



Alleanza Contro il Cancro



Linea Guida per il Trattamento dell'Osteosarcoma

Marzo 2009

Abbiamo il piacere di presentare le linee guida per il trattamento dell'Osteosarcoma nei suoi vari istotipi e stadi, elaborato dell'Italian Sarcoma Group nell'ambito del progetto strategico di Alleanza Contro il Cancro.

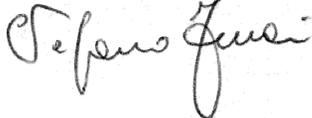
Il presente documento è stato redatto nel corso dell'evento di consenso tenutosi a Bologna presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli il 30 e 31 marzo 2009.

I livelli di evidenza (I-V) e il grado di raccomandazione (A-D) adottati dall'America Society of Clinical Oncology sono riportati fra parentesi (vedi Addendum).

Le affermazioni che non riportano livelli di evidenza e grado di raccomandazioni rappresentano uno standard di comportamento clinico condiviso dal panel di esperti.

Il Responsabile
del Progetto

Stefano Ferrari



Il Presidente
dell'Italian Sarcoma Group

Piero Picci



COORDINATORE

Stefano Ferrari, *Bologna*

ESPERTI

Massimo Aglietta, *Torino*
Gaetano Bacci, *Bologna*
Enza Barbieri, *Bologna*
Roberto Biagini, *Roma*
Stefano Boriani, *Bologna*
Adalberto Brach Del Prever, *Torino*
Elena Brach Del Prever, *Torino*
Antonio Briccoli, *Bologna*
Domenico Campanacci, *Firenze*
Rodolfo Capanna, *Firenze*
Modesto Carli, *Padova*
Paolo Casali, *Milano*
Graziella Cefalo, *Milano*
Alessandro Comandone, *Torino*
Raffaele Cozza, *Roma*
Palma Dileo, *Milano*
Franca Fagioli, *Torino*
Virginia Ferraresi, *Roma*
Franca Fossati Bellani, *Milano*
Lorenza Gandola, *Milano*
Franco Gherlinzoni, *Gorizia*
Giancarlo Gino, *Torino*
Enrico Grignani, *Torino*
Roberto Luksch, *Milano*
Sergio Mapelli, *Milano*
Mario Mercuri, *Bologna*
Piero Picci, *Bologna*
Angela Tamburini, *Firenze*
Amelia Tienghi, *Ravenna*

INDICE

INTRODUZIONE	9
DIAGNOSI.....	9
TRATTAMENTO	11
Pazienti con metastasi sincrone	13
Recidiva locale.....	14
Metastasi metacrone.....	15
Metastasi polmonari.....	15
Metastasi extrapolmonari	16
Radioterapia nell'osteosarcoma.....	16
VARIANTI	17
Osteosarcoma parostale	17
Osteosarcoma periosteo	17
Osteosarcoma centrale a basso grado	17
Osteosarcoma secondario.....	17
Osteosarcoma ad alto grado della superficie	18
Osteosarcoma a piccole cellule.....	18
Osteosarcoma non operabile.....	18
FOLLOW-UP	19
ENNEKING CLASSIFICATION.....	21
UICC/AJCC CLASSIFICATION	22
LIVELLI DI EVIDENZA E GRADUAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI	24
BIBLIOGRAFIA.....	25

INTRODUZIONE

Il trattamento dell'osteosarcoma richiede il riferimento dei pazienti in Centri dotati di elevata esperienza nel trattamento dei sarcomi ossei o nell'ambito di reti collaborative che li comprendano e che dispongano di un sistema di qualità.

DIAGNOSI

Dolore, tumefazione e limitazione funzionale persistenti in assenza di evidenti fattori causali specie in adolescenti e giovani adulti possono essere suggestivi di osteosarcoma e richiedere un approfondimento diagnostico.

La radiografia in due proiezioni è la prima indagine da proporre e consente nella maggioranza dei casi una diagnosi.

Nel caso di fondato sospetto di osteosarcoma si consiglia il proseguimento delle indagini presso centro specialistico.

Lo studio locale deve essere completata con risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto \pm tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto.

L'indagine mediante RM deve obbligatoriamente includere l'intero segmento scheletrico interessato e le relative articolazioni per valutare l'eventuale presenza di skip metastasi.

La biopsia deve obbligatoriamente precedere qualsiasi trattamento terapeutico.

La biopsia deve essere eseguita presso un centro di riferimento e deve tenere conto della procedura chirurgica definitiva che dovrà rimuovere anche il tratto biptico.

Agobiopsia, biopsia incisionale, ago biopsia TC guidata sono tecniche utilizzate in relazione alle caratteristiche morfologiche e di sede della lesione.

La biopsia escissionale deve essere evitata.

La stadiazione sistemica prevede l'uso di TC torace spirale (non è richiesto il mezzo di contrasto) e scintigrafia scheletrica.

La PET può essere utilizzata nella stadiazione dell'osteosarcoma in alternativa alla scintigrafia scheletrica, ma non può sostituire la TC Torace che è dotata di superiore sensibilità per le lesioni del parenchima polmonare.

L'angioTC o angioRM possono essere richieste in particolari situazioni.

Non esistono criteri definiti per stabilire l'accuratezza diagnostica delle immagini polmonari, tuttavia si può affermare che una singola lesione polmonare <0,5 cm ha una limitata probabilità di essere di natura metastatica. La probabilità che i noduli mostrati alla TC spirale siano di natura metastatica aumenta in relazione al loro numero e dimensione.

Non vi sono indagini di laboratorio specifiche per la diagnosi di osteosarcoma. In circa il 25-30% dei casi si riscontrano elevati valori di Fosfatasi Alcaline (FA) rispetto all'età e di Latticodeidrogenasi (LDH).

La diagnosi istologica (qualora effettuata al di fuori di Centri di riferimento) richiede la conferma da parte di un Centro dotato di elevata esperienza nella diagnosi dei sarcomi ossei.

L'attuale grading per l'Osteosarcoma tiene conto della classificazione in 4 gradi.

Sono attualmente proposti due sistemi di classificazione: la classificazione secondo Enneking e la nuova classificazione UICC/AJCC (vedi Addendum).

TRATTAMENTO

Lo standard di trattamento dell' osteosarcoma ad alto grado è rappresentato dalla combinazione di chirurgia e chemioterapia [I, A].

Scopo della chirurgia è quello di rimuovere con margini chirurgici adeguati il tumore e preservare al contempo la migliore funzione alla parte operata.

Quando questo non sia pianificabile alla valutazione prechirurgica, l'amputazione deve essere raccomandata. In casi selezionati l'intervento di giroplastica deve essere proposto.

I margini chirurgici vengono definiti secondo la classificazione di Enneking in radicali, ampi, marginali, intralesionali e contaminati.

Un intervento chirurgico è considerato adeguato quando il tumore viene interamente rimosso con margini ampi o radicali.

La determinazione dei margini chirurgici deve essere frutto della stretta collaborazione fra chirurgo e patologo.

La valutazione finale dei margini chirurgici può richiedere ulteriori interventi fino a giungere ad una amputazione in caso di residui macroscopici. Non vi sono attualmente criteri univoci relativamente alla scelta del tipo di ricostruzione.

Completata l'eventuale chemioterapia primaria, l'intervento chirurgico sarà preceduto da ristadiazione locale con RM \pm TC.

Nelle forme localizzate è consigliabile la ripetizione di TC torace per escludere la comparsa di metastasi polmonari.

La chemioterapia è parte integrante del trattamento dell'osteosarcoma ad alto grado [I, A].

Può essere utilizzata preoperatoriamente e comunque sempre utilizzata postoperatoriamente.

Stante l'elevato rischio di sterilità maschile secondaria al trattamento chemioterapico si raccomanda di segnalare a tutti i soggetti maschi adulti in età fertile la possibilità della conservazione dello sperma. Ai minori tale opzione è da proporre sentito il parere dei genitori.

Non vi sono indicazioni di un aumentato rischio di menopausa anticipata in adolescenti e giovani donne secondario alla chemioterapia.

L'uso di chemioterapia primaria può indurre modificazioni nel tumore primitivo che consentono un più esteso ricorso ad una chirurgia conservativa [III, B].

I farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteosarcoma sono il methotrexate ad alte dosi, il cisplatino, l'adriamicina, l'ifosfamide usata singolarmente o in associazione ad etoposide.

Sarà presto disponibile per il trattamento delle forme localizzate, in associazione alla chemioterapia, il muramiltripeptide (MEPACT). Evidenze da un unico studio randomizzato depongono per un vantaggio in termini di sopravvivenza, particolarmente se utilizzato in combinazioni chemioterapiche che utilizzano l'ifosfamide [II, B]. Non vi sono comunque chiare evidenze di quali pazienti possano maggiormente beneficiare del farmaco. Sono da incoraggiare studi clinici di conferma e per l'identificazione di sottogruppi che ne traggano un maggiore beneficio. Sulla base di una decisione condivisa, tenendo conto del rapporto costo/beneficio, un suo uso individualizzato può essere preso in considerazione. Un suo uso in pazienti in fase avanzata deve essere considerato sperimentale.

Non esistono chiare evidenze circa la migliore combinazione chemioterapica possibile. Nei pazienti con osteosarcoma delle estremità non metastatici, i migliori risultati riportati in letteratura (sopravvivenza libera da eventi a 5 anni del 65%) sono ottenuti con combinazioni con MTX-CDP-ADM \pm IFO.

Non esistono evidenze sulla necessità di un trattamento chemioterapico differenziato in funzione della sede.

L'uso di infusione intraarteriosa di cisplatino aumenta la probabilità di avere una buona risposta istologica, ma non vi sono evidenze che possa migliorare la sopravvivenza [II, A].

La chemioterapia primaria consente la valutazione della sensibilità del tumore ai farmaci utilizzati mediante lo studio istologico del pezzo di resezione [III, B].

La necrosi indotta dalla chemioterapia primaria è il principale fattore condizionante la prognosi nell'osteosarcoma non metastatico dell'estremità [III, A].

Non esistono evidenze che il trattamento chemioterapico debba essere differenziato in funzione dell'età, almeno fino ai 40 anni.

Il trattamento chemioterapico deve sempre essere raccomandato a prescindere dall'età di insorgenza della malattia.

Adattamenti nel programma chemioterapico proposto dovranno essere posti in essere in funzione dell'età e delle condizioni generali del paziente.

La valutazione della risposta alla chemioterapia primaria deve essere eseguita in centri dotati di adeguata esperienza.

La classificazione più largamente adottata in Italia prevede una valutazione percentuale della necrosi.

La risposta istologica viene definita buona quando la percentuale di necrosi chemio indotta è uguale o superiore al 90% (pazienti good responders)

Strategie miranti a recuperare pazienti poor responders modificando la terapia post operatoria (terapia di salvataggio) sono state utilizzate, ma non vi è dimostrazione che esse aumentino l'efficacia della terapia [III, B].

Si raccomandano studi clinici miranti a valutare l'efficacia di terapie di salvataggio.

Non vi è evidenza circa la durata ottimale e la dose cumulativa di farmaci da utilizzare, tuttavia i principali studi riportati in pazienti di età inferiore ai 40 anni hanno utilizzato dosi cumulative di Methotrexate almeno di 60 g/m², Cisplatino 500-600 mg/m², Adriamicina 350-450 mg/m², Ifosfamida almeno 30 g/m² per una durata di circa 9 mesi.

Non vi è evidenza che un'intensificazione di trattamento mediante una compressione dell'intervallo grazie all'uso di fattori di crescita possa migliorare la prognosi [II, B].

Pazienti con metastasi sincrone

Lo standard di trattamento è rappresentato dalla combinazione di chirurgia e chemioterapia [III, A].

La chemioterapia precede di norma il trattamento chirurgico.

L'obiettivo della chirurgia è quello della rimozione di tutti i focolai evidenti di malattia.

Il trattamento del tumore primitivo deve seguire gli stessi criteri e le stesse raccomandazioni date per le forme localizzate.

Il trattamento chirurgico delle metastasi polmonari è raccomandato in caso di risposta o stazionarietà di malattia dopo chemioterapia preoperatoria.

Il trattamento chirurgico delle metastasi polmonari è sconsigliato in caso di progressione di malattia o in caso di malattia extrapolmonare non suscettibile di trattamento chirurgico.

Non vi sono evidenze che un trattamento diverso e più intenso da quello somministrato ai pazienti con malattia localizzata possa offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Si raccomanda che questi pazienti vengano trattati all' interno di studi clinici.

Osteosarcoma multicentrico

I trattamenti chirurgici e chemioterapici attualmente disponibili possono influire sulla durata della sopravvivenza del paziente, ma non ne modificano la prognosi [III, B].

Questi pazienti sono candidabili a trattamenti sperimentali da associare agli approcci tradizionali chemioterapici data l' elevata probabilità di ottenere risposte clinico-radiografiche dopo terapia standard.

La chirurgia potrà essere un' opzione da valutare caso per caso in relazione all'estensione di malattia e al quadro clinico avendo come finalità il controllo dei sintomi e la qualità di vita.

La radioterapia può rappresentare un'opzione (vedi radioterapia nell'osteosarcoma).

Recidiva locale

L'incidenza di recidive locali in forme delle estremità è in recenti casistiche del 5-8%. In circa il 50% dei casi si associa a metastasi. In caso di recidiva locale associata a metastasi la probabilità di sopravvivenza a tre anni è inferiore al 10% [III, B].

La qualità dei margini chirurgici è il principale fattore condizionante la recidiva locale. Anche la necrosi chemio indotta

è un fattore condizionante il rischio di recidiva locale [III, B].

In caso di recidiva locale il trattamento chirurgico deve essere valutato da un chirurgo esperto. Non ci sono evidenze che un trattamento demolitivo nel caso di recidive locali agli arti sia in grado di modificare la prognosi in questi pazienti. Nella scelta dell'opzione chirurgica la qualità di vita del paziente rappresenta un elemento determinante.

Non vi sono evidenze che un trattamento chemioterapico sia in grado di modificare la sopravvivenza dei pazienti liberi da malattia dopo chirurgia per la recidiva.

In caso di recidiva locale concomitante a metastasi il trattamento chemioterapico viene di norma associato.

Metastasi metacrone

Metastasi polmonari

In caso di metastasi polmonari isolate la chirurgia rappresenta il trattamento standard [III, B]. Si raccomanda che i pazienti con recidiva polmonare vengano trattati all'interno di studi clinici.

Intervallo libero, numero di noduli e reseccabilità sono i principali fattori condizionanti la prognosi in questi pazienti [III, B].

In caso di metastasi monolaterali, non vi è evidenza che un approccio chirurgico che consenta una palpazione del polmone contro laterale possa rappresentare un vantaggio in termini di sopravvivenza.

La metastasectomia mediante uso di video toracosopia non è raccomandata.

In caso metastasi polmonari la metastasectomia reiterata è sempre raccomandata ovunque tecnicamente fattibile [III, B].

C'è evidenza che il trattamento chemioterapico possa offrire un vantaggio in termini di durata della sopravvivenza qualora non sia possibile rendere chirurgicamente liberi da malattia il paziente [III, B]. Nei pazienti chirurgicamente liberi da malattia un trattamento chemioterapico post operatorio non è dimostrato che possa influenzare la durata della sopravvivenza.

Non vi sono evidenze certe in favore di uno specifico schema di trattamento di seconda linea. Gli schemi più frequentemente adottati prevedono l'uso di alte dosi di ifosfamide e carboplatino ed etoposide.

Metastasi extrapolmonari

La comparsa di metastasi extrapolmonari, più frequentemente a livello scheletrico, rappresenta un evento raro, ma rende la prognosi particolarmente severa. Sono fattori condizionanti la prognosi e la durata della sopravvivenza il numero e la possibilità di trattare chirurgicamente le lesioni. La chirurgia delle metastasi è raccomandata in tutte le situazioni in cui è ipotizzabile una rimozione chirurgica completa della malattia metastatica oppure in caso di metastasi sintomatiche. La strategia chirurgica deve sempre privilegiare trattamenti conservativi e qualità di vita del paziente.

La radioterapia delle lesioni scheletriche è una possibile opzione in caso di non fattibilità chirurgica. Non vi è evidenza di trattamenti chemioterapici in grado di modificare la probabilità di sopravvivenza. Questi pazienti sono candidati a trattamenti sperimentali.

Radioterapia nell'Osteosarcoma

In caso di situazioni cliniche non suscettibili di trattamento chirurgico anche demolitivo, la radioterapia a dosaggi superiori a 60 Gy è un'opzione terapeutica che deve essere valutata.

Nelle localizzazioni assili la radioterapia può essere presa in considerazione nelle situazioni in cui dall'intervento chirurgico non si attendono margini adeguati sia pre che post operatoramente. Tale approccio deve essere riservato a centri con specifica esperienza nel trattamento radioterapico dei sarcomi. La radioterapia può essere presa in considerazione a scopo antalgico nelle sedi ossee sia primitive che secondarie non altrimenti trattabili.

VARIANTI

La rarità e la complessità di tali lesioni raccomanda la conferma diagnostica (revisione istologica e radiologica) presso centri di riferimento.

Osteosarcoma parostale

Il trattamento standard dell'osteosarcoma parostale è il trattamento chirurgico con margini ampi. Non vi è indicazione al trattamento chemioterapico [III, B]. Non vi è accordo se l'invasione del canale midollare sia un fattore condizionante il controllo locale e in ultima analisi la prognosi. Non è di per sé fattore richiedente un trattamento sistemico. In caso di osteosarcoma parostale dedifferenziato si applica un trattamento sistemico analogo a quello dell'osteosarcoma ad alto grado.

Osteosarcoma periosteo

Il trattamento standard dell'osteosarcoma periosteo è il trattamento chirurgico con margini ampi. Non vi è indicazione ad un trattamento chemioterapico [III, B].

Osteosarcoma centrale a basso grado

Il trattamento standard dell'osteosarcoma centrale a basso grado è il trattamento chirurgico con margini ampi. Non vi è indicazione ad un trattamento chemioterapico [III, B].

Osteosarcoma secondario

(Osteosarcoma in Paget, Osteosarcoma post radiazioni, forme dedifferenziate in Osteosarcoma, Osteosarcoma insorto su precedenti lesioni benigne). Il trattamento standard dell'osteosarcoma secondario è il trattamento chirurgico con margini ampi. Vi è indicazione a trattamento chemioterapico [III, B]. La chemioterapia raccomandata è quella dell'osteosarcoma classico. E' necessario tener conto peraltro di eventuali precedenti trattamenti chemioterapici, dell'età dei pazienti e delle condizioni di eventuale comorbilità.

Osteosarcoma ad alto grado della superficie

Il trattamento standard dell'osteosarcoma ad alto grado della superficie è il trattamento chirurgico con margini ampi. Vi è indicazione a trattamento chemioterapico. Non vi sono evidenze che indichino la necessità di un trattamento chemioterapico diversificato rispetto all'osteosarcoma classico ad alto grado [III, B].

Osteosarcoma a piccole cellule

Il trattamento standard dell'osteosarcoma a piccole cellule è il trattamento chirurgico con margini ampi. Vi è indicazione a trattamento chemioterapico. Non vi sono evidenze che indichino la necessità di un trattamento chemioterapico diversificato rispetto all'osteosarcoma classico ad alto grado.

Osteosarcoma non operabile

In caso di situazioni cliniche non suscettibili di trattamento chirurgico anche demolitivo, la radioterapia a dosaggi superiori a 60 Gy è un'opzione terapeutica che deve essere valutata per il trattamento locale. Approcci con particelle pesanti debbono essere attualmente considerati di tipo sperimentale.

FOLLOW UP

Non vi sono evidenze sui tempi e le modalità di FU nei pazienti con osteosarcoma.

Il FU del paziente con osteosarcoma deve sempre prevedere la visita oncologica e quella ortopedica.

Scopo del FU è quello 1) di identificare tempestivamente la ripresa locale e/o sistemica della malattia, 2) valutare lo stato e il risultato funzionale della procedura ortopedica adottata, 3) valutare gli effetti tardivi del trattamento chemioterapico ed eventuale insorgenza di secondo tumore in rapporto a conosciuti fattori di rischio genetici .

La chemioterapia è gravata da effetti tardivi interessanti il cuore, i reni, l' apparato uditivo, l' apparato riproduttivo, il sistema endocrino ed il metabolismo. E' inoltre noto il rischio di secondo tumore, sia neoplasie solide che ematologiche. Controlli in tal senso debbono essere parte integrante del FU dei pazienti con osteosarcoma.

La possibilità di rimozione chirurgica completa in caso di metastasi rappresenta il principale fattore condizionante la sopravvivenza dopo la ricaduta, quindi una precoce identificazione delle metastasi agevola la loro resecabilità chirurgica.

I polmoni sono l' organo più frequentemente interessato da metastasi, la recidiva locale compare con una frequenza del 5-8% e nel 50% dei casi si associa a metastasi polmonari, l'evenienza di metastasi ossee isolate è inferiore al 5%.

Non sono stati condotti studi sull' impatto sulla sopravvivenza dall' uso di Rx Torace e TC torace, peraltro è evidente la maggiore sensibilità della TC rispetto a Rx nell' identificare noduli polmonari. L'uso della TC viene dunque raccomandato per il FU dell'osteosarcoma.

Pur in assenza di studi ad hoc, si consiglia una periodicità di controlli di FU secondo la seguente modalità:

- 1° anno fuori terapia ogni 3 mesi;
- 2°-3° anno fuori chemioterapia ogni 4 mesi;
- successivamente semestralmente.

La parte operata può essere seguita con Rx, salvo diversa indicazione clinica. Nel sospetto clinico di recidiva locale nelle parti molli può essere indicata una ecografia.

Non vi è indicazione all'uso di scintigrafia scheletrica nel FU del paziente con osteosarcoma localizzato.

Non vi è indicazione all'uso routinario della PET nel FU del paziente con osteosarcoma localizzato.

Non vi è indicazione all'uso della TC addome o ecografia addominale nel FU del paziente con osteosarcoma localizzato.

Nel caso di pazienti metastatici all'esordio o in caso di pazienti ricaduti può essere indicato un controllo scintigrafico.

TC encefalo e addome sono indicati in caso di plurime ricadute.

I pazienti debbono essere informati della possibilità di ricadute tardive (oltre i 10 anni) e di effetti tardivi della chemioterapia (secondo tumore). La possibilità di continuare i controlli di FU anche dopo il 10° anno deve essere offerta al paziente. La decisione di interrompere i controlli di FU oltre il 10° anno deve essere una decisione condivisa.

ENNEKING CLASSIFICATION

(Approved by American Musculoskeletal Tumor Society)

A staging system for high-grade osteosarcoma is the one proposed by Enneking in 1980 and adopted by the Musculoskeletal Tumor Society. It is based on three criteria: anatomical extent of the tumor (T), grade of the tumor (G), presence of metastases (M). Malignant tumors are considered G1 if they have a low grade of malignancy (corresponding to grade 1 and some grade 2 tumors according to Broders), and G2 if they have a high grade of malignancy (corresponding to grades 3 and 4 according to Broders). The tumor is designated T1 (intracompartmental) when it remains confined to a single anatomic compartment, T2 (extracompartmental) when it spreads into an additional compartment or compartments. The tumor is M0 in absence of metastases or M1 in case of metastases.

Enneking Staging System for primary malignant tumors of bone.

<i>Stage</i>	<i>Tumor</i>	<i>Metastases</i>	<i>Grade</i>
IA	T1	M0	G1
IB	T2	M0	G1
IIA	T1	M0	G2
IIB	T2	M0	G2
III	T1 or T2	M1	G1 or G2

Tumor

T1: intracompartmental.

T2: extracompartmental

Metastases

M0: no metastases.

M1: regional or distant metastases

Grade

G1: low grade.

G2: high grade.

UICC/AJCC CLASSIFICATION

The American Joint Committee on Cancer Staging System for primary malignant tumors of Bone has been recently revised.

In cases diagnosed after January 1, 2003, the extent of the tumor now reflects the size rather than the transcortical extension of the tumor.

Tumor 8 cm or less in greater dimension are designated T1, whereas those greater than 8 cm are designated T2. (in the previous system T1 meant intracortical extension and T2 extracortical extension).

Furthermore a designation has been added to indicate skip metastases: T3. M1 is now subdivided into M1a (lung-only metastases) and M1b (metastases to other distant sites). No changes to the grading system, from low-grades G1 (well differentiated) and G2 (moderately differentiated), to high-grade G3 (poorly differentiated) and G4 (undifferentiated).

American Joint Committee on Cancer Staging System for primary malignant tumors of Bone diagnosed after January 1, 2003.

<i>Stage</i>	<i>Tumor</i>	<i>Lymph Node</i>	<i>Metastases</i>	<i>Grade</i>
IA	T1	N0	M0	G1 or G2
IB	T2	N0	M0	G1 or G2
IIA	T1	N0	M0	G3 or G4
IIB	T2	N0	M0	Any G
III	T3	N0	M0	Any G
IVA	Any T	N0	M1a	Any G
IVB	Any T	N1	AnyM	Any G
IVC	Any T	Any N	M1b	Any G

Tumor

TX: primary tumor cannot be assessed.

T0: no evidence of primary tumor

T1: tumor 8 cm or less in the greatest dimension.

T2: tumor more than 8 cm in the greatest dimension.

T3: discontinuous tumors in the primary bone

Lymph Nodes

NX: regional lymph nodes cannot be assessed.

N0: no regional lymph node metastasis.

N1: regional lymph node metastasis

Distant metastasis

MX: presence of distant metastasis cannot be assessed.

M0: no distant metastasis

M1: distant metastasis.

M1a: metastases to the lung.

M1b: other distant sites

Grade

G1: well differentiated.

G2: moderately differentiated.

G3: poorly differentiated

G4: undifferentiated

LIVELLI DI EVIDENZA E GRADUAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Level	Type of Evidence
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies. Randomized trials with low false-positive and low false-negative errors (high power).
II	Evidence obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials with high false-positive and/or negative errors (low power).
III	Evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled, single group, pre-post, cohort, and time or matched case-control series.
IV	Evidence from well-designed, nonexperimental studies such as comparative and correlational descriptive and case studies.
V	Evidence from case reports.

Grade	Grade of Recommendation
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of type II, III, or IV.
B	There is evidence of type II, III, or IV and findings are generally consistent.
C	There is evidence of type II, III, or IV but findings are inconsistent.
D	There is little or no systematic empirical evidence.

BIBLIOGRAFIA

American Joint Committee on Cancer. Bone. In: *Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.*, eds. AJCC cancer staging manual. New York, NY: Springer-Verlag, 2002;213-219

Arkader A, Huvos AG, Healey JH. Multifocal synchronous low-grade intramedullary and juxtacortical osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;465:265-70.

Aung L, Gorlick R, Healey JH, Shi W, Thaler HT, Shorter NA, Huvos AG, Meyers PA. Metachronous skeletal osteosarcoma in patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(2):342-8.

Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S, Carrasco H, Link M, Jimenez J, Edeiken J, Wallace S, et al. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer.* 1989;64:2162-73

Ayerza MA, Muscolo DL, Aponte-Tinao LA, Farfalli G. Effect of erroneous surgical procedures on recurrence and survival rates for patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;452:231-5

Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, Bertoni F, Bacchini P, Giacomini S, Forni C, Manfrini M, Galletti S. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol.* 2003;14:1126-34

Bacci G, Fabbri N, Balladelli A, Forni C, Palmerini E, Picci P. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88:1071-5.

Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Serra M, Briccoli A, Balladelli A, Picci P. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol.* 2007;96:118-23

Bacci G, Longhi A, Cesari M, Versari M, Bertoni F. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. *Cancer.* 2006;106:2701-6

Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2006;106:1154-61

Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, Picci P. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in

881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*. 2005;41:2079-85

Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, Davidovitz P. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. *Cancer*. 2005;103:2373-82

Bertoni F, Present D, Bacchini P, Pignatti G, Picci P, Campanacci M. The Istituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer*. 1989;64:2591-9.

Bielack SS, Kempf-Bielack B, Dellling 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, Souhami R, van Oosteron AT, Voïte PA, 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; 10:1579-1591.

Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Ballardelli A, Mercuri M. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2005; 104:1721-5.

Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, McLeod RA, Unni KK. Low grade central osteogenic sarcoma. A long-term followup of 20 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 322:198-206

Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, Gorlick RG, Vyas YM, Healey JH, LaQuaglia MP, Huvos AG, Meyers PA. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*. 2005;104:2214-21

Crompton BD, Goldsby Re, Weinberg VK, Feren R, O'Donnel RJ, Ablin AR. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006 47:255-9

DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Suit HD. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:492-8.

Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Ferrari S, Sangiorgi L, Tienghi A, DeGroot H, Bertoni F, Bacchini P, Bacci G, Mercuri M. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:332-40

Eilber FR, Giuliano AE, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomised prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21-26.

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop*. 1980; 153:106-120.

Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T, Zoubek A, Kevric M, Burger H, Jurgens H, Mayer-Steinacker R, Gosheger G, Bielack SS. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:42-50

Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A, Ferrari S, Brach del Prever A, Vassallo E, Palmero A, Biasin E, Bacci G, Picci P, Madon E. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2150-6

Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Cesari M, Longhi A, Bacci G. Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:418-22.

Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, Del Prever AB, Fagioli F, Comandone A, Bacci G. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003;21:710-5

Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, Alvegard TA, Picci P, Capanna R, Bernini G, Muller C, Tienghi A, Wiebe T, Comandone A, Bohling T, Del Prever AB, Brosjo O, Bacci G, Saeter G; Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005;23:8845-52.

Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Dellling G, Körholz D, Graf N, Heise U, Jürgens H, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Weinl P, Werner M, Winkler K. 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;9:893-9

Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, Gebhardt MC, Schwartz CL, Link M, Grier HE. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:426-33.

Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, Helman LJ, Grier HE, Link MP; Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1574-80.

Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiou A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer*. 2005;41:2806-11.

Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiou A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G; European Musculo Skeletal Oncology Society. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *Eur J Cancer*. 2005;41:2806-11.

Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D, Carter S, Tillman R, Abudu A, Spooner D. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2005; 41:578-83.

Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR; Surgical Subcommittee of the European Osteosarcoma Intergroup. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:395-400.

Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Ped Oncol* 1995; 24: 87-92.

Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer*. 2002; 38:1218-25

Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, Ayala A, Eftekhari F. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer*. 2002;95: 2202-10.

Jaffe N, Prudich J, Knapp J, Wang YM, Bowman R, Cangir A, Ayala A, Chuang V, Wallace S. Treatment of primary osteosarcoma with intra-arterial and intravenous high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 1983;1:428-31

Jones RD, Reid R, Balakrishnan G, Barrett A. Multifocal synchronous osteosarcoma: the Scottish Bone Tumour Registry experience. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:111-6

Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, Exner GU, Franzius C, Lang S, Maas R, Jürgens H, Gadner H, Bielack S; Cooperative Osteosarcoma Study Group. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:1535-41

Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jürgens H, Gadner H, Bielack SS; Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2011-8

Kalra S, Grimer RJ, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Radiation-induced sarcomas of bone: factors that affect outcome. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:808-13.

Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the

Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005;23:559-68

Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, Entz-Werlé N, Schmitt C, Brugières L, Vanel D, Dupoüy N, Tabone MD, Kalifa C; Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer. 2007;43:752-61.

Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. *European Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol.* 2000;18:4028-37

Link M, Goorin A, Miser A 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.

Lombardi F, Gandola L, Fossati-Bellani F, Gianni MC, Rottoli L, Gasparini M. Hypofractionated accelerated radiotherapy in osteogenic sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 761-765

Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG, Hughes D, Huh W, Chang EL, Herzog CE, Pelloski CE, Anderson P. Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:976-82.

Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Harmon DC, Gebhardt MC. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;429:286-91

Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumours. *J Bone Joint Surg* 1982; 64: 1121-27.

Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 449-453.

Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:633-8.

Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Bérard P, Pacquement H, Chastagner P, Defaschelles AS, Hartmann O. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer.* 2005; 104:1100-9.

Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer.* 1997;79:2095-106.

Nathan SS, Gorlick R, Bukata S, Chou A, Morris CD, Boland PJ, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer*. 2006;107:1607-16.

Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:366-78

Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer*. 1999;85:1044-54

Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Dellling G, Schwarz R, von Hochstetter AR, Salzer-Kuntschik M, Berdel WE, Jürgens H, Exner GU, Reichardt P, Mayer-Steinacker R, Ewerbeck V, Kotz R, Winkelmann W, Bielack SS. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:334-41

Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, et al. Histologic evaluation of necrosis induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tissue. *Cancer* 1985; 56:1515-1521.

Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2699-2705.

Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, Unni KK, Sim FH. Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;453:314-7

Rosen G, Caparros B, Huvos A, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio 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

Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer* 1995; 75:1084-1093.

Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27(9):933-7.

Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH, Morris CD. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:1318-22.

Shaheen M, Deheshi BM, Riad S, Werier J, Holt GE, Ferguson PC, Wunder JS. Prognosis of radiation-induced bone sarcoma is similar to primary osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;450:76-81.

Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, Jaffe N, Murray JA. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer*. 1996;78:2136-45

Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, Jaffe N, Murray JA. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer*. 1996;78:2136-45

Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, Stenwig AE, Willén H, Holmström T, Follerås G, Brosjö O, Kivioja A, Jonsson K, Monge O, Saeter G. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer*. 2003;39:488-94

Wuisman P, Enneking WF. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:60-8.



www.alleanzacontroilcancro.it
www.italiansarcomagroup.org