internazionale, non esistono evidenze cliniche che un trattamento neoadiuvante sia superiore, in termini di risultati oncologici, ad un trattamento adiuvante o post-chirurgico.

I farmaci di dimostrata efficacia e largamente utilizzati sono il metotrexate ad alte dosi (HDMTX), l'adriamicina (ADM), il cisplatino (CDDP) e l'ifosfamide (IFO). La combinazione Bleomicina-Ciclofosfamide-Actinomomicina-D (BCD), molto utilizzata in un recente passato, è stata attualmente pressoché abbandonata. Non vi sono dati univoci circa l'efficacia del carboplatino, il cui uso è ancora da considerarsi di tipo investigazionale, analogamente all'etoposide, quando utilizzato singolarmente e non in combinazione con cisplatino, carboplatino o ifosfamide.

Vi sono evidenze che il metotrexate debba essere utilizzato ad alte dosi (7,5g/m²-12g/m²) e che il cisplatino, somministrato per via intra-arteriosa, non dia vantaggi in termini di sopravvivenza libera da malattia locale o a distanza.

La maggioranza degli studi randomizzati riportati in letteratura (Tabella 1) mette a confronto l'efficacia di diverse combinazioni chemioterapiche. I risultati, fino ad ora riportati, non consentono di identificare un trattamento chemioterapico standard, ma prendendo in considerazione anche i dati riportati da studi non randomizzati (Tabella 2), i migliori risultati vengono ottenuti da regimi chemioterapici che prevedono alte dosi di metotrexate e cisplatino, adriamicina e ifosfamide a dosi standard. L'uso in combinazione di alte dosi di ifosfamide in prima linea non sembra migliorare la prognosi, mentre il ruolo della immunoterapia associata al trattamento chemioterapico non è al momento definito.

Un aspetto particolare del trattamento chemioterapico dell'OS è rappresentato dalla possibilità di valutare sul pezzo chirurgico la necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia primaria, avendo dunque informazioni sulla sensibilità delle cellule tumorali ai chemioterapici utilizzati. Il numero e la qualità dei farmaci usati prima della chirurgia, la stadiazione di malattia, il volume tumorale, il tipo istologico ed i livelli di metotrexatemia vengono riportati come fattori condizionanti la necrosi tumorale chemio-indotta. In numerosi studi clinici viene riportata una relazione fra prognosi e risposta istologica valutata sul pezzo di resezione, tuttavia vi sono segnalazioni che dimostrano la possibilità di miglioramento della prognosi dei pazienti scarsamente responsivi, grazie all'uso post-operatorio di terapie di salvataggio prevalentemente basate sull'uso dell'ifosfamide. Strategie terapeutiche basate su una possibile "terapia di salvataggio" debbono essere utilizzate nell'ambito di studi clinici e non rappresentano uno standard di trattamento.

Malattia localizzata in pazienti di età superiore a 40 anni

Il trattamento chemioterapico dei pazienti con OS che hanno superato 40 anni di età rappresenta una sfida certamente più complessa rispetto al trattamento dei pazienti di età inferiore ed in particolare dei pazienti in età pediatrica. L'OS che insorge in un adulto o in un paziente anziano costringe ad affrontare problemi complessi che derivano dalle possibili condizioni di comorbilità riscontrabili, specie nei pazienti anziani, dalla diversa e minor tolleranza ai trattamenti chemioterapici aggressivi utilizzati per i pazienti più giovani. La rarità di queste forme limita considerevolmente le nostre conoscenze ed i dati riportati in letteratura sono frutto di studi retrospettivi. Vi è comunque evidenza che, anche in questi pazienti, il trattamento chemioterapico associato alla chirurgia offre un significativo vantaggio rispetto al solo trattamento chirurgico.

Analogamente all'OS insorgente in pazienti di età inferiore a 40 anni,

non vi è evidenza che un trattamento chemioterapico primario offra vantaggi rispetto ad una strategia di trattamento basata su chirurgia immediata e trattamento adiuvante.

Non esistono informazioni che possano definire il trattamento chemioterapico standard ed i dati riportati in letteratura derivano da studi che utilizzavano prevalentemente adriamicina, cisplatino ed ifosfamide, così come non esistono evidenze di un ipotetico limite di età per la somministrazione della chemioterapia.

Malattia metastatica all'esordio

Anche per i pazienti che presentano alla diagnosi metastasi documentate dalle usuali tecniche diagnostiche come TC, RMN e scintigrafia scheletrica, non sono disponibili in letteratura studi randomizzati, ma solo studi clinici non controllati. D'altra parte, la rarità della malattia e l'eterogeneità della diffusione metastatica rende uno studio randomizzato difficilmente realizzabile.

Vi è indicazione ad un trattamento chemioterapico associato, ove possibile, alla chirurgia radicale della lesione primitiva e di quelle metastatiche.

I farmaci utilizzati sono gli stessi usati per le forme localizzate e, in analogia con queste ultime, non vi è evidenza che l'efficacia di ifosfamide ad alte dosi sia superiore rispetto a quella del farmaco a dosi standard.

Vi è una segnalazione di efficacia della combinazione di alte dosi di ifosfamide con etoposide nei pazienti con localizzazioni metastatiche polmonari e scheletriche, mentre l'uso di trattamenti con alte dosi e recupero con cellule staminali periferiche ha dato risposte spesso di breve durata. Tale terapia è consigliata solo nell'ambito di studi clinici controllati.

Aspetti particolari sono relativi ai pazienti con localizzazioni scheletriche multiple all'esordio. Si tratta di forme estremamente rare, la cui prognosi è infausta nonostante trattamenti chemioterapici aggressivi associati a interventi chirurgici plurimi. Per queste forme, i farmaci attualmente disponibili hanno un valore palliativo.

Ricaduta di malattia

Se l'uso della chemioterapia in prima linea rappresenta uno standard nel trattamento dell'OS, il suo utilizzo nei pazienti in ripresa è ancora attualmente in fase di indagine.

Mancano evidenze circa l'opportunità, i tempi e i modi per una chemioterapia di seconda linea.

Un'osservazione in letteratura riporta un vantaggio dall'uso generalizza-

to della chemioterapia di seconda linea. Un'efficacia, almeno in termini di risposta clinico-radiografica, è stata riportata per l'ifosfamide ad alte dosi. In una recente revisione, non è stato dimostrato un significativo vantaggio, in termini di sopravvivenza, per pazienti trattati con alte dosi di ifosfamide rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia, mentre in un'analisi in sottogruppi omogenei per fattori di rischio è stato riportato come la chemioterapia abbia offerto vantaggi in termini di sopravvivenza, in pazienti con malattia non resecabile e in quelli con più di tre lesioni polmonari e con intervallo libero inferiore ai 24 mesi.

L'uso di protocolli particolarmente aggressivi e basati su alte dosi di carboplatino e di etoposide e recupero con cellule staminali periferiche, utilizzati per pazienti pesantemente pretrattati, ha fornito risposte parziali di breve durata senza modificare significativamente la prognosi.

L'uso di chemioterapia alla ricaduta è comunque raccomandato solo nell'ambito di studi clinici.

Risultati di studi clinici randomizzati in pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità:

STUDIO	CHEMIOTERAPIA	RISULTATI
COSS-82	HDMTX-BCD±CDDP-ADM HDMTX-CDDP-ADM ±IFO-BCD	SLMet a 4 anni 49% SLMet a 4 anni 68%
EOI	(CDDP/ADM) x 6 (CDDP/ADM) x 4 HDMTX x 4	SLM a 5 anni 57% SLM a 5 anni 41%
EOI	(CDDP/ADM) x 6 HDMTX-CDDP-ADM-VCR-BCD	SLP a 5 anni 44% SLP a 5 anni 44%
MSKCC	HDMTX-CDDP-ADM-BCD HDMTX-ADM-BCD±CDDP	SLM a 5 anni 78% SLM a 5 anni 73%
COG	HDMTX-CDDP-ADM HDMTX-CDDP-ADM + MTP-PE HDMTX-CDDP-ADM-IFO HDMTX-CDDP-ADM-IFO + MTP-PE	SLE a 3 anni 71% SLE a 3 anni 69% SLE a 3 anni 60% SLE a 3 anni 78%

Tabella 1: SLMet: sopravvivenza libera da metastasi; SLM: sopravvivenza libera da malattia SLP: sopravvivenza libera da progressione SLE: sopravvivenza libera da eventi

Risultati di studi clinici non controllati in pazienti con osteosarcoma non metastatico delle estremità

STUDIO	CHEMIOTERAPIA	RISULTATI
IOR/OS-2	HDMTX-CDDP-ADM ±IFO	SLM a 5 anni 63%
SSG-II	HDMTX-BCD±CDDP-ADM	SLM a 5 anni 54%
COSS-86	HDMTX-CDDP-ADM-VCR-IFO	SLM a 10 anni 66%
Petrilli	CDDP-ADM	SLM a 3 anni 44%
CCG-782	HDMTX-VCR-BCD-ADM±CDDP	SLE a 8 anni 53%
FSPO	HDMTX-CDDP-ADM-IFO-VDS	SLM a 5 anni 64%
IOR/OS-4	HDMTX-CDDP-ADM-IFO	SLM a 5 anni 65%

Tabella 2: SLM: sopravvivenza libera da malattia; SLE: sopravvivenza libera da eventi

Il ruolo della chirurgia ortopedica

Malattia localizzata delle estremità

Tutta la letteratura mondiale riporta che la chirurgia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento dell'OS. Nei pazienti trattati con la sola chemioterapia si osserva regolarmente una recidiva locale del tumore.

Attualmente è possibile eseguire interventi conservativi nel 90% dei pazienti affetti da OS, la frequenza di recidiva locale (5%) è leggermente superiore a quella osservata in pazienti sottoposti ad un intervento demolitivo, quale l'amputazione. Tuttavia la sopravvivenza a lungo termine non cambia.

La percentuale di recidiva locale nei pazienti con OS è strettamente correlata ai margini di resezione e alla risposta alla chemioterapia. Il chirurgo, che esegue una resezione del tumore, deve attenersi strettamente ai principi della chirurgia oncologica. La chirurgia deve essere eseguita con il fine di asportare il tumore con margini chirurgici ampi o radicali, non contaminati. I margini chirurgici sono più sicuri quando includono una barriera anatomica, per esempio: la corticale dell'osso e periostio, fascia, capsula articolare, legamenti, tendini o aponeurosi, guaina tendinea.

In caso di margini chirurgici inadeguati (marginali, intralesionali o con-

taminati), il rischio di una recidiva locale del tumore è molto alto e una recidiva locale peggiora sensibilmente la prognosi del paziente.

L'intervento chirurgico può essere conservativo (resezione) o demolitivo (amputazione).

Il tipo di intervento chirurgico dipende da:

- sede
- estensione del tumore:
- intra- o extracompartimentale
- interessamento o meno di vasi principali
- interessamento o meno di nervi
- invasione o meno dello spazio articolare
- presenza di “skip” metastasi

L'amputazione è indicata in quei pazienti dove l'escissione ampia del tumore non sia possibile e quando l'asportazione della neoplasia con margini adeguati comporti il sacrificio di più compartimenti con la conseguenza di un arto funzionalmente inutilizzabile. Deve essere presa in considerazione in caso di recidiva locale e nei casi di complicazioni importanti, come un'infezione, secondarie ad intervento conservativo, le quali potrebbero ritardare o far sospendere il trattamento chemioterapico, quindi compromettere la prognosi del paziente.

L'amputazione interscapolo-toracica, consiste nell'asportazione dell'arto superiore, di tutto il cingolo scapolo-omerale e di una parte più o meno estesa della clavicola. È indicata negli OS dell'omero prossimale o della scapola con un interessamento esteso delle parti molli circostanti il cingolo scapolo-omerale. Non deve essere interessata dal tumore la parete toracica.

Per amputazione interileo-addominale, s'intende l'asportazione dell'arto inferiore e dell'emibacino corrispondente. È indicata nell'OS localizzato al femore prossimale, alle ossa del bacino con esteso interessamento delle parti molli. Non può essere effettuata se il tumore coinvolge completamente l'osso sacro.

L'amputazione di gamba è indicata negli OS che insorgono nel piede (retro e mesopiede) o nelle ossa della gamba, con esteso interessamento delle parti molli e dei principali fasci vascolo-nervosi.

Un'amputazione di coscia deve essere presa in considerazione per l'OS della tibia e del perone prossimale o del femore distale, di grandi dimensioni con estesa invasione dei tessuti molli (fascio neuro-vascolare). Questo ultimo intervento è, tra gli interventi demolitivi, quello più frequentemente eseguito. Bisogna anche ricordare che più un'amputazione viene

eseguita in sede prossimale, peggiore sarà il risultato funzionale.

La giroplastica è un metodo particolare di amputazione. È indicata nei bambini con età inferiore agli 8 anni e con un OS localizzato al femore distale o alla tibia prossimale. Con questa tecnica il tumore viene asportato conservando il fascio neuro-vascolare, la porzione distale della tibia e il piede. La tibia e il piede sono poi ruotati di 180° e quindi riattaccati alla rimanente porzione del femore distale, facendo in modo che la caviglia, alla fine della crescita, sia all'altezza del ginocchio controlaterale. La caviglia ruotata funzionerà come un ginocchio ed il piede come un moncone di gamba, senza però i disturbi trofici tipici dei monconi d'amputazione (ulcere, arto fantasma). Tale intervento trasforma quindi un'amputazione di coscia in una di gamba, con importanti vantaggi dal punto di vista funzionale.

In caso **d'intervento conservativo**, la scelta del tipo di ricostruzione del segmento osseo resecato dipende da diversi fattori: sede, tessuto muscolare ed osseo residuo (estensione della lesione), età del paziente, aspettative del paziente, condizioni psico-fisiche e stile di vita del paziente e necessità di eseguire una terapia adiuvante. Bisogna sempre ricordare che l'asportazione del tumore deve essere eseguita con margini chirurgici oncologicamente adeguati.

Le opzioni di ricostruzione più utilizzate sono:

- protesi speciale da resezione modulare
- innesto omoplastico massivo osteo-articolare
- protesi composita
- innesto omoplastico massivo intercalare
- innesto autoplastico vascolarizzato (perone vascolarizzato)
- innesto omoplastico massivo associato ad innesto autoplastico vascolarizzato
- artrodesi

Protesi speciali da resezione modulare

Vengono utilizzate per ricostruire un segmento articolare o raramente, un intero segmento scheletrico. Sono protesi disponibili in diverse misure al fine di poterle assemblare, in sala operatoria, a seconda delle necessità. I vantaggi di questa ricostruzione sono: tecnica di esecuzione relativamente facile, mobilizzazione precoce, buona funzionalità; gli svantaggi sono correlati alla difficoltà di suturare i tessuti molli (cuffia dei rotatori alla spalla, glutei, ileo-psoas per il femore prossimale, tendine rotuleo per il ginocchio) alla protesi metallica. Le complicazioni conseguenti a questa tec-

nica di ricostruzione sono: la rottura della protesi, la mobilizzazione asettica e l'infezione. Questa tecnica di ricostruzione è indicata nei pazienti adulti o negli adolescenti al termine dell'accrescimento e quando il tumore è localizzato al femore prossimale e/o al femore distale, alla tibia prossimale, all'omero prossimale e/o distale; si può sostituire tutto l'omero o tutto il femore con un solo impianto.

Nei pazienti in accrescimento possono essere usate protesi cosiddette allungabili, soprattutto nelle resezioni del femore distale, per recuperare il mancato accrescimento, dovuto al sacrificio delle cartilagini fertili.

Innesto omoplastico massivo osteo-articolare

I vantaggi dell'innesto osteoarticolare sono rappresentati dalla possibilità di ottenere una vera e propria reinserzione delle parti molli (cuffia dei rotatori alla spalla, glutei, ileo-psoas, tendine rotuleo) all'innesto. Nei casi più favorevoli, la durata della superficie articolare può essere maggiore rispetto a quella della protesi. La superficie articolare, però, tende lentamente a deteriorarsi, con la comparsa di artrosi ed instabilità articolare.

Gli svantaggi dell'innesto osteoarticolare sono rappresentati da aumentati tempi chirurgici, ritardata mobilizzazione e complicazioni, quali ritardata consolidazione, pseudoartrosi, fratture, instabilità ed infezioni. Tali complicazioni possono essere risolte con apposizione di innesti corticospongiosi sull'osteotomia, in caso di pseudoartrosi o sostituzione con un nuovo innesto massivo o l'inserimento nell'innesto di un'endoprotesi (trasformazione dell'impianto in protesi composita), in caso di rottura dell'innesto.

L'innesto osteoarticolare è soprattutto indicato nei pazienti giovani per ricostruire l'omero prossimale e il radio distale ed in casi selezionati l'omero distale, il femore distale o la tibia prossimale, quando la resezione abbia risparmiato in gran parte i muscoli periarticolari e la capsula articolare.

L'alta percentuale di complicazioni degli innesti massivi osteoarticolari, soprattutto le fratture, ne ha ridotto l'utilizzo, prediligendo sempre più spesso la combinazione di innesto massivo con endoprotesi (protesi composita).

Protesi composita

Questa tecnica somma i vantaggi dell'innesto (reinserzione delle parti molli, consolidazione biologica all'osso ospite) ai vantaggi della protesi (articolazione stabile, assenza di complicazioni quali fratture o riassorbi-

mento articolare ed artrosi).

La protesi composita è indicata nel femore prossimale, nella tibia prossimale ed occasionalmente nell'omero prossimale, generalmente quando la resezione risparmia in gran parte i muscoli distrettuali.

La combinazione di innesto massivo e protesi è inoltre utilizzata nelle ricostruzioni di bacino dopo resezioni periacetabolari.

Le complicazioni di tale tecnica sono: ritardo di consolidazione della linea di osteotomia, mobilizzazione asettica, rotture tendinee e l'infezione, soprattutto negli impianti di tibia prossimale.

Innesto omoplastico massivo intercalare

Quando il tumore è localizzato nelle ossa lunghe senza coinvolgere la superficie articolare, la ricostruzione del segmento resecato può essere eseguita con un innesto osseo omoplastico massivo cosiddetto "intercalare".

Questa tecnica ricostruttiva è indicata in tutti i pazienti con OS localizzato nella diafisi delle ossa lunghe. Le maggiori complicazioni sono le pseudoartrosi, le fratture e l'infezione.

Trapianto osseo autoplastico vascolarizzato (perone vascolarizzato)

Può essere utilizzato da solo o associato ad un innesto massivo omoplastico. Il perone vascolarizzato da solo, usato raramente, trova indicazione soprattutto nei pazienti in accrescimento che devono essere sottoposti ad intervento di resezione diafisaria dell'omero. Nelle resezioni del radio distale, dell'omero prossimale o del femore prossimale dei bambini può essere utilizzato il perone vascolarizzato in accrescimento, prelevato con tutta l'epifisi compresa la cartilagine di accrescimento, per evitare le dismetrie degli arti a fine accrescimento.

Il perone vascolarizzato viene anche utilizzato come salvataggio d'innesti omoplastici falliti (fratture, pseudoartrosi, infezione).

Innesto omoplastico massivo associato a trapianto autoplastico vascolarizzato

Tecnica molto utile negli adolescenti e giovani adulti, soprattutto quando la resezione diafisaria è molto lunga e vicina alla cartilagine di accrescimento o addirittura intraepifisaria. In questi casi, un semplice innesto intercalare non può essere usato perché l'osso residuo è troppo esiguo per permettere un'osteosintesi stabile dell'innesto.

Questa tecnica combina i vantaggi del perone vascolarizzato (consolidazione rapida con un'osteosintesi di minima, ipertrofia tardiva del pero-

ne, guarigione spontanea di eventuali fratture, miglioramento della consolidazione innesto/osso ospite) e dell'innesto omoplastico massivo (maggiore stabilità precoce della ricostruzione, protezione meccanica dell'innesto peroneale).

Artrodesi

Grazie all'ampia disponibilità delle diverse tecniche di ricostruzione, l'intervento di artrodesi viene eseguito sempre meno. È indicata nei pazienti adulti e consiste nella resezione del tumore con sacrificio dell'articolazione adiacente (blocco articolare totale). Si tratta di una tecnica difficile, dove la ricostruzione può essere eseguita con un innesto omoplastico o autoplastico, un perone vascolarizzato o una combinazione di questi. I vantaggi dell'artrodesi consistono nella stabilità dell'impianto, la notevole durata, anche definitiva, la possibilità di carichi funzionali, anche notevoli. Lo svantaggio principale è la significativa limitazione funzionale. Viene utilizzata soprattutto nel ginocchio e nella caviglia, occasionalmente nel polso e nella spalla. Le complicazioni associate all'artrodesi includono l'infezione, la pseudoartrosi e la frattura. Va sottolineato che il tipo di resezione e di ricostruzione deve essere valutato caso per caso ed in circostanze particolari si possono utilizzare tecniche particolari e personalizzate.

Malattia localizzata dello scheletro assile.

Rachide. L'OS del rachide è raro e insorge soprattutto nel corpo vertebrale. I recenti protocolli terapeutici hanno migliorato la sopravvivenza di questi pazienti. L'associazione di una terapia adiuvante ed un'estesa resezione anteriore e/o posteriore ha migliorato il controllo locale, la funzione neurologica e la sopravvivenza. Tuttavia la prognosi di questi pazienti resta severa, in quanto in alcuni pazienti con neoplasia vertebrale non si riesce ad ottenere un'escissione ampia del tumore. Il trattamento locale dell'OS vertebrale può essere curativo (resezione "in blocco" della neoplasia con margini ampi-marginali) o sintomatico (decompressione e/o stabilizzazione). La stadiazione pre-operatoria è cruciale per selezionare i pazienti che verosimilmente possono trarre beneficio da un intervento di resezione "in blocco" della neoplasia. Per pianificare il tipo d'intervento viene utilizzato il sistema di stadiazione topografico WBB (Weinstein-Boriani-Biagini). La resezione parziale o totale, di una o più vertebre, deve essere presa in considerazione ogni volta che sia possibile ottenere dei margini chirurgici oncologicamente adeguati. La ricostruzione anteriore può essere

eseguita con innesti ossei e/o protesi vertebrali, più frequentemente. Quando non sia possibile asportare il tumore in modo ampio-marginale e compaia una sintomatologia neurologica importante, può essere indicata una terapia palliativa di decompressione chirurgica (asportazione anteriore, laminectomia e/o curettage, eventualmente con margini intralesionali) associata, nella maggior parte dei casi, a stabilizzazione.

Bacino. La localizzazione pelvica è piuttosto rara, verificandosi in meno del 10% dei casi con sede più frequente nell'ileo. Come per il rachide, anche nel bacino la difficoltà maggiore è quella di ottenere dei margini chirurgici adeguati. I progressi fatti negli ultimi anni, sia dalla chemioterapia che dalla chirurgia, hanno permesso interventi chirurgici in una malattia, un tempo sempre letale. L'intervento chirurgico può essere conservativo (resezione) o demolitivo (amputazione interileo-addominale). Seguendo la classificazione di Enneking si possono distinguere 3 tipi di resezione pelvica: 1) extracetabolare dell'osso iliaco; 2) acetabolare; 3) extracetabolare dell'arco pelvico anteriore. L'intervento conservativo, ossia la resezione con margini ampi, deve essere eseguito nelle persone giovani, senza malattia metastatica e con un'estensione limitata della lesione. Nelle persone anziane, con malattia metastatica ed un'estensione ampia del tumore deve essere presa in considerazione l'amputazione interileo-addominale. La resezione parziale dell'ala iliaca e dell'arco pelvico anteriore non necessitano generalmente di ricostruzione. Se invece la resezione è maggiore, la ricostruzione del difetto osseo può essere fatta con innesti ossei omo-autoplastici intercalari, nelle resezioni extracetabolari e con innesti ossei omoplastici associati a protesi nelle resezioni acetabolari. Queste ultime ricostruzioni articolari sono di grande difficoltà esecutiva e sono gravate da importanti e frequenti complicazioni, quali l'infezione profonda ed il fallimento meccanico dell'impianto.

Malattia metastatica all'esordio

La percentuale di sopravvivenza di pazienti con OS metastatico all'esordio è di gran lunga inferiore a quella di pazienti con malattia localizzata. Il ruolo del chirurgo ortopedico dipende dalla sede e dal numero di metastasi. Nelle localizzazioni polmonari, chirurgicamente aggredibili e poco numerose, vi è l'indicazione all'intervento contemporaneo di asportazione del tumore primitivo e delle metastasi. Ben diverso è quando il paziente si presenta con lesioni metastatiche allo scheletro. In questo caso, l'indicazione ad eseguire un trattamento chirurgico locale dipende dal numero delle lesioni, sede, estensione e dall'età del paziente. L'intervento chirurgico

può essere preso in considerazione quando le sedi coinvolte sono poche, facilmente resecabili e non richiedono tecniche ricostruttive impegnative o gravate da pesanti percentuali di complicazioni. Le metastasi linfonodali loco-regionali vengono asportate contemporaneamente alla resezione del tumore primitivo. Va sottolineato che, ancor più che nelle forme localizzate, in caso di metastasi a distanza è necessario valutare caso per caso la possibilità di eseguire l'exeresi chirurgica oncologicamente adeguata di tutte le sedi interessate dal tumore.

Ricaduta di malattia

La ricaduta di malattia, localmente o a distanza, nei pazienti trattati per un OS dell'estremità localizzato all'esordio, è circa del 20-30%, nonostante il trattamento chemioterapico e chirurgico aggressivo. Solo il 5% dei casi ha una recidiva locale, mentre la maggior parte dei casi ricade per metastasi polmonari e molto raramente per metastasi ossee. I fattori prognostici più importanti nei pazienti con ripresa di malattia sono l'intervallo libero di malattia, la sede e il numero delle metastasi. L'asportazione chirurgica della recidiva locale o della metastasi ossea è il punto fondamentale della strategia terapeutica. L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione ogni volta che sia possibile ottenere margini oncologicamente adeguati. Il tipo di chirurgia, conservativa o demolitiva, dipende dalla stadiazione della malattia, dall'età del paziente e dalla prognosi.

Il ruolo della chirurgia polmonare

Malattia metastatica all'esordio

L'OS può presentare delle opacità polmonari nodulari alla TC alla diagnosi, nel 15-20 % dei casi.

La definizione di natura di queste opacità ed il relativo trattamento viene differito al termine dei 2 cicli di chemioterapia neoadiuvante pre-operatoria, quando si esegue un controllo TC del torace.

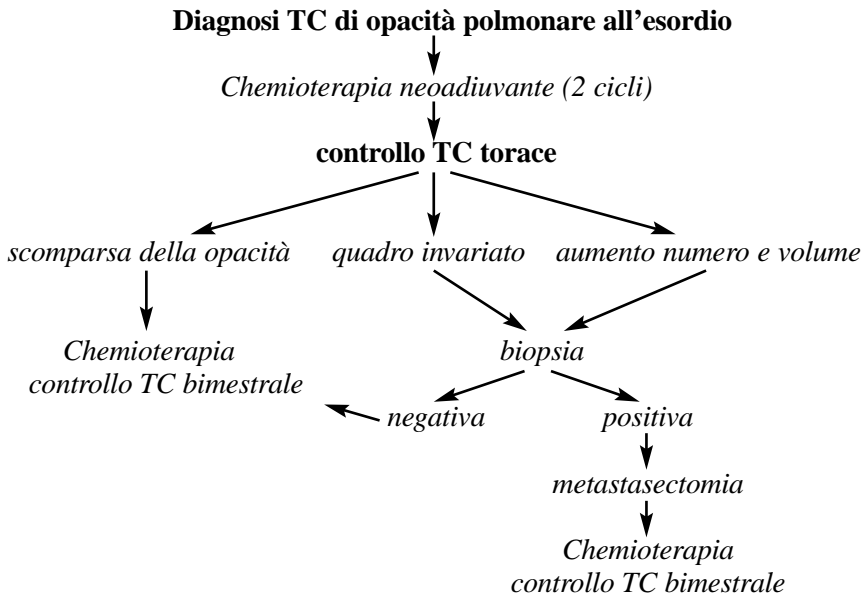
Al controllo, si possono verificare tre evenienze: la scomparsa apparente delle opacità, l'invariabilità del quadro radiografico, l'aumento del numero e volume delle opacità. Nella prima evenienza, è opportuno un controllo con TC bimestrale. Nelle altre due evenienze, in assenza di localizzazioni extratoraciche, è necessario un accertamento bioptico per la definizione istologica del nodulo polmonare e per valutare l'opportunità di sottoporre il paziente ad una successiva chemioterapia, secondo un protocollo di malattia localizzata ovvero di malattia metastatica. Infatti, imma-

gini falsamente positive vengono osservate in circa il 47% dei casi.

L'accertamento bioptico si esegue con accesso toracotomico o sternotomico e si completa, in assenza di disseminazione, con la rimozione di tutti i noduli polmonari riscontrabili alla palpazione del polmone escluso dalla ventilazione. In tal modo, si coniuga l'esigenza diagnostica con quella terapeutica in caso di positività neoplastica del nodulo.

Eseguito tale intervento contemporaneamente all'asportazione chirurgica del tumore primitivo, è possibile ridurre gli intervalli tra i tempi chirurgici e la chemioterapia con il vantaggio di ridurre lo stress che interventi plurimi possono comportare. Con la metastasectomia polmonare contemporanea alla asportazione dell'OS, la sopravvivenza è del 53 % a 2 anni e del 46.7 % a 5 anni.

Il numero delle metastasi asportate condiziona il risultato: la sopravvivenza libera da malattia a 2 anni è del 78 % nei pazienti con una metastasi, pressoché analoga a quella del paziente con neoplasia localizzata e del 28 % nei pazienti con più di una metastasi.



Ricaduta di malattia

La ricaduta polmonare durante o al termine della chemioterapia, si presenta nel 30-40% dei pazienti e condiziona sfavorevolmente la prognosi. L'asportazione chirurgica della metastasi modifica questa realtà e consente di recuperare almeno un terzo dei pazienti con una sopravvivenza del 40-61 % a 3 anni e del 37 % a 5 anni.

A-L'indicazione operatoria. Con esclusione dei pazienti con evidente disseminazione polmonare o cospicuo aumento del numero e del volume delle metastasi in corso di chemioterapia, l'indicazione alla metastasectomia deve tener conto dell'eventuale ripresa extratoracica, di una recidiva locale e sua eradicabilità, possibilità di asportare tutte le metastasi presenti, senza indurre un'insufficienza respiratoria invalidante e rischio chirurgico contenuto. L'indicazione operatoria è elettiva nei pazienti con un lungo intervallo libero da malattia, soprattutto se superiore ai 24 mesi e nei pazienti con un numero contenuto di noduli, soprattutto se solitari. In pratica, al primo riscontro di una opacità polmonare verosimilmente metastatica, segue un secondo controllo TC a 30 giorni. Questa esigenza scaturisce dalla necessità di non intervenire chirurgicamente in presenza di una lesione similnodulare non metastatica ovvero in una fase latente di metastatizzazione e dalla opportunità di acquisire informazioni sulla eventuale crescita della opacità polmonare. Dopo aver acquisito questi elementi, rispettando i criteri di eleggibilità menzionati, si pone indicazione chirurgica.

B-La via di accesso. La diagnosi TC delle metastasi polmonari, inadeguata nel 15 % dei casi nella definizione del numero e della sede dei noduli metastatici rispetto al riscontro operatorio, ha suggerito di esplorare, in ogni caso, entrambi i polmoni durante la metastasectomia. La sternotomia mediana consente, con un unico accesso chirurgico, l'esplorazione di entrambi i polmoni. In alternativa, analogo obiettivo si può ottenere con una toracotomia ascellare mini-invasiva bilaterale, che consente una più completa esplorazione dei campi polmonari posteriori e più agevoli manovre chirurgiche in questo ambito, con minore morbilità, soprattutto nei casi di reintervento ed un migliore risultato estetico. Recentemente, con l'affinarsi delle tecniche di indagine TC, nei casi di metastasi monolaterali, si è ipotizzato sia sufficiente un accesso monolaterale. In ogni caso, non trova indicazione la pratica toracoscopica che non permette l'esplorazione manuale del polmone, unico mezzo per identificare noduli di piccole dimensioni o posti in sede ilare o sovradiaframmatica.

C-La tecnica della metastasectomia. La genesi ematogena della meta-

stasi polmonare senza colonizzazione linfonodale e la predilezione subpleurica o periferica dei noduli consentono di eseguire interventi di limitata asportazione di parenchima polmonare. Il rispetto di 1 cm di margine di tessuto sano è sufficiente a garantire la radicalità dell'atto chirurgico. Ciò consente di effettuare metastasectomie plurime e bilaterali in un unico tempo e soprattutto senza precludere la possibilità di ri-escissioni polmonari in caso di ricaduta dopo metastasectomia. Le tecniche usuali sono la resezione atipica o la segmentectomia. Nei casi in cui la metastasi abbia sede ilare o parailare, è necessario eseguire asportazioni parenchimali più ampie quali la lobectomia, la bilobectomia o la pneumonectomia. Le complicanze operatorie sono pressoché nulle nei casi trattati con resezione atipica o segmentectomia, mentre sono analoghe a quelle comunemente osservate nella comune pratica oncologica nei casi di lobectomia, bilobectomia e pneumonectomia.

Le decisioni terapeutiche riguardanti i pazienti con metastasi devono sempre essere prese collegialmente dai chirurghi e gli oncologi, poiché i maggiori risultati si sono ottenuti, ancora una volta, grazie all'uso combinato delle due modalità terapeutiche. Eventuali trattamenti chemioterapici devono essere effettuati solo nell'ambito di studi clinici controllati.

Dopo la metastasectomia si ipotizzano tre eventualità:

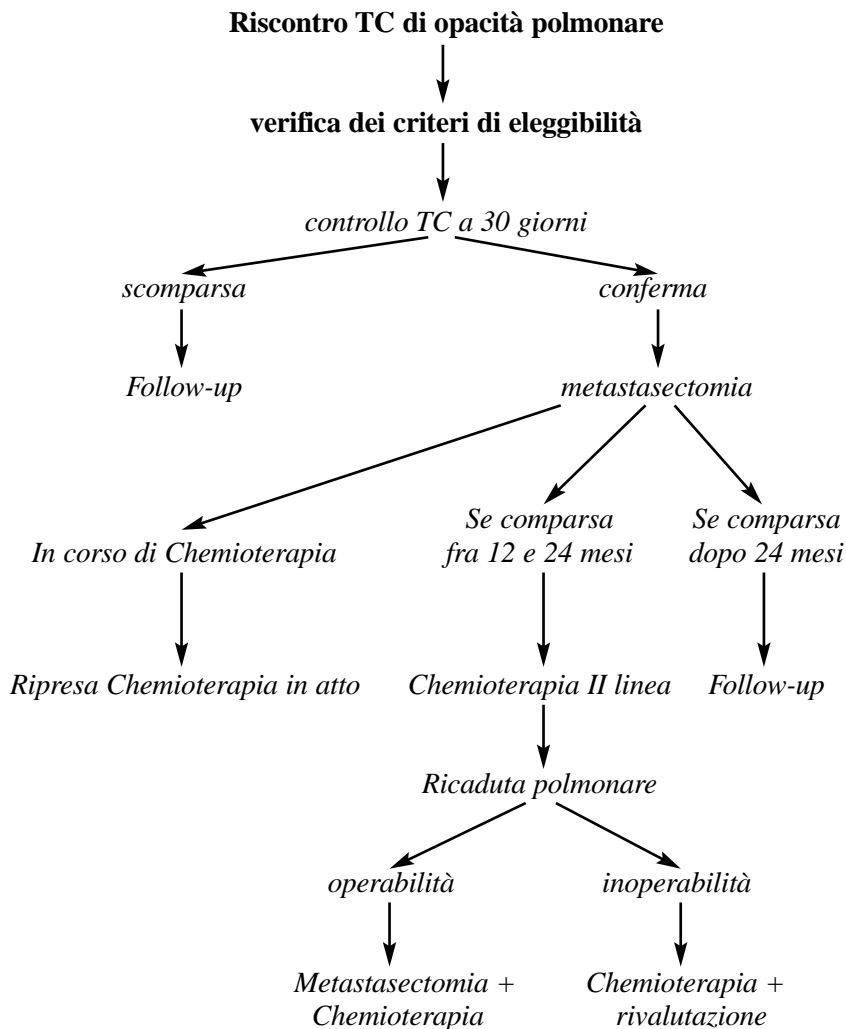
1 - la metastasi è comparsa durante la chemioterapia post-operatoria per la malattia localizzata: il paziente completa il protocollo di chemioterapia interrotto dall'atto chirurgico per l'asportazione delle metastasi.

2 - la metastasi è comparsa fra i 12 ed i 24 mesi dal termine della chemioterapia post-operatoria: inserimento in protocolli di II linea chemioterapica.

I pazienti non operabili, possono essere inseriti in protocolli specifici con rivalutazione chirurgica al termine del trattamento.

3 - la metastasi è comparsa dopo 24 mesi dal completamento della chemioterapia: non segue alcuna terapia associata e si inizia un protocollo di follow-up con TC del torace a scadenza trimestrale nei primi due anni e semestrale successivamente.

Nel follow-up del paziente operato per metastasi polmonare può realizzarsi una ulteriore ricaduta esclusivamente polmonare. In tal caso, con analogia indicazione operatoria, si può re-intervenire in modo efficace.



Il ruolo della radioterapia

La radioterapia ha un ruolo assai limitato nel trattamento dell'OS scheletrico in considerazione sia dell'eccellente controllo locale che l'associazione chemioterapia preoperatoria - chirurgia è in grado di ottenere, sia della necessità di somministrare dosi spesso incompatibili con la tolleranza dei tessuti sani.

Infatti, numerose esperienze hanno dimostrato l'elevata radioresistenza di questo istotipo: per ottenere una sostanziale necrosi della neoplasia si sono dimostrate necessarie dosi pari a 80-100 Gy somministrate con frazionamento convenzionale. Dosi inferiori a 30 Gy non hanno sortito alcun effetto tumoricida.

Nell'OS localizzato, il cui trattamento standard prevede un approccio combinato chemioterapia- chirurgia- chemioterapia, la radioterapia può trovare indicazione come:

trattamento radicale, in pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico, in pazienti molto anziani o che presentino controindicazioni mediche alla chirurgia; nelle forme non reseccabili per sede d'esordio, dove la chirurgia comporterebbe margini inadeguati e/o risultati funzionali invalidanti (vertebre, sacro, ileo, ossa base cranica). Sono raccomandate dosi molto elevate sul tumore, dell'ordine di 70 Gy, con frazionamento convenzionale (180- 200 cGy per frazione), compatibilmente con la tolleranza dei tessuti sani adiacenti alla neoplasia, utilizzando fotoni ad alta energia e riservando l'uso degli elettroni a casi particolari, quali tumori delle coste o delle clavicole.

Per gli OS degli arti, l'intero segmento scheletrico è irradiato fino a 44-50 Gy con frazioni giornaliere di 200 cGy e riduzione successiva dei campi di trattamento al solo volume tumorale fino a 70 Gy ("shrinking-field technique").

Per gli OS dello scheletro assile, al di sopra di L2, l'organo a rischio è rappresentato dal midollo spinale, la cui tolleranza è pari a 45 Gy con frazionamento convenzionale. Per gli OS a partenza dalle ossa iliache, la struttura critica è rappresentata dall'intestino tenue, che mal tollera dosi superiori a 45-50Gy.

trattamento post-operatorio, dopo una prima chirurgia aggressiva, ma marginale o intralesionale. In questi casi l'atto terapeutico di scelta è la radicalizzazione chirurgica; tuttavia in pazienti che rifiutano una seconda exeresi spesso mutilante, per OS degli arti o nei casi in cui per sede anatomica una nuova chirurgia non è proponibile, perché difficilmente radicale o perché non scevra di gravi sequele post-operatorie (sacro, vertebre, massiccio facciale), la radioterapia si pone come trattamento adiuvante. Sono richieste dosi pari a 66-70 Gy limitatamente alla tolleranza di strutture critiche adiacenti alla neoplasia, con tecnica "*shrinking-field*", come detto al paragrafo precedente.

a scopo palliativo decompressivo, in pazienti con OS vertebrale e sindrome da compressione del midollo spinale. In tali situazioni, data la scarsa radioresponsività di questa neoplasia, la laminectomia costituisce il tratta-

mento di scelta almeno come primo atto terapeutico, in particolare in presenza di rapida progressione del quadro neurologico, di paraplegia, di frattura ossea. La radioterapia, sempre associata a trattamento cortisonico, più o meno chemioterapia, può essere somministrata dopo la chirurgia a dosi pari a 30-45 Gy con frazionamento convenzionale; più raramente come unico atto terapeutico, utilizzando frazionamenti spesso non convenzionali, misti o ipofrazionati: tre frazioni di 4-8 Gy in una settimana seguiti da quattro- cinque frazioni consecutive di 200 cGy oppure tre frazioni settimanali da 6 Gy per due settimane di trattamento.

Nelle situazioni in cui si usi la radioterapia con finalità curative, sia esclusiva che adiuvante, è opportuno associarla alla chemioterapia.

Nell'OS metastatico, il cui trattamento prevede la chemioterapia, la chirurgia del tumore primitivo e delle metastasi polmonari, la radioterapia può essere utilizzata con *finalità palliativa antalgica* sulla lesione primitiva o sulle lesioni secondarie scheletriche. In questi casi l'ipofrazionamento, tre frazioni settimanali di 6 Gy l'una per 2 settimane, di una dose totale 36 Gy offre un maggior e più durevole controllo del dolore rispetto allo schema standard di 3 Gy per 10-12 frazioni e rispetto al frazionamento convenzionale di 2Gy x 5 frazioni settimanali fino alla dose di 40-50Gy.

Irradiazione polmonare

Nell'OS in fase localizzata, l'irradiazione profilattica di ambedue i campi polmonari (17.5-20 Gy con frazionamento convenzionale) impiegata in passato per il trattamento precauzionale delle metastasi polmonari, non offre vantaggi certi, in termini di ricadute polmonari e aumenta in maniera significativa il rischio di complicanze polmonari e/o cardiache nei casi sottoposti a trattamento chemioterapico; pertanto non trova attualmente indicazione.

Nell'OS in fase avanzata l'irradiazione polmonare potrebbe trovare indicazione dopo resezione di metastasi multiple, anche se le evidenze disponibili non sono al momento conclusive.

Altre tecniche radioterapiche

La radioterapia a fasci esterni con fotoni ed elettroni, pur con le sue limitate applicazioni, costituisce la modalità radioterapica più investigata. L'impiego di tecniche relativamente nuove e di radiazioni ad alto LET è a tutt'oggi oggetto di studio.

Per OS non resecabili, quali quelli a sedi pelvica, l'impiego di neutroni, a dosi non inferiori a 65 Gy, sembra offrire un eccellente controllo locale.

Per lesioni pelviche, ma anche per quelle originanti dalle ossa lunghe de-

gli arti, l'approccio combinato chirurgia-radioterapia intra-operatoria (IORT, 10-30 Gy con fasci di elettroni), chirurgia-brachiterapia intra-operatoria (20-30 Gy usando ^{192}Ir) consente un soddisfacente controllo della malattia locale.

Per gli OS degli arti è stata valutata la IORT definitiva (55-80 Gy con fotoni X 6 MV) con risultati non ancora conclusivi.

OS extrascheletrico

Si seguono le linee guide valide per i sarcomi delle parti molli.

FOLLOW-UP

Follow-up oncologico

Essendo la resezione completa delle metastasi il principale fattore condizionante la prognosi dei pazienti con OS in ripresa, l'obiettivo del follow-up sarà quello di identificare la ripresa di malattia il più precocemente possibile, così da favorirne il trattamento chirurgico.

Circa l'80% dei pazienti recidiva nei primi tre anni e in circa il 90% dei casi la ripresa di malattia coinvolge i polmoni. Si raccomanda un controllo trimestrale con TC del torace senza mezzo di contrasto, per i primi tre anni. Nel quarto e quinto anno la frequenza di controllo può essere quadrimestrale. La ripresa di malattia oltre il quinto anno è un evento raro e rappresenta il 5% di tutte le recidive. È necessario informare il paziente di tale possibilità e, qualora si condivida la scelta di proseguire il follow-up, si raccomanda l'esecuzione di TC torace semestralmente.

La frequenza e la modalità del controllo radiologico sono simili a quelle per il controllo del torace, salvo particolari necessità dovute al tipo di ricostruzione ossea impiegata.

È opportuno inoltre, accanto alle indagini iconografiche, effettuare periodici controlli della fosfatasi alcalina. In presenza di elevati valori dell'enzima, di eventuale sintomatologia dolorosa, è opportuno un controllo con scintigrafia ossea per escludere la comparsa di metastasi scheletriche.

È importante proseguire il follow-up per monitorare le sequele del trattamento.

I controlli più importanti da effettuare, in relazione al tipo di antitumorali che vengono utilizzati nell'OS, sono quello cardiologico, con ecocardiogramma e valutazione della frazione di eiezione, quello della funzione uditiva, quello endocrinologico e quello della fertilità. Infine, pur se meno evidente rispetto ad altre neoplasie come la malattia di Hodgkin e il retinoblastoma, il rischio di secondo tumore in pazienti lungo-sopravvissuti curati per OS rimane notevolmente superiore rispetto alla popolazione generale. Per questi motivi, il follow-up dei pazienti deve essere mantenuto a lungo termine, ossia almeno per i 10 anni successivi alla diagnosi.

Follow-up ortopedico

La valutazione nel tempo dei pazienti operati, serve non solo per diagnosticare l'eventuale ripresa di malattia, recidiva locale o metastasi, ma anche per valutare l'insorgenza di complicazioni locali, meccaniche o infettive dell'impianto effettuato per la ricostruzione. La visita ortopedica viene effettuata ogni tre mesi per i primi tre anni, ogni sei mesi per il quarto e quinto anno, quindi una volta l'anno sino al decimo anno. In pratica, i controlli ortopedici hanno la stessa cadenza di quelli oncologici, tranne in casi particolari dove le tecniche ricostruttive utilizzate richiedano una diversa frequenza.

Il controllo si basa sulla visita clinica, anamnesi ed esame obiettivo globale, sulla radiologia convenzionale della sede operata e sulla TC del torace. Si consiglia di eseguire una TC con mezzo di contrasto o una RMN, in caso si sospetti una recidiva locale o un'eventuale localizzazione secondaria e nelle sedi di difficile esplorazione come il bacino e la colonna vertebrale.

Per la valutazione funzionale della ricostruzione viene utilizzato il sistema MSTS (Muscolo Skeletal Tumor Society), che si basa sui seguenti parametri: dolore, livelli di attività, accettazione del paziente, uso di supporti, aspetti della deambulazione e dell'andatura.

DIREZIONI FUTURE

Caratterizzazione molecolare

Gli studi biologici volti ad identificare fattori prognostici per l'OS ad alto grado hanno identificato nella sovraespressione della Glicoproteina P170 al momento della diagnosi il fattore sfavorevole più importante.

Essendo noto che la Glicoproteina P170 è responsabile della resistenza alla doxorubicina, si può prevedere che, in un futuro più o meno prossimo, si potrà disporre di farmaci con un'attività citotossica simile a quella della doxorubicina, ma in grado di superare la resistenza mediata dalla Glicoproteina P170. Alcuni di questi nuovi farmaci, primo fra tutti il PNU-159548, sono al momento in fase di studio preclinico per verificare l'efficacia e le possibili interazioni con farmaci convenzionalmente utilizzati nei protocolli chemioterapici per l'OS ad alto grado.

Oltre a questo, è prevedibile che la sempre più ampia diffusione di tecniche quali l'ibridazione genomica comparativa (CGH) o i cDNA e DNA microarrays consentirà nei prossimi anni un significativo avanzamento nel processo di caratterizzazione genetica dei tumori solidi e, in particolare, di quelle neoplasie per le quali, come nel caso dell'OS, gli studi genetici sono stati a lungo ostacolati dalla mancanza di tecniche adeguate, per un'analisi a livello genomico, delle alterazioni presenti nelle cellule tumorali.

L'identificazione di fattori genetici responsabili o quantomeno coinvolti nell'istogenesi dell'OS, assieme ad una corretta valutazione del loro effettivo valore prognostico, potrà inoltre costituire la base per la pianificazione di trattamenti mirati ad interagire con specifici bersagli molecolari, di importanza chiave per la crescita e la progressione di queste cellule tumorali.

Terapia

La ricerca clinica di nuovi approcci farmacologici per il trattamento dell'OS si è mossa in diverse direzioni: ricerca di nuovi farmaci, intensificazione del trattamento, immunoterapia, terapia genica.

La ricerca di nuovi agenti attivi contro l'OS risente particolarmente della rarità della patologia e del limitato interesse delle case farmaceutiche, in generale, verso le malattie rare.

L'ecteinascidina, una sostanza naturale ottenuta da un'alga marina, ha prodotto risultati preliminari promettenti nei sarcomi, ma purtroppo si è rivelata non attiva nell'OS in un recente studio di fase II, utilizzando uno schema d'infusione di tre ore di 1300-1500 µg/m². Successivamente a quanto osservato in pazienti con sarcomi delle parti molli, è attualmente in corso di at-

tivazione nell'ambito dell'Italian Sarcoma Group (ISG), uno studio di fase II per valutare l'attività della vinorelbina in pazienti con OS recidivato, dopo una seconda linea di trattamento e non suscettibili di trattamento chirurgico. Il Topotecan, utilizzato come singolo farmaco, non ha mostrato alcuna attività, mentre ha prodotto una risposta parziale in un paziente, in combinazione con ciclofosfamide. Il carboplatino, utilizzato come singolo agente in pazienti con forme avanzate e non resecabili di OS, ha dimostrato la sua limitata attività: una sola risposta parziale su 37 pazienti. In prima linea, per contro, utilizzato in combinazione con ifosfamide, la cui attività nei confronti dell'OS è ben dimostrata, ha prodotto una percentuale di risposta pari al 68% (IC 95%, 55-79%), mentre utilizzato ad alte dosi in associazione ad etoposide e recupero con cellule staminali periferiche in pazienti in ripresa, non ha dato risultati soddisfacenti. Particolare interesse ha suscitato un nuovo farmaco, inibitore selettivo dell'enzima tirosinokinasi tumorale (Glivec), che ha mostrato attività in neoplasie ematologiche e nei tumori stromali gastroenterici. Sulla scorta di ciò, il Children's Oncology Group sta conducendo uno studio con Glivec in pazienti con sarcomi dei tessuti molli e dell'osso.

Uno studio dell'European Osteosarcoma Intergroup (EOI), i cui risultati non sono ancora stati pubblicati, ha confrontato due schemi di trattamento basati su CDDP e ADM a dosi diverse, con un braccio d'intensificazione e l'uso di fattori di crescita emopoietica. Questo studio, l'unico prospettico, randomizzato specificamente diretto a valutare il ruolo dell'intensità di trattamento nell'OS, è tutt'ora in corso.

Peraltro, va segnalato che lo stesso gruppo non aveva riscontrato un vantaggio delle alte dosi sulla prognosi, utilizzando lo stesso schema farmacologico.

Relativamente all'uso di agenti in grado di modulare la risposta immune, particolare interesse è stato sollevato dagli studi sul Muramil Tripeptide liposomiale (L-MTP-PE), che hanno condotto allo studio randomizzato precedentemente citato (vedi Tabella 1, pag 34), i cui risultati sembrano suggerire una possibile sinergia fra trattamenti contenenti ifosfamide e L-MTP-PE.

Due protocolli di studio, l'uno coordinato dal Children' Oncology Group (COG), l'altro dal Memorial Sloan Kettering, attualmente in corso negli Stati Uniti, hanno come razionale il trattamento selettivo delle cellule tumorali. Essi utilizzano un anticorpo monoclonale specifico per le cellule tumorali che sovraesprimono HER 2 (TRASTUZUMAB). Questi studi assumono particolare importanza considerato che è stata recentemente osservata una peg-

gior prognosi nei pazienti con OS che sovraesprimono HER 2. Mentre nello studio COG il TRASTUZUMAB è utilizzato in associazione ad altri chemioterapici, nel secondo studio, su pazienti recidivati, viene somministrato come singolo farmaco.

Una diversa modalità di approccio al trattamento dell'OS è stata suggerita dagli studi di Pollak sul ruolo dell'IGF-1 (Insulin-like growth factor-1). Esso è un potente mitogeno delle cellule di OS "in vitro". In un modello murino è stato dimostrato che l'ipofisectomia rallenta la crescita tumorale e la capacità di diffusione metastatica dell'OS. Questi studi hanno suggerito l'uso di analoghi della somatostatina, noti inibitori nei confronti di

IGF-1, considerato che recettori per la somatostatina sono presenti nel 70% degli OS. Tuttavia, uno studio di fase I condotto dal National Cancer Institute in pazienti con OS in ripresa e non chirurgicamente trattabili non ha dimostrato un'attività antitumorale, pur a fronte di una significativa riduzione documentata dei livelli sierici di IGF-1 nei pazienti trattati.

Una nuova frontiera nel trattamento dell'OS è rappresentata dalla terapia genica. È in corso uno studio che utilizza un vettore adenovirale Ad-OC-E1a (OcaP1) che contiene un promotore di osteocalcina murina, altamente espresso nelle cellule di OS. Il vettore dovrebbe penetrare selettivamente nelle cellule tumorali, regolare la produzione intracellulare di una proteina adenovirale, che porterebbe quindi alla lisi delle cellule tumorali.

BIBLIOGRAFIA

Introduzione

- Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade Osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790
- Campanacci M. Bone and soft tissue tumors, 2nd ed. 1999. Springer-Verlag, Wien, New York.
- Campanacci M, Bacci G, Bertoni F, et al. The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer* 1981; 48: 1569-1581
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21-26
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-1606
- Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic Osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15
- National Cancer Institute of Canada. Canadian Cancer Statistics 2001, Toronto, Canada, 2001

Basi genetiche e molecolari

- Akatsuka T, Wada T, Kokai A, et al. ErbB2 expression is correlated with increased survival of patients with osteosarcoma. *Cancer* 2002; 94: 1397-1404
- Bridge JA, Nelson M, McComb F, et al. Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 95: 74-87
- Campanacci M. Bone and soft tissue tumors. pp. 463-491. Wien: Springer-Verlag, 1999
- Chano T, Saeki Y, Serra M, et al. Preferential expression of RB1-inducible coiled-coil 1 in terminal differentiated musculoskeletal cells. *Am J Pathol* 2002; 161: 359-364
- Cowell JK. The genetics of retinoblastoma. *Br J Cancer* 1991; 63: 333-336
- Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986; 53: 661-671

- Forus A, Flørenes VA, Maelandsmo GM, et al. Mapping of amplification units in the q13-14 region of chromosome 12 in human sarcoma: Some amplicons do not include MDM2. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 1065-1070
- Forus A, Weghuis DO, Smeets D, et al. Comparative genomic hybridization analysis of human sarcomas: II. Identification of novel amplicons at 6p and 17p in osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 15-21
- Fletcher JA, Gebhardt MC, Kozakewich P. Cytogenetic aberrations in osteosarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 77: 81-88
- Gamberi G, Ragazzini P, Benassi MS, et al. Analysis of 12q13-15 genes in parosteal osteosarcoma. *Clin Orthop* 2000; 377: 195-204
- Gisselsson D, Pålsson E, Höglund M, et al. Differentially amplified chromosome 12 sequences in low- and high-grade osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 133-140
- Hansen MF. Molecular genetic considerations in osteosarcoma. *Clin Orthop* 1991; 270: 237-246
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10914-10921
- Knuutila S, Björkqvist AM, Autio K, et al. DNA copy number amplifications in human neoplasms. *Am J Pathol* 1998; 152: 1107-1123
- Knuutila S, Aalto Y, Autio K, et al. DNA copy number losses in human neoplasms. *Am J Pathol* 1999; 155: 683-694
- Ladanyi M, Cha C, Lewis R, et al. MDM2 gene amplification in metastatic osteosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53: 16-18
- Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358-5362
- Lonardo F, Ueda T, Huvos A, et al. M. p53 and MDM2 alterations in osteosarcoma: correlation with clinicopathologic features and proliferative rate. *Cancer* 1997; 79: 1541-1547
- Mandahl N, Baldetorp B, Ferno M, et al. Comparative cytogenetic and DNA flow cytometric analysis of 150 bone and soft-tissue tumors. *Int J Cancer* 1993; 53: 358-364
- Meza-Zepeda LA, Forus A, Lygren B, et al. Positional cloning identifies a novel cyclophilin as a candidate amplified oncogene in 1q21. *Oncogene* 2002; 21: 2261-2269,.
- Miller CXW, Aslo A, Tsay C, et al. Frequency and structure of p53 rearrangements in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50: 7950-7954
- Scheffer H, Kruijze YCM, Osinga J, et al. Complete association of loss of heterozygosity of chromosome 13 and 17 in osteosarcoma. *Cancer*

- Genet Cytogenet 1991; 53: 45-55
- Serra M, Tarkkanen M, Baldini N, et al. Simultaneous paired analysis of numerical chromosomal aberrations and DNA content in osteosarcoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 710-716
 - Szymanska J, Mandahl N, Mertens F, et al. Ring chromosomes in parosteal osteosarcoma contain sequences from 12q13- 15: a combined cytogenetic and comparative genomic hybridization study. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16: 31-34
 - Tarkkanen M, Karhu R, Kallioniemi A, et al. Gains and losses of DNA sequences in osteosarcomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995; 55: 1334-1338
 - Tarkkanen M, Bohling T, Gamberi G, et al. Comparative genomic hybridization of low-grade central osteosarcoma. *Mod Pathol* 1998; 11: 421-426
 - Tarkkanen M, Elomaa I, Blomqvist C, et al. DNA sequence copy number increase at 8q: a potential new prognostic marker in high-grade osteosarcoma. *Int J Cancer* 1999; 84: 114-121
 - Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, et al. Chromosomal reorganization for the expression of recessive mutation of retinoblastoma susceptibility gene in the development of osteosarcoma. *Cancer Res* 1988; 48: 3939-3943
 - Toguchida J, Yamaguchi T, Richtie B, et al. Mutation spectrum of the p53 gene in bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1992; 52: 6194-6199
 - Wadayama B, Toguchida J, Shimizu T, et al. Mutation spectrum of the retinoblastoma gene in osteosarcomas. *Cancer Res* 1994; 54: 3042-3048
 - Williams BO, Remington L, Albert DM, et al. Cooperative tumorigenic effects of germline mutations in RB and p53. *Nature Genet* 1994; 7: 480-484
 - Wolf M, El-Rifai W, Tarkkanen M, et al. Novel findings in gene expression detected in human osteosarcoma by cDNA microarray. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 123: 128-132
 - Wunder JS, Eppert K, Burrow SR, et al. Co-amplification and overexpression of CDK4, SAS and MDM2 occurs frequently in human parosteal osteosarcomas. *Oncogene* 1999; 18: 783-788
 - Yokohama R, Schneider-Stock R, Radig K, et al. Clinicopathologic implications of MDM2, p53 and K-ras gene alterations in osteosarcomas: MDM2 amplification and p53 mutations found in progressive tumors. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 615-621

ANATOMIA PATOLOGICA

Classificazione

- M. Forest, B. Tomeno, D. Vanel, Orthopedic Surgical Pathology. 1998
- K. Krishnan Unni, Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11087 Cases. 1996
- K. Krishnan Unni, Bone Tumors. 1988
- Greenspan, W. Remagen, Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of bones and joints. 1998
- Dorfman H D, Czerniak B. Bone cancers. Cancer 1995: 75: 203-210
- Carter j R, Abdul-Karim F W. Pathology of childhood osteosarcoma. Perspect Pediatr Pathol 1987;9:133 170
- Kazakewich H, Perez-Atayde A R, Goorin A M, Wilkinson R H, Gebhardt M C, Vawter G F. Osteosarcoma in young children. Cancer 1991: 67: 638-642
- Atik O S, Caglar M, Bolukbasi S, Gogus S, Gogus M T. Osteogenic sarcoma of the distal femur in a young child. Hum Pathol 1982: 13: 766
- Levv M L, Jaffe N. Osteosarcoma in early childhood. Pediatrics 1982;70:302-303
- Bathurst N, Sanerkin N, Watt I. Osteoclast-rich osteosarcoma. Br J Radiol 1986: 59: 667 673
- Edeiken j, Raymond A K, Ayala A G, Benjamin R S, Murrav j A, Carrasco HC. Small-cell osteosarcoma. Skeletal Radiol 1987: 16: 621-628
- Ayala A G, Ro J Y, Raymond A K et al. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 case. Cancer 1989: 64: 2162-2173
- Martin S E, Dwyer A, Kissane j M, Costa J. Small-cell osteosarcoma. Cancer 1982: 50: 990 996
- Devanev K, Vinh T N, Sweet D E. Small cell osteosarcoma of bone: an immunohistochemical study with differential diagnostic considerations. Hum Pathol 1993: 24: 1211 1225
- Larsson S E, Lorentzon R, Boquist L. Telangiectatic osteosarcoma. Acta Orthop Scand 1978: 49: 589-594
- Gomes H, Menanteau B, Gaillard D, Behar C. Telangiectatic osteosarcoma. Pediatr Radiol 1986: 16: 140-143
- Ruiter D i, Cornelisse C J, Van Rijssel T G, Van der Velde E A. Aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma. A histopathological and morphometric study. Virchows Arch A Path Anat Histol 1977: 373: 311-325
- Unni K K, Dahlin D C, McLeod R A, Pritchard D J. Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. Cancer 1977: 40: 1337-1347

- Kurt A M, Unni K K, McLeod R A, Pritchard D j. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990; 65: 1418-1428
- Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours. Edited by Fletcher C D M, Unni K K, Mertens F.

Valutazione del pezzo operatorio

- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Pre-operative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of post-operative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to pre-operative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.

STADIAZIONE

- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 1986, 204:9-24.
- Finn HA, Simon MA. Staging system for musculoskeletal neoplasms. *Orthopedics* 1989; 12:1365-1371.
- Nelson TE, Enneking WF. Staging of bone and soft tissue sarcomas revisited, in Stauffer RN (ed): *Advances in Operative Orthopedics*. St Luis, MO, Mosby Year-Book, 1994, vol 2, pp 291-379.
- Schima W, Amann G, Stiglbauer R, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: Efficacy of MR imaging in detecting joint involvement. *Am J Roentgenol* 1994, 163: 1171-1175.

BIOPSIA

- Campanacci M. *Bone and soft tissue tumors*, 2nd ed. 1999. Springer-Verlag, Wien, New York.
- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazard of the biopsy, revisited: for the members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg* 1996; 78: 656-663.
- Simon MA, Biermann JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions, in Schafer M (ed): *Instructional Course Lectures 43*. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994, pp 521-526.

TRATTAMENTO

Chemioterapia – Osteosarcoma Localizzato sotto i 40 anni

- Antman KH, Ryan L, Elias A, et al. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcomas *J Clin Oncol* 1989; 7: 126-131

- Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma. Preliminary results of the Rizzoli's 4th study. *Acta Oncol* 1998; 37: 41-48
- Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al. 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* 1990; 65: 2539-2553
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. 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* 1993; 72: 1216-1226
- Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremities: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998; 16: 658-663
- Benjamin RS, Patel SR, Armen T, et al. The value of ifosfamide in postoperative neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma. *Proceedings of ASCO* 1995; 14: 516 (abstract 1690)
- Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade Osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790
- Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1579-91
- Cefalo GS, Luksch R, Massimino MR, et al. Neo-adjuvant chemotherapy (CT) + immunotherapy (IT) for childhood localized Osteogenic Sarcoma (OS): clinical results and predictive factors in 69 consecutive patients. *Proceedings ASCO* 1999; 18:560 (abstract 2161)
- Cortez EP, Holland JF, Wang JJ. Amputation and Adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 998-1000
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21-26
- Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High dose ifosfamide with mesna uroprotection: A phase I study. *J Clin oncol* 1990; 8: 170-178
- Ferrari S, Longhi A, Saeter G, et al. High-dose ifosfamide with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin for the treatment of pa-

tients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity: Results of a Rizzoli/SSG pilot study. *Proceedings of ASCO 2000*; 19: 562 (abstract 2213)

- Ferrari S, Bacci G, Picci P, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 765-771
- Ferrari S, Mercuri M, Picci P, et al. 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* 1999; 85: 458-464
- Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute *Ann Oncol* 2001; 12: 1145-1150
- Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9: 893-899
- Goorin A, Baker A, Gieser P, et al. No evidence for improved event free survival (EFS) with presurgical chemotherapy (PRE) for non-metastatic extremity osteogenic sarcoma (OS): preliminary results of randomized Pediatric Oncology Group (POG) trial 8651. *Proceedings of ASCO* 1995; 14: 444 (abstract 1420)
- Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma: Therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990; 12: 1988-1997
- Jaffe N, Robertson R, Takue Y, et al. Control of primary osteosarcoma with chemotherapy. *Cancer* 1985; 56: 461-466.
- Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al. Intraarterial cisplatin in the management of stage IIB Osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group *Clin Orthop* 1991; 270:15-21
- Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifofamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600-1608
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-1606
- Luksch R, Cefalo G, Gambirasio F, et al. Immunomodulation induced

by rIL-2 in a treatment program including rIL-2 plus rIL-2 activated peripheral blood mononuclear cells (PBMC) for childhood osteogenic sarcoma. Twenty-eight Meeting of the International Society of Pediatric Oncology, Vienna, Austria October 1-5, 1996. *Medical and Pediatric Oncology* 27(4) 1996: p.258 #O-190

- Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic Osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15
- Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T-12) protocol. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2452-2458
- Meyers P, Schwartz C, Bernstein M, et al. Addition of ifosfamide and Muramyl Tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose Methotrexate improves event free survival (EFS) in localized osteosarcoma (OS) *Proceedings ASCO* 2001; 20: 367 (abstract 1463)
- Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO Jr, et al. Cis-diamminedichloroplatinum-II in advanced osteogenic sarcoma *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 239-245.
- Patel SR, Vadhan-raj S, Papadopoulos N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies-dose response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2378-1384
- Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 1991; 68: 733-737
- Philip T, Iliescu C, Demaille MC, et al. High-dose methotrexate and HELP [Holoxan (ifosfamide), Eldesine (vindesine), platinum]-doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: A French multi-centre pilot study. *Ann Oncol* 1999; 10: 1065-1071
- Picci P, Bacci G, Ferrari S, et al. Salvage treatment with high-dose ifosfamide and surgery for osteosarcoma patients relapsed with lung metastases. Preliminary results. *Proceedings of ASCO* 1996; 15: 459 (abstract 1438)
- Pinkerton Cr, Rogers H, James C, et al. A phase II study of ifosfamide in children with recurrent solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15: 258-262
- Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH, et al. Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer treat Rep* 1987; 71: 131-135

- Provisor AJ, Ettiger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 76-84
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163-2177
- Rosen G, Caparros B, Huvos A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230
- Sæter G, Alvegard TA, Elomaa I, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1766-1775
- Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997; 350: 911-917
- Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6: 328-337
- Winkler K, Bielack S, Delling G, et al. Effect of intraarterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide on histologic tumor response in osteosarcoma (study COSS-86) *Cancer* 1990; 66: 1703-1710

Chemioterapia – Osteosarcoma Localizzato sopra i 40 anni

- Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: A critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987; 2017-2031
- Bacci G, Ferrari S, Donati D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients in the fourth and fifth decade of life. *Oncol Rep* 1998; 5: 1259-1263,
- Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade Osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790
- Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003; 39:157-163

Chemioterapia - Osteosarcoma metastatico all'esordio

- 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

Chemioterapia - Osteosarcoma in recidiva

- Belli L, Scholl S, Livartowski A, et al. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. *Cancer* 1989; 63: 2546-2550
- Beron G, Euler A, Winkler K. Pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: complete resection and effective chemotherapy contributing to improved prognosis. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1985; 2:77-85
- Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, et al. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: An Italian sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2150-2156
- Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Post relapse survival in osteosar-

coma of the extremity: Prognostic factors for long term survival. J Clin Oncol 15; 710-715, 2003.

- Goorin AM, Delorey MJ, Lack EE, et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients. J Clin Oncol 1984; 2:425-431
- Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity. Strategies for treatment of metastases. Arch Surg 1989; 124: 122-126
- Meyer WH, Schell MJ, Kumar AP, et al. Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indicators of survival. Cancer 1987; 59: 374-379
- Picci P, Bacci G, Ferrari S, et al. Salvage treatment with high-dose ifosfamide and surgery for osteosarcoma patients relapsed with lung metastases. Preliminary results. Proceedings of ASCO 1996; 15: 459 (abstract 1438)
- Putnam JB, Roth JA, Wesley MN, et al. Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: analysis of prognostic factors. Ann Thorac Surg 1983; 36: 516-523
- Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, et al. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. Cancer 1995; 75: 1084-1093
- Skinner KA, Eilber FR, Holmes EC, et al. Surgical treatment and chemotherapy for pulmonary metastases from osteosarcoma. Arch Surg 1992; 127: 1065-1071
- Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. J Clin Oncol 1994;12: 1849-1858,

Chirurgia Ortopedica

- Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. Cancer 1990; 65: 2539-2553.
- Bacci G, Picci P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremities: results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. Cancer 1993; 72: 3227-3238.
- Bacci G, Ferrari S, Picci P, et al. Methotrexate serum concentration and histological response to multiagent primary chemotherapy for osteosarcoma of the limbs. J Chemother. 1996; 8: 472-478.

- Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. Predictive factors for local recurrence in Osteosarcoma. *Acta Orthop Scand*, 1998; 69: 230-236.
- Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*, 1997. May 1; 22 (9): 1036-44.
- Boriani S, Biagini R, De Iure F, et al. En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine : A preliminary report on 29 patients. *Spine*, 1996; 21: 1927-1931.
- Campanacci M, Cervellati C. Osteosarcoma. A review of 345 cases. *Ital J Orthop Traumatol*. 1974; 1: 5-22.
- Campanacci M, Laus M. Local recurrence after amputation for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1980; 62B: 201-207.
- Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma. A study of 600 cases. *J Bone Joint Surg*. 1967; 49A: 101-110.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhard MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop*, 1993; Jan (286): 241-246.
- Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, et al. Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 698-708.
- Goidanich IF, Battaglia L, Lenzi L, et al. Osteogenic sarcoma. Analysis of factors influencing prognosis in 100 cases. *Clin. Orthop*. 1966; 48: 209-222.
- Gradinger R., Rechl H., Hipp E. Pelvic Osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1990; 149-159.
- Grimer R., Carter S., Tillmann R., et al. Osteosarcoma of the pelvis. *JBJS* 2000; Vol 81-B: 796-802.
- Hudson TM, Schiebler M, Springfield DS, et al. Radiologic imaging of osteosarcoma: role in planning surgical treatment. *Skeletal radiol*. 1983; 10: 137-146.
- Jacobs PA. Limb salvage and rotation plasty for osteosarcoma in children. *Clin Orthop* 1984; 188: 217-222.
- Jaffe N, Spears R, et al. Pathologic fracture in osteosarcoma. Impact of chemotherapy on primary tumor and survival. *Cancer* 1987; 59: 701-709.
- Kalifa C, Vanel D, Lemerle J. La chimiotherapie des sarcomes osteogeniques. *Rev Chir Orthop*. 1985; 71: 429-434.
- Link M, Goorin AM et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600-1606.
- Link PM, Goorin AM, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteo-

- sarcoma of the extremity. Updated results of the multi-international osteosarcoma study. *Clin orthop.* 1991; 270: 8-14.
- Marcove RS, Mike V, Hajek JV, et al. Osteogenic sarcoma under the age of 21. A review of 145 operative cases. *J Bone Joint Surg.* 1970; 52A: 411-423.
 - Meyers PA, Heller G, et al. Chemotherapy for non metastatic osteogenic sarcoma: the memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15.
 - O'Hara JM, Hutter RV, Foote FW, et al. An analysis of 30 patients surviving longer than 10 years after treatment for osteogenic sarcoma. *J Joint Bone Surg.* 1968; 50A: 335-354.
 - Phelan JT, Cabrera A. Osteosarcoma of bone. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1964; 118: 330-336.
 - Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histological evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and non viable tumor. *Cancer* 1985; 56: 1515-1521.
 - Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699-2705.
 - Provisor AJ et al. Treatment of non metastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy. A report from the children's cancer group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 76-84.
 - Rosen G, Tan C, Sanmaneechai A, et al. The rationale for multiple drug chemotherapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1975; 35: 936-945.
 - Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma. A rationale for pre-operative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163-2177.
 - Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Pre-operative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of post-operative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to pre-operative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-1230.
 - Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopaedics* 1985; 8: 659-664.
 - Rougraff BT, Simon MA, et al. Limb salvage compared to amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg* 1994; 76A: 649-656.
 - Schiller C et al. Extendable tumour endoprostheses for the leg in children. *J Bone Joint Surg* 1995; 77B: 608-614.

- Shives TC, Dahlin DC, Sim FH, et al. Osteosarcoma of the spine. *J Bone Joint Surg* 1986 ; 68A, 660-668.
- Siegel RD, Ryan LM, Antman KM. Osteosarcoma in the adults. One institution's experience. *Clin Orthop* 1989; 240: 261-269.
- Sim FH, Ivins JC, Pritchard DJ. Osteosarcoma: new developments in diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg* 1979; 61B: 513-514.
- Simon MA, Springfield DS. *Surgery for bone and soft tissue tumors*. 1997, Lippincott Raven, Philadelphia.
- Springfield DS, Schmidt R et al. Surgical treatment for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1988; 70A: 1124-1130.
- Sutow WW. Multidrug chemotherapy in osteosarcoma. *Clin Orthop*. 1981; 153: 67-72.
- Sweetnam R. Osteosarcoma. *J Bone Joint Surg*. 1970; 52B: 783-784.
- Trifaud A, Meary R. *Pronostic et traitement des sarcomes osteogeniques*. Masson et Cie, Paris 1972.
- Weinfeld MS, Dudley HR Jr. Osteogenic sarcoma. A follow-up study of the 94 cases observed at the Massachusetts general Hospital from 1920 to 1960. *J Bone Joint Surg*. 1962; 44A: 269-276.
- Winkler K, Beron G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6: 329-337.

Il Ruolo della chirurgia polmonare

Forme metastatiche all'esordio

- Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastasi: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 2000; 7(2):339-46.
- Bentzen SM: Prognostic factor studies in oncology: Osteosarcoma as a clinical example. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:513-518.
- Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(11):3641-8.
- Meyers PA, Heller G, Healey JH et al.: Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11:449-453.
- Picci P, Vanel D, Briccoli A, et al. Computer tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 pa-

tients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12(11):1601-4.

- Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, et al. Prognosis of osteosarcoma with pulmonary metastases at initial presentation is not dismal. *Clin Orthop* 1998; 349:149-199.

Trattamento alla ricaduta

- Antunes M, Bernardo J, Saete M, et al. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5):592-6.
- Briccoli A, Ferrari S, Picci P, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases of osteosarcoma. A propos of 206 operated cases. *Ann Chir* 1999; 53(3):207-14.
- Friedel G, Pastorino U, Buyse M, et al. Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases – the International Registry of Lung Metastases. *Zentralbl Chir* 1999; 124(2): 96-103.
- Huth JF, Eilber FR. Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity: Strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989; 124:122-26.
- Martini N, Mc Cormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8(1): 13-27.
- Pastorino U, Valente M, Gasparini M et al. Lung resection for metastatic sarcomas; Total survival from primary treatment. *J Surg Oncol* 1989; 40:275-280
- Pastorino U, Valente M, Santoro A, et al. Results of salvage surgery for metastatic sarcomas. *Ann Oncol* 1990; 1(4):269-73.
- Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14(1): 18-28.
- Pastorino U, Valente M, Gasparini M, et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4(9): 477-81.
- Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Standards, options and recommendations (SOR) for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. Groupe de travail SOR. *Bull Cancer* 1999 ; 86(3) :159-76.
- Putnam JB Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14(1): 49-56.
- Putnam JB Jr, Roth JA. Surgical treatment for pulmonary metastases from sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(4): 869-87.

- Putnam JB Jr: Soft part sarcomas – metastases. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8(1): 97-118
- Staddon AP, Lackman R, Robinson K, et al. Shrager JB, Warhol M: Osteogenic sarcoma presenting with lung metastasis. *Oncologist* 2002; 7(2): 144-53.
- Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, et al. Effect of Timing of Pulmonary Metastases Identification on Prognosis of Patients With Osteosarcoma : The Japanese Musculoskeletal Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3470-77.
- Ward WG, Mikaelian K, Durey F et al. Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12:1849-1858.
- Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary ? *World J Surg* 2002; 26(9): 1112-6.

Radioterapia

- Bertoli RJ, Brady LW. Bone. In: Principles and practice of radiation oncology ,Perez CA;66: 1382-98, second edition, JB Lippincott Company, 1992.
- Blach LE. Pediatric sarcoma of bone. In: Clinical Radiation Oncology, Gunderson JL, Tepper JE; 53: 1066- 72, JB Lippincott Company, 2000.
- Cancer.gov: Osteosarcoma/ Malignant Fibrous Hystiocyoma of bone (PDQ): 2002.
- Carrie C, Breteu N, Negrier S, et al. The role of fast neutron therapy in unresectable pelvic osteosarcoma: preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 22 (5): 355-7, 1994.
- Chauvel P. Osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas: is there a place for high LET radiation therapy? *Ann Oncol Apr*; 3 Suppl 2:S 107-10, 1992.
- Fossati Bellani F, Casanova M: Sarcoma dell'osso. In: Medicina Oncologica, Bonadonna G , Robustelli Della Cuna G; 49:1181-97, sixth edition, Masson, 1999.
- Fuller BG. The role of radiotherapy in the treatment of bone and Soft-tissue sarcomas. In Malaver; 5: 85-133, 2001.
- Link MP, Eilber F: Osteosarcoma. In: Principles and practice of pediatric oncology, Pizzo PA, Poplack DG; 35: 841-61, second edition, JB Lippincott Company, 1993.
- Lombardi F, Gandola L, Fossati Bellani F, et al. Hypofractionated acce-

lerated radiotherapy in osteogenic sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (4): 761-5, 1992.

- Nowakowski VA, Castro JR , Petti PL, et al. Charged particle radiotherapy of paraspinal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 295-303, 1992.
- Oya N, Kokubo M, Mizowaki T, et al. Definitive intraoperative very high-dose radiotherapy for localized osteosarcoma in the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Sep* 1;51 (1): 87-93, 2001.
- Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis:experience of the cooperative osteosarcoma study group. *J Clin Oncol Jan* 15; 21 (2): 334-41, 2003.
- Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U. et al. Osteosarcoma of the spine. experience of the cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer Feb* 15; 94 (4):1069-77, 2002.
- Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Osteosarcoma. *Br J Cancer May* ; 84 Suppl 2 :78-80, 2001.
- Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Standards, Options and Recommendation : Osteosarcoma. *Electronic Journal Oncology* 1: 112-6, 2001.
- Robinson M, Kunkler I. Sarcomas. In: Walter and Miller's Textbook of radiotherapy, Radiation Physics, Therapy and Oncology, Bomford CK, Kunkler IH; 31: 564-82, sixth edition, Churchill Livingstone, 2003.
- Snehal G, Paul M, Andrei G, et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the Head and neck. *Cancer Oct* 95 (7): 1495-1503, 2002.
- Tsuboyama T, Toguchida J, Kotura Y, et al. Intra-operative radiation therapy for osteosarcoma in the extremities. *Int Orthop* 24 (4): 202-7, 2000.
- Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumors. *Ann Oncol Jan*;13 (1):23-30, 2002.

Direzioni future

- Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta *N Engl J Med* 2002; 347: 481-487
- Arteaga CL, Chinratanalab W, Carter MB: Inhibitors of HER2/neu (erbB-2) signal transduction. *Semin Oncol* 2001; 28 (6 Suppl 18): 30-35
- Baldini N, Scotlandi K, Barbanti-Bròdano G et al. Expression of P-

glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1380-1385

- Benjamin R, Helman L, Meyers P, et al. A phase I/II dose escalation and activity study of intravenous injections of OcaP1 for subjects with refractory osteosarcoma metastatic to lung. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1591-1593
- Blaney SM, Needle MN, Gillespie A, et al. Phase II trial of topotecan administered as 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors: a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res* 1998; 4:357-360
- Casali PG, Dileo P, Ferrari S, et al. Ecteinascidin 743 (ET-743) in sarcoma: phase II assessment from SENDO (Southern Europe New Drug Organization) in collaboration with the Italian Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 3): 93
- Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously-treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94: 3263-3268
- Delaloge S, Yovine A, Taamma A, et al. Ecteinascidin-743: A marine derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients-Preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1248-1255.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480
- Ferguson WS, Harris MB, Goorin AM, et al. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 334-337
- Ferrari S, Dondi M, Fanti S, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with osteosarcoma. *Sarcoma* 2002; 6 (Suppl 1): S26
- Fidas P, Demetri G, Harmon DC: Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: phase II results from MGH/Dana Farber/Partner's CancerCare Study. *Proceedings ASCO* 1998; 513 (abstract 1977)
- Gorlick R, Huvos AG, Heller G, et al. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in patient with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2781-2788
- Kleinerman ES, Snyder JS, Jaffe N: Phase II study of liposomal muramyl tripeptide in osteosarcoma: The cytokine cascade and monocyte activation following administration *J Clin Oncol* 1992; 10: 1310-1316
- Kleinerman ES, Gano JB, Johnston DA, et al. Efficacy of liposomal mu-

- ramyl tripeptide (CGP 19835 A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol (CGT)* 1995; 18: 93-95
- Lewis IJ, Weeden S, Machin D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic osteosarcoma *J Clin Oncol* 2000; 18: 4028-4037
 - Mansky PJ, Liewer DJ, Steinberg SM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma with the somatostatin analog OncoLar: Significant reduction of Insulin-Like Growth Factor-1 serum levels. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 440-446
 - Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 171-182
 - Pollak MN, Sem AW, Richard M, et al. Inhibition of metastatic behaviour of murine osteosarcoma by hypophysectomy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 966-971
 - Pollak MN, Polychronakos C, Richard M: Insulinlike growth factor 1: A potent mitogen for human osteogenic sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82: 301-305
 - Saylor RL, Stewart CF, Zamboni WC, et al. Phase I study of Topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 945-952
 - Serra M, Scotlandi K, Reverter-Branchat G et al. Value of P-glycoprotein and clinicopathologic factors as the basis for new treatment strategies in high-grade osteosarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 2003; 21: 536-542
 - Taamma A, Messet JL, Riofrio M, et al. Phase I pharmacokinetic study of Ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1256-1265

