



## **Introduzione**

L'osteosarcoma (OS) è un tumore ad elevata malignità, costituito da cellule mesenchimali maligne che producono matrice osteoide; è una neoplasia rara ma è il più frequente tumore maligno primitivo dell'apparato scheletrico. L'incidenza è di 2-3 casi per 1.000.000 abitanti/anno, ma nel periodo dell'adolescenza l'incidenza è maggiore (8-11 casi/1.000.000/anno). Ogni anno in Italia si registrano circa 100 nuovi casi di osteosarcoma.

I maschi sono più colpiti delle femmine e la maggior parte dei casi la malattia viene diagnosticata nella fascia di età compresa tra i 10- 20 anni di età (età mediana 19 anni).

Tutti i segmenti ossei possono essere colpiti, anche se in circa il 70% dei casi il tumore interessa il femore distale o la tibia prossimale. Altre sedi di insorgenza sono il femore prossimale, la tibia e il perone distale, il bacino e la colonna vertebrale.

L'OS comprende diverse varianti, anche a basso grado di malignità, ma quella che ricorre più frequentemente è la forma centrale ad alto grado di malignità, che costituisce oltre l'80% di tutti i casi di OS. Solitamente il tumore nasce a livello della regione metafisaria o meta-diafisaria e tende ad invadere l'epifisi.

La malattia solitamente esordisce con dolore, spesso ingravescente e persistente (a volte secondario ad un trauma), cui si associa una tumefazione, solitamente calda e dolente. La fosfatasi alcalina e i valori di lattico deidrogenasi (LDH) possono essere elevati.

Nel sospetto di tumore maligno dell'osso il paziente deve sempre essere indirizzato c/o un centro specialistico dotato di elevata esperienza nell'ambito del trattamento/cura dei sarcomi ossei.

La radiografia standard in 2 proiezioni del segmento scheletrico interessato è spesso già diagnostica: la malattia esordisce a livello intramidollare e poi tende ad erodere la corticale e a interessare le parti molli circostanti. Talora possono essere presenti foci di malattia a carico dello stesso segmento scheletrico ma a distanza dal tumore primitivo (skip metastasi). La TAC e la RMN del segmento scheletrico interessato in toto permettono di meglio definire la lesione ed i suoi rapporti con le strutture vicine. A completamento della stadiazione di malattia viene effettuata la TAC torace e la scintigrafia ossea con TC 99 o la PET. Circa il 20% dei pazienti presenta metastasi evidenti alla diagnosi (nel 90% dei casi a carico del parenchima polmonare); tuttavia la maggior parte dei pazienti con malattia localizzata ha micrometastasi già alla diagnosi.

## **Basi genetiche e molecolari**

Le cause responsabili dell'insorgenza dell'OS sono tuttora sconosciute, ma esistono diversi fattori che possono predisporre all'insorgenza di questo tumore.

E' noto che la massima incidenza di OS si ha nell'età adolescenziale, ossia nel periodo di massimo accrescimento osseo, come se l'aumentata attività osteoblastica ed osteogenetica, tipica di questa età, possa essere un fattore predisponente all'insorgenza della neoplasia.

Sono inoltre note delle anomalie genetiche specifiche (mutazioni e/o delezioni) a carico di geni oncosoppressori e sindromi cromosomiche che possono predisporre allo sviluppo della neoplasia.

In particolare vi è un'aumentata incidenza di OS in pazienti che hanno mutazioni a carico dell'oncosoppressore P53 (questi pazienti hanno un aumentato rischio di sviluppare anche altre neoplasie come sarcomi delle parti molli, tumori mammari, tumori del sistema nervoso centrale, leucemie, melanomi, tumori del colon, pancreas, corteccia surrenalica, nell'ambito di quella che viene definita la Sindrome di Li-Fraumeni) e dell'oncosoppressore RB1 (rischio di OS circa 500 volte maggiore di quello presente nella popolazione sana).

Tra le sindromi predisponenti allo sviluppo di OS ricordiamo la sindrome di Bloom, quella di Werner, la Rothmund-Thomson e la malattia di Paget.

Un altro fattore predisponente allo sviluppo di OS è una precedente esposizione a radiazioni ionizzanti: circa il 4% degli OS insorge successivamente a un trattamento radiante.

### ***Segni e sintomi***

La presenza di sintomi può dipendere da fattori quali sede e dimensione di malattia. Il dolore è il sintomo più comune dei tumori dell'osso (90% dei casi), seguito dalla presenza di tumefazione a livello dell'area colpita (50% dei casi). Una evenienza non infrequente (8% dei casi) è infine la presenza frattura patologica, in particolare nei pazienti che si presentano con lesioni osteolitiche.

### ***Anatomia patologica***

L'osteosarcoma è un tumore maligno primitivo dell'osso ad istogenesi mesenchimale, caratterizzato dalla produzione di matrice osteoide. Si possono identificare diversi sottotipi. In particolare classifichiamo l'OS in:

1. OS classico intramidollare o centrale (osteoblastico, condroblastico e fibroblastico)
2. OS teleangectasico
3. OS a piccole cellule
4. OS della superficie di alto grado
5. Osteosarcoma secondario
6. OS parostale
7. OS periostale
8. OS centrale a basso grado di malignità

### ***Il trattamento e lo studio***

La rarità di queste neoplasie e la complessità della terapia rendono indispensabile il trattamento presso centri altamente specializzati, con competenze multi-specialistiche. Queste competenze prevedono specialisti oncologi pediatrici, chirurghi ortopedici, anatomo-patologici dedicati, chirurghi toracici, radiologi esperti, 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.

Il trattamento dell'OS si basa sull'utilizzo combinato di chemioterapia e chirurgia. Vi è una chiara evidenza, derivata da studi clinici non randomizzati e randomizzati, che il trattamento chemioterapico associato alla chirurgia offre un significativo vantaggio rispetto al solo trattamento chirurgico. Solitamente il trattamento si articola in una fase di chemioterapia pre-operatoria (neoadiuvante), cui segue una chirurgia del tumore primitivo, una successiva fase di chemioterapia post-operatoria, intervallata dalla chirurgia delle metastasi, nel caso di pazienti con malattia metastatica.

I farmaci di dimostrata efficacia e largamente utilizzati sono il methotrexate ad alte dosi (HDMTX), l'adriamicina (ADM), il cisplatino (CDDP), l'ifosfamide ad alte dosi (IFO HD).

La chirurgia ha come obiettivo quella di rimuovere il tumore con dei margini ampi ed in tessuto sano. L'equipe ortopedica dedicata sceglierà in relazione all'età del paziente, alla sede della malattia e all'estensione della stessa la modalità chirurgica ricostruttiva più adatta (protesi allungabili, perone vascolarizzato, allograft), ma in alcuni casi se il tumore non può essere asportato in modo ampio sarà necessario procedere ad una chirurgia demolitiva (amputazione).

La radioterapia può rappresentare una modalità alternativa alla chirurgia, nelle sedi inoperabili o in situazioni particolari di malattia.

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. Numerosi studi clinici riportano una relazione fra prognosi e risposta istologica del tumore primitivo.

Il percorso di cura è complesso, impegnativo e richiede circa 9-12 mesi di trattamento, e deve essere eseguito in centri di grande esperienza e dedicati alla cura dei sarcomi, come sono i centri aderenti all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e all'Italian Sarcoma Group (ISG), dove sono presenti equipe multidisciplinari dedicate.

AIEOP e ISG utilizzano protocolli terapeutici condivisi all'interno della rete di Centri di eccellenza che curano l'osteosarcoma, con programmi differenziati per pazienti con malattia localizzata o malattia metastatica.

Per i pazienti con malattia resistente alle cure o recidivata dopo la fine delle cure sono attivi, solo in alcuni centri, studi sperimentali internazionali, che prevedono l'impiego di nuovi farmaci o combinazioni di chemioterapici con nuovi farmaci.

### ***Quali sono i risultati terapeutici***

L'osteosarcoma rimane una patologia la cui prognosi dipende molto dalla presentazione iniziale di malattia e dalla risposta ai trattamenti intrapresi.

I pazienti con malattia localizzata ed operabile hanno percentuali di guarigioni intorno al 70%, e le percentuali sono ancora migliori nei pazienti definiti "good responder" (necrosi sul tumore primitivo post chemioterapia primaria > 90%).

Purtroppo le percentuali di guarigione nei pazienti con metastasi alla diagnosi sono inferiori (10-40%), e dipendono dalla sede ed estensione delle lesioni metastatiche.

### ***Cosa succede dopo la fine della terapia***

Una volta concluso il percorso terapeutico (che come abbiamo detto dura diversi mesi) il paziente inizia i controlli ("follow-up"). Questi controlli hanno una durata molto lunga, fino ad almeno 10 anni, ed hanno due significati. Il primo significato dei controlli è sorvegliare che la malattia non si ripresenti, cosa che accade purtroppo ancora in circa il 30-35% dei pazienti con malattia localizzata, e monitorare e seguire l'eventuale comparsa di effetti collaterali a distanza, ossia sequele legate ai trattamenti intrapresi.

Durante i controlli i pazienti vengono sottoposti ad esami radiologici periodici (RX torace/TAC torace ed RX delle sedi di insorgenza del tumore primitivo), esami emato-biochimici, controlli cardiologici, controlli audiologici, controlli della fertilità, controlli endocrinologici; sono poi previsti controlli specifici e dedicati nei pz a rischio di sviluppare secondi tumori (presenza di mutazioni di oncosoppressori/oncogeni o pazienti sottoposti a trattamento radiante).

### ***Perché serve la ricerca nell'osteosarcoma?***

Come detto in precedenza, nonostante cure molto lunghe e aggressive, circa il 35% dei pazienti con malattia localizzata e circa il 75% dei pazienti con malattia metastatica ricade, rendendo più difficili le possibilità di guarigione.

La ricerca in laboratorio e lo sviluppo di nuovi farmaci nella pratica clinica, accanto al continuo miglioramento delle tecniche di trattamento locale chirurgico e radiante, è l'unica speranza per questi pazienti. Inoltre, lo sviluppo di nuovi farmaci più mirati ai meccanismi di alterata crescita cellulare presenti nelle cellule tumorali e non presenti nelle cellule sane ci permetterà di far guarire più pazienti effettuando cure meno tossiche e più rispettose della qualità della vita. Lo sviluppo di nuovi farmaci e il loro utilizzo si realizza attraverso la esecuzione di Protocolli Terapeutici.

L'OS è un tumore che presenta una notevole complessità genomica, instabilità cromosomica, ed uno dei più alti tassi di mutazioni somatiche che unitamente ad una grande eterogeneità inter- ed intra-tumorale, e alla sua stessa rarità, rendono lo studio e la ricerca particolarmente difficile e costosa.

### ***La ricerca clinica: come si svolge***

I pazienti con diagnosi di sarcoma vengono riferiti ai Centri AIEOP e ISG, dove vengono nella maggior parte dei casi curati con Protocolli Terapeutici che hanno come obiettivo il miglioramento della qualità di cura: curare il maggior numero di pazienti con i minor effetti collaterali possibili.

In questi Protocolli si è provato a combinare, nel miglior modo possibile, i farmaci di nota efficacia nell'OS, introducendo anche nell'ultimo protocollo un farmaco immunostimolante.

Lo sviluppo di nuovi farmaci e la loro sperimentazione, cioè la ricerca clinica, passano attraverso una serie di regole ben precise, nel rispetto della tutela della salute dei pazienti.

Il trattamento con nuovi farmaci deve essere svolto nell'ambito di Protocolli Terapeutici, diretti e controllati da un Ente regolatorio nazionale, l' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nel sito internet di AIFA è descritto in modo semplice e chiaro quali sono le varie fasi di sviluppo dei farmaci e quindi anche dei Protocolli (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco>).

Ogni nuovo farmaco che vogliamo sperimentare, come per tutte le altre malattie, viene studiato in diverse fasi, che possono richiedere anche molti anni per dichiarare quel determinato farmaco meritevole o meno di essere usato nella cura dell'OS.

Gli studi sperimentali di fase I introducono nella clinica un nuovo farmaco, ed hanno come scopo principale quella di conoscere la tollerabilità e la dose massima alla quale arrivare

senza fare danni. Tali protocolli vengono utilizzati nei pazienti che hanno fallito le cure con i farmaci noti e di riconosciuta efficacia per quel determinato tipo di tumore. Questi studi richiedono oggi un'organizzazione particolarmente dedicata, e non solo in termini di personale ma anche di attrezzature e adeguamenti strutturali dei reparti dove si fanno queste terapie, su piccoli numeri di pazienti. Proprio per gli elevati costi dello sviluppo di un nuovo farmaco, la gran parte degli studi di Fase I sono condotti con finanziamento da parte delle industrie farmaceutiche che li sviluppano e li producono.

Successivamente alla Fase I, i nuovi farmaci vengono introdotti in studi di fase II-III, per verificare effettivamente l'efficacia di un trattamento, una volta conosciuta la dose migliore possibile, e in un numero molto più ampio di pazienti, in modo che il risultato sia supportato da un numero di casi sufficientemente ampio per avere la certezza o meno della sua efficacia. Buona parte degli studi di fase II e III (Protocolli Terapeutici) sono studi "spontanei", cioè in cui non c'è il supporto economico della industria ma il costo è a carico del Centro dove viene condotto il Protocollo. La maggioranza dei pazienti con osteosarcoma quando arrivano alla diagnosi e necessitano di un trattamento medico (prima linea di terapia) o presentano una neoplasia resistente alla prima linea (cioè sono in seconda linea di terapia) entrano in questi Protocolli di studio.

### ***La ricerca clinica "spontanea": come si organizza e quali risorse occorrono***

La ricerca clinica è organizzata secondo le regole che impone l'Unione Europea attraverso l'ente preposto che è l'EMA (European Medical Agency) e di cui per l'Italia è rappresentante l'AIFA.

Quando si disegna un nuovo studio bisogna individuare uno Sponsor del Protocollo. Lo Sponsor del Protocollo è un Ente che può essere un'Associazione scientifica (ad esempio AIEOP o ISG) o una singola Istituzione ospedaliera (ad esempio la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori). Lo Sponsor affianca un Coordinatore del Protocollo, rappresentato da un Ricercatore clinico, che di solito è un Medico Chirurgo esperto della patologia oggetto del Protocollo. Lo Sponsor deve sorvegliare tutti i passaggi formali, etici, legali e sostenere i costi della sperimentazione. Lo Sponsor, coadiuva il Coordinatore, e deve declinare nelle varie voci la stima dei costi per il regolare funzionamento del Protocollo, e deve ottenere un budget a disposizione da cui non si può prescindere prima di procedere. Una volta ottenuto il budget, il Coordinatore sottopone il Protocollo al Comitato Scientifico e al Comitato Etico del proprio Centro per approvazione. Una volta ottenuta l'approvazione, il Coordinatore sottopone il Protocollo ad AIFA, per estendere infine la richiesta di partecipazione agli altri Istituti che il Coordinatore stesso ha selezionato per applicare quel determinato Protocollo.

I costi della conduzione di uno studio da parte dello Sponsor sono relativi a:

1- funzionamento di un ufficio che gestisce tutte le pratiche di presentazione del protocollo al Comitato Etico del Centro dove opera il Coordinatore, e poi a cascata la presentazione a tutti i Comitati Etici dei Centri partecipanti, all'AIFA al momento della attivazione. Questo ufficio è una Trial Unit, che può essere all'interno dell'Ospedale oppure è parte di una Clinical Research Organization esterna, a cui si appalta e a cui si delega lo svolgimento dei compiti della Trial Unit. La Trial Unit è uno strumento a supporto della attività del Coordinatore, e deve avere personale qualificato con competenze professionali specifiche mantenute nel corso degli anni in modo certificato, e spazi dedicati in cui conservare la documentazione per un numero codificato di anni. Il personale della Trial Unit gestirà l'apertura di ogni singolo Centro ("initial site visit"), recandosi sul posto e accertando che il Centro partecipante abbia le caratteristiche strutturali adatte per condurre il Protocollo. Infatti, l'organizzazione dei Centri che partecipano allo studio, una volta identificati dallo Sponsor, devono a loro volta avere le caratteristiche adatte per partecipare e personale dedicato. Lo stesso personale della Trial Unit pianifica poi ispezioni periodiche nei Centri

partecipanti: controlla, verifica e certifica la validità di conduzione dello studio. Svolge attività di farmacovigilanza, segnalando alle Autorità competenti - in raccordo con il Coordinatore del Protocollo e i medici sperimentatori nei vari Centri - eventuali problemi riscontrati con l'uso di un farmaco. Infine si occupa di tutte le procedure di chiusura di uno studio al momento del suo termine.

2- gestione delle informazioni, cioè database e relativo servizio dell'Infrastructure Service

3- copertura assicurativa dei pazienti, per eventuali danni arrecati attraverso la sperimentazione. Il costo dell'assicurazione dipende da numero di casi arruolati per anno, numero di anni di durata dello studio, e numero di Centri partecipanti, ed incide poco (circa il 10%) sul costo totale di gestione del protocollo stesso.

### ***Come si ottengono i finanziamenti***

In alcune Nazioni il Coordinatore di un protocollo multi-istituzionale sottopone al proprio Ministero della salute il Protocollo e, se approvato, la maggior parte dei costi li sostiene il Ministero stesso. In Italia e in molte altre Nazioni invece per avviare un Protocollo spontaneo (cioè non sponsorizzato dalle industrie farmaceutiche) si attinge a fondi Istituzionali degli Ospedali dedicati alla ricerca, dove esistano (ma oggi praticamente nessun Centro ha risorse da dedicare ad una Trial Unit interna), o in alternativa si deve ricorrere a una o più Charities, che possono sostenere i costi di una Trial Unit esterna per la conduzione dei Protocolli.