

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE
Ciclo XXVIII

Settore Concorsuale di afferenza: 06F4

Settore Scientifico Disciplinare: MED/33

**Trattamento innovativo dei condrosarcomi del bacino:
fattori prognostici, tecniche ricostruttive,
risultati oncologici e funzionali.**

Presentata da: Dr. Andrea Angelini

Coordinatore Dottorato
Prof. Pier-Luigi Lollini

Relatore
Prof. Pietro Ruggieri

Co-Relatore
Prof. Pier-Luigi Lollini

Esame finale anno 2016

*A Rebecca, sempre
più indispensabile*

*A Cinzia, per
completare l'altra
metà della mia vita*

Prefazione

Questa tesi è fondata su alcuni degli studi clinici che ho seguito durante il periodo di dottorato di ricerca presso il dipartimento ortopedico di oncologia muscoloscheletrica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna. Tali studi si ergono sulle solide fondamenta della lunga esperienza acquisita presso l'Istituto nel settore dell'oncologia muscoloscheletrica attraverso i principi ispiratori dei Maestri fondatori, tra cui menziono il Prof. Mario Campanacci: centralità del malato; meritocrazia; gioco di squadra; rapporti internazionali.

Negli ultimi anni c'è stato un ritrovato interesse nelle patologie ortopediche oncologiche di pertinenza del rachide e della pelvi. Motore del coinvolgimento e della partecipazione è stato sicuramente lo sviluppo di nuove tecnologie e delle conoscenze relative all'anatomia ed all'istopatologia dei tumori che si localizzano in queste sedi. Con il termine "tumore primitivo del bacino" si racchiudono i principali presupposti dell'ortopedia oncologica: la difficoltà tecnica, la sfida chirurgica alla neoplasia, la responsabilità medica, l'umiltà, il timore e la soddisfazione del risultato, l'accettazione della sconfitta, l'umanità d'animo.

La tesi vuole essere uno strumento per fornire un'inquadramento sul trattamento dei condrosarcomi di bacino, analizzandone gli aspetti clinici, i fattori prognostici, le tecniche ricostruttive ed i risultati oncologici e funzionali.

Dal progetto di dottorato sono stati pubblicati i seguenti articoli:

- I. Henderson ER., Pala E., **Angelini A.**, Rimondi E., Ruggieri P., "Dedifferentiated peripheral condrosarcoma: a review of radiologic characteristics" *Sarcoma*. 2013:505321
- II. Mavrogenis AF., **Angelini A.**, Drago G., Merlino B., Ruggieri P. "Survival analysis of patients with condrosarcoma of the pelvis". *J Surg Oncol*. 2013 Jul;108(1):19-27.
- III. **Angelini A.**, Drago G., Trovarelli G., Calabrò T., Ruggieri P. "Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution". *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jan;472(1):349-59.

- IV. **Angelini A.**, Calabrò T., Pala E., Trovarelli G., Maraldi M., Ruggieri P.
“Resection and reconstruction of pelvic bone tumors.” Orthopedics.
2015 Feb;38(2):87-93.

I risultati sono stati inoltre presentati ai seguenti meeting nazionali/internazionali:

- 01- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**, DRAGO G., ROMAGNOLI C., MANFRINI M.
“Surgery of pelvic chondrosarcomas: a review of 235 cases from a single institution”
-Abstract (Oral presentation n. 339) at American Academy of Orthopaedic Surgeon
(AAOS), 19-23 March 2013, Chicago, IL.
- 02- **ANGELINI A.**, DRAGO G., PALA E., CALABRO' T., TROVARELLI G.,
ZAMPARINI E., FERRARO A., RUGGIERI P.
**“Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 274 cases
from a single institution”**-Abstract (Oral presentation) at “17th International Symposium
On Limb Salvage (ISOLS)” 11-13 September 2013, Bologna, Italy.
- 03- **ANGELINI A.**, ROMAGNOLI C., TROVARELLI G., DRAGO G., CALABRO' T.,
PALA E., FERRARO A., RUGGIERI P.
“Pelvic reconstruction after periacetabular resection for pelvic bone tumors”
-Abstract (Poster) at “17th International Symposium On Limb Salvage (ISOLS)” 11-13
September 2013, Bologna, Italy.
- 04- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**, PALA E., CALABRO' T., TROVARELLI G.,
MARALDI M., PIRAINO I., KON E., MARCACCI M.
“Periacetabular pelvic resection for bone tumors: an analysis of 99 cases”
-Abstract (Oral presentation) n. 05.05 at “27th Annual Meeting of the European Musculo-
skeletal Oncology Society (EMSOS)”, 21-23 May 2014, Vienna, Austria.
- 05- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**
“Le ricostruzioni con Allograft dopo resezioni di bacino”
- Abstract (Oral Presentation) al 99° Congresso Nazionale di Ortopedia e Traumatologia”
(SIOT), 22-25 Novembre 2014 Roma, Italia. Superspecialistica CIOSM
- 06- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**, PALA E., TROVARELLI G., CALABRO' T., PIRAINO
I., MARALDI M., VARELA OSORIO AF., PICCIOLI A., MARCACCI M.
**“Le ricostruzioni acetabolari dopo resezione per tumore osseo della pelvi: esperienza
dell'Istituto Rizzoli”**
- Abstract (Oral Presentation) al 99° Congresso Nazionale di Ortopedia e Traumatologia”
(SIOT), 22-25 Novembre 2014 Roma, Italia.
- 07- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**
**“Resection of Pelvic Tumors With and Without Reconstruction: The Rizzoli
Experience”**- Abstract (Oral presentation) at AAOS 2015/Specialty Day MSTs, March
24-28, 2015, Las Vegas, Nevada, USA
- 08- RUGGIERI P., **ANGELINI A.**
“Pelvic chondrosarcoma: therapy, results and prognosis”
Interdisciplinary meeting “Bone and Soft Tissue Sarcomas: State of the Art and
Perspectives 2015”, April 17-18, 2015, Munchen

- 09- **ANGELINI A., MAVROGENIS AF., PALA E., TROVARELLI G., CALABRO' T., VOTTIS C., MEGALOIKONOMOS P., PAPAGELOPOULOS PJ., RUGGIERI P.**
“Surgery of pelvic chondrosarcomas: a review of 285 cases from two institutions”
 -Abstract (Oral presentation) n. FC-128 at “28th Annual Meeting of the European Musculo-skeletal Oncology Society (EMSOS)”, 29 April-01 May 2015, Athens, Greece.
- 10- RUGGIERI P., **ANGELINI A., TROVARELLI G., PIERATELLI G., ZAMPARINI E., MARCACCI M.**
“Infection After Surgical Resection For Pelvic Bone Tumors: An Analysis Of 274 Cases From A Single Institution”
 - Abstract (Poster) at “16th Congress of the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)”, 27-29 May 2015, Prague
- 11- RUGGIERI P., **ANGELINI A., MAVROGENIS AF., LENZE U., TROVARELLI G., CALABRO' T., VON EISENHART-ROTHER R., PAPAGELOPOULOS PJ.**
“Surgery Of Pelvic Chondrosarcomas: A Review Of 309 Cases From Three Institutions”-Abstract (Poster) at “Combined meeting International Symposium On Limb Salvage (ISOLS) and Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)” 06-10 October 2015, Orlando, Florida.
- 12- RUGGIERI P., **ANGELINI A., BINITIE O., TROVARELLI G., PIRAINO GI., LETSON GD.**
“An Analysis Of 136 Periacetabular Resection With Reconstruction From Two Institutions.”
 -Abstract (Poster) at “Combined meeting International Symposium On Limb Salvage (ISOLS) and Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)” 06-10 October 2015, Orlando, Florida.
- 13- **ANGELINI A., MAVROGENIS AF., PALA E., TROVARELLI G., CALABRO' T., PAPAGELOPOULOS PJ., RUGGIERI P.**
“Condrosarcomi del bacino: analisi di 285 casi nell’esperienza di due istituti europei”
 - Abstract (Oral Presentation) al 100° Congresso Nazionale di Ortopedia e Traumatologia” (SIOT), 07-10 Novembre 2015 Roma, Italia.
- 14- **ANGELINI A., PALA E., TROVARELLI G., RUGGIERI P.**
“La ricostruzione dopo resezione del bacino. Indicazioni e limiti”
 - Abstract (Oral Presentation) al 100° Congresso Nazionale di Ortopedia e Traumatologia” (SIOT), 07-10 Novembre 2015 Roma, Italia.

Ringraziando per l’interesse, non posso che augurare una buona lettura.

Dr. Andrea Angelini
 Università di Bologna
 Istituto Ortopedico Rizzoli

INDICE

TRATTAMENTO INNOVATIVO DEI CONDROSARCOMI DEL BACINO

1. ABBREVIAZIONI	13
2. ABSTRACT	15
3. INTRODUZIONE	17
3.1. Note generali	17
3.2. Design dello studio	23
4. MATERIALI E METODI	25
4.1. Metodi analitici	25
▪ Selezione popolazione di studio	25
▪ Caratteristiche della popolazione	27
4.2. Analisi clinica	29
▪ criteri diagnostici clinici.....	29
▪ criteri diagnostici strumentali	31
4.3. Analisi oncologica	37
4.4. Analisi chirurgica	42
▪ Anatomia	42
▪ Margini chirurgici	47
▪ Protocolli e tecniche	48
4.5. Analisi funzionale	81
4.6. Analisi statistica	82

5.	RISULTATI	83
5.1.	Risultati oncologici	83
5.2.	Recidiva locale	87
5.3.	Metastasi	90
5.4.	Risultati funzionali	91
6.	DISCUSSIONE	93
6.1.	Considerazioni metodologiche	94
6.2.	Epidemiologia e diagnosi	98
6.3.	Trattamento	100
6.4.	Ricostruzione chirurgica	106
6.5.	Complicazioni e risultato funzionale	109
6.6.	Terapie alternative alla chirurgia o adiuvanti ...	110
7.	CONCLUSIONI	115
8.	BIBLIOGRAFIA	117
9.	INDICATORI BIBLIOMETRICI CANDIDATO	131
10.	RINGRAZIAMENTI	140

1. ABBREVIAZIONI

AIC	Arteria Iliaca Comune
AWD	Vivo con malattia (Alive With Disease)
CHT	Chemioterapia
CI	Intervallo di confidenza (Confidence Interval)
CS	Condrosarcoma
Dediff	Dedifferenziato
DOD	Deceduto per altre patologie (Died of Other Disease)
DS	Deviazione standard
DWD	Deceduto con malattia (Died With Disease)
FDG	Fluoro-Desossi-Glucosio
Gy	Gray (Unità misura radioterapia)
IMRT	RadioTerapia ad Intensità Modulata
ISG	Italian Sarcoma Group
Mdc	Mezzo di contrasto
NED	Vivo senza evidenza di malattia (No Evidence of Disease)
PET	Tomografia ad emissione di positroni
RL	Recidiva locale
RM	Risonanza magnetica
RXT	Radioterapia
SRS	Radiochirurgia Spinale Stereotassica
SUV	Indica l'intensità dell'uptake in PET (Standardized Uptake Value)
T1 e T2	Pesate di segnale in risonanza magnetica
TC	Tomografia computerizzata
TNM	Sistema classificativo in oncologia (Tumor lymphoNode Metastasis)

2. ABSTRACT

Il condrosarcoma è un raro tumore maligno primitivo dell'osso; la sua incidenza annua, pari ad 1 caso ogni 200.000 abitanti. In letteratura è dimostrato che i condrosarcomi pelvici presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli che insorgono alle estremità, probabilmente in ragione della difficoltà d'esecuzione di un intervento chirurgico adeguato. Chemioterapia e radioterapia si sono dimostrate inefficaci come trattamenti neoadiuvanti o adiuvanti per i condrosarcomi convenzionali, quindi la maggior parte dei pazienti viene indirizzata al trattamento chirurgico esclusivo, riconosciuto in letteratura come "gold standard". L'Istituto Ortopedico Rizzoli rappresenta uno dei centri di riferimento per il trattamento di questa patologia, vantando un'esperienza trentennale ed una delle più grandi casistiche mondiali.

Design dello studio. Lo studio si compone di due fasi. La prima parte dello studio si struttura in modo retrospettivo fino al 2012 e successivamente lo studio diverrà di natura prospettica. E' prevista l'eventuale realizzazione di una casistica multi-istituzionale con alcuni dei principali Centri europei.

Obiettivi dello studio retrospettivo:

- Analizzare la casistica dell'Istituto Rizzoli nel periodo intercorso tra il 1975 e il 2012 allo scopo di definire il ruolo della chirurgia di resezione (e secondariamente di quella ricostruttiva) nel trattamento dei condrosarcomi del bacino;
- Interpretare i risultati oncologici del trattamento chirurgico del condrosarcoma del bacino analizzando statisticamente il ruolo di fattori prognostici;
- Analizzare i risultati funzionali e le complicazioni nei vari tipi di trattamento chirurgico, considerando tipo di resezione ed eventuale ricostruzione;

Obiettivi dello studio prospettico:

- Applicare le nuove conoscenze derivanti dallo studio retrospettivo ai pazienti arruolati dal 2013 con lo scopo di migliorare l'efficacia diagnostica, il trattamento chirurgico, il risultato oncologico e funzionale e di ridurre le morbidità perioperatorie, l'ospedalizzazione e le complicanze oncologiche e meccaniche a lungo termine;

- Utilizzare le conoscenze derivanti dall'analisi retrospettiva della casistica associate ad una accurata analisi della letteratura, per realizzare nuovi protocolli di trattamento che possano essere personalizzati al paziente con lo scopo di migliorare l'iter terapeutico dalla diagnostica alla riabilitazione postoperatoria;
- Utilizzare le conoscenze derivanti dall'analisi retrospettiva della casistica per definire i fattori prognostici ed i parametri da considerare nel valutare indicazioni ed efficacia delle nuove terapie mediche (ad oggi disponibili solo per il condrosarcoma dedifferenziato);
- Analizzare i risultati funzionali dei pazienti trattati con chirurgia di resezione del bacino allo scopo di identificare e migliorare le tecniche di chirurgia ricostruttiva del bacino;

Trattamento innovativo dei condrosarcomi del bacino: fattori prognostici, tecniche ricostruttive, risultati oncologici e funzionali.

3 INTRODUZIONE

NOTE GENERALI

Il condrosarcoma è un raro tumore maligno primitivo dell'osso; la sua incidenza annua, pari ad 1 caso ogni 200.000 abitanti ^[59], lo rende secondo solo all'osteosarcoma ^[16,24,59,154]. Neoplasia a cellule fusate di origine mesenchimale, è caratterizzato dalla capacità di produrre matrice condroide e quindi di mantenere una differenziazione di tipo cartilagineo. Colpisce prevalentemente la popolazione adulta, è rarissimo prima della pubertà e le sedi anatomiche di più frequente insorgenza sono il femore prossimale e l'anello pelvico ^[16,24,59,154].

Tab. 3.1: Casi di condrosarcoma trattati presso l'Istituto Rizzoli dal 1900 al 2012 ^[118].

Istotipo	Whole body	Bacino	Sacro
Condrosarcoma centrale convenzionale	1003	210	12
CS periferico	326	135	5
CS centrale dediff	275	55	2
CS a cellule chiare	48	4	3
CS periosteo	43	5	0
CS mesenchimale	28	4	3
CS periferico dediff	23	7	0

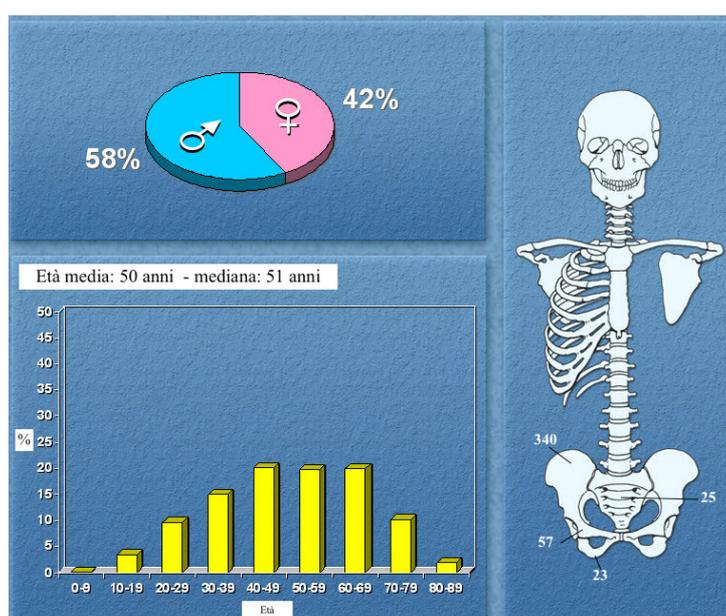


Fig. 3.1: Rappresentazione schematica della distribuzione del condrosarcoma di bacino in relazione a genere, età e localizzazione. I dati si riferiscono ai casi di condrosarcoma trattati presso l'Istituto Rizzoli dal 1900 al 2012.

Liberamente ispirato da Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D. *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions: The Rizzoli Case Archive*. Cham, Switzerland: Springer; 2014

I condrosarcomi “classici” o “convenzionali” possono essere primitivi o secondari, si generano nell’osso normale o entro una lesione benigna preesistente: encondroma ed osteocondroma sono considerati potenziali precursori rispettivamente del condrosarcoma centrale e di quello periferico. La progressione maligna di un encondroma in un condrosarcoma centrale è più frequente nei casi di lesioni benigne multiple, ovvero nella condizione patologica definita “encondromatosi”. All’encondromatosi sono sottese la malattia di Ollier o la sindrome di Maffucci, per le quali la probabilità di degenerazione maligna delle lesioni supera il 35% e il 50% rispettivamente^[19]. Tra le due forme classiche quella periferica è meno frequente ed insorge di solito alla periferia dell’osso, su di un osteocondroma o esostosi preesistente, che continua ad accrescersi dopo la maturità scheletrica; la degenerazione maligna di un’esostosi solitaria è rara, mentre nella malattia ereditaria delle esostosi multiple avviene nel 10-20% dei casi^[19].

Encondromi, osteocondromi e condrosarcomi convenzionali a basso ed alto grado derivano dall’alterazione dei processi di crescita ed ossificazione fisiologici, che riguardano la cartilagine di accrescimento. Le lesioni benigne derivano da anomalie della via del segnale dell’Indian Hedgehog, che regola la differenziazione dei condrociti e, attraverso il PTHLH l’ossificazione del pericondrio^[19]. La perdita del feed-back negativo IHH-PTHLH determina la mancata maturazione della cartilagine nell’encondroma, mentre l’ampia diffusione dell’IHH determina la perdita della polarità durante l’accrescimento nell’osteocondroma^[19]. Biologicamente i condrosarcomi più comuni appartengono ad un gruppo di sarcomi a cariotipo complesso, aneuploidi, con alterazioni cromosomiche non reciproche e non specifiche (frequente le delezioni CDKN2), inoltre presentano alterazione della p53, il principale regolatore del ciclo cellulare^[118]. Studi genetici e modelli murini hanno permesso di identificare geni e vie patogenetiche responsabili della progressione di una lesione benigna in una maligna ^[Fig. 3.2], prima a basso grado, poi ad alto grado (IHH, p53, ILGF, CDK4, HIF, MMPs, SRC e AKT)^[19].

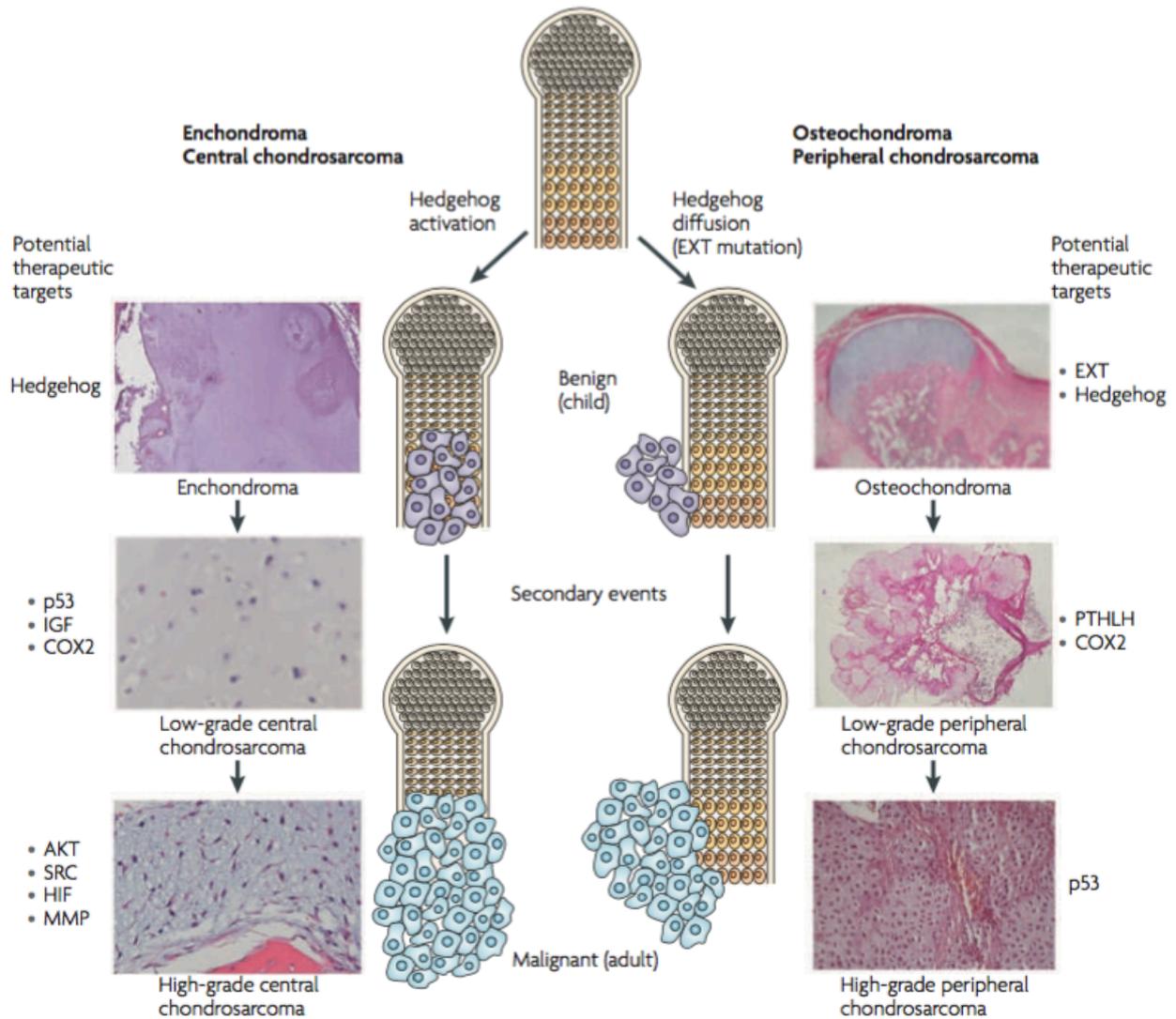


Fig. 3.2: Patogenesi dei tumori cartilaginei benigni e progressione in lesioni maligne a basso e ad alto grado da “Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets”^[19].” Lo schema descrive come l’encondroma e l’osteochondroma derivino rispettivamente dall’anomala attivazione e diffusione di hedgehog, proteina che regola la differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento. L’evoluzione di encondroma ed osteochondroma rispettivamente in condrosarcoma centrale e periferico secondari è dovuta ad eventi mutazionali consecutivi associati ad anomalie del numero e della struttura dei cromosomi, analoghi eventi determinano anche la progressione da basso ad alto grado di malignità.

In aggiunta ai condrosarcomi convenzionali esistono varianti istopatologiche di più raro riscontro, che si distinguono anche per variabilità di comportamento

biologico e prognosi: il condrosarcoma periosteale, il condrosarcoma a cellule chiare, il condrosarcoma mesenchimale e il condrosarcoma dedifferenziato.

In letteratura è dimostrato che i condrosarcomi pelvici presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli che insorgono alle estremità^[18,41,47,59,88,91,119,124,163], probabilmente in ragione della difficoltà d'esecuzione di un intervento chirurgico adeguato. Altri studi hanno dimostrato che alcune variabili demografiche quali età, genere, tipo di tumore, tipo di chirurgia e margini sono anch'esse associate con la sopravvivenza, recidiva e metastasi nei pazienti con condrosarcoma^[7,9,37,52,58-59,79,104,108,127,136,146,155-156,158]. Tuttavia in letteratura sono presenti pochi studi focalizzati all'analisi dei condrosarcomi del bacino^[36,41,95,109,140,148,161,163]. I condrosarcomi a basso grado sono attivi localmente e raramente metastatizzano, mentre quelli ad alto grado presentano una maggiore cellularità, atipie nucleari, cambiamenti della matrice muco-mixoide ed aumentata vascolarizzazione, acquisendo una maggior propensione alla metastatizzazione^[19]. La diagnosi di un condrosarcoma del bacino pone la necessità di un trattamento aggressivo. Chemioterapia e radioterapia si sono dimostrate inefficaci come trattamenti neoadiuvanti o adiuvanti per i condrosarcomi convenzionali^[24,41,57-59], quindi la maggior parte dei pazienti viene indirizzata al trattamento chirurgico esclusivo, che è riconosciuto in letteratura come "gold standard"^[44,93,133,139,147,164]. Se per i condrosarcomi centrali di Grado 1, che insorgono nelle ossa lunghe, un curettage con margini intralesionali rappresenta un trattamento adeguato^[3,30,42,46,90,100,145], non si può dire lo stesso per un condrosarcoma, del medesimo grado, insorto sulla pelvi: la localizzazione pelvica è un fattore prognostico negativo ed implica un maggior rischio di diffusione metastatica e di decesso^[15,41,109,119,124,163]. Per i condrosarcomi che insorgono nel bacino, ad alto o a basso grado che siano, si definisce adeguata una procedura chirurgica che preveda margini ampi^[15,41,119,124,163]. Le procedure chirurgiche sono rappresentate dall'emipelvectomy interna con salvataggio dell'arto inferiore (limb salvage), alla quale seguono gli

eventuali interventi ricostruttivi, e dall'amputazione interileoaddominale^[81,86,137]. Prima degli anni '80 i condrosarcomi e gli altri tumori primitivi del bacino venivano trattati con un'amputazione interileoaddominale^[92,147] che era considerata l'unico trattamento in grado di garantire il controllo locale e di impedire la diffusione sistemica della malattia. Enneking ha definito per primo alla fine degli anni '70 le modalità ed i vantaggi della chirurgia di salvataggio dell'arto inferiore nel bacino^[44]. Le indicazioni ad interventi di resezione del bacino sono progressivamente aumentate negli anni a discapito dell'emipelvectomy esterna che pur fornendo margini adeguati comporta un'alta morbilità ed una funzionalità limitata^[41,44,110,147]. È stato dimostrato che, con margini adeguati, non ci sono differenze di sopravvivenza o di frequenza di recidiva tra pazienti resecati o amputati^[41-42]; in ragione di questo oggi l'emipelvectomy interna è l'intervento più frequentemente eseguito, data la sua natura conservativa e le potenzialità di ripristino funzionale che offre anche attraverso le ricostruzioni. Nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche, la ricostruzione del bacino rappresenta ad oggi una sfida chirurgica gravata da un'alta incidenza di morbidità e complicazioni postoperatorie. Purtroppo ad oggi è ancora molto frequente il riscontro di condrosarcomi del bacino diagnosticati tardivamente, nei quali non è possibile effettuare un trattamento chirurgico adeguato e questo pone importanti riflessioni sulla necessità di trovare trattamenti alternativi/adiuvanti a quello chirurgico.

A causa della bassa incidenza di questi tumori, sono pochi i centri oncologici specializzati con un'estesa esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia. I limiti degli studi pubblicati sono legati alla loro stessa natura retrospettiva e quindi al fatto di elaborare dati relativi ad una popolazione arruolata in un lungo periodo di tempo: deve essere considerato che l'evoluzione delle tecniche di diagnostica per immagini hanno determinato negli anni una stadiazione progressivamente più accurata della malattia, mentre il perfezionamento e l'introduzione di nuovi protocolli chirurgici hanno influito sensibilmente su prognosi e risultato funzionale^[139].

L'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nello specifico la Clinica Ortopedica a prevalente indirizzo oncologico, rappresenta uno dei centri di riferimento per il trattamento di questa patologia, vantando un'esperienza trentennale ed una delle più grandi casistiche mondiali. Abbiamo già iniziato una revisione dei casi di condrosarcoma trattati presso il nostro Istituto (per altre localizzazioni o analizzando strettamente alcuni istotipi^[7,96]) evidenziando come rispetto ai decenni scorsi non vi sia stato alcun miglioramento della sopravvivenza nei tumori ad alto grado, che ad oggi risulta addirittura inferiore rispetto ad osteosarcoma o sarcoma di Ewing.

DESIGN DELLO STUDIO ED OBIETTIVI

Lo studio si compone di due fasi. La prima parte di natura retrospettiva con analisi della casistica storica dell'Istituto Rizzoli e successivamente lo studio diverrà di natura prospettica. E' prevista l'eventuale realizzazione di una casistica multi-istituzionale con alcuni dei principali Centri europei.

Obiettivi dello studio retrospettivo:

- Analizzare la casistica dell'Istituto Rizzoli nel periodo intercorso tra il 1975 e il 2012 allo scopo di definire il ruolo della chirurgia di resezione (e secondariamente di quella ricostruttiva) nel trattamento dei condrosarcomi del bacino;
- Interpretare i risultati oncologici del trattamento chirurgico del condrosarcoma del bacino analizzando il ruolo di stadio, grado istologico, margini chirurgici, età, localizzazione pelvica ed altri parametri come fattori prognostici sulla sopravvivenza, insorgenza di recidiva locale e metastasi con l'ausilio dell'analisi statistica;
- Analizzare i risultati funzionali e le complicazioni nei vari tipi di trattamento chirurgico, considerando sia il tipo di resezione che l'eventuale modalità di ricostruzione;

Obiettivi dello studio prospettico:

- Applicare le nuove conoscenze derivanti dallo studio retrospettivo ai pazienti arruolati durante il progetto, con lo scopo di migliorare l'efficacia diagnostica, il trattamento chirurgico, il risultato oncologico e funzionale e di ridurre le morbidità perioperatorie, l'ospedalizzazione e le complicanze oncologiche e meccaniche a lungo termine;
- Utilizzare le conoscenze derivanti dall'analisi retrospettiva della casistica associate ad una accurata analisi della letteratura, per realizzare nuovi protocolli di trattamento che possano essere personalizzati al paziente con

lo scopo di migliorare l'iter terapeutico dalla diagnostica alla riabilitazione postoperatoria;

- Utilizzare le conoscenze derivanti dall'analisi retrospettiva della casistica per definire i fattori prognostici ed i parametri da considerare nel valutare indicazioni ed efficacia delle nuove terapie mediche (ad oggi disponibili solo per il condrosarcoma dedifferenziato);
- Analizzare i risultati funzionali dei pazienti trattati con chirurgia di resezione del bacino allo scopo di identificare e migliorare le tecniche di chirurgia ricostruttiva del bacino

Nonostante la rarità della patologia, c'è attualmente un grande interesse scientifico sia nei confronti della terapia medica, con particolare riferimento alle terapie molecolari mirate, che nelle nuove tecnologie radioterapeutiche e nelle innovazioni in campo chirurgico.

- In ragione delle nuove scoperte scientifiche, questo studio si propone di effettuare una revisione della recente letteratura, analizzando ed interpretando quali siano i criteri più appropriati per raggiungere il miglior risultato oncologico e funzionale per i pazienti affetti da condrosarcoma del bacino.

**Trattamento innovativo dei condrosarcomi del bacino:
fattori prognostici, tecniche ricostruttive, risultati oncologici e funzionali.**

4 MATERIALI E METODI

METODI ANALITICI

Selezione della popolazione di studio

Lo studio è stato condotto presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, basandosi sull'archivio del dipartimento di oncologia muscoloscheletrica. Il registro contiene informazioni clinico-radiografiche ed istologiche di tutti i pazienti trattati presso l'Istituto dal 1900 ad oggi. Dal 2008 i dati sono raccolti in formato elettronico in modo prospettico, mentre i dati antecedenti sono stati analizzati retrospettivamente. La casistica della popolazione in studio è il risultato di selettivi criteri di inclusione, in modo da analizzare un campione omogeneo (per quanto possibile considerando la rarità della patologia in oggetto) in termini di diagnostica e trattamento. L'analisi retrospettiva è stata effettuata in base ai dati raccolti dalle cartelle cliniche, dalla visita clinica e dalla documentazione personale esibita durante i controlli periodici ed al limite tramite teleconsulto. Qualora i pazienti non fossero più rintracciabili, è stato eseguito un controllo presso l'ufficio anagrafe del comune di residenza per ottenere il nuovo indirizzo o attestare l'avvenuto decesso, oppure indicare il paziente come perso al follow-up.

Nella fase retrospettiva è stata effettuata una selezione dei pazienti trattati per condrosarcoma del bacino presso l'Istituto Rizzoli dal 1975 al 2008. La data del 1975 è stata definita arbitrariamente allo scopo di analizzare una casistica ampia ma la più possibile omogenea, in considerazione delle tecniche chirurgiche ricostruttive utilizzate. Sono stati esclusi dall'analisi 1) pazienti in cui l'analisi istologica definitiva non ha confermato la diagnosi di condrosarcoma, 2) pazienti che non sono stati trattati con chirurgia, 3) pazienti con dati insufficienti,

incompleti o persi al follow-up. Durante il primo anno di studio sono stati analizzati retrospettivamente 256 pazienti con condrosarcoma della pelvi. Di questi sono stati esclusi 21 pazienti con condrosarcoma del sacro (4 pazienti), tumore localmente avanzato inoperabile (8 pazienti), casi in consultazione (5 pazienti) e pazienti che hanno rifiutato alcun trattamento (4 pazienti).

La casistica si componeva quindi di 235 pazienti di cui 144 uomini (61%) e 91 donne (39%), trattati chirurgicamente ad una età media di 47 anni (range da 15 a 82 anni).

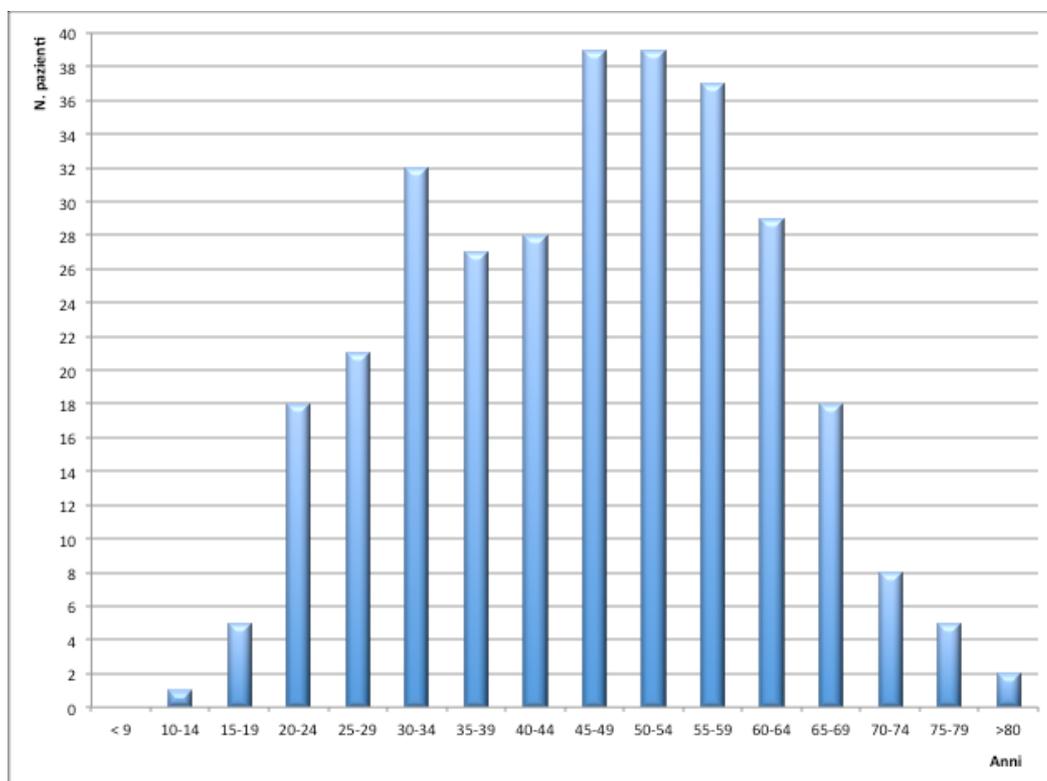
Durante il progetto di dottorato sono stati aggiornati all'ultimo follow-up i dati completi derivanti dall'analisi retrospettiva della casistica dell'Istituto Rizzoli nel periodo intercorso tra il 1975 ed il 2008, e quelli derivanti dal database aggiornato in modo prospettico con il reclutamento di pazienti fino al 2013 incluso, con un follow-up minimo di almeno 9 mesi. Sono stati esclusi dall'analisi 1) pazienti in cui l'analisi istologica definitiva non ha confermato la diagnosi di condrosarcoma, 2) pazienti che non sono stati trattati con chirurgia, 3) pazienti con dati insufficienti, incompleti o persi al follow-up.

In considerazione dell'insufficiente quantità di dati disponibili dalle casistiche pubblicate in letteratura per poter effettuare un'analisi statistica significativa, sono state realizzate due collaborazioni internazionali volte ad incrementare numericamente la casistica con i pazienti trattati presso il Dipartimento di Chirurgia Ortopedica di Atene (ATTIKON University General Hospital, University of Athens, Greece) e presso il Dipartimento di Ortopedia e Medicina dello sport di Monaco (Klinikum rechts der Isar der TU Muenchen, Munich, Germany).

Caratteristiche della popolazione

La casistica definitiva si compone di 309 pazienti: 193 maschi (63%) e 116 femmine (37%) trattati chirurgicamente ad una età media di 46,4 anni (range 15-82 anni [Fig. 4.1]). Le caratteristiche della popolazione oggetto dello studio sono schematizzate in tabella 4.1.

Fig. 4.1: Distribuzione della popolazione suddivisa per età all'intervento chirurgico. Numero totale dei pazienti analizzati: 309.



Tab. 4.1: Caratteristiche della popolazione

Numero totale pazienti	309	
Genere, maschio (n - %)	193	63 %
Età all'intervento (anni – range)	46	15-82 anni
Follow-up medio (anni – range)	9	2-32 anni
Istotipo		
Centrale (n - %)	136	44 %
Periferico (n - %)	109	35 %
Dedifferenziato (n - %)	36	12 %
Non altrimenti specificato (n - %)	19	6 %
A cellule chiare (n - %)	4	< 2%
Mesenchimale (n - %)	2	< 1%
Periosteale (n - %)	3	< 1%
Stadiazione		
IA	9	2,9 %
IB	96	31,1 %
IIA	6	1,9 %
IIB	187	60,5 %
III	11	3,6 %
Grado istologico		
1	104	33,7 %
2	144	46,6 %
3	26	8,4 %
Dedifferenziato	35	11,3 %
Trattamento		
Escissione intraliesionale	11	4%
Amputazione	49	16 %
Resezione	249	80 %
- con ricostruzione	114	
- senza ricostruzione	135	

ANALISI CLINICA

Criteri diagnostici clinici

La sintomatologia clinica dei condrosarcomi del bacino è causata generalmente dalle grandi dimensioni della neoplasia alla diagnosi, indice di una malattia in fase avanzata che rimane a lungo misconosciuta. La crescita del tumore nelle prime fasi è infatti associata a sintomi aspecifici e modesti, della durata di mesi o anni prima della diagnosi definitiva. Nelle lesioni molto espanse, possono comparire segni da coinvolgimento/compressione delle radici nervose sacrali (dolore irradiato, ipoestesia, attenuazione dei riflessi achillei, parestesie sfinteriche) associati a disfunzioni sfinteriali a livello genito-urinario ed intestinale.

Il sintomo clinico riferito più di frequente è il dolore. Suggestivo del carattere aggressivo di una lesione ossea documentata, è descritto dai pazienti come sintomo incostante, che aumenta di intensità durante la notte e non si attenua con il riposo funzionale. Nel caso in cui il paziente lamenti dolore è importante prendere in considerazione una sottesa frattura patologica. Tradizionalmente la sintomatologia dolorosa è considerata un fattore importante nella diagnosi differenziale fra condroma e condrosarcoma centrale a basso grado, anche se alcuni Autori hanno riportato la scarsa specificità del sintomo^[42,55]. Nel condrosarcoma periferico il dolore è scarso o assente e nell'osteocondroma non deve essere considerato segno di degenerazione maligna^[4,24,57]. Nelle lesioni molto espanse si può palpare direttamente una massa dura in continuità con il bacino e possono comparire segni di coinvolgimento/compressione/infiltrazione delle strutture anatomiche endo/extrapelviche e dei fasci vascolo nervosi (parestesie, dolore irradiato, deficit di forza e sensibilità).

L'accrescimento di un'esostosi a maturità scheletrica avvenuta è solitamente da considerare come segno di progressione maligna della lesione^[4]; tale evenienza dovrebbe allertare il medico e necessita della valutazione istologica di un campione bioptico. La lenta crescita delle lesioni all'interno della cavità pelvica è

frequente ed è spesso responsabile di una diagnosi tardiva [Fig. 4.2]. La localizzazione acetabolare può determinare la compromissione marcata dell'escursione articolare ed impedire carico e deambulazione fisiologici.



Fig. 4.2: Condrosarcoma del bacino. A) Aspetto clinico con enorme tumefazione in corrispondenza del bacino. B) Alla RMN si osserva completo sovertimento delle strutture anatomiche

Criteri diagnostici strumentali

Dall'archivio radiologico dell'Istituto è stato selezionato e rivalutato l'imaging alla diagnosi di ogni paziente. Sono stati presi in considerazione gli esami radiografici convenzionali, gli studi TC ed RM localizzati al bacino e le metodiche di stadiazione di natura scintigrafica e PET/TC. Tutti i pazienti trattati presso il nostro Istituto sono stati studiati attraverso una o più delle suddette tecniche strumentali e qui di seguito sono state riportate le principali caratteristiche imaging dei tumori maligni più frequenti.

Radiografia convenzionale:

E' una indagine di primo livello, con sensibilità limitata dalle dimensioni del tumore. La radiografia del bacino si effettua in due proiezioni ed è un valido strumento di uso routinario. L'aspetto radiografico di una lesione cartilaginea del bacino può variare da quello inattivo a quello marcatamente aggressivo e destrutturante, che può essere responsabile di una frattura patologica e dell'invasione dei tessuti molli.

L'aspetto radiografico tipico del condrosarcoma centrale è quello di una lesione osteolitica, a carta geografica, dove può essere evidente la caratteristica mineralizzazione della matrice condroide. Tali calcificazioni sono tipicamente ovoidali (calcificazioni "a pop corn") o curvilinee (ossificazioni "ad anello"^[51]) che possono essere presenti nella componente extraossea del tumore^[51].

Le calcificazioni sono ben definite nel condrosarcoma a basso grado ed hanno un aspetto irregolare in quello ad alto grado di malignità; nelle forme più aggressive la lesione può risultare puramente osteolitica con calcificazioni scarse o assenti.

Nel caso di un condrosarcoma periferico, la radiografia standard mostra una voluminosa neoformazione a cavolfiore che sporge dall'osso, oppure una massa infiltrante l'osso da cui ha avuto origine l'esostosi primitiva [Fig. 4.3]. Il sospetto clinico-radiografico di un tumore primitivo del bacino [Fig. 4.4] rappresenta l'indicazione all'esecuzione di indagini di secondo livello come TC e RM.



Fig. 4.3: Condrosarcoma periferico su esostosi iliaca. Paziente di 35 anni. La radiografia mostra una regolare calcificazione della componente



Fig. 4.4: Condrosarcoma della regione sacroiliaca. Paziente di 24 anni. La radiografia mostra lesione densamente mineralizzata, irregolare, con estensione extraossea senza osteolisi sacrale

Tomografia Computerizzata (TC):

L'esame TC permette di determinare l'estensione cranio-caudale della lesione, valutare obiettivamente le calcificazioni ed ossificazioni tipiche dei tumori cartilaginei, permette di identificare l'estensione del tumore attraverso l'articolazione sacro-iliaca e le eventuali fratture patologiche [Fig. 4.5; 4.6].

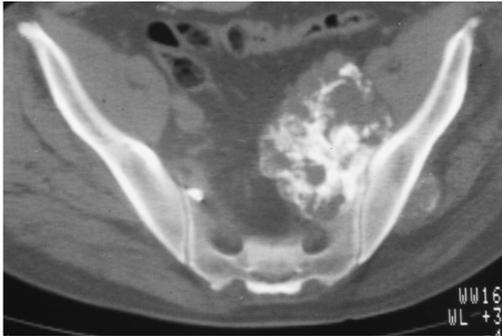


Fig. 4.5: Condrosarcoma periferico. La TC permette di evidenziare i rapporti tra la massa a crescita intrapelvica e gli organi viscerali.



Fig. 4.6: Condrosarcoma periferico. La TC permette di visualizzare il peduncolo di origine del condrosarcoma

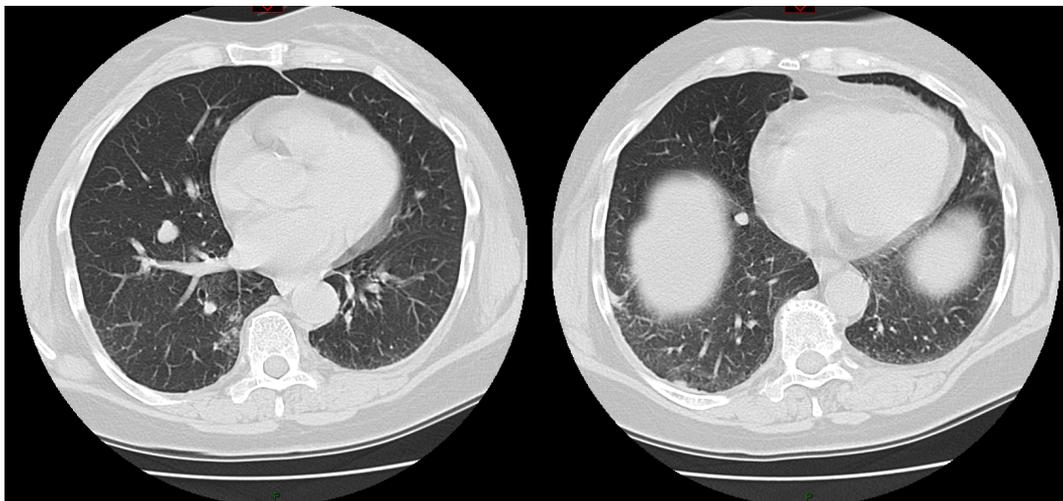


Fig. 4.7: Condrosarcoma del bacino con noduli polmonari alla diagnosi.

La TC del torace consente la ricerca delle metastasi polmonari [Fig. 4.7].

Risonanza Magnetica (RM):

Le lesioni cartilaginee dimostrano un basso segnale in T1 ed un elevato segnale nelle sequenze T2, mentre le calcificazioni e le ossificazioni hanno un basso segnale in entrambi i tempi. La RM è fondamentale per valutare l'estensione della lesione ai tessuti molli circostanti e la presenza di eventuali skip metastasi. La RM con mezzo di contrasto evidenzia l'impregnazione dei setti fibrovascolari che circondano la neo-cartilagine tipicamente organizzata in lobuli; attraverso la RM dinamica si analizza la velocità di captazione nel tempo del gadolinio, che è risultata utile nella diagnosi differenziale tra le lesioni cartilaginee benigne e maligne: la captazione precoce con curva esponenziale del gadolinio è indicativa di una lesione maligna, mentre la captazione ritardata con curva progressiva depone per una lesione benigna^[56].

Le caratteristiche di segnale della RM possono dare anche indicazioni sul grado di malignità del CS ^[167]. Un'area centrale di elevata intensità di segnale nelle sequenze T1, può corrispondere ad una alterazione cistica emorragica ed essere indicativa di un alto grado di malignità. In un CS centrale, un basso segnale nelle sequenze T1, con piccole macchie di elevato segnale all'interno della lesione, può indicare un CS a basso grado di malignità con aree di midollo giallo intrappolate all'interno dei lobuli del tumore: "entrapped fat" ^[167]. Tuttavia la presenza di un massa nei tessuti molli è indicativa di un CS ad alto grado di malignità. La RM risulta determinante nel valutare l'estensione del CS periferico alla base d'impianto sull'osso di origine, inoltre permette di valutare con precisione lo spessore del cappuccio cartilagineo presente alla superficie dell'esostosi. Un cappuccio cartilagineo che misura più di 1-2 cm su una lesione esostotica preesistente o la crescita di dimensioni documentata dopo la maturità scheletrica, devono far sorgere il sospetto di trasformazione maligna dell'ostecondroma [4,24,55,153].

Scintigrafia total body:

La scintigrafia è generalmente utilizzata con neoplasie accertate, che hanno una persistenza di dolore pelvico, senza alterazioni radiografiche.

La scintigrafia ossea dimostra un'intensa ipercaptazione nei tumori cartilaginei ma non è di grande aiuto nel differenziare le lesioni benigne da quelle maligne. La scintigrafia permette invece di distinguere tra la forma midollare e quella esostotica: encondromi ed osteocondromi mostrano ipercaptazione ^[67,89], mentre nella forma midollare sono presenti chiazze a distribuzione irregolare di moderata ipercaptazione, in quella esostotica si evidenzia una marcata ipercaptazione focale. La scintigrafia ossea è utile soprattutto nei casi localizzati alla colonna, perché permette di riconoscere più precocemente la lesione rispetto alle indagini radiologiche di routine.

Tomografia ad emissione di positroni (PET/TC):

La PET con FDG può essere utile nel differenziare tumori ossei benigni e maligni utilizzando il SUV come marker di attività metabolica. Uno studio di 52 lesioni ossee primarie riportato una differenza statisticamente significativa nella FDG tra lesioni benigne e maligne con SUV medi rispettivamente di 2,18 e 4,34 ^[10]. Le lesioni a più grande captazione di FDG risultano essere il linfoma primitivo dell'osso ed il sarcoma di Ewing. L'osteosarcoma presenta una moderata captazione di FDG mentre l'assorbimento è basso nel condrosarcoma. Tuttavia, alcune lesioni benigne ad alto contenuto di cellule giganti (tumori a cellule giganti, osteoblastoma e cisti ossea aneurismatica) e le lesioni fibrose (displasia fibrosa) possono essere avidi rispetto al FDG (SUV max > 2) ^[10,151].

Negli ultimi anni è stato riconosciuto alla PET con 18 fluorodeossiglucosio (FDG) un ruolo nella diagnosi differenziale tra lesioni cartilaginee benigne e maligne dello scheletro ^[22]: il SUV (standard uptake value) infatti risulta correlato al grado di malignità del tumore, il valore soglia oltre al quale si sospetta la malignità va da 2 a 2,3 ^[48,89]. Il SUV quindi è definito come fattore prognostico negativo: con un SUV > 4 la prognosi risulta essere peggiore in termini di sopravvivenza e frequenza di recidiva locale ^[22].

Criteria diagnostici macroscopici ed istologici



Macroscopicamente il condrosarcoma appare come una lesione lobulata, di color bianco-grigiastro, gelatinosa con caratteristiche cartilaginee. All'interno presenta una struttura variabile dipendente dalle relative proporzioni di materiale condroide presente con calcificazioni intralesionali di aspetto gessoso [Fig. 4.8].

Fig. 4.8: Aspetto macroscopico alla sezione di un condrosarcoma periferico

L'esecuzione della biopsia risulta problematica per la difficoltà diagnostica legata all'ampia variabilità di grado istologico all'interno della stessa neoplasia. E' necessario visualizzare all'imaging la sede di maggior aggressività della malattia e collaborare strettamente con patologi e radiologi. Non è raro riscontrare un grado superiore all'analisi dell'intero pezzo anatomico dopo asportazione chirurgica rispetto alla biopsia.

Nonostante ciò, l'analisi istologica o citologica offre benefici in termini diagnostici e di diagnosi differenziale, rendendo ragione dell'esecuzione della biopsia in tutti i pazienti. I preparati istologici provenienti da altri centri sono stati rivalutati presso il nostro istituto da parte di un patologo esperto in oncologia muscolo-scheletrica.

ANALISI ONCOLOGICA

Stadiazione TNM

Il sistema di stadiazione adottato in questo studio, si fonda sui parametri classificativi proposti da Enneking ^[45] e tutt'ora utilizzato per i tumori primitivi benigni e maligni dell'osso e dei tessuti molli.

Il sistema è basato su tre parametri classificativi, **g**, **t** e **m**:

- **G** è il grado del tumore, principalmente dettato dall'istologia:
 - G0 è benigno;
 - G1 è a basso grado di malignità;
 - G2 è ad alto grado di malignità;
 - Quando è usato un quarto grado di classificazione di malignità, i gradi istologici 1 e 2 sono bassi (G1), i gradi 3 e 4 alti (G2).

- **T** è l'estensione anatomica del tumore:
 - T0 indica un tumore benigno contenuto da una vera capsula (intracapsulare).
 - T1 è un tumore benigno o maligno senza una vera capsula, ma ancora ben confinato all'interno del compartimento anatomico*.
 - T2 è un tumore benigno o maligno senza una vera capsula che protrude in uno spazio extracompartimentale, violando le barriere naturali[°].

- **M** sono le metastasi, sia regionali (skip, linfonodali) sia a distanza:
 - M0 indica assenza di metastasi;
 - M1 indica presenza di metastasi.

* In accordo con Enneking (1983) un compartimento è definito come una struttura anatomica od uno spazio avvolto da barriere naturali per l'estensione del tumore.

[°] Le barriere naturali sono la corticale ossea, i setti fasciali e la fascia, la cartilagine articolare, la giuntura capsulare, i tendini e le guaine tendinee.

I sarcomi, sia dell'osso che dei tessuti molli, sono stadiati in I (basso grado di malignità) II (alto grado di malignità) e III (con metastasi). Ciascuno di questi tre stadi è diviso in A e B: a seconda se il tumore intra o extra compartimentale nel I e nel II, e se è a basso o ad alto grado nel III.

Tab. 4.2: Classificazione TNM dei sarcomi ossei e dei tessuti molli

Stadio	Grado	Sede	Metastasi	Caratteristiche	Definizione
IA	G1	T1	M0	Intracompart.	Basso grado
IB	G1	T2	M0	Extracompart.	
IIA	G2	T1	M0	Intracompart.	Alto grado
IIB	G2	T2	M0	Extracompart.	
IIIA	G1	T1	M1	Entrambi i gradi a/b	Metastatico
IIIB	G2	T2	M1	Metastasi a distanza	

Classificazione secondo il grado istologico

Altro importante criterio classificativo è rappresentato dal grado istologico.

Si classifica in tre gradi istologici a seconda delle caratteristiche cellulari [Fig. 4.9]: Grado 1 (20%), ben differenziato con grandi nuclei (frequentemente multipli), figure mitotiche assenti, calcificazioni presenti. Grado 2 (60%), nuclei ipercromici, grandi, atipici, bizzarri con zone mixoide cellule fusiformi/stellate raccolte in cordoni. Presente un'estesa infiltrazione degli spazi midollari. Grado 3 (20%, cartilagine ben differenziata con un alone cellulare fittamente popolato da cellule mesenchimali condroblastiche ed indifferenziate alla periferia dei lobuli. Le cellule cartilaginee sono molto atipiche, con numerose alterazioni nucleari. Rare figure mitotiche. Diffusamente infiltrante gli spazi del midollo osseo con la distruzione di trabecole ossee e dei tessuti molli.

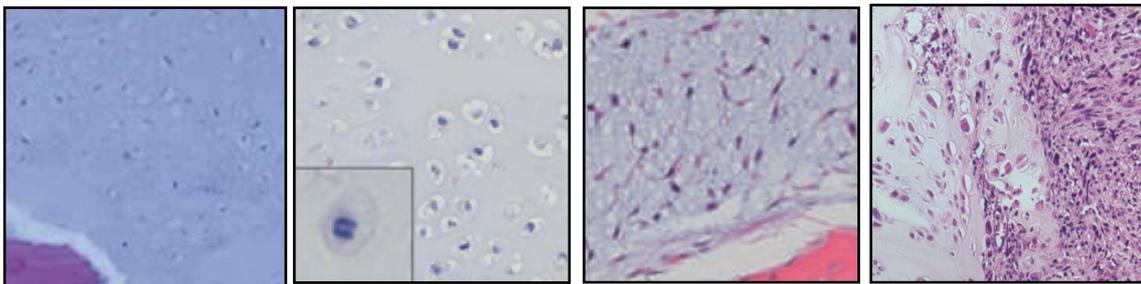
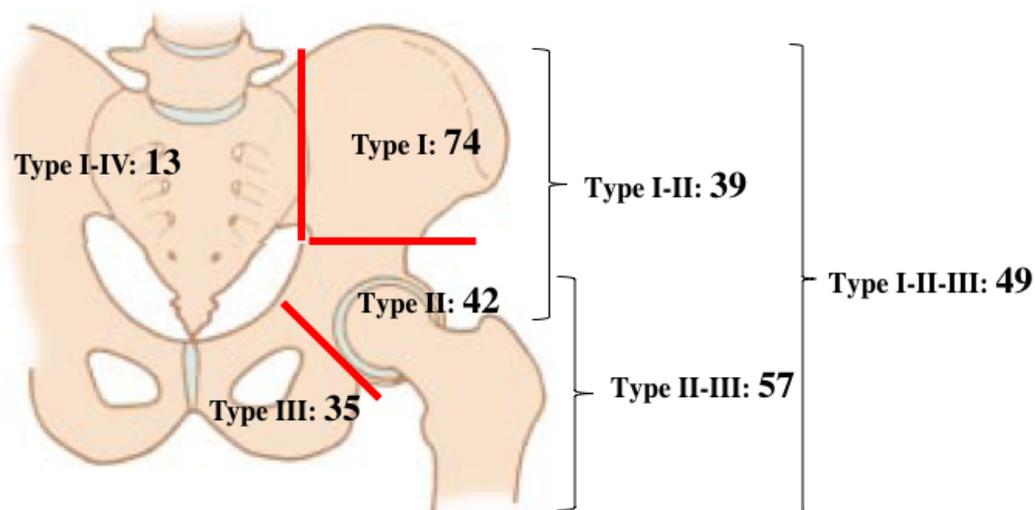


Fig. 4.9: Aspetto istologico del condrosarcoma. L'immagine mostra le differenze tra un condrosarcoma grado 1 (A), grado 2 (B), grado 3 (C) ed un condrosarcoma dedifferenziato (D).

Anche nel presente studio i condrosarcomi sono stati classificati in relazione al grado istologico. I tre gradi distinguono le lesioni maligne in base alla composizione della matrice extracellulare, alla morfologia, alle atipie cellulari e nucleari. Un quarto grado in aggiunta ai precedenti completa la classificazione introducendo le caratteristiche distintive del condrosarcoma dedifferenziato. I condrosarcomi di grado 1 sono considerati a basso grado di malignità, quelli di grado 2, 3 e 4 sono considerati ad alto grado di malignità. Il grado istologico è stato considerato tra i fattori prognostici nell'analisi sulla sopravvivenza, sopravvivenza a recidive e metastasi, considerando che numerosi studi hanno dimostrato una correlazione con la prognosi [22,42,113,119,131,134].

Sede

La localizzazione del tumore nel bacino è stata classificata secondo i parametri del MSTS [44] e riportata nel grafico sottostante.



Follow-up

I pazienti trattati chirurgicamente sono stati regolarmente controllati in seguito all'intervento, tramite un protocollo di follow-up che includeva:

- Visita ambulatoriale ogni 3 mesi, per i primi 2 anni, con esecuzione di un esame radiografico convenzionale e TC e/o RMN della pelvi per analizzare l'eventuale ripresa di malattia locale, associato ad una TC del torace per controllare eventuali metastasi polmonari;
- Visita ambulatoriale ogni 6 mesi, per i successivi 3 anni con i medesimi esami;
- Visite ambulatoriali di controllo annuali, per almeno ulteriori 5 anni, sempre con i medesimi esami.
- Oltre i dieci anni di controlli, alcuni pazienti continuano ad essere seguiti presso gli ambulatori dell'Istituto Rizzoli, mentre altri vengono contattati telefonicamente ogni 2 anni.

Il follow-up oncologico, alla recidiva o metastasi, è stato calcolato dalla data della resezione chirurgica o della diagnosi bioptica, fino alla data in cui è stata individuata la recidiva di malattia.

I risultati oncologici sono stati suddivisi in quattro categorie:

1. NED (No Evidence of Disease) include tutti quei pazienti che all'ultimo controllo sono risultati liberi da malattia. Tra di essi sono state elaborate tre sottocategorie per evidenziare l'incidenza di recidive locali successivamente eradiccate (NED-1RL, NED-2RL, ...), di metastasi (NED-1M, NED-2M, ...) o entrambe (NED- RL+M).
2. AWD (Alive With Disease) include tutti i pazienti con malattia all'ultimo controllo. Come descritto in precedenza, anche in questo gruppo è stata effettuata la suddivisione in sottocategorie

3. DWD (Died With Disease) include i pazienti che sono deceduti con malattia, indicando nelle sottocategorie se erano presenti recidive locali (DWD-RL), metastasi (DWD-M) o entrambe (DWD- RL+M).

4. DOD (Died of Other Disease) include i pazienti NED che sono deceduti per altre patologie accertate tramite teleconsulto o all'ufficio anagrafe.

ANALISI CHIRURGICA

La presentazione clinica dei tumori del bacino è strettamente correlata con le strutture danneggiate o compresse dalla lesione. Per questo motivo la conoscenza anatomica della regione pelvica è essenziale per valutare i deficit strutturali e funzionali derivanti dalla presenza di una neoformazione.

Anatomia osteo-articolare

L'integrità del bacino è importante per il mantenimento della stazione eretta e la deambulazione; gli interventi di resezione alterano il profilo anatomico del cingolo modificando la fisiologica distribuzione delle forze di carico sugli arti e compromettendo la funzione articolare dell'anca. Il complesso osseo della pelvi [Fig. 4.10] è formato dalle ossa dell'anca, dal sacro e dal coccige [5]. L'osso dell'anca risulta dalla fusione di tre abbozzi distinti presenti fino all'infanzia: l'ileo, l'ischio e il pube che si fondono in corrispondenza dell'acetabolo. La funzione di sostegno del rachide, che trasmette totalmente il peso del corpo sull'articolazione lombo-sacrale e quindi agli arti inferiori attraverso le sacro-iliache, è mediata dalla complessa struttura legamentosa che completa quella ossea [Fig. 4.10].

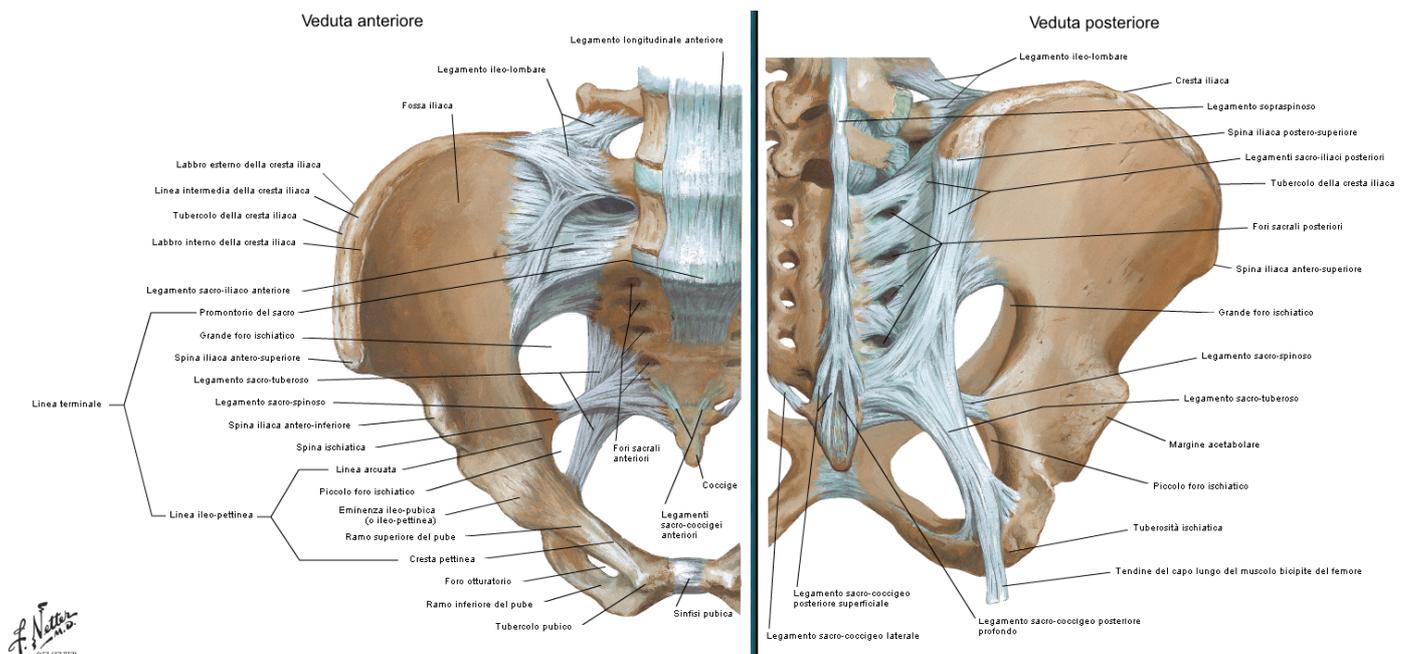


Fig. 4.10: Tavole anatomiche del bacino. Ossa e legamenti, da Atlante di anatomia umana di Netter.

Vascularizzazione pelvica [Fig. 4.11]

Gli interventi di resezione del bacino sono spesso gravati dal peso di importanti perdite ematiche; per evitare le emorragie, così come l'ischemia dei tessuti preservati dall'escissione, è necessaria un'approfondita conoscenza dell'anatomia topografica dei principali vasi pelvici, che permetta al chirurgo di scegliere quali vie sacrificare e quali preservare. L'aorta addominale si biforca nelle due arterie iliache comuni (AIC) generalmente a livello del corpo vertebrale di L4.

L'AIC destra è più lunga (5 cm) rispetto alla sinistra (4 cm). ed è incrociata anteriormente dall'uretere e dalle arterie ovariche nella donna. Lateralmente è situata la vena cava inferiore che si forma dalle vene iliache ed il muscolo psoas, mentre internamente è presente la vena iliaca controlaterale ed il plesso ipogastrico.

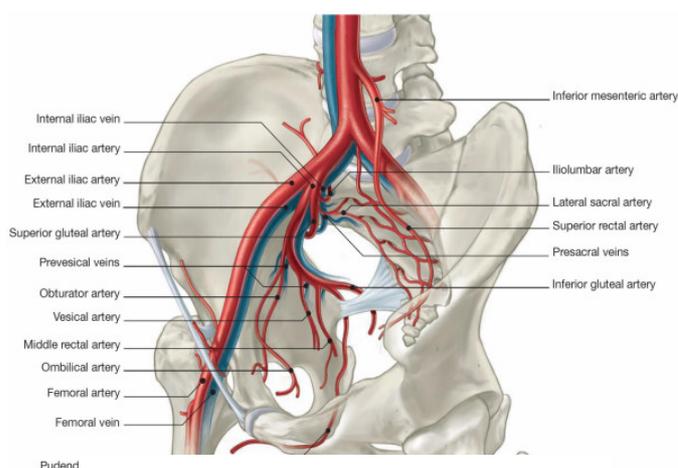


Fig. 4.11: Tavole anatomiche del bacino. Vascolarizzazione arteriosa e venosa.

L'AIC sinistra è incrociata anteriormente dall'uretere, dall'arteria ovarica nella donna, dalle branche nervose simpatiche e dalla terminazione dell'arteria mesenterica inferiore. Dalle arterie iliache comuni derivano le arterie sacrali mediane e laterali che discendono lungo il sacro.

Le iliache comuni terminano a loro volta all'altezza dell'articolazione lombosacrale dividendosi nell'iliaca interna ed esterna di destra e sinistra [Fig. 4.11].

Le arterie iliache esterne presentano decorso obliquo e laterale e continuano sotto il legamento inguinale nell'arteria femorale.

Le arterie iliache interne (o ipogastriche) sono dirette caudalmente e posteriormente nella pelvi, sono incrociate dall'uretere e nella donna dai vasi

ovarici e, passando per il grande forame ischiatico, si dividono nei tronchi anteriore e posteriore. Il tronco anteriore dell'ipogastrica continua nella direzione del vaso da cui deriva, generando rami viscerali destinati agli organi pelvici, rami parietali per le pareti del bacino e rami per i genitali esterni, termina nell'arteria glutea inferiore; il tronco posteriore dell'ipogastrica, che si dirige indietro verso i forami del sacro, si divide in arterie lombari e sacrali prima di terminare nell'arteria glutea superiore.

L'anatomia venosa è generalmente parallela a quella arteriosa ma è soggetta ad una alta variabilità. Abbastanza frequente è lo sbocco della vena sacrale media nell'iliaca comune, rispetto alla cava ed il drenaggio della vena ileolombare nell'iliaca comune, rispetto alla vena iliaca interna.

Innervazione sacrale^[Fig 4.12]

La complessità dell'anatomia nervosa della pelvi ^[28] di per sé definisce la difficoltà operativa degli interventi chirurgici attuati sul bacino, che sono finalizzati ad eradicare la malattia ottenendo margini adeguati per la sicurezza oncologica. La resezione monolaterale di alcune strutture nervose determina un deficit nell'immediato, tuttavia l'innervazione controlaterale diventa nel tempo dominante ovviando alle disfunzioni sensoriali, della forza e della potenza sessuale caratteristiche del post-operatorio. Una profonda conoscenza topografica delle vie nervose della pelvi è necessaria, soprattutto quando è di importanza cruciale preservare la funzione motoria dell'arto inferiore, che rende ragione della scelta di un intervento conservativo.

Il plesso lombare origina dai rami anteriori del I, del II, del III e di parte del IV nervo lombare e si fa strada lateralmente al rachide lombare e continua nello spessore del muscolo grande psoas. I nervi più grandi del plesso sono l'otturatorio ed il femorale.

Il nervo otturatorio deriva dalla fusione di tre radici riconducibili a L2, L3 ed L4; scende verso il bacino tra nervo femorale e plesso lombosacrale, emergendo dal

marginale mediale dello psoas, passa dietro ai vasi iliaci comuni e lateralmente a quelli iliaci interni, quindi raggiunge e attraversa il canale otturatorio.

Il nervo femorale deriva dalla fusione di tre radici riconducibili a L2, L3 ed L4, emerge dal contorno laterale del muscolo grande psoas in prossimità della sua unione con il muscolo iliaco, per poi passare al di sotto del legamento inguinale nella lacuna dei muscoli e risolversi nei rami terminali in corrispondenza del triangolo dello Scarpa.



Il plesso sacrale è formato dal tronco lombo-sacrale situato caudalmente e lateralmente all'ala sacrale con il contributo dei rami di S1, S2 ed S3. L'unione dei nervi lombari e sacrali avviene oltre l'articolazione sacro-iliaca, a livello dei forami di S2. La più importante diramazione del plesso sacrale è rappresentata dal nervo sciatico, che si forma a livello dei forami di S3. Altre branche sono i nervi glutei superiore ed inferiore, i nervi del quadrato femorale, gemello ed otturatore interno, che escono dalla pelvi insieme allo sciatico.

Fig. 4.12: Tavole anatomiche del bacino. Plessi nervosi e nervi

Il nervo ischiatico rappresenta la più importante struttura nervosa per l'arto inferiore e la possibilità di preservarlo è un fattore che guida l'intervento di resezione rispetto ad una amputazione interileoaddominale. Per proteggerlo dalla resezione chirurgica è importante riuscire ad identificarne il percorso: esce dal bacino passando per il foro omonimo, percorre la parte inferiore e profonda della natica passando tra grande trocantere e tuberosità ischiatica dietro all'articolazione coxofemorale si ritrova relativamente superficiale nella regione

posteriore della coscia. Anche due nervi sensoriali (cutaneo femorale posteriore e cutaneo perforante) originano dal plesso a questo livello uscendo attraverso il grande forame ischiatico.

Medialmente al plesso sacrale, le branche dei rami anteriori di S2, S3 ed S4 concorrono a costituire il *plesso pudendo*. Questo esce dal grande forame ischiatico per rientrare dal piccolo dopo essere passato intorno al legamento sacro-spinoso. Dal plesso pudendo si staccano rami viscerali, costituiti da fibre parasimpatiche pregangliari per i visceri della pelvi, e rami somatici, per i muscoli e la cute del pavimento pelvico e lo sfintere anale esterno; termina nel nervo pudendo che comprende fibre pregangliari del simpatico responsabili nell'uomo dell'erezione.

Anche il sistema vegetativo risulta intimamente connesso al sacro: la catena simpatica si continua nella pelvi, strettamente adesa alla faccia anteriore del sacro. Da qui si dipartono i rami grigi comunicanti contribuendo alla costituzione del plesso ipogastrico superiore e dei plessi ipogastrici inferiori, davanti ai muscoli otturatori interni (S2-S4). Il simpatico promuove il trasporto degli spermatozoi e media il meccanismo fisiologico della eiaculazione. Il sistema parasimpatico origina da fibre dei nervi S2-S4 ed è responsabile dei riflessi vascolari che sottendono il fenomeno dell'erezione.

Margini

La valutazione dei margini chirurgici è stata effettuata in tutti i pazienti trattati chirurgicamente in accordo con i criteri di Enneking ^[45][Tab. 4.3].

Tab. 4.3: Classificazione dei margini chirurgici dopo intervento di escissione del tumore.

Tipo	Piano di dissezione	Aspetto microscopico
Intralesionale	Interno alla lesione	Tessuto tumorale
Marginale	Interno alla zona reattiva, ma extracapsulare	Tessuto reattivo ± aree tumorali microsatellite
Ampio*	Oltre l'area reattiva, attraverso tessuto normale	Tessuto normale ± skip
Radicale	Extracompartimentale, attraverso tessuto normale	Tessuto normale

* Il margine è considerato “contaminato” qualora risulti da un “ampliamento” chirurgico dopo accidentale sezione in prossimità della pseudocapsula o lesione della stessa ed esposizione del tumore.

E' stata quindi effettuata una seconda classificazione in due categorie:

- margini adeguati: pazienti resecati con margini ampi non contaminati
- margini inadeguati: pazienti resecati con margini intralesionali, marginali, ampi contaminati e/o con pregresso intervento intralesionale.

La classificazione dei margini chirurgici è stata effettuata sulla base dei dati istologici, in accordo ai criteri di Enneking ^[44], come ampi (212), ampi contaminati (23), marginali (50), intralesionali (24).

In base alla definizione di adeguatezza dei margini, in 261 pazienti (84,5%) sono risultati adeguati ed in 48 (15,5%) inadeguati.

Protocollo chirurgico

La procedura chirurgica viene indicata in base all'estensione e alla sede della lesione, all'età e allo stato di salute del paziente; la scelta, per principio, è tesa ad ottenere la massima sicurezza oncologica ed il massimo risultato funzionale possibili. Fino alla fine degli anni '70 la maggior parte dei tumori del bacino veniva trattata con un'emipelvectomy esterna, una procedura di difficile accettazione psicologica, associata ad un alto rischio di complicazioni e ad un basso risultato funzionale. Grazie all'aumentata risoluzione della strumentazione di imaging, all'evoluzione delle tecniche di resezione e di ricostruzione, oggi la maggior parte dei tumori del bacino vengono trattati con un'emipelvectomy interna, che prevede la resezione di parte o tutto l'emibacino ed il salvataggio dell'arto inferiore. Alla resezione può seguire la ricostruzione, che è volta a ripristinare la continuità del cingolo, a sostenere il carico e a garantire la funzione dell'arto inferiore. Nel nostro studio 249 pazienti hanno ricevuto un intervento di resezione, in 11 casi è stato effettuato un trattamento intralesionale, mentre un'emipelvectomy esterna è stata realizzata in 49 pazienti.

I principi di chirurgia oncologicamente adeguata per i condrosarcomi del bacino sono rappresentati da:

- La rimozione accurata della lesione al fine di ottenere un margine adeguato (ampio);
- L'escissione dell'intero tramite biottico;
- Accurata legatura dei vasi afferenti alla neoplasia;
- Sacrificio delle strutture nervose coinvolte dal processo patologico;
- L'invio del pezzo operatorio all'anatomia patologica per verificare l'adeguatezza dei margini e grado istologico definitivo.

Verranno presi in considerazione qui di seguito i principali interventi chirurgici (emipelvectomy esterna e chirurgia di resezione) e le tecniche di ricostruzione del bacino dopo resezione.

Emipelvectomy esterna

Nonostante i continui progressi nelle tecniche chirurgiche conservative, l'emipelvectomy esterna ^[92,147] viene ancora utilizzata qualora non sia possibile preservare un arto inferiore funzionale rimuovendo il tumore secondo i criteri di accuratezza oncologica (interessamento di tessuti molli, fascio vascolo-nervoso femorale, plesso lombosacrale, estesa contaminazione dei compartimenti per errata biopsia) o nel trattamento di complicazioni o estese recidive locali.

L'emipelvectomy classica consiste nell'amputazione del cingolo pelvico e quindi nella perdita dell'arto inferiore omolaterale, attraverso la disarticolazione della sinfisi pubica e della sacro-iliaca [Fig. 4.13].

L'emipelvectomy modificata consiste in un intervento meno demolitivo di quello classico; sebbene preveda la rimozione della regione periacetabolare e dell'arto inferiore, la tecnica preserva la maggior parte dell'ileo e del pube.

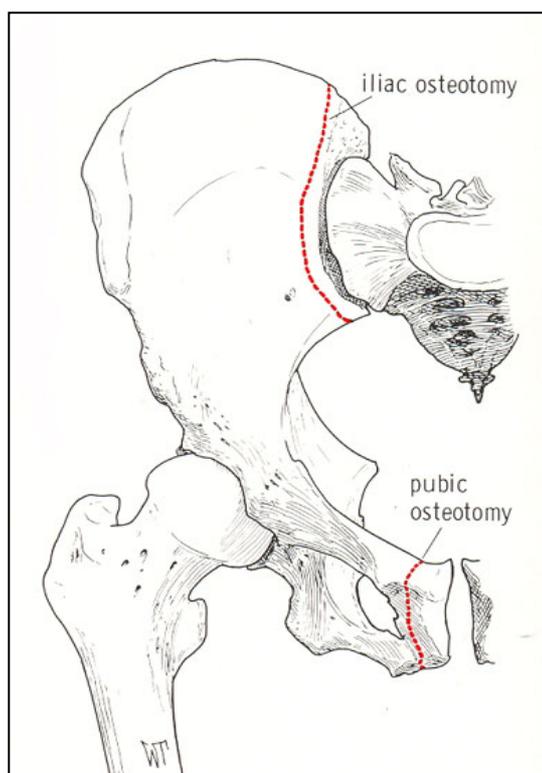


Fig. 4.13: Rappresentazione grafica delle osteotomie nell'emipelvectomy classica

Con "*emipelvectomy estesa*" ci si riferisce ad una amputazione dell'emibacino con margini di resezione che si spingono oltre ai limiti articolari dell'osso dell'anca, consiste nella rimozione dell'ala sacrale omolaterale e permette il trattamento di quei tumori che coinvolgono l'articolazione sacro-iliaca.

Con "*emipelvectomy combinata*" ci si riferisce all'amputazione dell'emibacino che si associa alla resezione dei visceri (vescica, retto, prostata ed utero).

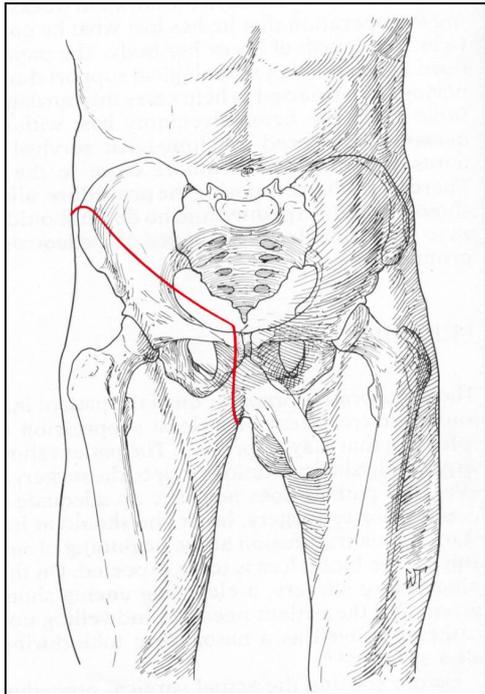
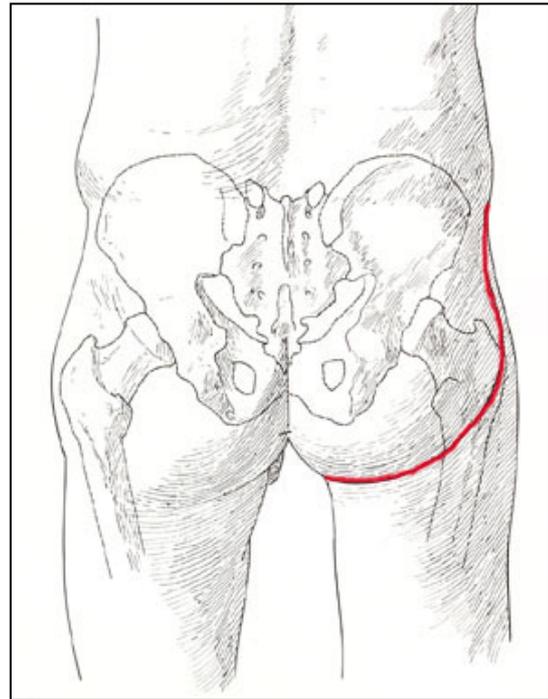
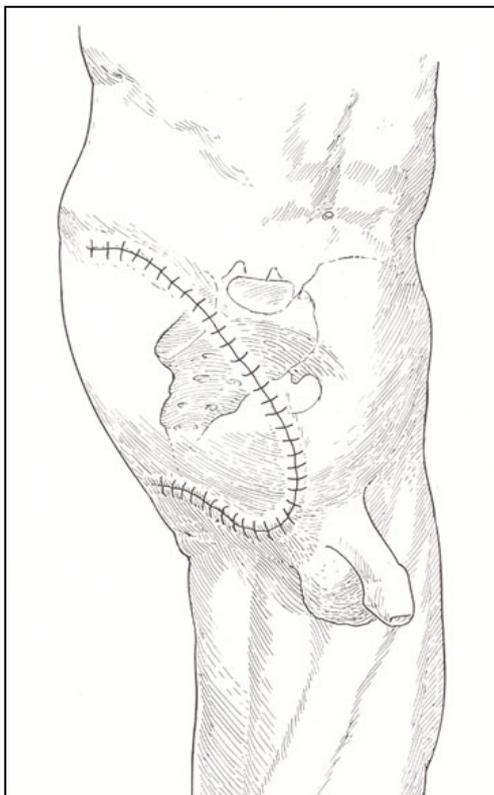
*A**B*

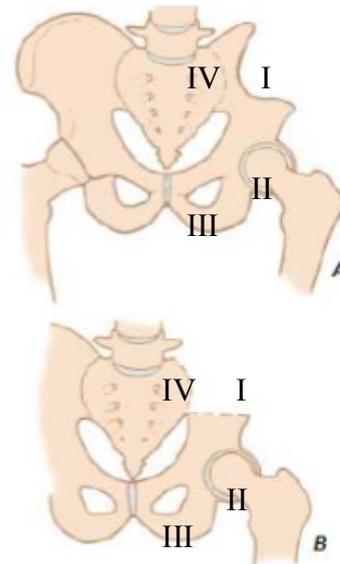
Fig. 4.14: A-C) Emipelvectomy esterna. Tecnica chirurgica.

Chirurgia di resezione del bacino (Emipelvectomy interna)

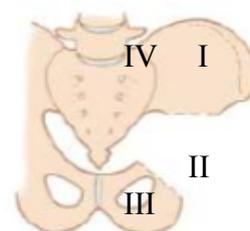
L'intervento di resezione a livello del bacino rappresenta una forma di intervento conservativo che non prevede l'amputazione dell'arto inferiore omolaterale. Tale procedura è indicata per la rimozione en-bloc delle neoplasie primitive dell'osso, e viene classificata in relazione alla localizzazione del tumore da resecare in accordo con la classificazione di Enneking ^[44]: resezioni parziali, semplici o combinate e resezioni totali.

Le resezioni semplici coinvolgono una sola delle regioni in cui si divide convenzionalmente l'osso dell'anca ^[Fig. 4.15], quindi si dividono in:

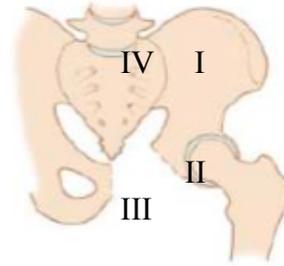
Resezione "iliaca" (o di tipo I): consiste nell'asportazione di parte o di tutto l'ileo, dall'articolazione sacro-iliaca al collo dell'ileo stesso. La discontinuità del cingolo tra acetabolo e giunzione sacroiliaca può determinare instabilità del segmento rimanente, che fa leva sulla sinfisi pubica.



Resezione "periacetabolare" (o di tipo II): consiste nell'asportazione dell'acetabolo e delle adiacenti porzioni di ilio, ischio e pube.



Resezione “pubica” (o di tipo III): consiste nell’asportazione del pube, dalla sinfisi al margine laterale del foro otturatorio senza coinvolgere l’articolazione coxo-femorale. La rimozione della regione ischiopubica non implica una perdita importante di stabilità del cingolo e sono solitamente ben tollerate dal punto di vista strutturale dato che l’acetabolo rimane in continuità con lo scheletro assiale.



La resezione “sacrale” (o di tipo IV) consiste in una resezione parziale del sacro, che si limita all’ala spingendosi non oltre ai forami sacrali(Fig.2.16). E’ solitamente associata ad una resezione dell’ileo per infiltrazione da parte del tumore almeno dell’articolazione sacroiliaca.

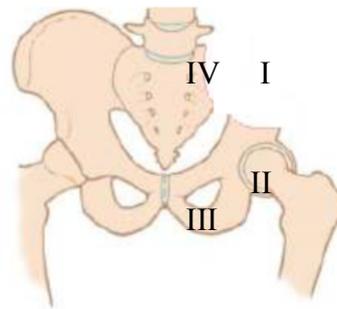


Fig. 4.15: Resezioni di bacino. Classificazione

Le resezioni pelviche combinate consistono invece nell’associazione tra i vari tipi di resezione: “I/II”; “I/II/III”; “II/III”; “I/IV”; “I/II/IV”.

Di recente sviluppo sono le metodiche di resezione guidate dall’utilizzo di navigatore. La navigazione computer-assistita offre una mappa digitale in 3D interattiva ed in tempo reale dell’anatomia del paziente, e aiuta a guidare gli strumenti durante la procedura chirurgica. Le tecniche di chirurgia computer-assistita aumentano l’accuratezza spaziale durante la dissezione, la resezione chirurgica e guidano la ricostruzione. I principi di utilizzo sono simili alle mappe interattive in tempo reale che utilizzano la tecnologia GPS: crea una mappa

digitale 3D del paziente, essa viene utilizzata come guida della strumentazione in simulazione virtuale [Fig. 4.16].

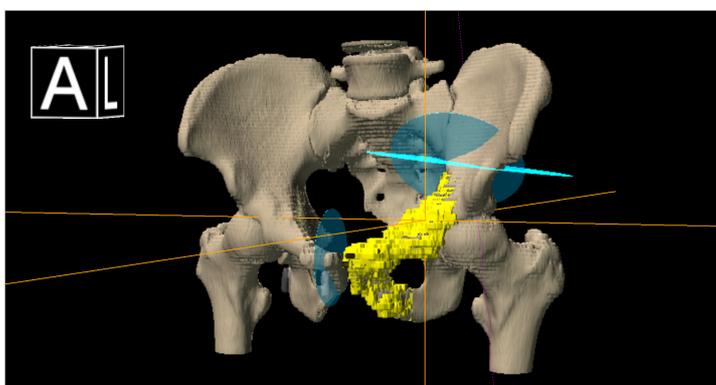
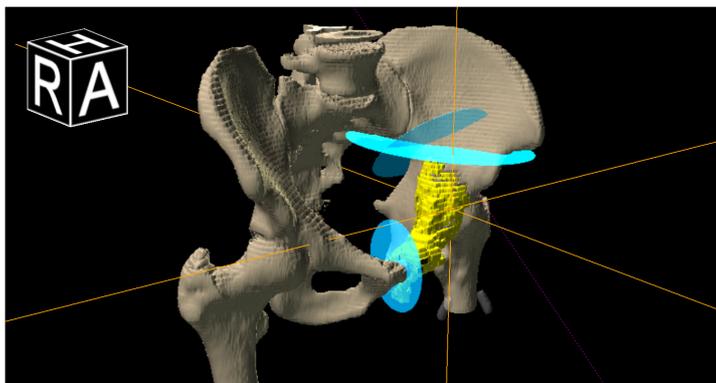
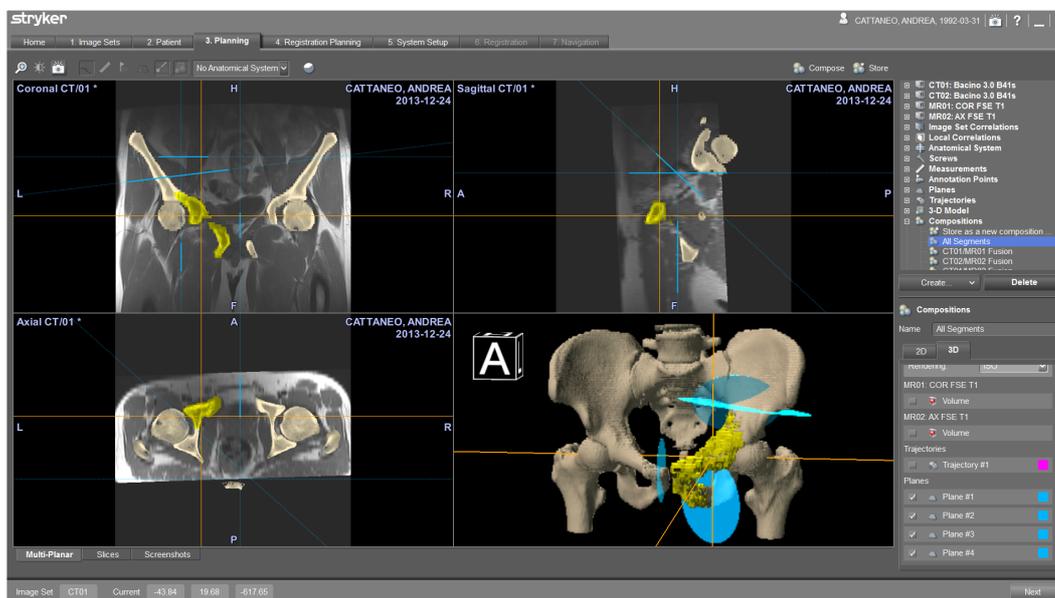


Fig. 4.16: Paziente di 21 anni, maschio. Condrosarcoma grado 2 della regione acetabolare sinistra. A) Planning preoperatorio sulla Tc personale dove si identifica il tumore e si pianificano i piani di osteotomia B-C) Rotazioni 3D del modello preoperatorio mostrano chiaramente il planning chirurgico

Al fine di ridurre errori di accoppiamento delle immagini digitali con l'anatomia intraoperatoria del paziente, le più recenti strategie di ottimizzazione hanno focalizzato l'attenzione sull'acquisizione paziente-specifica delle immagini tramite TC ed RMN [Fig. 4.17]. Prima dell'intervento, gli strumenti di navigazione computerizzata possono essere calibrati nella geometria e nella forma per essere incorporati nelle immagini virtuali del paziente.

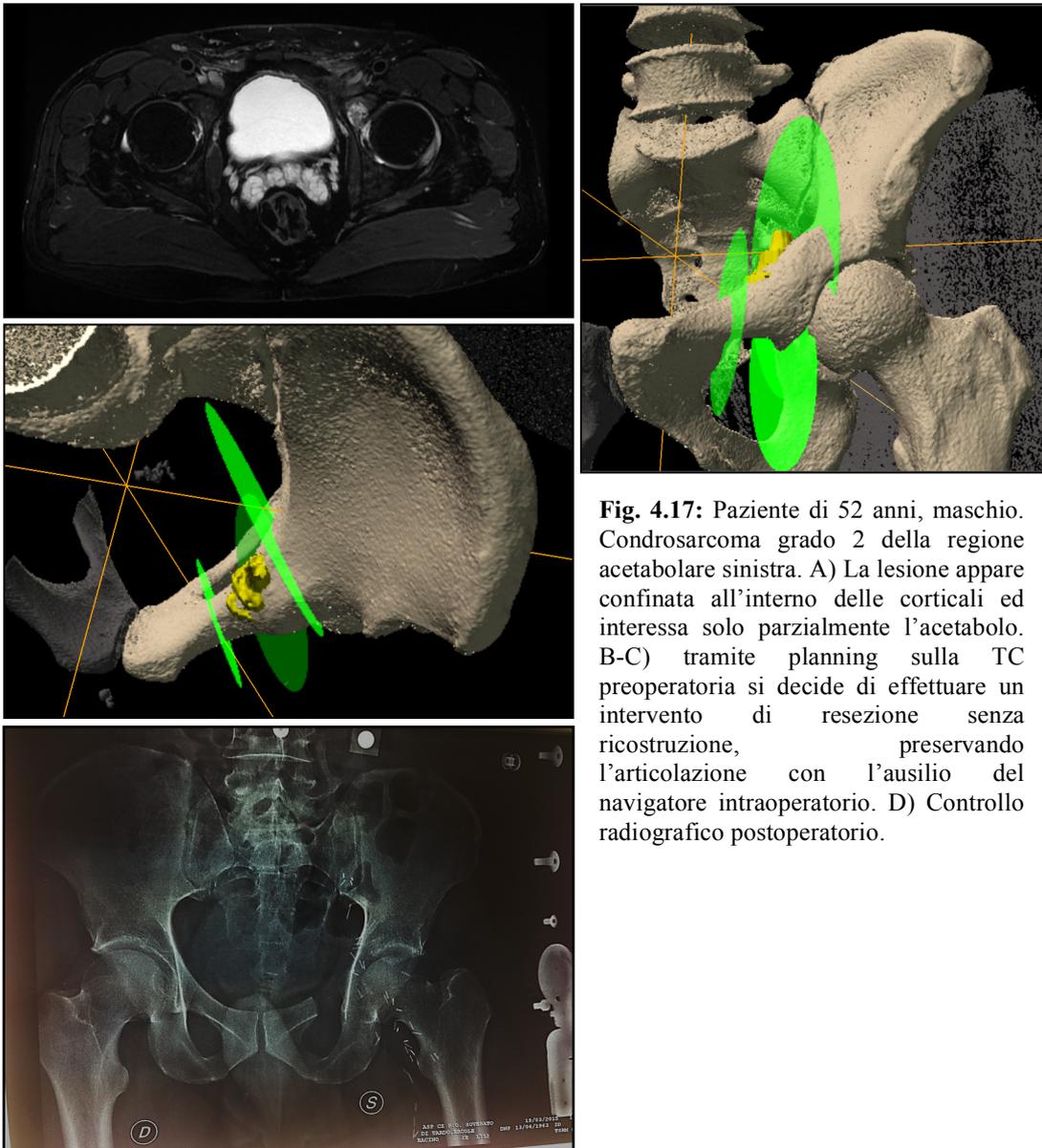


Fig. 4.17: Paziente di 52 anni, maschio. Condrosarcoma grado 2 della regione acetabolare sinistra. A) La lesione appare confinata all'interno delle corticali ed interessa solo parzialmente l'acetabolo. B-C) tramite planning sulla TC preoperatoria si decide di effettuare un intervento di resezione senza ricostruzione, preservando l'articolazione con l'ausilio del navigatore intraoperatorio. D) Controllo radiografico postoperatorio.

Trattamento di resezione in assenza di ricostruzione

- Sede non acetabolare:

Per la maggior parte delle resezioni di tipo I e I/IV e in tutte quelle di tipo III non si procede con una ricostruzione [73,128] [Fig. 4.18]. Nelle resezioni ilio-sacrali ampie tuttavia l'ileo residuo tende a collassare sul sacro creando una pseudoartrosi [Fig. 4.19]: l'avvicinamento dei capi ossei comporta quindi obliquità del bacino, dismetria significativa degli arti inferiori con atteggiamento scoliotico e zoppia dell'anca (segno di Trendelenburg). Compatibilmente all'entità del difetto osseo, dopo la resezione, si può optare per l'avvicinamento dei margini di resezione dell'ileo e del sacro allo scopo di creare un'artrosi ilio-sacrale [110]. Con la semplice apposizione e legatura dell'ileo al bordo dell'ala sacrale, denudata della cartilagine articolare, si chiude la pelvi sfruttando la flessibilità della sinfisi pubica. Questa soluzione altera la morfologia del bacino e sottopone l'anca ad una alterata trasmissione delle forze di carico. Il rimodellamento dell'incisura ischiatica può essere in certi casi necessaria a preservare l'omonimo nervo. Tra i pazienti presi in considerazione dal nostro studio solo 18 pazienti con resezione di tipo I e 2 con resezione di tipo I-IV sono stati trattati con ricostruzione, mentre i restanti pazienti (di cui tutti coloro trattati di resezione tipo III) non sono stati sottoposti a ricostruzione.

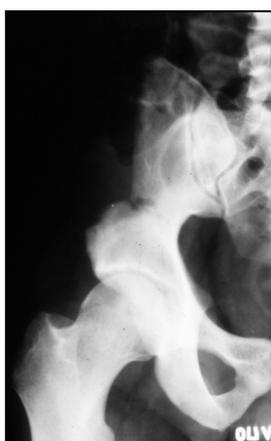


Fig. 4.18: Resezione tipo I senza discontinuità dell'anello pelvico trattato con resezione senza ricostruzione.



Fig. 4.19: Resezione tipo I con discontinuità dell'anello pelvico senza ricostruzione. L'esame radiografico mostra le modificazioni del profilo del bacino nel follow-up

- Sede acetabolare:

Anche per quanto riguarda le resezioni con coinvolgimento acetabolare non è stato sempre effettuata una ricostruzione: nel nostro studio 94 pazienti trattati con resezione di tipo II (semplice o combinata) hanno ottenuto una ricostruzione. Complessivamente, analizzando tutte le sedi, 135 pazienti sono stati trattati con la sola resezione.

Intervento di Girdlestone

L'intervento di Girdlestone crea una pseudoartrosi dell'anca attraverso l'avvicinamento del femore, privato o meno dell'estremità prossimale, al bacino. Il femore è avvicinato all'acetabolo ed eventualmente ancorato al bacino utilizzando il muscolo vasto laterale. Questa procedura è nata per il trattamento delle artriti settiche dell'anca ed oggi è utilizzata anche in campo oncologico per i pazienti ad alto rischio chirurgico. I risultati funzionali sono scarsi: a causa dell'instabilità della marcia, della perdita di articolarietà e della dismetria i pazienti richiedono l'utilizzo di un ausilio durante la deambulazione. Nella nostra casistica sono stati trattati con l'intervento di Girdlestone 7 pazienti.

Coartazione ileo-femorale ed ischio-femorale

Le coartazioni consistono nella semplice apposizione ed ancoraggio della testa del femore privata della capsula articolare direttamente al bacino [Fig. 4.20]. La procedura, a seguito della resezione della regione periacetabolare, si limita a collocare l'epifisi femorale in prossimità dell'ileo [Fig. 4.21] o dell'ischio nel caso in cui la resezione abbia sacrificato il primo, la stabilità dell'arto inferiore è mantenuta attraverso la sutura della muscolatura pelvica. Le coartazioni oggi si eseguono in relazione a stretti criteri ed indicazioni chirurgiche (età, richiesta funzionale, previsto accorciamento dell'arto, preservazione muscolare e dei tessuti molli, rischi di complicazioni relative a eventuali mezzi di sintesi, comorbidità, controindicazione ad interventi di ricostruzione); presentano tra i vantaggi tempi operativi ristretti e basso rischio di complicazioni postoperatorie ad ogni modo

implicano inevitabilmente dismetria degli arti inferiori rigidità ed instabilità della marcia, i pazienti richiedono talora l'utilizzo di ausili nella deambulazione ^[54]. I pazienti trattati con coartazione ileo-femorale sono stati nella nostra casistica 37, soltanto 3 sono stati quelli trattati con coartazione ischiofemorale.

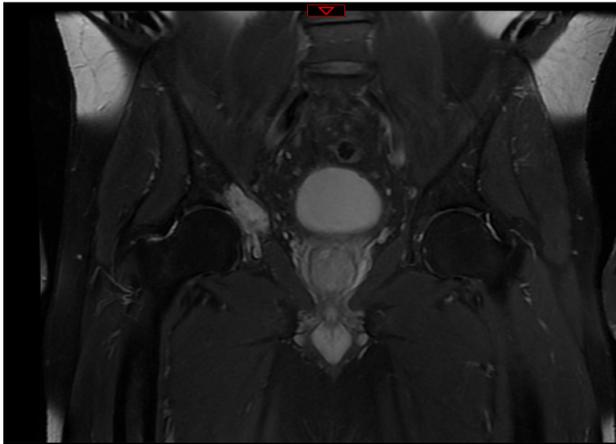


Fig. 4.20: Paziente di 58 anni, maschio. A) Condrosarcoma grado 2 della regione acetabolare destra. B) In considerazione dell'età adulta, della richiesta funzionale, del limitato accorciamento dell'arto e della buona preservazione muscolare è stato effettuato un interventi di resezione e coartazione ileo-femorale. C) Controllo Rx a 3 anni di follow-up.



Fig. 4.21: Paziente di 40 anni, femmina. Intervento di resezione tipo I-II e coartazione ischio-femorale.

Tecniche di ricostruzione

L'intervento ricostruttivo è volto ad ottenere benefici funzionali, ma implica anche rischi aggiuntivi allungando inevitabilmente i tempi operativi, aumentando la perdita ematica, il rischio di infezioni ed altre complicazioni.

La ricostruzione a seguito di resezioni semplici e combinate deve essere presa in considerazione se:

- la perdita di continuità ossea tra acetabolo e sacro è tale da determinare l'inadeguata trasmissione delle forze agli arti inferiori (resezioni semplici di tipo I o combinate);

- il difetto osseo coinvolge l'acetabolo (resezioni semplici di tipo II o combinate).

Nei casi eleggibili, una ricostruzione adeguata è la chiave di volta per un buon risultato funzionale e rappresenta un nostro obiettivo di trattamento. Esistono varie soluzioni chirurgiche per la ricostruzione dei difetti dell'osso dell'anca: l'opzione "protesica", che sostituisce il difetto osseo e le strutture articolari con componenti metalliche, l'opzione "biologica" che prevede il ripristino della stabilità meccanica sfruttando il potenziale rigenerativo del tessuto osseo e l'opzione "ibrida" che è combinazione delle due strategie precedenti.

La scelta dell'intervento ^[8,73,110] deve prendere in considerazione i potenziali benefici, così come le possibili complicanze, ad esso legati, una serie di fattori guidano tale scelta al fine di sottoporre il paziente alla ricostruzione più adatta.

Fattori legati all'intervento:

- La funzione nervosa post-intervento: i deficit neurologici dovuti alla resezione delle strutture nervose consistono spesso nella perdita di forza muscolare, l'incapacità dei tessuti molli di esercitare una certa tensione può essere problematica per la stabilità delle protesi.
- La disponibilità dei tessuti molli a copertura della ferita chirurgica: a seguito di ampie resezioni rimangono scarse quantità di tessuto che favoriscono le infezioni dopo l'introduzione di innesti avascolari e

impianti metallici, in questi casi è spesso indicata la consulenza del chirurgo plastico.

Fattori legati al paziente:

- La storia clinica: in fase anamnestica deve essere posta particolare attenzione ad infezioni correnti o pregresse, alla prescrizione di terapia steroidea e radioterapia, al diabete e all'abitudine tabagica ^[73] che possono impedire o rallentare l'attecchimento dell'innesto e l'incorporazione dei mezzi metallici sostitutivi oltre a predisporre alle infezioni e alla mobilizzazione delle endoprotesi.
- L'aspettativa di vita: l'età avanzata e la presenza di metastasi a distanza limitano la longevità e quindi richiedono ricostruzioni protesiche che limitino la morbilità postoperatoria e che permettano un recupero funzionale precoce.
- La richiesta funzionale: i pazienti più giovani avranno presumibilmente una vita lunga ed attiva quindi le loro ricostruzioni dovranno sopportare stress meccanici significativi, i soggetti che per età, stile di vita ed habitus vengono definiti "a bassa richiesta funzionale" invece non sottoporranno verosimilmente le proprie ricostruzioni a forze intense. In quest'ottica per i pazienti ad alta richiesta funzionale sono più indicate le soluzioni biologiche più durevoli, performanti ed impegnative nel post operatorio, mentre per i pazienti a minor richiesta funzionale si prospettano ricostruzioni di tipo protesico ^[39].
- Le condizioni psico-sociali: i pazienti non complianti possono sfuggire al follow-up e quindi non eseguire gli esami radiologici e clinici necessari alla sorveglianza dei sistemi protesici, in questi può essere preferibile la ricostruzione biologica.

A seguire vengono descritti gli interventi ricostruttivi a cui i pazienti possono essere sottoposti a seguito dell'intervento conservativo.

Ricostruzioni in sede non acetabolare:

Le resezioni estese di tipo I e I/IV possono creare un difetto osseo ampio e richiedere un intervento di stabilizzazione attraverso un'artrodesi o un trapianto intercalare. Se in generale non è necessaria la ricostruzione dopo resezioni di tipo I ^[12], quando il terzo posteriore dell'ileo e/o la giunzione sacro-iliaca sono state asportate ed i muscoli limitrofi resecati, la ricostruzione risulta vantaggiosa ^[128]. Nel nostro studio 20 pazienti con resezione di tipo I o combinata I-IV sono stati trattati con intervento ricostruttivo, prevalentemente utilizzando innesti omologhi, ma in rari casi sono stati utilizzati innesti autologhi o metodiche senza innesto con sole barre modellabili fissate a viti peduncolari e transmidollari (ISOLA rods).

Trapianto osseo intercalare

Nel caso in cui il difetto sia troppo ampio per l'artrodesi diretta, si può ricorrere ad un trapianto osseo intercalare. Il trapianto (o innesto) è un segmento osseo che viene inserito, e fissato, nel sito di resezione; qui, grazie ai processi proliferativi e di rimaneggiamento, il mezzo si integra al cingolo, ristabilendone la continuità. L'innesto si presenta come un'ottima soluzione biologica, tuttavia la procedura con cui viene ottenuta la ricostruzione non è esente da complicanze legate soprattutto all'attecchimento. Il successo degli innesti è legato alla loro capacità di sostenere i processi che favoriscono l'unione interossea, quindi la sintesi di nuovo osso: l'osteogenesi (1), l'osteoiduzione (2) e l'osteocostruzione (3).

- 1) *Osteogenesi*: gli elementi cellulari presenti nel tessuto trapiantato sintetizzano nuovo osso nella sede ricevente.
- 2) *Osteoiduzione*: i fattori di crescita BMP (bone morphogenetic proteins) del tessuto trapiantato attivano dal tessuto circostante le cellule mesenchimali dell'ospite, trasformandole in osteoblasti.
- 3) *Osteocostruzione*: il segmento osseo trapianto funge da struttura tridimensionale passiva (scaffold), che favorisce l'inserimento di vasi sanguigni proliferanti e la formazione di nuovo osso.

-Innesto omologo

L'innesto omologo (allograft) è un osso prelevato da cadavere e crioconservato in una banca biologica apposita fino al suo utilizzo; viene modellato durante l'intervento ricostruttivo e fissato con mezzi di sintesi. Il tessuto omoplastico presenta il vantaggio della pronta disponibilità ed evita la morbidità legata al prelievo autologo; l'alloinnesto ha capacità osteoconduttive e può fornire supporto strutturale. Il congelamento eseguito in maniera appropriata non altera le BMP presenti nell'osso mantenendo inalterate le potenziali capacità osteoinduttive. Il tessuto omologo crioconservato, per la perdita completa della vitalità cellulare, non è ovviamente dotato di capacità osteogenetiche. Gli innesti omologhi utilizzati per la ricostruzione nelle resezioni iliache e sacrali sono nella maggior parte dei casi costituiti da una porzione di ala iliaca o di perone [Fig. 4.22]. Trattandosi di ricostruzioni biologiche effettuate con osso non vitale, gli impianti sono suscettibili alla rottura e all'infezione.



Fig. 4.22: Condrosarcoma gr. 2. Paziente donna di 54 anni. La RMN mostra neoformazione in sede iliaca. Intervento di resezione tipo I e ricostruzione con innesto omologo per ripristinare la continuità dell'anello pelvico.

A seguito di una resezione di tipo I o I/IV il pezzo viene prima trattato e modellato ad hoc poi posizionato tra il tetto dell'acetabolo (o il residuo distale dell'ileo) e l'ala del sacro (o una delle ultime vertebre lombari); l'inserimento entro logge ossee ottenute dalla fresatura delle suddette superfici stabilizza l'innesto, che può anche essere fissato in loco con le sole viti [Fig. 4.24]. Per

incrementare resistenza e stabilità del sistema si può riempire la porzione midollare dell'osso trapiantato con cemento e utilizzare un mezzo di fissazione aggiuntivo come un'asta sagomata e delle viti peduncolari [Fig. 4.23]. Già dopo un mese di immobilizzazione si possono valutare all'Rx la formazione di due calli ossei ai capi dell'innesto; la fusione dell'interfaccia ossea e il rimaneggiamento testimoniano l'avvenuta unione dell'innesto all'osso dell'anca.



Fig. 4.23: Rx del bacino in esito resezione per condrosarcoma. Intervento di resezione combinato tipo I-IV e ricostruzione con innesto omologo e sistema di fissazione con viti peduncolari e barre.



Fig. 4.24: Rx del bacino in esito resezione per condrosarcoma. Intervento di resezione tipo I con preservazione del tetto acetabolare e ricostruzione con innesto omologo fissato con placca e viti.

Innesto autologo

Il trapianto autologo consiste in una porzione d'osso prelevata dal paziente stesso, che viene utilizzata o come mezzo di resistenza non vitale o come innesto vascolarizzato. L'autoinnesto possiede le migliori proprietà osteoconduttive ed osteogeniche ed è moderatamente osteoinduttivo. Gli innesti cortico-spongiosi autologhi vengono rapidamente vascolarizzati, sono ovviamente privi di immunogenicità e del rischio di trasmissione di infezioni virali; i trapianti vascolarizzati vengono prelevati con il loro peduncolo vascolare: di solito dal perone o, eccezionalmente, dalle coste. Un autoinnesto, vascolarizzato oppure no, è consigliabile nel caso di condizioni sfavorevoli all'integrazione e al rimaneggiamento dell'osso non vitale come: il diabete, il fumo, i tessuti irradiati^[73]. In tutti i casi il prelievo autologo comporta però alcuni svantaggi: la disponibilità di tessuto forzosamente limitata; l'impossibilità di ottenere materiale dalla stessa area donatrice in caso di reintervento e le complicanze legate all'allungamento dei tempi chirurgici, con il conseguente aumento di sanguinamento, dolore e rischio di infezione della sede donatrice.

Un autoinnesto non vascolarizzato è utilizzato per la ricostruzione come descritto sopra per l'aloinnesto, all'intervento sul bacino si aggiunge il prelievo dell'osso designato dal sito donatore.

L'innesto vascolarizzato richiede un intervento più complesso a causa della necessità di preservare il peduncolo vascolare dell'osso prelevato dall'area donatrice; è definito come "lembo" e può essere peduncolato o microvascolare^[106]. L'osso provvisto di un proprio sistema nutritivo possiede la capacità di guarire nei modi e nei tempi di una comune frattura una volta inserito nel sito di resezione e si rimodella in maniera parafisiologica permettendo una più rapida riabilitazione e migliori risultati funzionali^[78,112,130,166]. Gli innesti vascolarizzati hanno le seguenti provenienze: iliaca, peronea e costale.

Con un innesto iliaco è possibile confezionare un "lembo di rotazione" che, attraverso un peduncolo vascolare, mantiene il contatto con l'area donatrice (lembo peduncolato): il segmento iliaco viene posizionato a colmare il difetto dell'emibacino omolaterale^[112] senza richiedere un'anastomosi microvascolare in

prossimità del sito ricevente. Tuttavia dato che non sono possibili ampie osteotomie dell'ileo donatore e considerando che l'arco di rotazione del lembo è limitato dalla brevità dei vasi iliaci circonflessi profondi, che costituiscono il peduncolo vascolare del lembo, l'utilizzo di questi innesti è infrequente. Il prelievo del segmento iliaco avviene attraverso un approccio anteriore, l'osteotomia si esegue in modo da preservarne il peduncolo vascolare; nel sito ricevente il lembo è inserito entro il difetto osseo e fissato con viti metalliche.

Con un graft peroneale, ottenuto preservando il peduncolo vascolare dell'osso espantato, si può effettuare una ricostruzione pelvica stabile; tutte le tecniche con cui si esegue il trapianto di lembo libero microvascolare contemplano il confezionamento di una microanastomosi tra peduncolo e vasi della sede ricevente. La ricostruzione con perone vascolarizzato a causa della complessità operativa è un'opzione di rara applicazione. L'autoinnesto vascolarizzato è utilizzabile come segmento singolo o in alternativa come segmento doppio secondo il modello "A-frame" ^[71,101]. Per stabilizzare e per velocizzare i tempi di recupero vengono utilizzati mezzi di fissazione in metallo, quindi viti transcorticali nei sistemi semplici e, in aggiunta ad esse, viti peduncolari e barre modellabili nei sistemi complessi come quelli con stabilizzazione secondo Cotrel-Dobousset ^[130]. Nel nostro studio 5 pazienti trattati con resezione di tipo I ed uno con resezione di tipo I/IV hanno avuto una ricostruzione con innesto autologo non vascolarizzato, l'innesto consisteva in tutti i casi di una porzione di cresta iliaca.

Ricostruzioni in sede acetabolare:

Dopo una resezione di tipo II segue più frequentemente un intervento ricostruttivo, che implica l'utilizzo di mezzi di sintesi massivi protesici o biologici. Nel nostro studio 94 pazienti con resezione della regione periacetabolare sono stati trattati con un intervento ricostruttivo. In 10 pazienti trattati con resezione parziale dell'acetabolo, la ricostruzione è stata effettuata con l'utilizzo di un innesto osseo omoplastico o autoplastico a riempire il difetto osseo [Fig. 4.25-4.26].



Fig. 4.25: Intervento di resezione tipo I-II, con interessamento del solo tetto acetabolare e ricostruzione con innesto massivo e viti.



Fig. 4.26: Condrosarcoma periferico gr. 1. Paziente di 14 anni, maschio. Intervento di resezione tipo II-III, con interessamento parziale dell'acetabolo e ricostruzione con innesto massivo e viti.

Artrodesi ilio-femorale, ischio femorale e artrodesi con graft intercalare

L'artrodesi è la più semplice delle opzioni ricostruttive: è attuabile attraverso differenti metodi che hanno come obiettivo quello della fusione ossea tra l'epifisi femorale prossimale, privata dell'articolazione, ad una delle ossa del bacino superstiti all'emipelvectomy interna ^[53]. Nel caso l'artrodesi fallisca, qualora sia controindicato un altro sistema ricostruttivo, il paziente è lasciato con la pseudoartrosi che ne deriva.

Artrodesi e pseudoartrosi in passato hanno rappresentato una scelta ricostruttiva di prima linea, data la facilità di esecuzione dell'intervento e la bassa incidenza di complicazioni, oggi tuttavia si preferiscono metodi ricostruttivi dalle migliori prospettive funzionali.

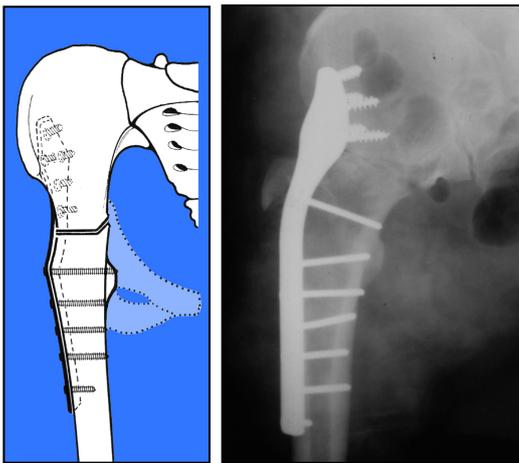


Fig. 4.27: Intervento di resezione tipo II-III e ricostruzione realizzando una artrodesi ileo-femorale stabilizzata con placca tipo "cobra".

Nell'artrodesi ilio-femorale ^[26,73] il femore è decapitato da un'osteotomia trasversale alla base del collo dove i rami delle arterie circonflesse laterale e mediale del femore garantiscono un abbondante apporto ematico, necessario per la rapida formazione del callo osseo tra le superfici in apposizione. Il femore prossimale viene modellato in modo che il margine dell'osteotomia combaci con quello lasciato dalla resezione acetabolare sull'ala iliaca,

quindi le superfici di taglio vengono avvicinate e solidarizzate con una placca. Una placca tipo "cobra" ^[Fig. 4.27-4.28] che si articola direttamente all'ileo, garantisce la compressione dei due segmenti ossei conferendo massima stabilità. Nel nostra casistica 3 pazienti solamente hanno subito un'artrodesi ileo-femorale



Fig. 4.28: Intervento di resezione tipo II-III e ricostruzione realizzando una artrodesi ileo-femorale stabilizzata con placca tipo “cobra”.



Fig. 4.29: Intervento di resezione tipo I-II e ricostruzione realizzando una artrodesi ischio-femorale

L'artrodesi ischio-femorale [Fig. 4.29] prevede il fissaggio del femore prossimale all'adiacente ischio omolaterale: il femore decapitato viene apposto alla tuberosità ischiatica e qui fissato attraverso alcune viti. Il vantaggio più evidente di questa opzione ricostruttiva è quello di preservare la lunghezza dell'arto inferiore senza l'utilizzo di un innesto intercalare. L'artrodesi tra ischio e femore non è tuttavia semplice da ottenere a causa dell'instabilità del sistema inoltre questa ricostruzione comporta spesso dolore per il paziente data la sollecitazione della sinfisi pubica. Nella nostra casistica 1 paziente soltanto ha subito un'artrodesi ischio-femorale.

Le resezioni periacetabolari combinate a quelle dell'ileo determinano un'enorme difetto osseo; la soluzione di continuità del cingolo spesso richiede l'utilizzo di un trapianto intercalare [11,26]: l'intento è di ridurre quanto più possibile la dismetria degli arti inferiori, conseguenza postoperatoria inevitabile nelle artrodesi dirette. Per aumentare il successo dell'artrodesi e per facilitare la fusione tra i capi dell'innesto intercalare e le ossa preservate dalla resezione pelvica, si può

associare al canonico segmento omologo un autoinnesto vascolarizzato ^[11]: usando una placca in titanio si fissa il femore al sacro mentre il sistema combinato viene interposto e fissato con due viti tra ileo e femore; il trapianto necessita del confezionamento delle anastomosi vascolari. La nostra casistica non comprende pazienti trattati attraverso questo procedimento.

Sono stati ideati e collaudati vari metodi ricostruttivi che combinano la ricostituzione dell'anello pelvico all'artrodesi dell'anca, essi però non trovano frequente applicazione nella pratica chirurgica. Tra questi metodi, non si contano più di pochi casi in letteratura, le ricostruzioni con perone vascolarizzato associate ad artrodesi dell'anca secondo Nagoya sono le più rappresentative ^[103].

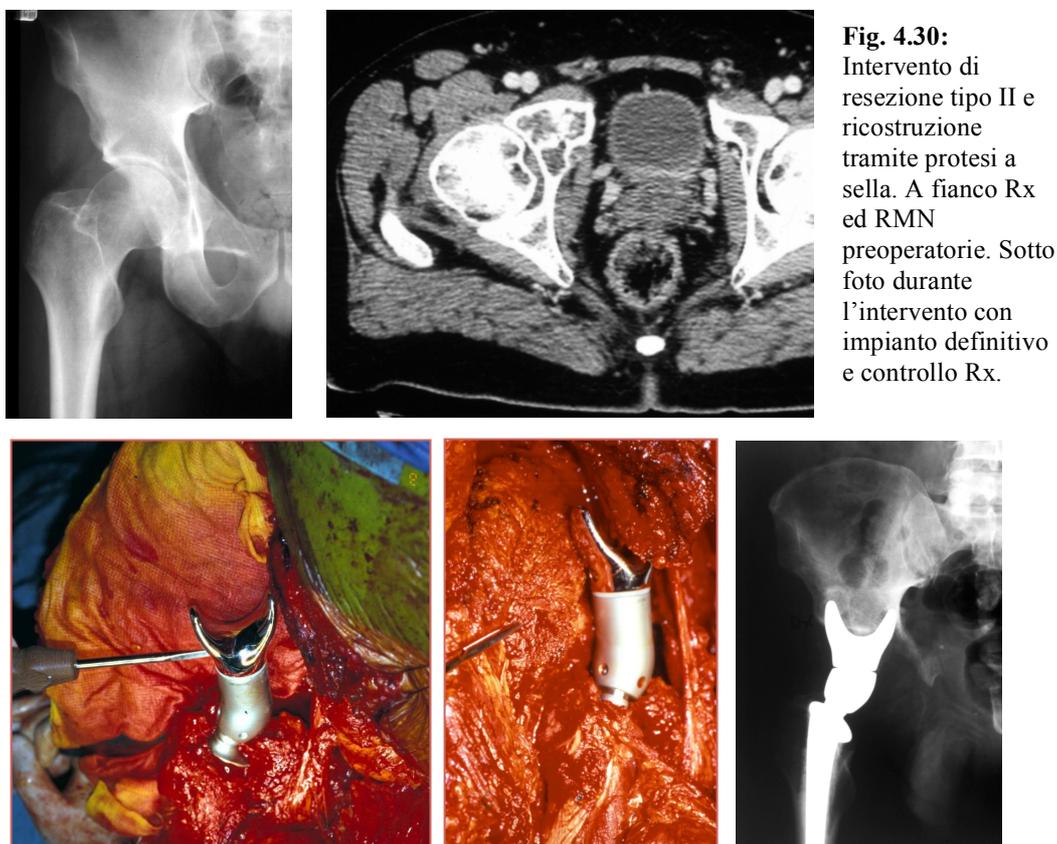
In queste ricostruzioni il perone vascolarizzato viene osteotomizzato e inserito entro il difetto pelvico tra il femore e l'ileo o il sacro. La collocazione di un doppio segmento vascolarizzato conferisce al sistema un'alta resistenza alle forze di carico, in certi casi un secondo autoinnesto di perone vascolarizzato è aggiunto a rinforzo della ricostruzione e posizionato tra il femore e il pube. Fissati gli innesti si può stabilizzare il sistema attraverso l'ausilio di viti transmidollari, barre modellabili e viti peduncolari che ancorano il femore prossimale al rachide lombo- sacrale. Arterie e vene circonflesse femorali e glutee superiori sono identificate durante la resezione e designate come vasi riceventi per le anastomosi. Questo tipo di ricostruzione è stato presentato come curiosità metodologica e non rientra tra i metodi presi in considerazione dal nostro studio.

Protesi a sella.

Le ricostruzioni dell'emibacino che si avvalgono delle protesi a sella richiedono un breve tempo operatorio e di ricovero, il sistema assicura una ripresa funzionale soddisfacente e rapida, sebbene presenti un discreto numero di complicazioni: infezioni, paralisi, mobilizzazione e dissociazione delle componenti meccaniche della protesi [2,76,83].

Originariamente utilizzate nelle revisioni delle artroprotesi d'anca, in oncologia ortopedica le protesi a sella si utilizzano dalla fine degli anni '80 [92].

Le protesi più recenti utilizzate in queste ricostruzioni esclusivamente protesiche consistono in un sistema modulare a cinque componenti: sella, inserto in polietilene, vite di fissaggio, elemento base e stelo femorale. La componente metallica a forma di sella si articola direttamente all'ileo, consentendo i movimenti di flessione, estensione, adduzione ed abduzione; il corpo di base permette la rotazione dell'arto inferiore e corregge la dismetria ristabilendo un adeguato asse di carico. Dopo un breve periodo di degenza il paziente può gradualmente riprendere a deambulare. Nel nostro studio riportiamo 10 casi di ricostruzione con protesi a sella [Fig. 4.30].



Ricostruzioni protesiche con coppa acetabolare convenzionale e stemmed

Le ricostruzioni esclusivamente protesiche, che prevedono un'artroplastica dell'anca si avvalgono dell'utilizzo di coppe acetabolari convenzionali o stemmed ed eventualmente di cemento modellato manualmente, rinforzato da perni Steinmann ^[35] per il riempimento del difetto osseo. Le coppe acetabolari "convenzionali" o quelle "stemmed" ^[Fig. 4.31] vengono inserite nell'ileo a creare il neocotile; attraverso una coppa "ice cream cone" e il cemento osseo si ripristina l'articolari ta dell'arto inferiore senza incorrere nei rischi associati al trapianto ^[50]. Questo metodo ricostruttivo   caratterizzato da un tempo operatorio relativamente breve a fronte di un buon risultato funzionale. Tra i 20 pazienti del nostro studio trattati con ricostruzione esclusivamente protesica 5 avevano una coppa acetabolare convenzionale e 15 una coppa acetabolare stemmed.

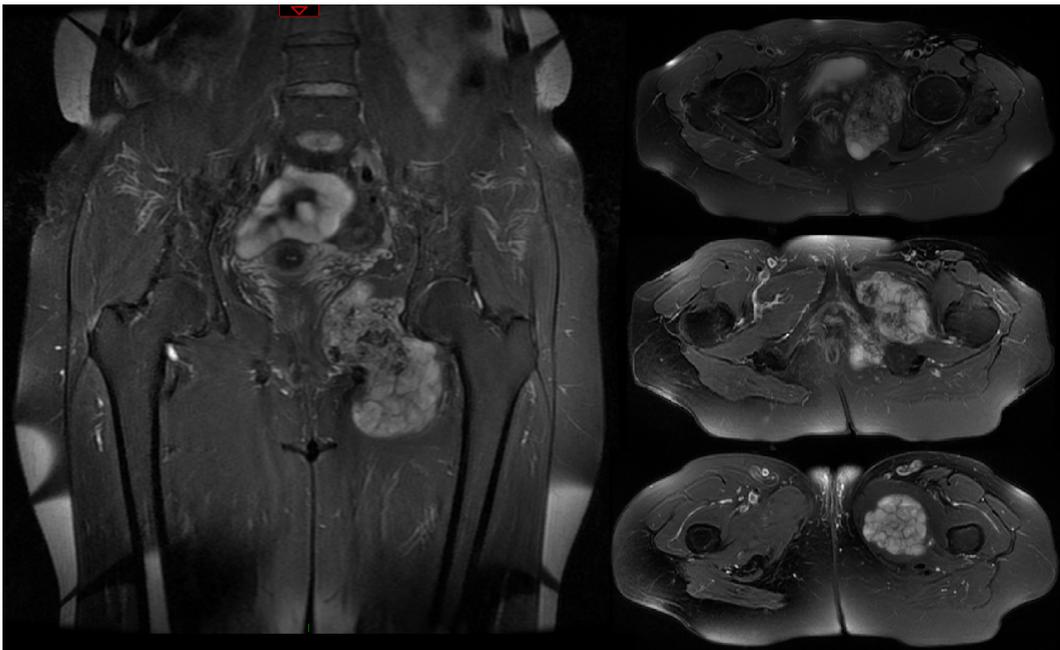


Fig. 4.31: Condrosarcoma gr. 1. Paziente donna di 56 anni. La RMN mostra neoformazione in sede acetabolare con interessamento delle branche ischio/ileo pubiche di sinistra. Intervento di resezione tipo II-III e ricostruzione con impianto a stelo iliaco e protesi d'anca. Paziente NED a 6 anni di follow-up.





Fig. 4.32: Condrosarcoma gr. 2. Paziente donna di 47 anni. A) La RMN mostra neof ormazione in sede acetabolare sinistra con interessamento delle branche ischio/ileo pubiche. Intervento di resezione tipo II-III e ricostruzione con impianto a stelo iliaco “Lumic®” a 2 anni di follow-up.

Guo e colleghi ^[63] propongono un sistema ricostruttivo sui generis, costituito da barre e viti che si associano a cemento impregnato di antibiotico e ad uno speciale guscio acetabolare per l'artroprotesi dell'anca. Endoprotesi di emibacino sono utilizzate nelle ricostruzioni dei difetti ossei maggiori: una componente metallica disegnata e creata su misura provvede a ricreare lo spazio acetabolare e quindi a ristabilire i rapporti tra femore e bacino. Valide alternative alle protesi a sella in caso di coinvolgimento esteso dell'ileo, possono essere fissate direttamente al sacro e al pube conferendo una stabilità immediata. Oggi si utilizzano soprattutto sistemi modulari che presentano il vantaggio di adattarsi alle dimensioni della resezione ^[62].

Ricostruzioni composite con coppa acetabolare convenzionale e stemmed

L'impianto composito è una complessa opzione ricostruttiva ^[14,40,87] che combina un'artroprotesi d'anca ad un innesto osteoarticolare massivo. Quest'ultimo consiste in un'emibacino che viene autoclavato ^[35,133] e/o irradiato ^[149] prima di essere impiantato nel ricevente. Il trapianto permette il ripristino della continuità del cingolo e fornisce una superficie acetabolare adeguata a ristabilire l'articolazione dell'arto inferiore ^[168]. Nella nostra casistica all'allottrapianto si associa la ricostruzione protesica dell'anca, tuttavia questa può essere evitata nei casi in cui l'articolazione coxo-femorale non sia stata interessata dall'infiltrazione tumorale ^[159]. In letteratura è anche descritta la possibilità di trapiantare una porzione dell'emibacino assieme all'estremità prossimale del femore provvisto di capsula articolare intatta ^[65,150], ad ogni modo questa modalità non è mai stata messa in pratica presso il nostro Istituto. Nei sistemi che prevedono il solo trapianto osseo si azzerano le complicanze tipiche delle protesi metalliche relative alla rottura e alla dislocazione delle componenti, tuttavia rimangono quelle classiche come la non unione e le fratture, associate alla scarsa propensione all'attecchimento e alla minima flessibilità di un osso non vitale e magari irradiato. In sala operatoria l'innesto viene modellato poi inserito nella sede del difetto osseo, quindi viene ancorato al resto del bacino con una o due placche modellabili ed alcune viti a sacro e pube. Dopo aver ripristinato l'anatomia del cingolo l'intervento continua con la centratura della testa femorale del paziente entro la cavità acetabolare dell'innesto e quindi si procede a reinserire la muscolatura superstite che garantisce il mantenimento in sede dell'epifisi femorale. Le complicazioni infettive determinano quasi sempre la necessità dell'espianto o, nei casi più gravi, dell'amputazione. Questa scelta conduce sempre ad una progressiva limitazione della funzionalità articolare dovuta ad un processo degenerativo del tutto simile all'osteoartrosi. Tra i nostri pazienti, in un solo caso è stata realizzata una ricostruzione esclusivamente con innesto osteoarticolare.

L'innesto provvede al ripristino della continuità dell'emibacino e a fornire la superficie ossea su cui articolare l'endoprotesi femorale. L'artroplastica consente

la possibilità di ricreare un'articolazione coxo-femorale anatomicamente e funzionalmente simile a quella nativa. Questa soluzione comporta potenzialmente grandi benefici funzionali, ma è gravata del peso di importanti complicazioni di tipo infettivo e dalla difficoltà nell'ottenere l'unione ossea tra innesto ed il resto del bacino; altre complicazioni associate ad un sistema così complesso sono le fratture, la mobilizzazione dei mezzi protesici e dell'osso trapiantato, che determinano anche a distanza nel tempo il fallimento della ricostruzione [13,69,77,114,133,169].

Le ricostruzioni combinate si distinguono per la modalità con cui si effettua l'artroplastica, a seconda che essa si avvalga di coppa acetabolare "convenzionale" [Fig. 4.33A] o "stemmed" [Fig. 4.33B]. Affinchè l'innesto non subisca un'alterazione che ne determini l'indebolimento e che incida negativamente sull'attecchimento [13] [Bell 1997], molti Autori evitano l'irradiazione del pezzo. E' descritta anche una possibile riduzione del rischio di infezioni profonde nel postoperatorio [6,40].

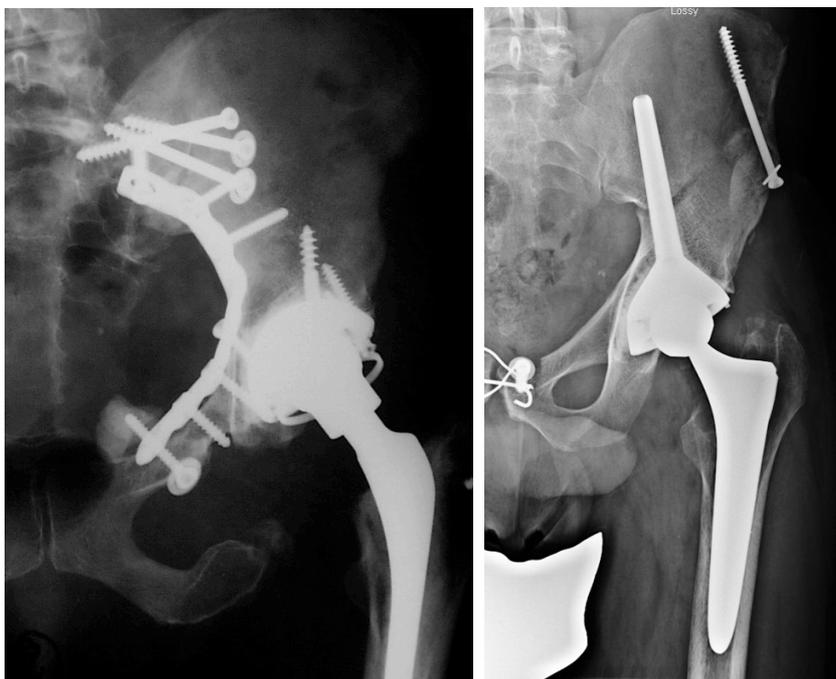


Fig. 4.3:
Ricostruzioni con innesto composito. Le immagini mostrano due ricostruzioni composite che differiscono per A) l'utilizzo di cotili con coppa convenzionale, oppure B) cotili "stemmed" con presa iliaca.

Nelle ricostruzioni composite l'innesto viene modellato e quindi fissato con viti di compressione ai margini di resezione: nei casi in cui l'articolazione sacro-iliaca o l'ala sacrale siano state resecate, le viti prossimali si inseriscono attraverso

l'allotrapianto entro i corpi della I e II vertebra sacrale, altrimenti attraverso la linea dell'osteotomia iliaca lungo gli assi di distribuzione del carico; le viti distali lo ancorano alla porzione rimanente dell'emibacino o a quello controlaterale [Fig. 4.34]. L'acetabolo dell'innesto viene privato della cartilagine articolare e fresato ad esporre l'osso subcondrale, in questa sede un neo-acetabolo viene ricostruito cementando una coppa bipolare od una coppa metallica metal backed convenzionali [Fig. 4.35].

Vari modelli di questo tipo sono cementabili nell'osso trapiantato e attraverso le coppe metal backed si possono inserire viti di compressione ad implementare l'adesione tra neo-acetabolo ed innesto. Solitamente lungo il profilo interno dell'osso dell'anca viene inserita una placca di neutralizzazione che protegge l'innesto da una possibile frattura in prossimità dell'impianto acetabolare.



Fig. 4.34: Ricostruzione con innesto composito. A) Ricostruzione di emibacino con l'utilizzo di innesto composito fissato con viti sacrali e placca di neutralizzazione. B) Radiografia a 10 anni di follow-up: si rileva la rottura della placca, senza tuttavia mobilizzazione dei mezzi di sintesi.

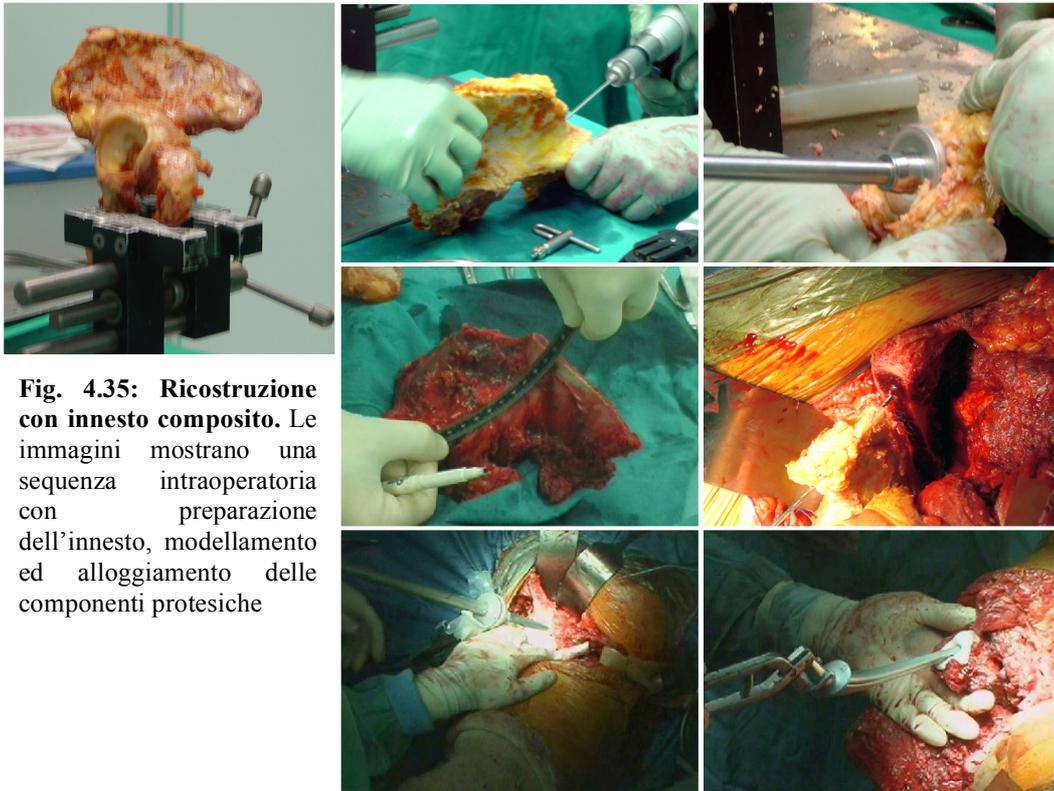


Fig. 4.35: Ricostruzione con innesto composito. Le immagini mostrano una sequenza intraoperatoria con preparazione dell'innesto, modellamento ed alloggiamento delle componenti protesiche

Le ricostruzioni composite di più recente introduzione prevedono l'utilizzo per l'artroplastica di una coppa acetabolare "stemmed", provvista di uno stelo metallico che fissa direttamente l'innesto e che rende superfluo l'utilizzo di una placca di neutralizzazione [Fig. 4.36]. Le coppe con stelo sono cementate nell'osso trapiantato ed inserite a pressione nell'osso iliaco residuo. Viti che ancorano l'innesto all'osso dell'ospite sono necessarie alla stabilità del sistema e permettono l'osteointegrazione. Costituito il neo-acetabolo si prepara il femore all'inserimento dello stelo dell'endoprotesi che può essere montato a pressione o cementato. Nel caso in cui la resezione abbia coinvolto il femore prossimale è possibile procedere utilizzando una protesi modulare od un innesto femorale. In diversi pazienti trattati con entrambi i tipi di coppe acetabolari l'instabilità dell'articolazione dell'anca può richiedere l'inserimento di legamenti artificiali che impediscano l'extrarotazione e la lussazione.

Confrontando i due sistemi alloprotesici combinati, quello con coppa “stemmed” presenta tempi operatori più corti, una frequenza minore di complicanze come fratture e mobilizzazioni e porta migliori risultati funzionali.



Fig. 4.36: Ricostruzione con innesto composito. A) Condrosarcoma regione acetabolare sinistra. B) Intervento di resezione tipo II e ricostruzione con innesto composito e cotile stemmed. C) Rx del bacino a 7 anni di follow-up. D) Foto e video mostrano l'ottimo risultato funzionale (MSTS 23) all'ultimo follow-up.

Una variante di questa tecnica prevede il reimpianto dell'osso asportato dopo trattamento di pastorizzazione: l'utilizzo dell'autoinnesto è possibile nel caso di tumori di dimensioni contenute e alla condizione che le linee ileopettinea e ilioischiatrica risultino ininterrotte dal tumore.

Tra i nostri pazienti 50 hanno avuto una ricostruzione combinata: in 17 casi è stata utilizzata una coppa acetabolare convenzionale, mentre in 33 impianti più moderni una coppa acetabolare stemmed [Fig. 4.37].



Fig. 4.37: Condrosarcoma centrale gr. 2. Paziente maschio di 47 anni. Intervento di resezione tipo I-II e ricostruzione con impianto composito “stemmed”.

Ricostruzioni con impianti metallici trabecolari in tantalio.

Recente ritrovato dell'ingegneria bio-medica, il materiale protesico utilizzato in questi sistemi avveniristici è particolarmente adatto a ripristinare l'articolazione coxo-femorale e potenzialmente a ricostituire la continuità del cingolo pelvico. Ottenuto ricoprendo con il tantalio vaporizzato l'intera superficie di una schiuma di carbonio, che funge da impalcatura, questo materiale presenta una morfologia unica, che ricorda la struttura tridimensionale dell'osso trabecolare (Fig. 2.34).



Fig. 4.38: Impianti ed augments in metallo trabecolare.

Gli impianti protesici costruiti in tantalio presentano specifiche caratteristiche di uniformità e continuità strutturale, un'elevata porosità (mediante dell'80% del volume) ed un elevato coefficiente d'attrito, inoltre risultano più flessibili e resistenti alla compressione rispetto ai sistemi metallici convenzionali. La porosità

del “bio-materiale” permette l’osteogenesi all’interno del mezzo protesico e quindi una solida integrazione dell’ospite al metallo, che sostiene la proliferazione cellulare ed il rimodellamento osseo. La flessibilità e la resistenza alla compressione permettono un carico parafisiologico sull’artroprotesi, mentre l’alto coefficiente d’attrito mantiene inizialmente stabile il sistema. Il metallo trabecolare inizialmente è stato proposto nelle revisioni di protesi d’anca, dove è stato collaudato a copertura dei difetti acetabolari. Valida alternativa a reimpianti convenzionali associati o meno ad innesto, ha dato ottimi risultati in termini di bio-compatibilità e funzionalità [142,162].

Nei difetti maggiori dell’acetabolo è necessario ovviare alla perdita di osso inserendo mezzi di sostegno in materiale bio-compatibile che stabilizzino il bacino all’artroprotesi dell’anca.

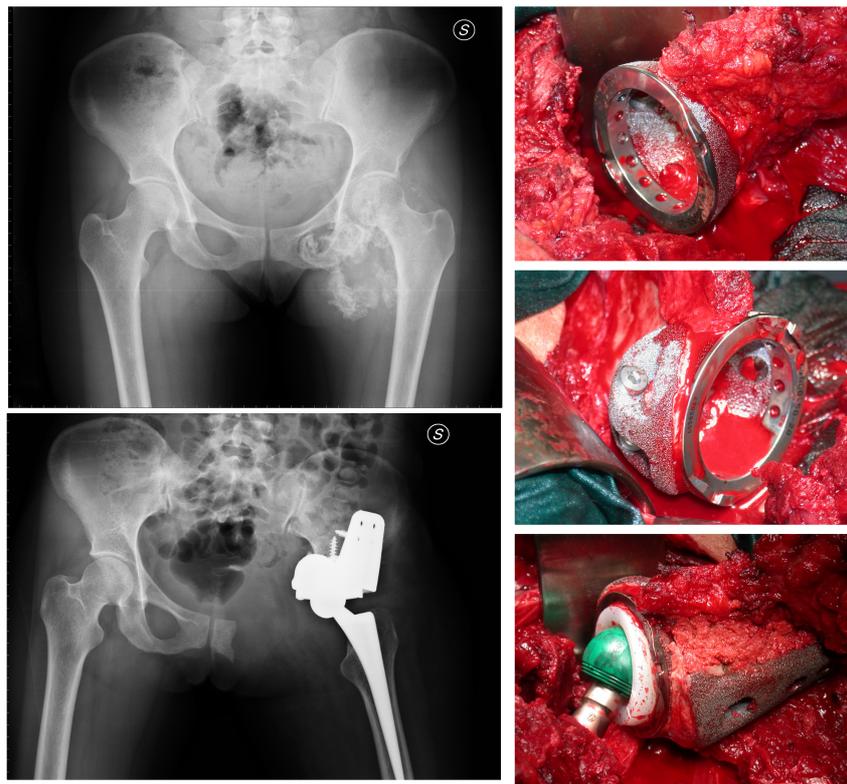


Fig. 4.39: Condrosarcoma basso grado. Paziente di 24 anni, donna. A) Rx del bacino mostra neoformazione cartilaginea in corrispondenza della regione acetabolare sinistra. B-C-D) Foto intraoperatorie di ricostruzione con metallo trabecolare (tantalo) in seguito a resezione tipo II-III. E) controllo radiografico a 4 anni di follow-up.

Attraverso un cuneo ed una coppa trabecolari [Fig. 4.39] in tantalio può essere ricostruito un nuovo acetabolo al quale si articolerà un'endoprotesi convenzionale. Per le ricostruzioni acetabolari, come nelle revisioni delle protesi d'anca, sono scelti, a seconda dell'entità del difetto osseo, uno o più spessori cuneiformi in tantalio, che vengono inseriti e fissati nell'ileo [Fig. 4.39]; essi creano un piano d'appoggio appropriato per la collocazione di un guscio emisferico, sempre in tantalio, che ricrea la superficie articolare perduta.

Si prospettano nuove possibilità ricostruttive attraverso l'utilizzo di questo innovativo materiale biocompatibile: grazie allo studio tridimensionale del cingolo del paziente potrà essere confezionata, "su misura" [Fig. 3.30], una protesi in tantalio che faccia da ponte tra i margini di resezione della pelvi e quindi che si integri perfettamente nella sede del difetto dovuto alla resezione.



Fig. 4.40: Planning di ricostruzione custom-made mediante l'utilizzo di metallo trabecolare. Tramite la TC preoperatoria è possibile definire i piani di resezione e realizzare un impianto custom in tantalio.

Complicazioni

Legate al trattamento chirurgico.

La mortalità postoperatoria è valutabile intorno al 5-10%, per tromboembolia polmonare massiva, gravi sequele infettive, sanguinamenti massivi dalle vene ipogastriche e dai vasi glutei, shock cardiovascolari ed insufficienza renale.

Le complicanze sono state classificate in intraoperatorie, precoci (insorte entro i primi 6 mesi dall'intervento) e tardive [Tab. 4.4].

Tab. 4.4: Principali complicanze classificate su base cronologica		
Intraoperatorie	Precoci	Tardive
Emorragie massive	Deiscenza della ferita	Pseudoartrosi o mancata integrazione dell'innesto
Lesione di grossi vasi	Infezione	Necrosi del lembo cutaneo
Lesioni viscerali	Deficit neurologici	Rottura innesto
Ictus embolico	Emorragie	Mobilizzazione protesi
Lesioni della dura	Ematoma intrapelvico	Rottura mezzi di sintesi
	Paralisi ileale	

ANALISI FUNZIONALE

I pazienti presi in considerazione dal nostro studio sono stati valutati dal punto di vista funzionale attraverso l'MSTS score system ^[43]. Il sistema assegna un punteggio complessivo al paziente valutandolo secondo diversi aspetti del vivere quotidiano quali l'attività, il dolore, la funzione dell'arto inferiore, l'accettazione psicologica della condizione fisica post intervento, l'utilizzo degli ausili, l'abilità nel camminare e la marcia. Ognuno di queste sei variabili è valutata attraverso una scala di punteggio che va da 1 a 5, per un punteggio totale massimo di 30 che noi valutiamo come 100% o "normalità" della qualità di vita.

Tab. 4.5: MSTS score

Aspetto	Score	Descrizione
Dolore	5	No dolore/no utilizzo di analgesici
	3	Dolore lieve/no uso di analgesici oppiacei
	1	Dolore modesto/uso intermittente di analgesici oppiacei
	0	Dolore severo/uso continuo di analgesici oppiacei
Att. quotidiana	5	No limitazioni/no disabilità
	3	Alcune limitazioni/disabilità minore
	1	Severe limitazioni/disabilità maggiore
	0	Limitazione totale/disabilità completa
Accettazione	5	Pienamente soddisfatto/ raccomanderebbe ad altri
	3	Soddisfatto/lo rifarebbe
	1	Accetta la condizione attuale/lo rifarebbe forse
	0	Deluso/non lo rifarebbe
Ausili	5	Non utilizza ausili
	3	Tutore
	1	Un bastone o stampella
	0	Due bastoni o stampelle
Abilità nella deambulazione	5	Deambula come prima dell'operazione
	3	L'abilità è diminuita significativamente rispetto a prima
	1	Deambula solo in casa
	0	Si sposta solo con l'aiuto di una sedia a rotelle
Marcia	5	Cammina senza zoppia
	3	Lieve zoppia
	1	Moderata zoppia
	0	Richiede l'uso di stampelle o sedia a rotelle

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state espresse come valore medio \pm deviazione standard. Le variabili categoriche sono state espresse come numero (percentuale). Le analisi statistiche per le variabili continue, sono state effettuate utilizzando il test t di Student, analisi della varianza univariata o test di Kruskal-Wallis ove opportuno, mentre per le variabili categoriche il test χ^2 [35,117].

I dati di sopravvivenza agli eventi decesso, recidiva e metastasi sono stati analizzati con il metodo di Kaplan-Meier [80]. Le curve sono state confrontate con il log rank test. In caso di variabili continue è stato selezionato un valore di cut-off in relazione alla maggior significatività all'analisi univariata. Per valutare i fattori di rischio per insorgenza di metastasi e recidiva locale sono stati provati diversi modelli di analisi di sopravvivenza multivariata secondo Cox [64,117] comparando tra i fattori prognostici tutte e 4 le variabili precedenti in forma categorica: stadio I vs II e III; grado 1,2 vs 3 e dedifferenziato; margini ampi vs inadeguati; sede periacetabolare vs altre sedi. Valori di $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

5 RISULTATI

Risultati oncologici.

La durata media del follow-up è stata di 9anni (range da 2 a 32). Sono risultati continuativamente liberi da malattia (NED) 187 pazienti (61%) e 13 deceduti per altra causa (8%). Dei restanti pazienti, 29 (9%) sono attualmente liberi da malattia, dopo trattamento di recidiva locale o metastasi, 26 pazienti (8%) sono vivi con malattia (AWD), mentre 54 (17%) sono deceduti per progressione locale o metastatica della neoplasia (DWD).

La curva di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier ha dimostrato una sopravvivenza del 73% a 10 anni e 70% a 15 anni [Fig. 5.1].

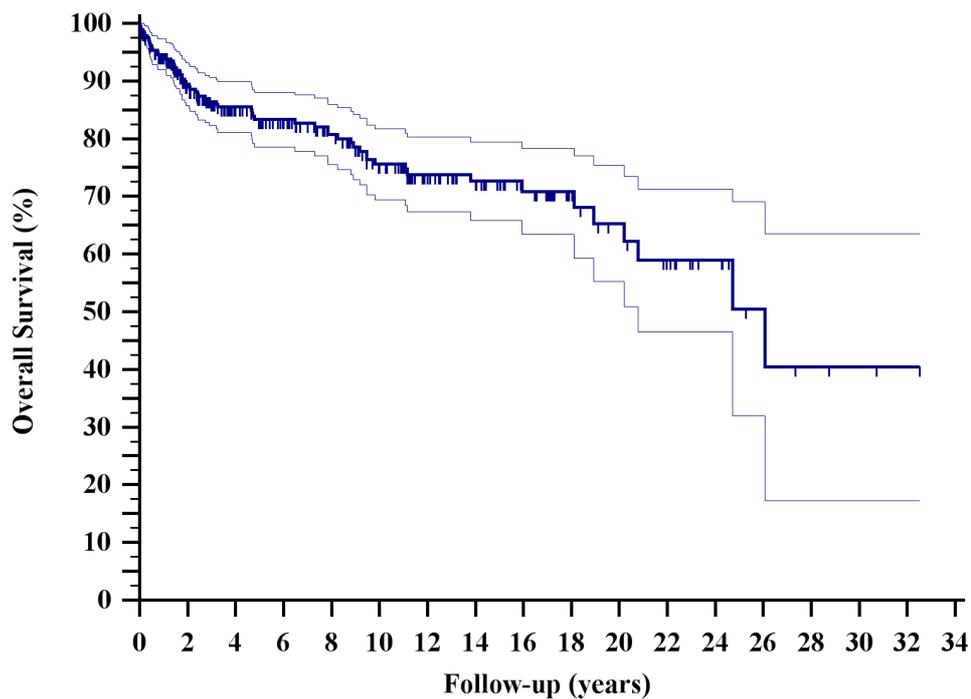


Fig. 5.1: Curva disopravvivenza tipo Kaplan-Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "decesso per malattia". Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza (95%).

E' stata riscontrata una stretta correlazione con lo stadio della malattia: stadio IA (sopravvivenza 100%), stadio IB (92%), Stadio IIA (100%), stadio IIB (76%), stadio III (11%). E' risultato significativo anche il ruolo del grado istologico [Fig. 5.2] ($p < 0,0001$ qualunque grado vs dediff; $p < 0,05$ grado 1 vs 3) ed istotipo [Fig. 5.3].

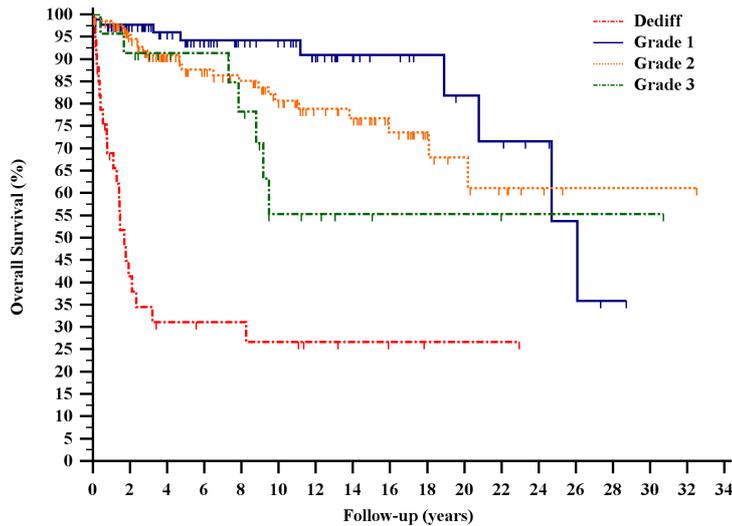


Fig. 5.2: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "decesso per malattia" e suddivisi in relazione al grado istologico.

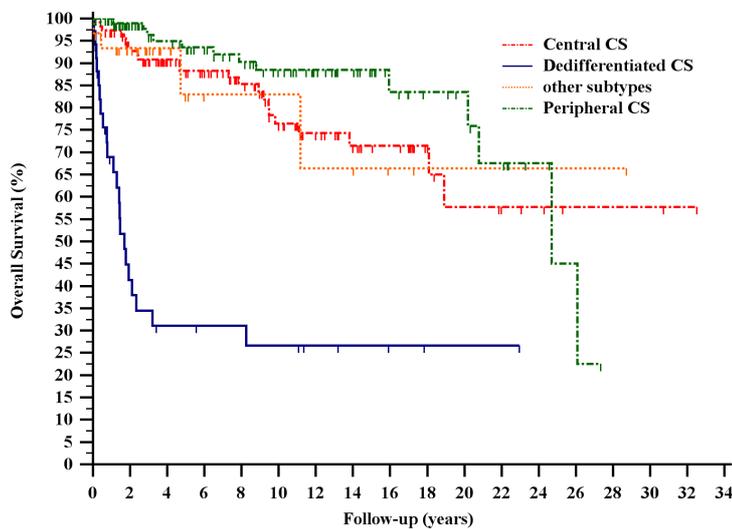


Fig. 5.3: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "decesso per malattia" e suddivisi in relazione al tipo istologico.

All'analisi univariata sulla sopravvivenza, sono risultati statisticamente associati ad una maggiore sopravvivenza i pazienti con condrosarcoma di grado 1-2 (vs grado 3 o dedifferenziato [Fig. 5.4]), e stadio I (vs stadio II o III [Fig. 5.5]); mentre non è risultato significativo il ruolo dei margini [Fig. 5.6] e della sede tumorale [Fig. 5.7].

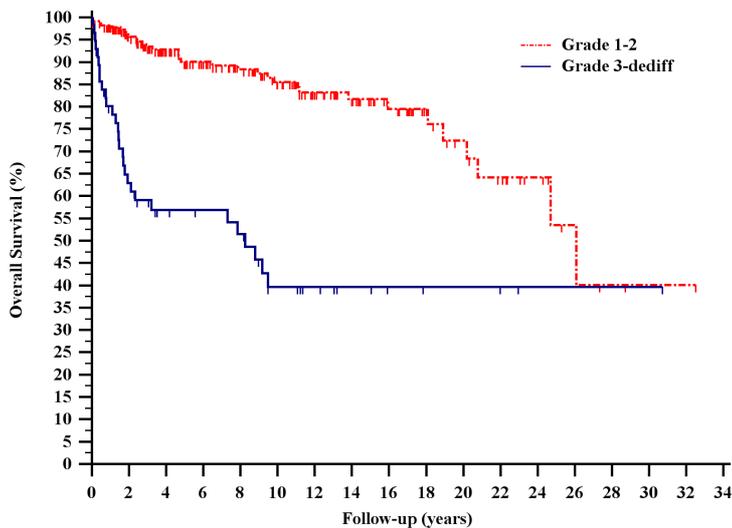


Fig. 5.4: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier comparativa. Evento decesso, parametri analizzati: Grado 1-2 vs Grado 3 o dediff. ($p < 0,001$)

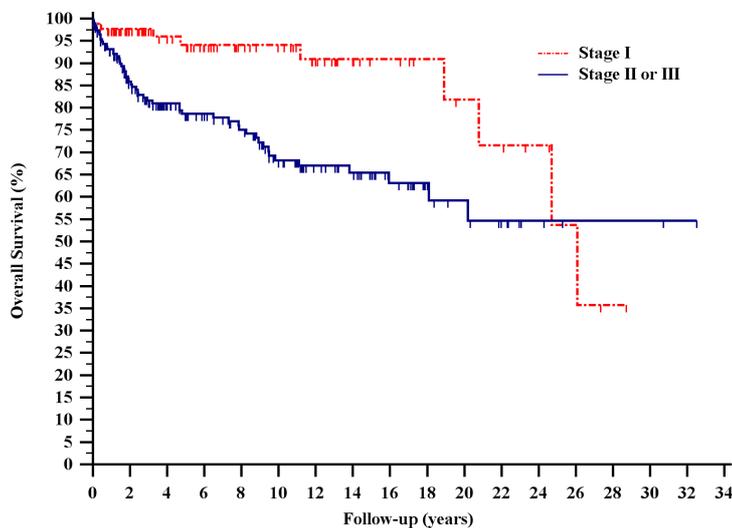


Fig. 5.5: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier comparativa. Evento decesso, parametri analizzati: Stadio I vs Stadio II o III ($p < 0,001$)

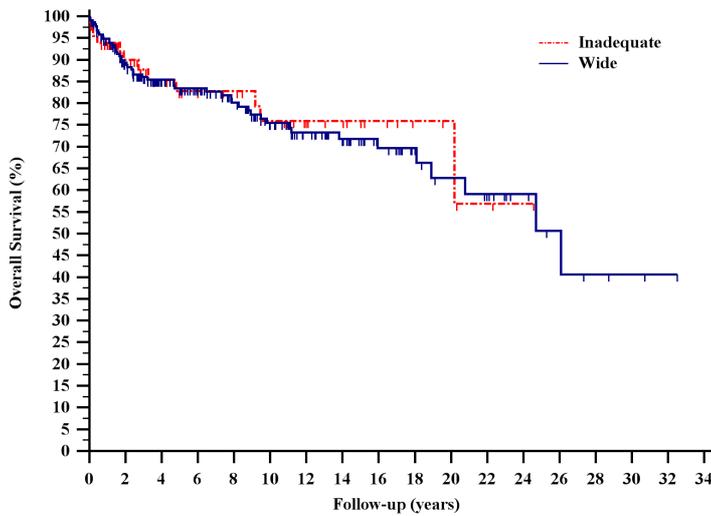


Fig. 5.6: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier comparativa. Evento decesso, parametri analizzati: margini ampi vs inadeguati ($p= n.s.$)

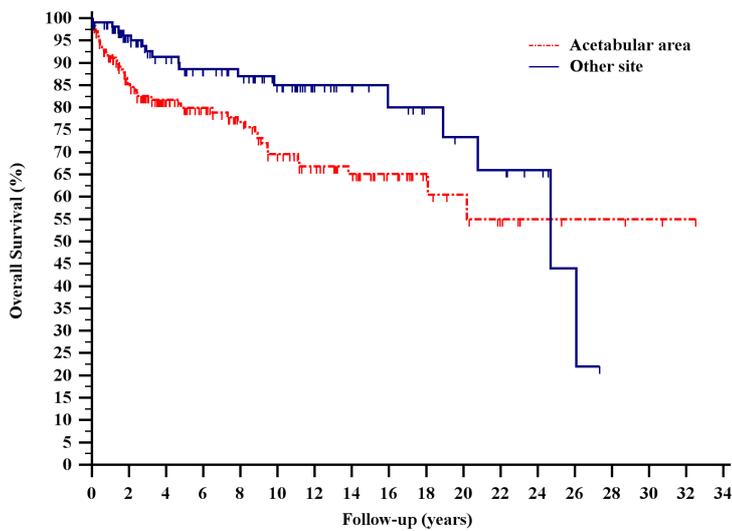


Fig. 5.7: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier comparativa. Evento decesso, parametri analizzati: sede acetabolare vs altra sede ($p= n.s.$)

All'analisi multivariata sono stati confermati come fattori prognostici indipendenti sulla sopravvivenza il grado istologico ($p<0,0001$) e lo stadio ($p=0,0436$).

Recidiva locale.

L'incidenza complessiva di recidiva locale è stata del 27,8% (86/309 casi). La sopravvivenza libera da recidiva è 75% e 67% a 10 e 15 anni rispettivamente [Fig. 5.8]. Anch'essa è risultata correlata con il grado istologico [Fig. 5.9] e con l'istotipo tumorale [Fig. 5.10].

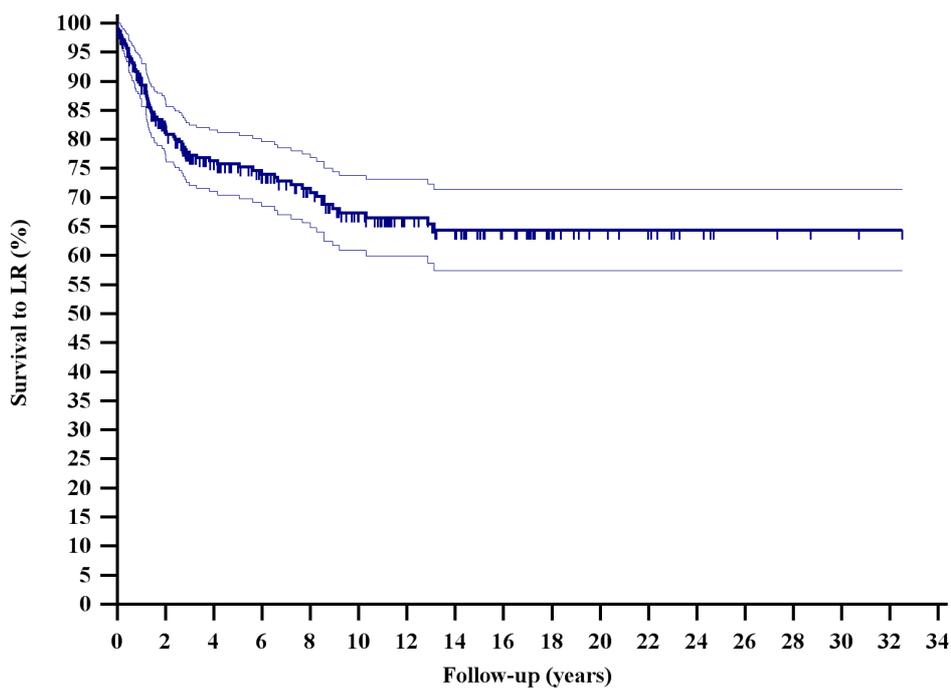


Fig. 5.8: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento recidiva locale. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza (95%).

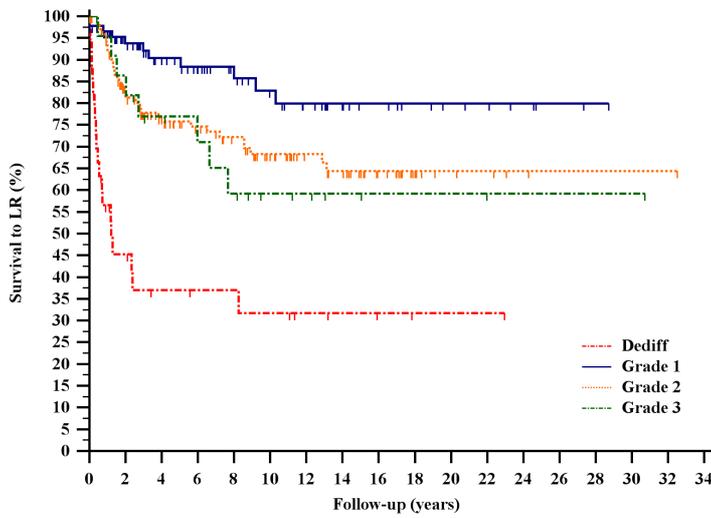


Fig. 5.9: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "ricidiva locale" e suddivisi in relazione al grado istologico.

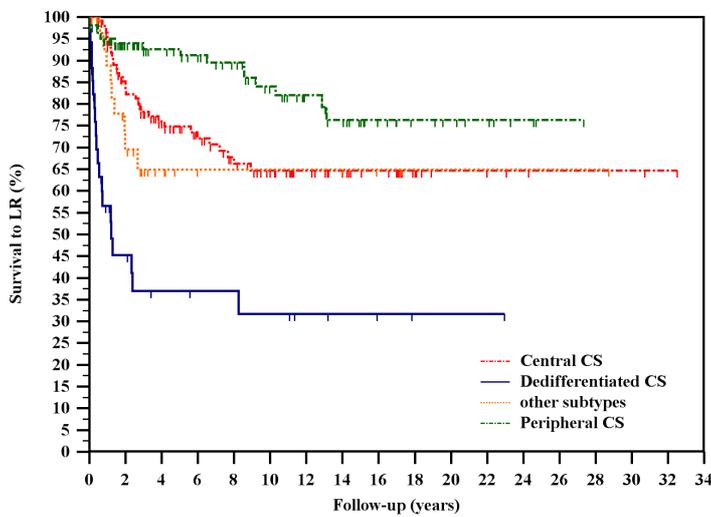


Fig. 5.10: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "ricidiva locale" e suddivisi in relazione al tipo istologico.

L'incidenza di recidive locali è risultata strettamente correlata con il grado istologico e stadio ($p < 0,0001$), alla localizzazione (acetabolare vs altra sede; $p = 0,0002$) ed ai margini chirurgici (ampi vs inadeguati; RL 27% vs 36%; $p < 0,0001$) [Fig. 5.11]. L'analisi multivariata ha confermato la significatività statistica.

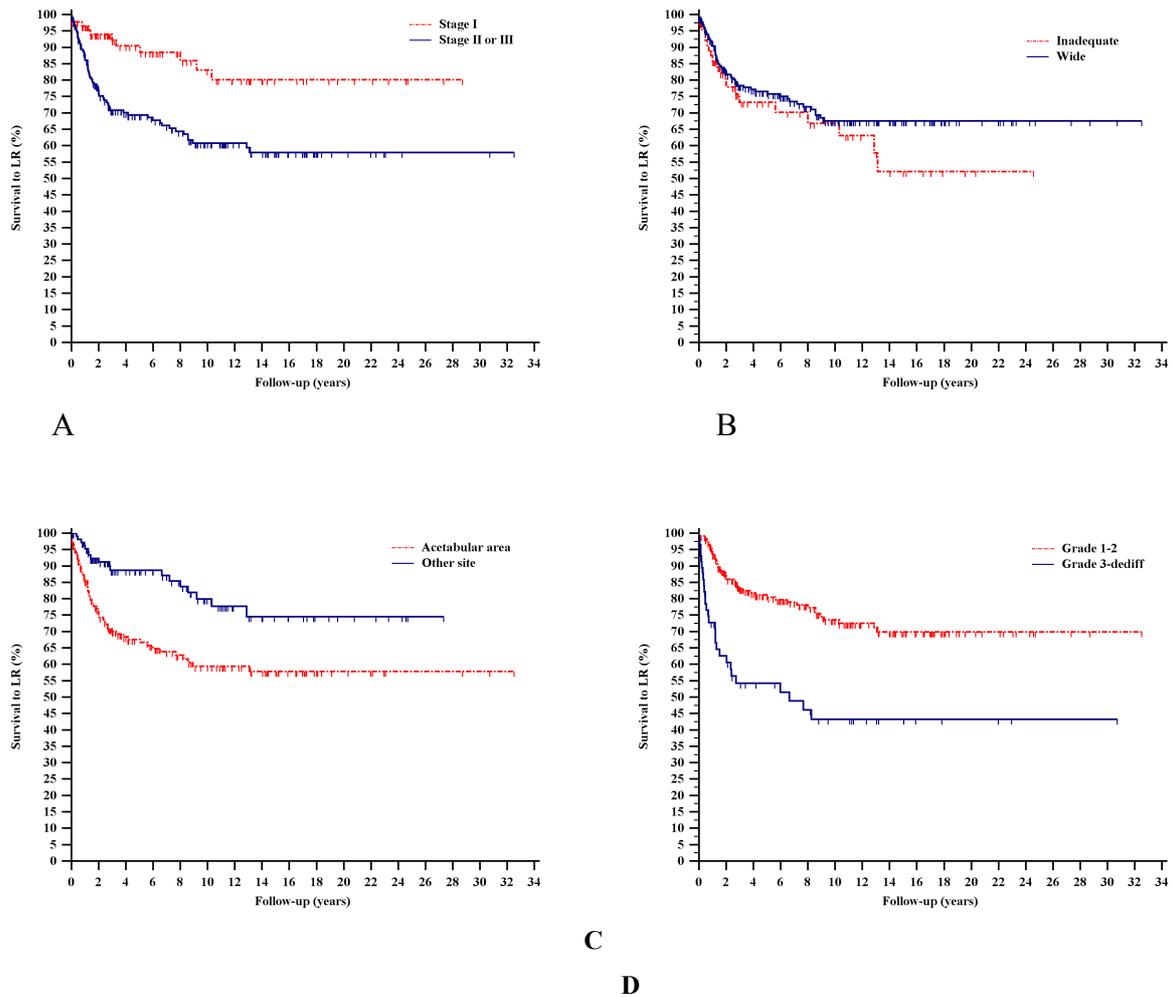


Fig. 5.11: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "recidiva locale" e suddivisi in relazione allo stadio (A), margini chirurgici (B), localizzazione (C) e grado istologico (D).

Metastasi

L'incidenza di metastasi è stata del 16,5% (51/309 casi) [Fig. 5.12], strettamente correlata al grado istologico ($p < 0,0001$ qualunque grado vs dediff; $p = 0,0343$ grado 1 vs 3) [Fig. 5.13].

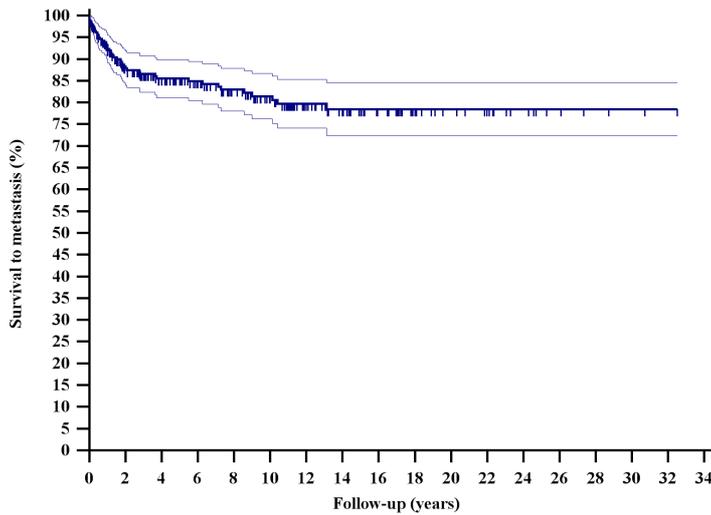


Fig. 5.12: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan-Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento recidiva locale. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza (95%).

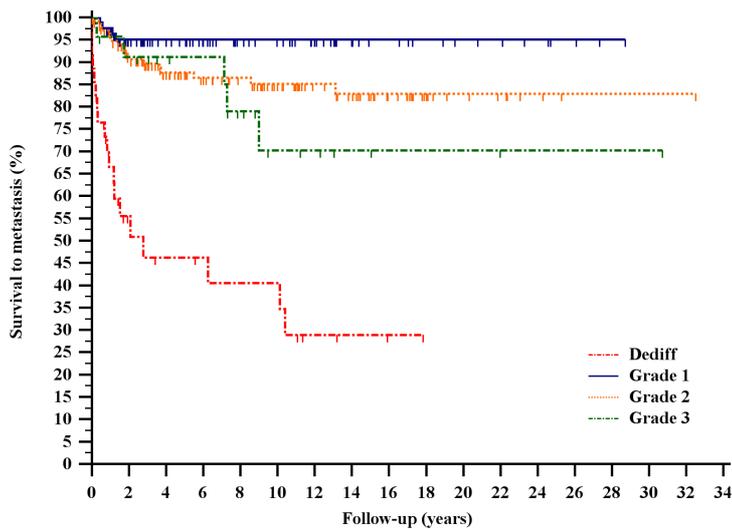


Fig. 5.13: Curva di sopravvivenza tipo Kaplan - Meier dell'intero gruppo. I pazienti sono stati selezionati in base all'evento "metastasi" e suddivisi in relazione al grado istologico.

RISULTATI FUNZIONALI

Il punteggio medio calcolato a prescindere dal tipo di resezione è di 21,9 punti, equivalente ad una funzionalità del 73%. Dall'analisi degli score medi emerge che il tipo di resezione influenza il risultato funzionale: le resezioni di tipo I hanno uno score medio di 24,2 punti, quelle di tipo I/IV di 21,1, quelle con coinvolgimento acetabolare di 17,8 e quelle di tipo III di 26,8. I dati suggeriscono che le resezioni della regione periacetabolare o sacro-iliaca sono destinate ad ottenere un risultato funzionale più basso rispetto quelle che coinvolgono esclusivamente l'osso iliaco o il pube.

COMPLICAZIONI

Le principali complicanze insorte precocemente durante il follow-up hanno interessato prevalentemente la ferita chirurgica posteriore, con necessità di reintervento per deiscenza ed infezione superficiale e profonda. Tutte le complicazioni sono elencate in tabella 5.1.

Tab. 5.1: Complicazioni dell'intera casistica per tempo di insorgenza

Tipo	Intra/postop (< 1 mese) 23%	Precoci (1-6 mesi) 6,8%	Tardive (> 6 mesi) 8,9 %
Deiscenza	24	8	1
Deficit neurologico	7	1	-
Ematoma	1	-	-
Frattura dell'innesto	-	-	2
Insufficienza renale acuta	1	-	-
Fistola urinaria	1	1	-
Trombosi venosa	1	-	-
Deficit sessuale	1	-	-
Mobilizzazione asettica	-	-	8
Instabilità dell'impianto	-	-	4
Infezione	18	6	6

6 DISCUSSIONE

I condrosarcomi sono tumori rari dell'osso che insorgono nel 22-39% dei casi nel bacino [24,36,68,74,88,116], nella casistica dell'Istituto Rizzoli ogni sottotipo presenta una propensione caratteristica ad insorgere in tale sede [Fig. 6.1]. In letteratura è dimostrato che i condrosarcomi pelvici hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli che insorgono alle estremità [18,41,47,59,88,91,119,124,163], probabilmente in ragione della difficoltà d'esecuzione di un intervento chirurgico adeguato.

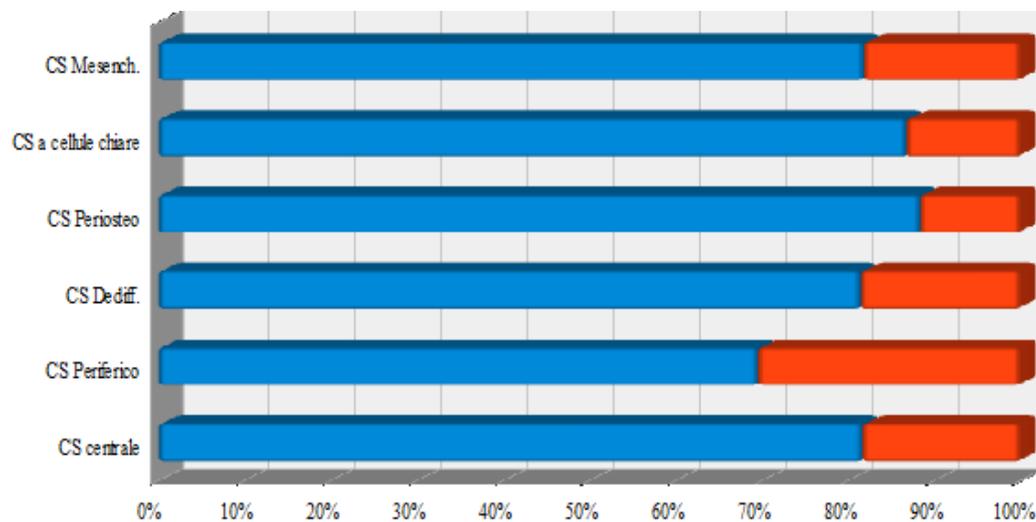


Fig. 6.1: Il grafico evidenzia la frequenza del condrosarcoma nel bacino (in arancione) ed in altra sede (in azzurro) secondo il sottotipo (secondo la casistica dell'Istituto Rizzoli dal 1900 al 2009).

A causa della bassa incidenza di questi tumori, sono pochi i centri oncologici specializzati con un'estesa esperienza nella diagnosi e trattamento della malattia.

I limiti degli studi pubblicati sono legati alla loro natura retrospettiva e quindi al fatto di elaborare dati relativi ad una popolazione arruolata in un lungo periodo di tempo: occorre considerare che l'evoluzione delle tecniche di diagnostica per immagini hanno determinato negli anni una stadiazione più accurata della malattia, mentre il perfezionamento e l'introduzione di nuovi protocolli chirurgici hanno influito sensibilmente su prognosi e risultato funzionale [139].

CONSIDERAZIONI METODOLOGICHE

Da un punto di vista metodologico, l'obiettivo di uno studio scientifico osservazionale è quello di analizzare accuratamente in modo retrospettivo o prospettico una popolazione (il più omogenea possibile) al fine di ottenere una stima precisa e valida dell'associazione tra un determinante ed il relativo conseguente risultato. Nello specifico della presente dissertazione, nello studio è stato analizzato uno specifico istotipo tumorale localizzato al bacino e sono stati analizzati i risultati oncologici e clinici dopo trattamento. Ovviamente negli studi osservazionali retrospettivi sono presenti errori sistematici che possono influenzare la validità dei risultati: errori di selezione, bias di informazioni, errori legati all'analisi statistica e fattori confondenti.

Errori di selezione.

Un errore di selezione è definito come un errore sistematico che origina dall'inclusione/esclusione dallo studio di pazienti nei quali è presente una possibile associazione tra il determinante ed i risultati analizzati.

La corte di selezione dei pazienti è rappresentata dall'archivio del dipartimento di oncologia muscoloscheletrica dell'Istituto Rizzoli. Dal registro dell'archivio sono stati individuati i pazienti con condrosarcoma del bacino ed è stata effettuata una successiva selezione al fine di poter analizzare una casistica omogenea per quanto è permesso dalla rarità della patologia in oggetto.

Sono stati esclusi i pazienti trattati prima del 1975 in quanto le metodiche anestesilogiche e le tecniche chirurgiche notevolmente arretrate rispetto a quelle attuali potevano influenzare i risultati oncologici e clinici. Le metodiche di trattamento differivano sostanzialmente nella popolazione oggetto dello studio, tuttavia non è stato possibile rendere omogenea la casistica in relazione al singolo tipo di intervento chirurgico per la rarità e molteplici strategie di trattamento chirurgico. Sono stati però esclusi pazienti non chirurgici, trattamenti palliativi con chemio/radioterapia per tumori localmente avanzati considerati inoperabili

trattamenti non chirurgici sperimentali. Con i suddetti criteri di selezione non è possibile pertanto dare una visione completa dei risultati oncologici di pazienti con condrosarcoma del bacino, bensì limitati a coloro che sono stati trattati presso un centro di eccellenza secondo l'iter terapeutico considerato "gold standard". Inoltre la decisione di escludere dall'analisi pazienti trattati dal 2014 ad oggi è da considerare un ulteriore fattore di omogeneità, in quanto il tumore presenta una crescita lenta ed eventuali recidive locali o metastasi possono verificarsi a medio-lungo follow-up.

Bias di informazioni.

Un bias di informazioni è definito come un errore di errata classificazione di un determinante, fattore confondente o risultato. Gli errori di classificazione possono essere suddivisi in due categorie: non-differenziali, dove il fattore erroneamente classificato è indipendente dal risultato; e differenziali, dove il fattore è dipendente e correlato con il risultato e viceversa. Gli errori di classificazione non-differenziali determinano un bias di informazioni nullo (ad esempio non vi sono modificazioni in termini di risultato nella comparazione tra due gruppi), mentre gli errori differenziali determinano dei bias di associazione determinante-risultati in entrambe le direzioni.

La corte di selezione dei pazienti è rappresentata dall'archivio del dipartimento di oncologia muscoloscheletrica dell'Istituto Rizzoli. I preparati istologici sono analizzati da patologi esperti in oncologia muscolo-scheletrica e sono costantemente verificati in relazione al loro continuo utilizzo nella pratica clinica e nelle attività di ricerca. Non è stato eseguito per questo studio una nuova revisione dei preparati istologici, tuttavia il rischio di bias di informazioni è estremamente ridotto considerando che ogni cartella clinica è stata sistematicamente analizzata e verificata da un singolo ricercatore. Inoltre la procedura di raccolta dei dati è stata standardizzata utilizzando dei database pre-allestiti con definizioni specifiche per ogni variabile. Per tutti i pazienti analizzati non è stata effettuata una verifica dei dati contenuti nelle cartelle cliniche relativi all'anamnesi patologica remota e recente, sintomi e comorbidità, affidandosi alla

accuratezza nella registrazione dei dati del personale dell'Istituto. Tuttavia anche nelle cartelle cliniche è presente un form pre-allestito ove vengono inseriti i dati, che sono stati incrociati con le anamnesi anestesilogiche. Dati relativi all'imaging, intervento chirurgico e valutazioni di follow-up sono stati revisionati per ogni paziente da un singolo ricercatore.

E' possibile che vi siano dei bias di informazioni relativi al follow-up in considerazione della impossibilità di contattare alcuni dei pazienti arruolati (causa decesso, mancanza di riferimenti telefonici, controlli di follow-up presso altre sedi). Tali bias di informazioni influenzano i risultati oncologici, funzionali e la definizione effettiva del corretto follow-up. Tuttavia per alcuni è stato possibile reperire informazioni circa data del decesso e causa attraverso i questionari inviati presso l'anagrafe comunale di riferimento.

Errori legati all'analisi statistica.

La precisione statistica è stata riportata con intervallo di confidenza al 95% in tutti gli studi. Sono stati quindi considerati significativi valori di $p < 0,05$. L'ampiezza degli intervalli di confidenza indica il grado di errore casuale nelle stime. Nonostante questo studio presenti una delle maggiori casistiche riportate in letteratura, vi è un numero limitato di pazienti ed i risultati delle analisi statistiche, specialmente in riferimento a sottocategorie con ampi intervalli di confidenza devono essere interpretati con attenzione. Un'analisi della potenza statistica (power-analysis) permette di valutare l'adeguatezza del risultato statistico in relazione con il campione. L'analisi di potenza può essere fatta sia prima (a priori o analisi di potenza prospettica) che dopo (post hoc o analisi di potenza retrospettiva) la raccolta dei dati. Un'analisi di potenza a priori viene effettuata prima dello studio di ricerca, ed è tipicamente utilizzata per stimare le dimensioni del campione sufficienti per raggiungere una potenza statistica adeguata. Un'analisi di potenza post-hoc è condotta dopo aver completato uno studio ed è utilizzata per verificare l'adeguatezza statistica in relazione alla dimensione del campione e determinare quale era il potere nello studio. Non è stato possibile effettuare una analisi di potenza.

Fattori confondenti.

I fattori confondenti sono un argomento importante da tenere in considerazione quando si realizzano studi osservazionali. Un fattore confondente è un fattore che può essere associato al determinante ed al risultato ma non si trova in stretta correlazione con essi ed è distribuito in modo non uniforme nei sottogruppi di studio. A differenza degli errori di selezione ed i bias di informazioni che possono essere evitati nel design degli studi, i fattori confondenti possono essere contrastati dall'analisi statistica. Comunque aggiustamenti o stratificazione nelle analisi statistiche si basano sul presupposto che possibili fattori confondenti vengano riportati, ed è il principale limite degli studi non randomizzati. Ovviamente il fatto che la popolazione in analisi sia diluita nell'arco di 30 anni circa introduce la possibilità che fattori confondenti non misurabili come team chirurgico, protocolli anestesiológicos, chirurgici ed oncologici, strumentari, metodiche di imaging ecc. possano influenzare i risultati. Nell'analisi statistica è stata inclusa anche un'analisi multivariata per controllare alcuni possibili fattori confondenti, ma la limitazione della popolazione in studio riduce il numero di variabili che possono essere analizzate.

EPIDEMIOLOGIA

I condrosarcomi del bacino sono più frequenti nella popolazione adulta e la loro incidenza è più alta nel sesso maschile; il picco di frequenza si registra nella quarta decade [24,88,94,116,163], nel presente studio lo si rileva nella quinta decade. I condrosarcomi ad alto grado sono maggiormente rappresentati in età avanzata, intorno ai 50 anni [47], mentre quelli a basso grado sono più frequenti nei pazienti più giovani. Suddividendo la nostra popolazione in due gruppi costituiti uno da pazienti affetti da condrosarcoma grado 1 ed uno da quelli affetti da condrosarcomi di grado 2, 3 o dedifferenziato otteniamo rispettivamente come età medie 42,5(+/-3) e 48,3(+/-2,5) anni; tale evidenza può essere spiegata dal fatto che i condrosarcomi tendono a progredire nel tempo in forme a più alto grado di malignità [19]. Considerando i condrosarcomi periferici, essi rappresentano nella nostra casistica il 35% del totale; tale percentuale risulta più alta rispetto a quella che si registra in letteratura per l'arto inferiore (9-32%) [47,51,120,163].

DIAGNOSI

Una precoce diagnosi del condrosarcoma del bacino è importante per il corretto inquadramento della patologia al fine di portare il paziente ad eseguire quanto prima un intervento chirurgico a margini ampi, che ad oggi è l'unico strumento terapeutico efficace nelle mani del medico. A causa dello sviluppo lento e della scarsità della sintomatologia, la diagnosi di condrosarcoma è spesso tardiva. Sintomi clinici quali tumefazione, dolore e la crescita di una esostosi nota ad avvenuta maturazione scheletrica necessitano di un approfondimento diagnostico.

I condrosarcomi entrano in diagnosi differenziale con le lesioni benigne corrispondenti quali l'encondroma [57,124,131,134] e l'ostecondroma [19,42,124] e con l'osteosarcoma [51,94,134].

- L'encondroma è una lesione solitamente asintomatica, tipicamente delle ossa lunghe, spesso diagnosticata incidentalmente, ma può anche determinare deformazioni dell'osso e fratture patologiche [24,74,91].

- L'ostecondroma o esostosi è una lesione dura e indolente, adesa al piano osseo che appare all'imaging come una estroflessione ossea (di natura sessile o pedunculata) caratterizzata da un cappuccio cartilagineo ^[24,74,91]. La degenerazione sarcomatosa dell'ostecondroma si sospetta con l'evidenza all'RMN di un cappuccio cartilagineo maggiore di 1-2 cm ^[124,134].
- L'osteosarcoma, soprattutto nella sua variante acondroplastica, ha caratteristiche simili al condrosarcoma centrale, ma è tipico dell'età giovanile, e contrariamente al condrosarcoma, presenta un tipico aumento della fosfatasi alcalina e delle lattico deidrogenasi ^[24,74].

Dalle evidenze della letteratura si può affermare correttamente che una lesione osteolitica del bacino con calcificazioni ed ossificazioni caratteristiche, riscontrata in un paziente di mezza età, è altamente predittivo per essere un condrosarcoma ^[19,57,111,124].

Per quanto riguarda le metodiche di imaging, la TC, soprattutto a strato sottile con ricostruzioni 2D e 3D, è superiore alle altre metodiche di imaging nel mostrare i dettagli ossei, aggiungendo criteri specifici utili alla diagnosi ^[55-56,111].

La RMN ha un miglior contrasto rispetto alla TC per lo studio dei tessuti molli e fornisce una migliore visualizzazione nelle ricostruzioni multiplanari ^[55-56,111], che non solo mostra chiaramente la localizzazione del tumore, ma in dettaglio le diverse componenti. Il condrosarcoma è caratterizzato istologicamente da tessuto arrangiato in lobuli ed abbondante materiale condroideseperato da setti fibrosi. Come risultato, la caratteristica più evidente è l'intensità relativamente elevata del segnale in T1 e marcata luminosità in T2 con setti a segnale iso-intenso.

Una diagnosi istologica deve essere comunque effettuata in tutti i casi. Una agobiopsia TC-guidata è la metodica d'approccio raccomandata^[125], rispetto a modalità biotiche mini-invasive^[38]. Quest'approccio riduce al minimo la contaminazione locale e assicura che il tratto biopsia venga asportato al momento dell'eventuale intervento chirurgico definitivo. In caso di campione insufficiente è necessario optare per una biopsia incisionale.

TRATTAMENTO CHIRURGICO E RISULTATI ONCOLOGICI

La diagnosi di un condrosarcoma del bacino pone la necessità di un trattamento aggressivo. Chemioterapia e radioterapia si sono dimostrate inefficaci come trattamenti neoadiuvanti o adiuvanti per i condrosarcomi classici [24,41,57-59,66,146], quindi la maggior parte dei pazienti viene indirizzata al trattamento chirurgico esclusivo, che è riconosciuto in letteratura come “gold standard”.

Prima degli anni '80 i condrosarcomi e gli altri tumori primitivi del bacino venivano trattati con un'amputazione interileoaddominale [92,138] che era considerata l'unico trattamento in grado di garantire il controllo locale e di impedire la diffusione sistemica della malattia. Enneking ha definito per primo alla fine degli anni '70 le modalità ed i vantaggi della chirurgia di salvataggio dell'arto inferiore nel bacino [44]. Le indicazioni ad interventi di resezione del bacino sono progressivamente aumentate negli anni a discapito dell'emipelvectomy esterna che pur fornendo margini adeguati comporta un'alta morbilità ed una funzionalità limitata [41,44,110,147].

Sopravvivenza

A seguito dell'intervento chirurgico, la sopravvivenza attesa a 10 anni dei pazienti affetti da condrosarcoma del bacino varia dal 51% all'88% [41,110,119,126,147], il limite superiore di questo range è difficilmente valicabile in ragione dell'assenza di una terapia medica adiuvante capace, in associazione alla chirurgia, di abbattere la mortalità. In letteratura gli studi a lungo follow-up indicano come a distanza di anni la mortalità associata a ricomparsa di malattia tenda ad aumentare. Nel presente studio la sopravvivenza globale è risultata del 73% a 10 anni e 70% a 15 anni [Fig. 5.1]. Lo studio di Pring e collaboratori [119] prende in considerazione 64 pazienti trattati, sin dalla diagnosi, alla Mayo Clinic e riporta una sopravvivenza globale a 10 anni dell'82%, mentre quello di Sheht e collaboratori [140] prende in considerazione 67 pazienti, riportando una sopravvivenza globale a 10 anni del 52%. La sopravvivenza del nostro studio risulta non troppo inferiore a quella registrata da Pring, che tuttavia trae le proprie conclusioni su di una popolazione

più ristretta e selezionata della nostra, ma si dimostra nettamente superiore a quella registrata da Sheth che include però nella propria casistica un alto numero di pazienti con condrosarcoma dedifferenziato e molti pazienti trattati ab initio per recidiva locale. Le differenze tra i risultati oncologici possono dipendere proprio dalle caratteristiche della popolazione presa in esame: Sheht e collaboratori contano tra i loro casi ben 13 pazienti con condrosarcoma dedifferenziato (19,4%) ed 8 pazienti con una lesione recidivante (11,9%), tra i nostri pazienti invece 35 (11%) riportano diagnosi di condrosarcoma dedifferenziato e solo 3 (<1%) entrano nello studio a seguito di una recidiva; l'inclusione di un alto numero di pazienti con un condrosarcoma che si presenta caratteristicamente in una forma ad alto grado di malignità e di pazienti con recidiva comporta automaticamente una prognosi peggiore di malattia. Come verrà discusso nei paragrafi successivi, il grado istologico è un importante predittore del comportamento del tumore ed influenza significativamente la sopravvivenza ^[47,58,91]. Tumori di alto grado hanno un tasso più elevato di recidiva e metastasi polmonari mentre, al contrario, i tumori a basso grado raramente metastatizzano o recidivano localmente dopo resezione.

Recidiva locale

La recidiva locale risulta secondo gli studi di Lee ^[88] e Sherman ^[139] più frequente tra i condrosarcomi del bacino rispetto a quelli che insorgono in altre sedi. Nel nostro studio è stata valutata al 27,8% e rientra nel range dal 18% al 45% riportato da alcuni Autori ^[82,119,122,139]. In letteratura è descritta una maggiore incidenza di recidiva locale in pazienti trattati con margini inadeguati ^[41,47,49,58,116,119,140]. Nel nostro studio dall'analisi univariata della sopravvivenza alla recidiva locale non risulta significativo il confronto tra margini adeguati ed inadeguati ($p=0,1624$), tuttavia l'analisi multivariata, condotta utilizzando come variabili grado, margini, localizzazione e stadio della malattia, identifica nei margini inadeguati un fattore prognostico indipendente che influisce negativamente sulla sopravvivenza alla recidiva ($p=0,0092$): questo apparente paradosso può essere spiegato dalla distribuzione dei margini adeguati ed inadeguati tra i condrosarcomi di basso ed alto grado: l'84% dei margini inadeguati sono stati

registrati per lesioni a basso grado di malignità, che quindi hanno determinato una bassa frequenza di ripresa di malattia attraverso metastasi o la recidiva locale. L'analisi multivariata dimostra inoltre come anche il grado ($p=0,0003$) e la localizzazione ($p=0,0042$) siano fattori prognostici indipendenti sull'insorgenza di recidiva locale. Pring ^[119] riporta un ruolo del grado istologico sull'incidenza di recidiva locale ($p=0,0001$), Deloin ^[36] non riporta significatività nel confronto tra condrosarcomi ad alto e a basso grado nell'analisi multivariata della sopravvivenza alla recidiva ($p=0,3$). Lee e colleghi ^[88] riportano nel loro studio effettuato su 227 pazienti con condrosarcoma, di cui 51 localizzati nel bacino, una più alta incidenza di recidiva proprio tra i condrosarcomi pelvici (10/55) ed inoltre evidenziano una differenza significativa sull'incidenza di recidiva locale tra condrosarcomi ad alto e basso grado.

Nei condrosarcomi ad alto grado, la recidiva locale compromette significativamente la sopravvivenza che, in questi pazienti varia in letteratura dal 53% allo 0% a 5 anni [28,49,94,108,115,120,126,141,144,161]. Nei condrosarcomi a basso grado, alcune casistiche hanno riportato che sebbene la recidiva locale aumenti la morbilità, essa non influenza in modo significativo la sopravvivenza globale, che raggiunge in questi pazienti il 90% ^[41,88]. Altri studi hanno riportato un tasso di recidiva locale e metastasi per ogni grado istologico nei condrosarcomi localizzati al bacino rispetto altre sedi ^[49,161], suggerendo che la recidiva locale debba essere considerata come la manifestazione fenotipica di un comportamento aggressivo ^[136]. Anche noi concordiamo con questi studi. Sulla base dei nostri risultati, 1) la sopravvivenza a morte, recidiva locale e metastasi era significativamente più bassa per i pazienti ad alto grado istologico e 2) la sopravvivenza complessiva è stata significativamente più bassa nel sottogruppo che non ha riportato recidiva locale, indipendentemente dal grado istologico. Questa osservazione sottolinea la necessità di ottenere un buon margine di resezione indipendentemente dal grado.

Metastasi

In letteratura i condrosarcomi del bacino presentano un'incidenza di metastasi che varia dal 19% al 36% ^[82,116,140]. In accordo con gli studi pregressi

registriamo un'incidenza di metastasi del 17,3%, prevalentemente entro 6 mesi dall'intervento. Dall'analisi multivariata relativa alla sopravvivenza alle metastasi i nostri dati testimoniano come il grado istologico ($p < 0,0001$) e lo stadio della malattia alla diagnosi ($p = 0,0366$) correlino ad una maggiore frequenza di secondarismi; per Wirbel e collaboratori [163] l'alto grado istologico non correla né ad una prognosi peggiore, né ad una più alta frequenza di secondarismi, solo lo stadio rappresenta un fattore prognostico statisticamente significativo per la sopravvivenza alle metastasi.

Fattori prognostici

I fattori prognostici che influiscono sulla sopravvivenza sono stati valutati da molti autori, tuttavia non c'è concordanza piena sui risultati dei vari studi [36,41,49,58,85,88,95,109,126,140,163].

E' noto che i margini adeguati, a prescindere dalla tecnica chirurgica con cui sono ottenuti, diminuiscono l'incidenza di recidiva locale aumentando la sopravvivenza globale [15,41,116,140], nelle maggiori casistiche riportate in letteratura, margini ampi di resezione sono stati ottenuti nel 25-82% dei casi [15,41,88,116,140,161]; i nostri dati rilevano ampi margini di resezione nel 69% dei pazienti. L'analisi multivariata attraverso cui abbiamo messo a confronto la sopravvivenza dei pazienti, divisi in funzione di grado, margini, sito e stadio, dimostra che i margini inadeguati rappresentano un fattore di rischio negativo sulla sopravvivenza, anche se l'indicazione chirurgica gioca un ruolo determinante come bias (margini inadeguati sono più frequenti in condrosarcomi a basso grado rispetto a condrosarcomi di grado 3 o de differenziati). L'adeguatezza dei margini è tuttavia di centrale importanza perché è l'unico modo attraverso cui il chirurgo può ridurre la frequenza di recidiva locale.

Il grado istologico rappresenta nel nostro lavoro il più importante fattore prognostico che, indipendentemente dalle altre variabili analizzate, incide in maniera significativa sulla sopravvivenza ($p < 0,0001$): maggiore è il grado e minore è la sopravvivenza a morte, recidiva locale e metastasi. Inoltre la presenza di una componente dedifferenziata incide ulteriormente con criteri di significatività

statistica. La classificazione istologica dei condrosarcomi è per sua stessa natura operatore dipendente ed in ragione di questo i grandi centri in tutto il mondo presentano frequenze diverse dei vari gradi istologici [42,57,119,127,131,143], altrimenti inspiegabili; tuttavia è unanime il consenso nel conferire un importante ruolo prognostico al grado istologico con cui si presenta un condrosarcoma [36,82,88,119,161,163]. Considerando l'estrema rilevanza clinica di una corretta valutazione del grado istologico, consigliamo di combinare gli studi di imaging ed i criteri istologici per migliorare l'affidabilità della diagnosi e della classificazione dei condrosarcomi [47,58,127]. I nostri dati dimostrano come il grado influisce sulla sopravvivenza globale dei pazienti: la diagnosi di condrosarcoma di grado dedifferenziato implica sempre una prognosi peggiore, quella di grado 1 al contrario correla ad una prognosi migliore. Una chiara differenza prognostica in base al grado istologico è dimostrata da Pring e collaboratori [119] che riportano in 67 pazienti una sopravvivenza a 10 anni del 97% per i condrosarcomi di grado 1, del 75% per quelli grado 2 e del 14% per quelli di grado dedifferenziato: all'analisi multivariata il grado istologico è risultato fattore prognostico negativo indipendente sulla sopravvivenza ($p=0,0001$). La letteratura dimostra che il grado istologico ha significato prognostico non solo per i condrosarcomi del bacino, ma anche per quelli che insorgono nel resto dello scheletro [51,120]. Inoltre, i nostri risultati concordano con quelli di altri Autori ritenendo che il condrosarcoma dedifferenziato debba essere considerato come entità distinta in ragione dell'alta aggressività biologica [16,59,52,146]. Rispetto ai condrosarcomi non dedifferenziati, indipendentemente da stadio e grado, la sopravvivenza dei pazienti affetti da condrosarcoma dedifferenziato a morte, recidiva locale e metastasi è risultata significativamente inferiore.

Wirbel e colleghi [163] in un recente studio su 51 condrosarcomi del bacino hanno dimostrato come lo stadio della malattia alla diagnosi influenzi significativamente la prognosi del paziente. Pur non risultando significativa all'analisi multivariata ($p=0,1080$), anche nel nostro studio è stata evidenziata una correlazione tra stadio e sopravvivenza: la sopravvivenza globale dei nostri pazienti è stata del 92,8% se diagnosticati nello stadio I, del 77,1% nello stadio II e del 20%

nello stadio III. In accordo con Deloin ^[36] e Mochizuki ^[99] nell'analisi univariata della sopravvivenza riportiamo un confronto statisticamente significativo tra localizzazione acetabolare e non acetabolare.

Margini chirurgici.

I condrosarcomi di bacino sono particolarmente difficili da trattare a causa delle loro dimensioni e del rapporto con importanti strutture endopelviche. Numerosi autori ritengono che il margine chirurgico sia il più importante predittore di sviluppo di recidiva locale ^[41,59,85,95,116,140,141] sia nei trattamenti conservativi che nelle amputazioni. Margini chirurgici contaminati o indeguati sono più alti nei condrosarcomi di bacino rispetto ad altre sedi appendicolari, con tasso di recidiva locale che raggiunge il 53% ^[58-59,85,95,119,126]. Anche se quasi tutti gli autori concordano sul fatto che condrosarcomi di grado 1 extracompartimentali, grado 2 e grado 3 necessitino di un margine ampio ^[18,33,58,41,49,68,88,120,132,152], è controverso il margine chirurgico considerato adeguato nei condrosarcomi intracompartimentali a basso grado ^[33,46-47,66,148]. Il curettage è un intervento considerato accettabile per i condrosarcomi a basso grado delle ossa lunghe, con bassi tassi di recidiva locale e metastasi. Tuttavia, in assenza di un metodo altamente affidabile per identificare il vero grado dei condrosarcomi intraossei del bacino (consapevoli del limite della biopsia Tc-guidata), il curettage è da considerare rischioso per l'alto tasso di recidiva locale ^[109]. Nella nostra casistica abbiamo riportato un'incidenza di recidive locali pari al 27% e 36% rispettivamente nei margini adeguati e non.

RICOSTRUZIONE CHIRURGICA

A seguito di un intervento chirurgico conservativo, l'alterazione dell'anatomia pelvica può non comportare un significativo svantaggio funzionale: la ragione di questo risiede nel fatto che le resezioni di tipo I e III non modificano in maniera consistente la distribuzione delle forze di carico, consentendo una deambulazione parafisiologica. Nel nostro studio i pazienti trattati con resezione della regione ischio-pubica non hanno avuto ricostruzione, mentre è stato necessario un intervento ricostruttivo per 20 pazienti con resezione di tipo I o tipo I-IV; la scelta di utilizzare dei mezzi di sintesi in tali pazienti è stata compiuta in ragione dell'interruzione di continuità del bacino in corrispondenza della giunzione sacroiliaca, dell'ampiezza della resezione e della perdita della muscolatura glutea.

La maggior parte delle ricostruzioni considerate nel nostro studio (94 pazienti) sono state eseguite su resezioni della regione periacetabolare. Steel ^[147] ed Enneking ^[44] hanno descritto per primi le tecniche di emipelvectomy interna riportando modalità ricostruttive dalle limitate aspettative funzionali. Queste procedure determinavano spesso al paziente importanti limitazioni legate alla dismetria degli arti inferiori e all'instabilità dell'anca, tuttavia il risultato funzionale era sempre migliore di quello di un'amputazione interileoaddominale. Di fatto gli studi più lontani nel tempo analizzano i dati relativi a tecniche ricostruttive che oggi non trovano più frequente applicazione. Le coartazioni o trasposizioni femorali sono considerate come procedure non ricostruttive e nei tempi recenti trovano sempre minore indicazione dato lo scarso risultato funzionale, anche se recentemente sono rientrate nell'armamentario del chirurgo ortopedico. Gli interventi ricostruttivi di artrodesi sono oggi meno eseguiti: l'artrodesi ilio-femorale determina una buona funzionalità dell'arto inferiore, ma richiede la presenza di un'adeguata porzione dell'ileo, comporta sempre l'accorciamento dell'arto inferiore e a dispetto della semplicità operativa con cui la si predispone è difficile da ottenere, inoltre è gravata dall'alta frequenza di complicazioni di natura infettiva ^[128]; l'artrodesi ischiofemorale consolida ancor più difficilmente e spesso è responsabile di una marcata sintomatologia dolorosa a livello pubico ^[128]. Nella nostra casistica le artrodesi

rappresentano solo il 4,5% delle ricostruzioni e sono state effettuate in 4 pazienti tra il 1978 ed il 1988.

Nel nostro studio, in 80 dei 114 pazienti ricostruiti (67,4%) è stata effettuata un'artroplastica. In letteratura sono pochi gli studi su ricostruzioni protesiche che si avvalgono dell'utilizzo di un'endoprotesi articolare associata a cemento, tuttavia Guo e collaboratori ^[63] riportano buoni risultati funzionali ed una bassa incidenza di complicazioni in 18 pazienti trattati con protesi di emibacino e cemento osseo. Le megaprotesi ed in particolare le protesi a sella hanno riscosso un discreto successo negli ultimi venti anni, in ragione dei brevi tempi operatori e di ricovero associati ad una buona funzionalità nel postoperatorio. Le protesi a sella pur concedendo una funzionalità soddisfacente presentano però un alto rischio di dislocazione ed infezione ^[1,6,122]. Renard e collaboratori ^[122] riportano in 15 pazienti trattati per tumori primitivi e secondari del bacino, una funzionalità media a 3 e a 6 mesi del 40% e del 50% rispettivamente, constatando un'infezione profonda in 4 pazienti e la rottura dell'ileo residuo con inevitabile mobilizzazione della protesi in 2 pazienti. I dati in nostro possesso confermano le evidenze della letteratura riguardo l'alto rischio di complicazioni infettive, infatti tra i 10 pazienti del nostro studio ricostruiti con protesi a sella, ben 6 hanno riportato un'infezione. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia antibiotica, 2 sono stati sottoposti a pulizia chirurgica, 1 invece hanno subito una revisione della protesi. Abudu e collaboratori ^[11], in 34 pazienti trattati con una ricostruzione protesica, riportano un'incidenza di complicazioni pari al 60% che includono infezione (26%), dislocazione (15%) e lesioni iatrogene dei visceri (6%).

Le ricostruzioni con innesto massivo composito consistono di un allotrapianto associato a protesi ^[13,40,87,116]. L'utilizzo di innesti ossei è però associato ad un aumentato rischio di complicazioni quali l'infezione, la frattura e il mancato consolidamento ^[6,13,35-36,40,116]. L'osteointegrazione tra innesto e protesi acetabolare è sempre difficile da ottenere e la mancata unione delle due componenti può essere causa del fallimento della ricostruzione. Il tasso di insuccesso degli innesti di bacino in letteratura varia tra il 20% e il 40%. Delloye e colleghi ^[35] riportano i dati relativi alle ricostruzioni composite in 13 pazienti: il loro studio evidenzia una

bassa frequenza di fallimento dell'innesto, tuttavia il follow-up medio a cui sono stati sottoposti i pazienti risulta relativamente breve (41mesi) e potrebbe sottostimare la frequenza di insuccesso del sistema composito. Solo 3 pazienti nello studio di Delloye sono stati seguiti per più di 36 mesi e 2 di questi sono stati registrati tra gli insuccessi. Donati e colleghi registrano l'insuccesso dell'allottrapianto in 9 dei 35 pazienti presi in considerazione (25%), riportando la rimozione dell'alloinnesto in 6 degli 8 casi in cui era stata diagnosticata un'infezione profonda ^[40]. In letteratura le infezioni dell'innesto sono descritte come le complicanze più gravi, causa del fallimento dell'intera ricostruzione ^[35,40,168]: è stato ipotizzato che le ragioni dell'alta frequenza di infezioni sia legata ai tempi e alla complessità dell'intervento chirurgico. Oltre alle infezioni tra le cause più importanti di fallimento dell'innesto riportiamo la rottura dell'innesto e la mobilizzazione delle componenti protesiche. L'utilizzo di una coppa acetabolare con stelo si è rilevata d'aiuto nel provvedere alla stabilizzazione dell'osso trapiantato, evitando la necessità di mezzi di sintesi, il cui inserimento indebolisce l'innesto e allunga i tempi operatori, tuttavia tali componenti devono essere inserite a fondo entro l'innesto e l'osso dell'ospite perché si possano evitare le mobilizzazioni.

In conclusione un accenno alle protesi in materiale poroso di tantalio: questa soluzione bio-compatibile, che oggi è sfruttata per la creazione di sistemi modulari, nel prossimo futuro potrebbe soppiantare gli altri sistemi ricostruttivi provvedendo magari alla ricostruzione su misura delle porzioni di bacino resecate.

RISULTATO FUNZIONALE

Il risultato funzionale, calcolato attraverso l'MSTS score, varia in letteratura dal 62% al 73% [36,70,110,119,163] e correla prevalentemente con il tipo di resezione eseguita. I pazienti che subiscono resezioni di tipo I o di tipo III hanno tendenzialmente scores più alti di quelli che invece necessitano di resezioni delle regioni sacrale e periacetabolare: i nostri dati rivelano una funzionalità media dell'80,7% nei pazienti che hanno subito una resezione di tipo I, dell'89,4% nel tipo III, del 70,3 nel tipo I/IV e del 59,3% nel tipo II. Da ulteriori analisi possiamo inoltre riscontrare che i pazienti con ricostruzioni della regione acetabolare presentano uno score funzionale lievemente inferiore rispetto alle resezioni della regione acetabolare non ricostruite (pur con il bias delle indicazioni chirurgiche differenti). Inoltre pazienti a maggior richiesta funzionale (pazienti giovani di età inferiore a 50 anni) hanno un risultato inferiore come score MSTS rispetto a pazienti più anziani e tale differenza risulta mantenuta a tutti i cut-off. Tale parametro va considerato attentamente nell'indicazione chirurgica ad eventuale ricostruzione dopo resezione.

TERAPIE ALTERNATIVE ALLA CHIRURGIA O ADIUVANTI

Prospettive di trattamento chemioterapico.

Ad oggi i chemioterapici convenzionali hanno dimostrato un ruolo potenziale solo nei sottotipi mesenchimale ^[29,32] e dedifferenziato ^[23,37,61,97,98,121]. Studi citogenetici e modelli murini hanno iniziato ad identificare i geni e le vie del segnale che hanno un ruolo nella progressione tumorale e che quindi potranno diventare, in un futuro poco distante, i targets di nuove terapie molecolari ^[19]. Encondromi, osteocondromi e condrosarcomi convenzionali a basso ed alto grado derivano dall'alterazione dei processi di crescita ed ossificazione fisiologici, che riguardano la cartilagine di accrescimento. Le lesioni benigne derivano da anomalie della via del segnale dell'Indian Hedgehog, che regola la differenziazione dei condrociti e, attraverso il PTHLH l'ossificazione del pericondrio ^[19]. La perdita del feed-back negativo IHH-PTHLH determina la mancata maturazione della cartilagine nell'encondroma, mentre l'ampia diffusione dell'IHH determina la perdita della polarità durante l'accrescimento nell'osteocondroma ^[19]. Biologicamente i condrosarcomi più comuni appartengono ad un gruppo di sarcomi a cariotipo complesso, aneuploidi, con alterazioni cromosomiche non reciproche e non specifiche, inoltre presentano alterazione della p53, il principale regolatore del ciclo cellulare. Inoltre proteine antiapoptotiche come Bcl-2 e Bcl-XL sono altamente espresse in tutti i sottotipi di condrosarcoma e BH-3 mimetic ABT-737 è responsabile della sensibilità delle linee cellulari di condrosarcoma a farmaci convenzionali come doxorubicina e cisplatino ^[31,129]. La survivina, proteina della famiglia degli inibitori dell'apoptosi, è espressa nel condrosarcoma ed è dimostrato essere un target per l'arresto del ciclo cellulare in linee cellulari in vitro ^[84]. Studi genetici e modelli murini hanno permesso di identificare geni e vie patogenetiche responsabili della progressione di una lesione benigna in una maligna, prima a basso grado, poi ad alto grado (IHH, p53, ILGF, CDK4, HIF, MMPs, SRC e AKT) ^[19-21]. Con l'identificazione di queste vie patogenetiche, a poco tempo sono stati descritti gli effetti antitumorali della deacetilasi istonica e degli inibitori dell'aromatasi in esperimenti in vitro su linee cellulari di condrosarcoma, mentre sono stati utilizzati nella sperimentazione in vivo inibitori dell'angiogenesi ^[17,37,170]. Studi di fase I hanno riportato una buona

risposta del condrosarcoma a nuovi agenti antitumorali come il fattore di crescita endoteliale vascolare antisenso e il fattore di necrosi tumorale Apo2L/TRAIL. Studi di fase II vedono l'utilizzo dei seguenti farmaci: perifosine (serina/treonina chinasi Akt inibitore) apomab (agonista selettivo proapoptotico di Apo2L/TRAIL) dasatinib e la combinazione di gentamicina e docetaxel. Recentemente sono stati avviati trials clinici per testare l'efficacia degli inibitori dell'hedgehog IPI-926. L'hedgehog è stata identificata come via di signalling nella genesi del condrosarcoma ^[105] e studi in modelli sperimentali hanno dimostrato un'inibizione nella crescita mediamente del 43% ^[25,105]. Tali risultati non sono però stati confermati su tutta la popolazione in esame arruolata in trials randomizzati in fase II (NCT01310816 e NCT01267955). Un'altra via di segnalazione bersaglio delle nuove terapie è mTOR, risultata alterata in molti istotipi tumorali. Anche nel condrosarcoma mTOR e AKT sono risultate attivate ^[75] e la loro inibizione in vitro utilizzando BEZ235 ha dato buoni risultati sperimentali ^[60]. È stato recentemente pubblicato uno studio retrospettivo su 171 pazienti con condrosarcoma convenzionale non-resecabile in trattamento presso due centri europei di riferimento: Istituto Ortopedico Rizzoli (Bologna) e il Leiden University Medical Center (Leiden). Dall'analisi gli autori hanno osservato che la prognosi è scarsa (sopravvivenza cumulativa del 12% a 3 anni), anche se significativamente migliore nei pazienti con malattia localizzata rispetto ai metastatici ($p=0.0014$) e nei pazienti trattati con chemioterapia rispetto a nessun trattamento (26% vs 8% a 3 anni, $p<0.05$) ^[157]. La chemioterapia utilizzata è prevalentemente basata sulla doxorubicina, anche se in alcuni casi sono stati utilizzati farmaci non citotossici come imatinib e sirolimus ^[129].

Il ruolo della chemioterapia nel trattamento dei pazienti con condrosarcoma localizzato, o in stadio avanzato, rimane non chiaro. Una spiegazione della chemioresistenza tipica dei condrosarcomi può essere ritrovata nell'espressione del gene 1 di resistenza multifarmaco, che codifica per la glicoproteina P, capace di determinare in vitro la resistenza alla doxorubicina ^[165]. Più intuitivamente gli agenti chemioterapici possono essere ostacolati dall'ampia coltre di matrice

extracellulare che avvolge le cellule neoplastiche, così come dalla scarsa vascolarizzazione della lesione, che rendono difficile il raggiungimento delle cellule tumorali, il condrosarcoma inoltre presenta un basso tasso di accrescimento, mentre i chemioterapici agiscono notoriamente sulle cellule in rapida crescita. Studi recenti hanno suggerito un possibile ruolo della terapia sistemica in certi sottotipi di condrosarcoma: la variante dedifferenziata e quella mesenchimale ^[98]. Nel condrosarcoma dedifferenziato, lo studio di Mitchell ha evidenziato un miglioramento della sopravvivenza ^[98] dopo trattamento chemioterapico, ma altri Autori non confermano il dato ^[37,61,146]. Considerata la pessima prognosi dei pazienti con condrosarcoma dedifferenziato, le linee guida dell'NCCN ^[17] suggeriscono il trattamento di questa variante secondo il protocollo dell'osteosarcoma. La raccomandazione tuttavia è basata su un basso livello di evidenza. Per il condrosarcoma mesenchimale la chemioterapia sembra avere un ruolo più chiaro: Cesari e colleghi ^[29] hanno dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia per i pazienti affetti da condrosarcoma mesenchimale che, a seguito di un trattamento chirurgico adeguato, hanno ricevuto chemioterapia. Nello studio i pazienti che hanno eseguito la chemioterapia dopo l'intervento hanno mostrato a 10 anni una sopravvivenza libera da malattia del 76% contro il 17% dei pazienti che erano stati trattati con la sola chirurgia. In ragione delle caratteristiche istologiche e della presunta sensibilità alla doxorubicina le linee guida dell'NCCN suggeriscono di trattare il condrosarcoma mesenchimale allo stesso modo del sarcoma di Ewing. La raccomandazione tuttavia è basata su un basso livello di evidenza.

Prospettive di trattamento radioterapico.

Attualmente il ruolo della radioterapia nel trattamento dei condrosarcomi è marginale: i tumori cartilaginei sono contraddistinti da una crescita lenta associata ad una scarsa attività mitotica cellulare, che rende conto della resistenza alle radiazioni ionizzanti. Studi recenti hanno dimostrato che la mancanza dell'espressione della proteina p16(INK4a), che regola il ciclo cellulare, favorisce la resistenza delle cellule del condrosarcoma alle radiazioni ^[102]. La radioterapia è riservata alle lesioni che insorgono in siti di difficile accesso chirurgico o è utilizzata con intento palliativo nel controllo della sintomatologia locale ^[57,124]. Secondo Gelderblom ^[57] e collaboratori deve essere considerata in due casi: dopo una resezione intralesionale o parziale, al fine di ottenere il controllo locale della malattia, o qualora l'intervento chirurgico risulti inattuabile o implichi un'inaccettabile morbilità. Nel tentativo di aumentare la radiosensibilità del condrosarcoma sono state recentemente sperimentate sostanze radiosensibilizzanti come il razoxane ^[123]. Lo studio di Rhomberg e collaboratori ^[123] descrive come l'associazione del razoxane con la radioterapia ad una dose media di 60Gy dia risultati incoraggianti.

Infatti, data la necessità di alte dosi per il trattamento dei condrosarcomi, la radioterapia convenzionale con fotoni ad alta energia risulta inadeguata determinando l'inaccettabile sacrificio dei tessuti sani limitrofi alla lesione tumorale. Recenti dati sono stati pubblicati sul trattamento radioterapico dei condrosarcomi in altre sedi con l'utilizzo di particelle come protoni e ioni pesanti (elio e carbonio) ^[27,34,72,107,135] o con radioterapia stereotassica ^[34]:

- Noel e collaboratori ^[107] hanno riportato i risultati dell'utilizzo combinato di radiazioni con fotoni e protoni in 64 pazienti affetti da condrosarcoma della base cranica, riportando a tre anni un controllo locale del 90%;
- Hug e collaboratori ^[72] riportano i dati relativi a 25 pazienti irradiati soprattutto con protoni, ottenendo a 3 e a 5 anni un controllo locale di malattia rispettivamente del 92% e 75% ;

- Weber e collaboratori ^[160] descrivono l'utilizzo di protoni come unico trattamento radioterapico in 11 pazienti riportando a 3 anni un controllo locale pari al 92%.

Sono state utilizzate anche particelle pesanti come l'elio ed il carbonio, sembra che queste particelle abbiano un'efficacia biologica maggiore rispetto a fotoni e protoni nel trattamento dei condrosarcomi:

- Castro e collaboratori ^[127] riportano l'esperienza con 27 pazienti trattati attraverso una combinazione di ioni di carbonio ed elio riportando a 5 anni un controllo locale del 78%.
- Shultz e collaboratori ^[135] usando ioni di carbonio, riportano a 4 anni un controllo locale di malattia pari al 90%.

Negli anni recenti sono stati sviluppati protocolli di trattamento combinato chirurgia e radioterapia ad intensità modulata o con radioterapia stereotassica.: la casistica più ampia ^[34] che studia pazienti con condrosarcomi della base cranica riporta l'utilizzo di una radioterapia stereotassica frazionata ad una dose di 65 Gy che sembra a 19 mesi determinare un controllo locale di 8 pazienti su 8.

7 CONCLUSIONI

- La chirurgia conservativa è oggi il trattamento “gold standard” per i condrosarcomi del bacino;
- La recidiva, la diffusione sistemica e la prognosi dei condrosarcomi del bacino sono strettamente correlate al grado istologico e stadio della neoplasia;
- La resezione con margini ampi è raccomandata, soprattutto nelle lesioni ad alto grado istologico;
- Le ricostruzioni del bacino, soprattutto della regione periacetabolare, sono interventi difficili associati a complicanze precoci e tardive; tuttavia quando attuabile, l'intervento conservativo seguito da ricostruzione è sempre preferito all'amputazione (raramente necessaria), in ragione della minore morbidità e del migliore risultato funzionale;
- Un nuovo materiale trabecolare in tantalio inizia a trovare impiego nelle ricostruzioni del bacino; inoltre stanno emergendo in letteratura nuove metodiche di imaging e sistemi di realizzazione di impianti protesici sempre più paziente-specifico;
- L'analisi della più grande casistica di pazienti con condrosarcoma di bacino ci ha permesso di ottenere importanti informazioni sulla prognosi che rappresentano il punto di riferimento per gli studi futuri;
- Le recenti scoperte sulle vie patogenetiche, che determinano la formazione dei tumori cartilaginei e la loro progressione in forme a grado di malignità crescente, hanno posto le basi per lo sviluppo di terapie a “target molecolare”, che nel prossimo futuro potranno trovare applicazione a fianco della chirurgia;
- Vi è la necessità di ulteriori studi sul ruolo del trattamento sistemico (in pazienti metastatici, condrosarcoma dedifferenziato, pazienti inoperabili...) e della radioterapia (tumori localmente avanzati);
- E' essenziale la collaborazione e la condivisione dei dati della ricerca.

8 BIBLIOGRAFIA

- [1]. Abudu A., Grimer R.J., Cannon S.R., Carter S.R. "Surgical complications and functional results of prosthetic reconstruction of the pelvis In Campanacci M, Capanna R (eds): "Proceedings of the Eighth International Symposium on Limb Salvage, May 10-12, 1995, Florence, Italy." 66, 1995.
- [2]. Aboulafia AJ, Buch R, Mathews J, Li W, Malawer MM. Reconstruction using the saddle prosthesis following excision of primary and metastatic periacetabular tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1995;314:203–213.
- [3]. Ahlmann ER, Menendez LR, Fedenko AN, et al.: Influence of cryosurgery on treatment outcome of low - grade chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;451:201–207.
- [4]. Ahmed A.R., Tan T.S., Unni K.K. et Al. "Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients". *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:193- 206.
- [5]. Ambrosi G., Anastasi G., Capitani S. et Al."Trattato di anatomia umana", 2006 Edi.Ermes.
- [6]. Angelini A, Drago G, Trovarelli G, Calabro T, Ruggieri P. Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res* 2013 Aug 24.
- [7]. Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF, Pala E, Picci P, Ruggieri P. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol.* 2012 Dec;106(8):929-37.
- [8]. Angelini A., Calabrò T., Pala E., Trovarelli G., Maraldi M., Ruggieri P. "Resection and reconstruction of pelvic bone tumors." *Orthopedics.* 2015 Feb;38(2):87-93.
- [9]. Antonescu CR, Argani P, Erlandson RA, et al.: Skeletal and extraskelletal myxoid chondrosarcoma: A comparative clinicopathologic, ultrastructural, and molecular study. *Cancer* 1998;83:1504–1521.
- [10]. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N, Sato N, Inoue T, Endo K. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology.* 2001 Jun;219(3):774-7.
- [11]. Aydinli A.U., Akin S., Tirelioglu O. et Al."A new autogenous graft choice in pelvic reconstructions: free vascularized rib (a case report)"*Arch Orthop Trauma Surg* (2006) 126: 57–62.

- [12]. Beadel GP, McLaughlin CE, Aljassir F, et al. Iliosacral resection for primary bone tumors: is pelvic reconstruction necessary? *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:22–9.
- [13]. Bell RS, Davis AM, Wunder JS, et al. Allograft reconstruction of the acetabulum after resection of stage-IIB sarcoma. Intermediate-term results. *J Bone Joint Surg [Am]* 1997;79-A:1663–1674.
- [14]. Bell RS. Outcome in two groups of patients with allograft-prosthetic reconstruction of pelvic tumor defects. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 438:30–5.
- [15]. Bergh P., Gunterberg B., Mels-Kindblom J.M., Kindblom L.G. “Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral and spinal chondrosarcomas:a center-based study of 69 cases“. *Cancer* 2001;91:1201-12.
- [16]. Bertoni F, Bacchini P, Hogendoorn PCW: Chondrosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.pp 247–258.
- [17]. Biermann J.S., Adkins D., Benjamin R. et Al.“Bone cancer“. *J Natl Compr Canc Netw* 2007, 5(4):420–437.NCCN consensus guidelines for the management of patientswith bone cancers, including chondrosarcomas.
- [18]. Bjornsson J., McLeod R.A., Unni K.K., Ilstrup D.M., Pritchard D.J. “Primary condrosarcoma of long bones and limb girale“. *Cancer*. 1998;83:2105-19.
- [19]. Bovée J.V.M., Hogendoorn P.C.V., Wunder J.S., Alman B.A. “Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets“. *Nature* 2010.
- [20]. Bovée JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH, et al.: Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:599–607.
- [21]. Bovee JV, van den Broek LJ, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC: Up-regulation of PTHrP and Bcl-2 expression characterizes the progression of osteochondroma towards peripheral chondrosarcoma and is a late event in central chondrosarcoma. *Lab Invest* 2000, 80:1925–1934.
- [22]. Brenner W., Conrad E.U., Eary J.F. “FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients“. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(2):189–195.
- [23]. Bruns J., Fiedler W., Werner M. “Dedifferentiated chondrosarcoma-a fatal disease“. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:333-9.

- [24]. Campanacci M. "Bone and soft tissue tumors" Piccin-Springer Verlag Ed. 1999, pp. 283-315.
- [25]. Campbell VT, Nadesan P, Ali SA, Wang CY, Whetstone H, Poon R, Wei Q, Keilty J, Proctor J, Wang LW, Apte SS, McGovern K, Alman BA, Wunder JS: Hedgehog Pathway Inhibition in Chondrosarcoma Using the Smoothed Inhibitor IPI-926 Directly Inhibits Sarcoma Cell Growth. *Mol Cancer Ther* 2014, 13:1259.
- [26]. Capanna R., Donati D., Fazioli F. et Al."Iliofemoral arthrodesis with intercalary allograft". *International Symposium of limb salvage*; 1991 p.205-9.
- [27]. Castro J.R., Linstadt D.E., Bahary J.P. et Al. "Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–1992". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994,29(4):647–655.
- [28]. Cattaneo L. "Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico dell'uomo". Monduzzi Editore.
- [29]. Cesari M., Bertoni F., Bacchini P. et Al."Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution". *Tumori* 2007;93:423-7.
- [30]. Cho WH, Song WS, Jeon DG, et al.: Oncologic impact of the curettage of grade 2 central chondrosarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3755–3761.
- [31]. Cleton-Jansen A.M., van Beerendonk H.M., Baelde H.J. et Al. "Estrogen Signaling is active in cartilaginous tumors: Implications for antiestrogen therapy as treatment option of metastasized or irresectable chondrosarcoma2". *ClinCancer Res* 2005;11:8028–8035.
- [32]. Dantonello T.M., Int-Veen C., Leuschner I., et Al. "Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups". *Cancer* 2008;112:2424- 31.
- [33]. de Camargo OP, Baptista AM, Atanásio MJ, et al.: Chondrosarcoma of bone: Lessons from 46 operated cases in a single institution. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2969–2975.
- [34]. Debus J., Schulz-Ertner D., Schad L. et Al.: "Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47(3):591–596.
- [35]. Delloye C., Banse X., Brichard B., Docquier P.L., Cornu O. "Pelvic Reconstruction with a Structural Pelvic Allograft After Resection of a Malignant Bone Tumor" *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:579-587.
- [36]. Deloin X., Dumaine V., Biau D., "Pelvic Chondrosarcoma: surgical treatments options" *Orthop Traumatol Surg Res* 2009 Oct;95(6):393-401.

- [37]. Dickey I.D., Rose P.S., Fuchs B. et Al. "Dedifferentiated chondrosarcoma: The role of chemotherapy with updated outcomes". *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:2412–2418.
- [38]. Dodd, L.G. "Fine-needle aspiration of chondrosarcoma". *Diagn Cytopathol* 2006;34:413-8.
- [39]. Dominkus M, Darwish E, Funovics P. Reconstruction of the pelvis after resection of malignant bone tumours in children and adolescents. *Recent Results Cancer Res* 2009;179:85–111.
- [40]. Donati D., Di Bella C., Frisoni T., Cevolani L, DeGroot H. "Alloprosthetic Composite is a Suitable Reconstruction After Periacetabular Tumor Resection" ;*Clin Orthop Relat Res* (2011) 469:1450–1458.
- [41]. Donati D., El Ghoneimy A. ,Bertoni F., Di Bella C., Mercuri M., Bertoni F, "Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma". *J Bone Joint Surg* 2005;87-B:1527-30.
- [42]. Eefting D., Schrage Y.M., Geirnaerdt M.J. et Al. "Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors". *Am J Surg Pathol* 2009;33:50-7.
- [43]. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C., Malawar M., Pritchard D.J. "A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system". *Clin Orthop Relat Res* 1993; 286:241e6.
- [44]. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(6):731–46.
- [45]. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;204:9–24.
- [46]. Etchebehere M, de Camargo OP, Croci AT, et al.: Relationship between surgical procedure and outcome for patients with grade I chondrosarcomas. *Clinics* 2005;60:121–126.
- [47]. Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM: Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer* 1977;40:818–831.
- [48]. Feldman F., Van Heertum R., Saxena C., Parisien M. "18FDG-PET applications for cartilage neoplasms". *Skeletal Radiol* 2005;34:367-74.
- [49]. Fiorenza F., Abudu A., Grimer R.J. et Al. "Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone". *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(1):93—9.

-
- [50]. Fisher NE, Patton JT, Grimer RJ, et al. Ice-cream cone reconstruction of the pelvis: a new type of pelvic replacement: early results. *J Bone Joint Surg [Br]* 2011;93-B:684–688.
- [51]. Forest M., Tomeno B., Vanel D. “Orthopedic Surgical Pathology:Diagnosis of Tumors and Pseudotumoral Lesions of Bone and Joint“. Churchill-Livingstone: Edinburgh, 1998; p. 27—32.
- [52]. Frassica FJ, Unni KK, Beabout JW, et al.: Dedifferentiated chondrosarcoma. A report of the clinicopathological features and treatment of seventy - eight cases. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:1197–1205.
- [53]. Fuchs B, O’Connor MI, Kaufman KR, Padgett DJ, Sim FH. Iliofemoral arthrodesis and pseudarthrosis: a long-term functional outcome evaluation. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:29–35.
- [54]. Gebert C, Gosheger G, Winkelmann W. Hip transposition as a univer- sal surgical procedure for periacetabular tumors of the pelvis. *J Surg Oncol* 2009;99:169–72.
- [55]. Geirnaerd M.J., Hermans J., Bloem J.L. et Al.“Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma“. *Am J Roentgenol* 1997;169:1097-104.
- [56]. Geirnaerd M.J., Hogendoorn P.C., Bloem J.L., Taminiu A.H., van der Woude H.J. “Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging“. *Radiology* 2000;214:539-46.
- [57]. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, et al.: The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008;13:320–329.
- [58]. Gitellis S., Bertoni F., Campanacci M. “Chondrosarcoma of bone.The experience at Istituto Orthopedico Rizzoli“. *J Bone Joint Surg* 1981;63A:1248— 62.
- [59]. Giuffrida A.Y., Burgueno J.E, Koniaris L.G. et Al. “Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): An Analysis of 2890 Cases from the SEER Database“. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:1063-1072.
- [60]. Grignani G, Palmerini E, Stacchiotti S, Boglione A, Ferraresi V, Frustaci S, Comandone A, Casali PG, Ferrari S, Aglietta M: A phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with recurrent nonresectable chondrosarcomas expressing platelet-derived growth factor receptor-alpha or -beta: An Italian Sarcoma Group study. *Cancer* 2011, 117:826–831.
- [61]. Grimer R.J., Gosheger G., Taminiu A. et Al.“Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European prog“. *Eur J Cancer* 2007;43:2060-5.

- [62]. Guo W, Li D, Tang X, Tang X, Yang Y, Ji T. "Reconstruction with modular hemipelvic prostheses for periacetabular tumor". *Clin Orthop* 2007;461:180–188.
- [63]. Guo Z., Li D., Pei G.X., Li X.D., Wang Z. "Pelvic reconstruction with a combined hemipelvic prostheses after resection of primary malignant tumor". *Surgical Oncology*(2010) 19, 95e105.
- [64]. Hamada C: The role of meta-analysis in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol* 2009, 14:90–94.
- [65]. Harrington K.D."The Use of Hemipelvic Allografts or Autoclaved Grafts for Reconstruction after Wide Resections of Malignant Tumors of the Pelvis". *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1992.
- [66]. Healey JH, Lane JM: Chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1986;204:119–129.
- [67]. Hendel H.W., Daugaard S., Kjaer A. "Utility of planar bone scintigraphy to distinguish benign osteochondromas from malignant chondrosarcomas. *Clin Nucl Med* 2002;27:622-4.
- [68]. Henderson ED, Dahlin DC: Chondrosarcoma of bone: A study of two hundred and eighty - eight cases. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45 - A:1450–1458.
- [69]. Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G, Rodl R, Winkelmann W, Ozaki T. Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123(7):340–4.
- [70]. Hoffmann C, Gosheger G, Gebert C, Jürgens H, Winkelmann W. Functional results and quality of life after treatment of pelvic sarcomas involving the acetabulum. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88-A:575–582.
- [71]. Hubert D.M., Low D.W., Serletti J.M., Chang B., Dormans J.P. "Fibula Free Flap Reconstruction of the Pelvis in Children after Limb-Sparing Internal Hemipelvectomy for Bone Sarcoma". *Plast. Reconstr. Surg.*(2010) 125: 195.
- [72]. Hug E.B., Loredó L.N., Slater J.D. et Al. "Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base". *J Neurosurg* 1999, 91(3):432– 439.
- [73]. Hugate R. and Sim F.H. "Pelvic reconstruction techniques". *Orthop Clin N Am* 37 (2006) 85-97.
- [74]. Huvos A.G.. "Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis." WB Saunders: Philadelphia, 1979; p. 206—237.
- [75]. Italiano A, Le CA, Bellera C, Piperno-Neumann S, Duffaud F, Penel N, Cassier P, Domont J, Takebe N, Kind M, Coindre JM, Blay JY, Bui B: GDC-0449 in patients with advanced chondrosarcomas: a French Sarcoma Group/US and French National

- Cancer Institute Single-Arm Phase II Collaborative Study. *Ann Oncol* 2013, 24:2922–2926.
- [76]. Jansen JA, van de Sande MA, Dijkstra PD. Poor long-term clinical results of saddle prosthesis after resection of periacetabular tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:324–331.
- [77]. Johnston J.O., Gray R.M. “Hip reconstruction following internal hemipelvectomy for primary periacetabular sarcomas”. *Chir Organi Mov* 1990;75:249–52.
- [78]. Jun Nishida, Tadashi Shimamura ”Methods of reconstruction for bone defect after tumor excision: A review of alternatives” *Med Sci Monit*, 2008; 14(8): RA107-113.
- [79]. Kalil RK, Inwards CY, Unni KK, et al.: Dedifferentiated clear cell chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1079–1086.
- [80]. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
- [81]. Karakousis C.P. “Internal hemipelvectomy”. Sugarbaker P, Malawer M, eds. *Musculoskeletal Surgery for Cancer: Principles and Techniques*. New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc; 1992:150–163.
- [82]. Kawai A, Healey JH, Boland PJ, Lin PP, Huvos AG, Meyers PA. Prognostic factors for patients with sarcomas of the pelvic bones. *Cancer* 1998;82:851–9.
- [83]. Kitagawa Y., Ek E.T., Choong P.F.M. ”Pelvic reconstruction using saddle prosthesis following limb salvage operation for periacetabular tumour” *Journal of Orthopaedic Surgery* 2006;14(2):155-62.
- [84]. Klenke F.M., Abdollahi A., Bertl E. et al. “Tyrosine kinase inhibitor SU6668 represses chondrosarcoma growth via antiangiogenesis in vivo. *BMC Cancer* 2007;7:49.
- [85]. Kreicbergs A, Boquist L, Borssen B, et al.: Prognostic factors in chondrosarcoma: A comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features. *Cancer* 1982;50:577–583.
- [86]. Laclman R.D., Crawford E.A., Hosalkar HS, King JJ, Ogilvie CM. “Internal Hemipelvectomy for pelvic sarcomas using a T-incision”. *Clin Orthop Relat Res* (2009) 467:2677-2684.
- [87]. Langlais F., Vielpeau C.; ”Allografts of the hemipelvis after tumor resection: technical aspects of four cases”. *J bone joint sur* 1989.
- [88]. Lee F.Y., Mankin H.J., Fondren G. et al. “Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome”. *J Bone Joint Surg Am* 1999, 81(3):326–338.

- [89]. Lee F.Y., Yu J., Chang S.S., Fawwaz R., Parisien M.V. "Diagnostic value and limitations of fl uorine-18 fl uorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone". *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2677-85.
- [90]. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, et al.: Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 2007;463:166–172.
- [91]. Lichtenstein L, Jaffe HL: Chondrosarcoma of bone. *Am J Pathol* 1943;19:553–589.
- [92]. Malawer and Sugarbaker P.H. "Musculoskeletal cancer surgery" cap.28.
- [93]. Mankin H.J., Hornicek F.J. "Internal hemipelvectomy for the management of pelvic sarcomas". *Surg Oncol Clin N Am.* 2005;14:381–396.
- [94]. Marco RA, Gitelis S, Brebach GT, et al.: Cartilage tumours: Evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:292–304.
- [95]. Marcove RC, Miké V, Hutter RV, et al.: Chondrosarcoma of the pelvis and upper end of the femur. An analysis of factors influencing survival time in one hundred and thirteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1972;54:561–572.
- [96]. Mavrogenis AF, Gambarotti M, Angelini A, Palmerini E, Staals EL, Ruggieri P, Papagelopoulos PJ. Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics.* 2012 Mar 7;35(3):e379-90.
- [97]. Mercuri M., Picci P., Campanacci L., Rulli E."Dedifferentiated chondrosarcoma". *Skeletal Radiol.* 1995;24:409-416.
- [98]. Mitchell A.D., Ayoub K., Mangham D.C. et Al."Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma". *J Bone Joint Surg Br* 2000, 82(1):55–61.
- [99]. Mochizuki K., Yamaguchi H., Umeda T. "The management of pelvic chondrosarcoma in Japan. Japanese Musculo-Skeletal Oncology Group". *Int Orthop* 2000;24(2):65—70.
- [100]. Mohler DG, Chiu R, McCall DA, et al.: Curettage and cryosurgery for low - grade cartilage tumors is associated with low recurrence and high function. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2765–2773.
- [101]. Moran L., Bakri Mardini S., Shin A.Y., Bishop A.T. "The use of vascularized fibular grafts for the reconstruction of spinal and sacral defects"2009 Wiley-Liss, Inc. *Microsurgery* 29:393–400.
- [102]. Moussavi-Harami F., Mollano A., Martin J.A. et Al. "Intrinsic radiation resistance in human chondrosarcoma cells". *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:379-85.
- [103]. Nagoya S., Usui S., Wada T., Yamashita T., Ishii S. et Al."Reconstruction and limb salvage using a freevascularised fibular graft for periacetabular malignant bone tumours" *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82-B:1121-4.

-
- [104]. Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, et al.: Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer* 1986;57:2444–2453.
- [105]. Ng JM, Curran T: The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer. *Nat Rev Cancer* 2011, 11:493–501.
- [106]. Nishida J, Shiraishi H, Okada K, Ehara S, Shimamura T. Vascularized iliac bone graft for iliosacral bone defect after tumor excision. *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:145–51.
- [107]. Noel G., Feuvret L., Ferrand R., et Al.”Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas“. *Neurosurgery* 2004,55(6):1252–1260. 1260–1262.
- [108]. Nojima T, Unni KK, McLeod RA, et al.: Periosteal chondroma and periosteal chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 1985;9:666–677.
- [109]. Normand AN, Cannon CP, Lewis VO, et al.: Curettage of biopsy - diagnosed grade 1 periacetabular chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:146–149.
- [110]. O’Connor M.I. “Malignant Pelvic Tumors: Limb-Sparing Resection and Reconstruction”. *Seminars in Surgical Oncology* (1997) 13:49–54.
- [111]. Ollivier L., Vanel D., Leclère J. “Imaging of chondrosarcoma“. *Cancer Imaging* 2003;4:36-8.
- [112]. Oshima Y., Miyoshi K., Mikami Y., Kawamura N. .”Pelvic Ring Reconstruction With a Vascularized Pedicle Iliac Bone Graft for a Large Sacral Schwannoma“. *J Spinal Disord Tech* 2005;18:200–202.
- [113]. Ostrowski M.L., McEnery K.W.”Cartilaginous Lesions of the Skeleton”. *Am J Clin Pathol* 2002;117(Suppl 1):S3-S25.
- [114]. Ozaki T, Hillmann A, Bettin D, Wuisman P, Winkelmann W. High complication rates with pelvic allografts. Experience of 22 sarcoma resections. *Acta Orthop Scand* 1996;67:333–8.
- [115]. Ozaki T, Lindner N, Hillmann A, et al.: Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. *Cancer* 1996;77:1292–1297.
- [116]. Ozaki T., Hillmann A., Lindner N., Lindner N., Blasius S., Winkelmann W. et al.“Chondrosarcoma of the pelvis“. *Clin Orthop Relat Res*1997;337:226—39.
- [117]. Petrie A. Statistics in orthopaedic papers. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:1121–1136.
- [118]. Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions: The Rizzoli Case Archive. Cham, Switzerland: Springer; 2014

- [119]. Pring M.E., Weber K.L., Unni K.K., Sim F.H. "Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases". *J Bone Joint Surg* 2001;83-A:1630-42.
- [120]. Pritchard D.J., Lunke R.J., Taylor W.F., Dahlin D.C., Medley B.E. "Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis". *Cancer* 1980;45(1):149—57.
- [121]. Reith J.D., Bauer T.W., Fischler D.F., Joyce M.J., Marks K.E. "Dedifferentiated chondrosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation". *Am J Surg Pathol*; 1996;20:293-298.
- [122]. Renard A.J., Veth R.P., Schreuder H.W. et Al. "The saddle prostesi in pelvic primary and secondary musculoskeletal tumors: Functional results at several postoperative intervals". *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:188–194
- [123]. Rhomberg W., Eiter H., Böhler F., Dertinger S. "Combined radiotherapy and razoxane in the treatment of chondrosarcomas and chordomas". *Anticancer Res* 2006;26:2407-11.
- [124]. Riedel R.F., Larrier N., Dodd L. et Al. "The Clinical Management of Chondrosarcoma" *Current Treatment Options in Oncology* 2009; 10:94–106.
- [125]. Rimondi E, Rossi G, Bartalena T, Ciminari R, Alberghini M, Ruggieri P, Errani C, Angelini A, Calabrò T, Abati CN, Balladelli A, Tranfaglia C, Mavrogenis AF, Vanel D, Mercuri M. Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system: results of 2027 cases. *Eur J Radiol.* 2011 Jan;77(1):34-42.
- [126]. Rizzo M, Ghert MA, Harrelson JM, et al.: Chondrosarcoma of bone: Analysis of 108 cases and evaluation for predictors of outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391:224–233.
- [127]. Rosenthal DI, Schiller AL, Mankin HJ, et al.: correlation of radiological and histological grade. *Radiology* 1984;150:21–26.
- [128]. Sabourin M., Biau D., Babinet A., Babinet A. et Al. "Surgical management of pelvic primary bone tumors involving the sacroiliac joint". *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* (2009) 95, 284-292.
- [129]. Sakimura R., Tanaka K., Yamamoto S. et Al. "The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells". *Clin Cancer Res* 2007;13:275–282.
- [130]. Sakuraba M., Kimata Y., Iida H. et Al. "Pelvic Ring Reconstruction with the Double-Barreled Vascularized Fibular Free Flap" *Plast. Reconstr. Surg.* 2005 116: 1340.
- [131]. Sanerkin N.G. "The diagnosis and grading of chondrosarcoma of bone: A combined cytologic and histologic approach". *Cancer* 1980;45:582–594.

- [132]. Sanerkin NG, Gallagher P: A review of the behaviour of chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 1979;61 - B:395–400.
- [133]. Satcher R.L. Jr, O'Donnell R.J., Johnston J.O. "Reconstruction of the pelvis after resection of tumors about the acetabulum". *Clin Orthop Relat Res.*2003;409:209-17.
- [134]. Schiller A.L. "Diagnosis of borderline cartilage lesions of bone". *Semin Diagn Pathol.* 1985;2:42–62.
- [135]. Schulz-Ertner D., Nikoghosyan A., Hof H. et Al."Carbonion radiotherapy of skull base chondrosarcomas". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 67(1):171–177.
- [136]. Schwab JH, Wenger D, Unni K, et al.: Does local recurrence impact survival in low - grade chondrosarcoma of the long bones? *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:175–180.
- [137]. Schwameis E, Dominkus M, Krepler P, et al. Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 2002;220–35.
- [138]. Senchenkov A, Moran SL, Petty PM, Knoetgen 3rd J, Clay RP, Bite U, et al. Predictors of complications and outcomes of external hemipelvectomy wounds: account of 160 consecutive cases. *Ann Surg Oncol [Research Support, Non-US Gov't]*. 2008;15(1):355–63.
- [139]. Sherman C.E., O'Connor M.I., Sim F.H. "Survival, Local Recurrence, and Function After Pelvic Limb Salvage at 23 to 38 Years of Followup".*Clin Orthop Relat Res* (2012) 470:712–727.
- [140]. Sheth D.S., Yasko A.W., Johnson M.E., Ayala A.G., Murray J.A., Romsdahl M.M."Chondrosarcoma of the pelvis. Prognostic factors for 67 patients treated with definitive surgery". *Cancer.* 1996;78:745-50.
- [141]. Shin KH, Rougraff BT, Simon MA: Oncologic outcome of primary bone sarcoma of the pelvis. *Clin Orthop Relat Res* 1994;304: 207–217.
- [142]. Siegmeth A., Duncan C.P., Masri B.A., Kim W.Y., Garbuz D.S. "Modular Tantalum Augments for Acetabular Defects in Revision Hip Arthroplasty"*Clin Orthop Relat Res* 2009 Jan;467(1):199-205. Epub 2008 Oct 16.
- [143]. Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2113–2123.
- [144]. Soderstrom M, Ekfors TO, Bohling TO, et al.: No improvement in the overall survival of 194 patients with chondrosarcoma in Finland in 1971–1990. *Acta Orthop Scand* 2003;74:344–350.

- [145]. Souna BS, Belot N, Duval H, et al.: No recurrences in selected patients after curettage with cryotherapy for grade I chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:1956–1962.
- [146]. Staals E.L., Bacchini P., Bertoni F. “Dedifferentiated central chondrosarcoma“. *Cancer* 2006;106:2682-91
- [147]. Steel H.H. “Partial or complete resection of the hemipelvis: an alternative to hindquarter amputation for periacetabular chondrosarcoma of the pelvis“. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60:719–730.
- [148]. Streitbürger A, Ahrens H, Balke M, et al.: Grade I chondrosarcoma of bone: The Münster experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:543–550.
- [149]. Sys G., Uyttendaele D., Poffyn B., Verdonk R., Verstraete L. “Extracorporeally irradiated autografts in pelvic reconstruction after malignant tumour resection“. *Int Orthop.* 2002;26:174-8.
- [150]. Thompson R. C.Jr. and Manivel C. “Neuropathic arthropathy as a possible cause of failure of a whole joint allograft. A case report“. *Clinic Orthop.*, 1988 234: 124-128. 1988.
- [151]. Tian R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kuang A, Zeng J. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009 May;38(5):451-8.
- [152]. Ueda E, Tomeno B, Forest M: Tumoral prognostic factors in chondrosarcomas of the limbs and spine. *Rev Chir Orthop* 1991;77:301–311.
- [153]. Unni K.K. “Cartilaginous lesions of bone“. *J Orthop Sci* 2001;6:457-72.
- [154]. Unni KK: Chondrosarcoma. In: Dahlin’s bone tumors: General aspects and data on 11,087 cases, 5th edition. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers; 1996.pp 71–108.
- [155]. van der Lei B, Hoekstra HJ, Veth RP, et al.: The use of the saddle prosthesis for reconstruction of the hip joint after tumor resection of the pelvis. *J Surg Oncol* 1992;50:216–219.
- [156]. van Loon CJ, Veth RP, Pruszczynski M, et al.: Chondrosarcoma of bone: Oncologic and functional results. *J Surg Oncol* 1994;57: 214–221.
- [157]. van Maldegem AM, Gelderblom H, Palmerini E, Dijkstra SD, Gambarotti M, Ruggieri P, Nout RA, van de Sande MA, Ferri C, Ferrari S, Bovee JV, Picci P: Outcome of advanced, unresectable conventional central chondrosarcoma. *Cancer* 2014.

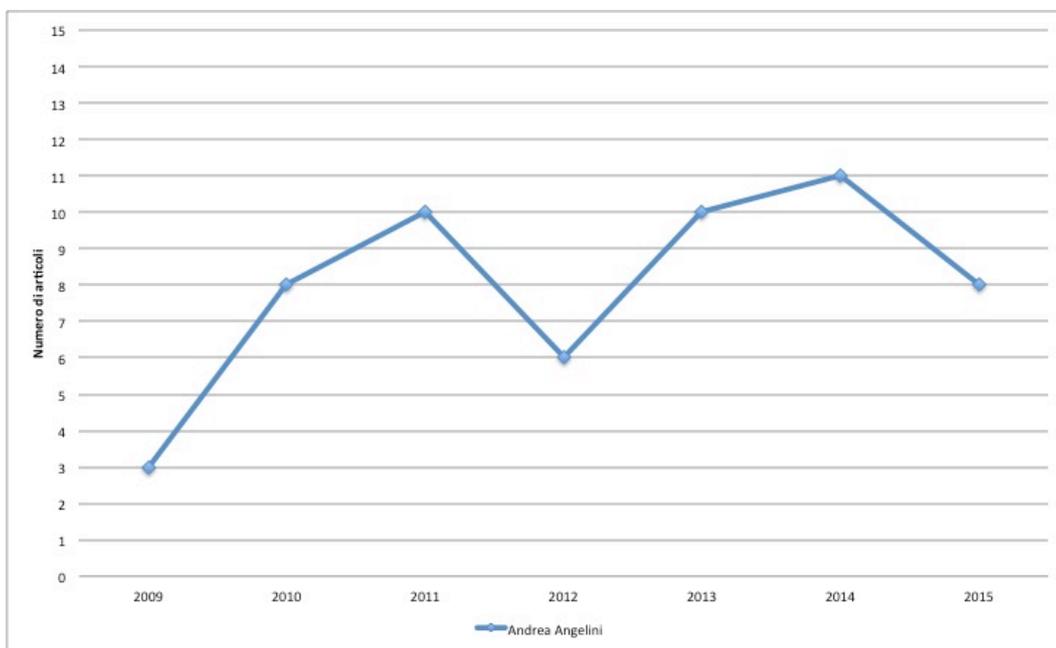
- [158]. Vanel D, De Paolis M, Monti C, et al.: Radiological features of 24 periosteal chondrosarcomas. *Skeletal Radiol* 2001;30:208–212.
- [159]. Verma N., Kuo K.N. and Gitelis S. "Acetabular Osteoarticular Allograft After Ewing's Sarcoma Resection" *Clin Orthop* 2004;419:149–154.
- [160]. Weber D.C., Rutz H.P., Pedroni E.S., et Al. "Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(2):401–409.
- [161]. Weber KL, Pring ME, Sim FH: Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397: 19–28.
- [162]. Weeden S.H. and Schmidt R.H.; "The Use of Tantalum Porous Metal Implants for Paprosky 3A and 3B Defects". *The Journal of Arthroplasty* Vol.
- [163]. Wirbel R.J., Schulte M., Maier B., Koschnik M., Mutschler W.E. "Chondrosarcoma of the pelvis: oncologic and functional outcome". *Sarcoma* 2000;4:161-8.
- [164]. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. "Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome". *Clin Orthop Relat Res.* 2001;390:190–205.
- [165]. Wyman J.J., Hornstein A.M., Meitner P.A. "Multidrug resistance-1 and p-glycoprotein in human chondrosarcoma cell lines: Expression correlates with decreased intracellular doxorubicin and in vitro chemoresistance." *J Orthop Res* 1999;17:935–940.
- [166]. Yong-wei J., Li-ming C., Guang-rong Y. et al. "A finite element analysis of the pelvic reconstruction using fibular transplantation fixed with four different rod-screw systems after typeresection" *Chinese Medical Journal* 2008; 121(4):321-326.
- [167]. Yoo H.J., Hong S.H., Choi J. et Al. "Differentiating high-grade from low- grade chondrosarcoma with MR imaging". *Eur Radiol* 2009;19:3008-14.
- [168]. Yoshida Y., Osaka S., Mankin H.J. "Hemipelvic allograft reconstruction after periacetabular bone tumor resection". *J Orthop Sci.*2000;5:198–204.
- [169]. Zeifang F, Buchner M, Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. Complications following operative treatment of primary malignant bone tumours in the pelvis. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:893–9.
- [170]. Zhang YX, van Oosterwijk JG, Sicinska E, Moss S, Remillard SP, van Wezel T, Buhnemann C, Hassan AB, Demitri GD, Bovee JV, Wagner AJ: Functional profiling of receptor tyrosine kinases and downstream signaling in human chondrosarcomas identifies pathways for rational targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2013, 19:3796–3807.

9 INDICATORI BIBLIOMETRICI DEL CANDIDATO

Dati bibliometrici (aggiornamento Dicembre 2015):

N. articoli pubblicati:	56
Capitoli di libro:	4
Libri come editor:	1
Abstract congressuali:	199
Relatore a congressi:	39
Citazioni:	Scopus 242 ; ISI 173 ; Google scholar 442
H index:	Scopus 8 , Scholar 12
i10-index:	Scholar 16
Totale impact factor:	77,473

Fig. 9.1: Numero delle pubblicazioni scientifiche suddiviso per anno



Tab. 9.1: Elenco pubblicazioni scientifiche con valore Impact Factor delle riviste

N.	Titolo pubblicazione	Anno Pubb	Rivista	IF
1	Periprosthetic fractures of ...	2009	J Long Term Eff Med Implants.	0,000
2	Resolution of atrial thrombosis...	2009	Acta Paediatr.	1,674
3	Tumours and tumor-like lesions...	2009	Hip Int.	0,756
4	Recurrence after and complications	2010	Clin Orthop Relat Res.	2,765
5	Surgical margins and local ...	2010	Clin Orthop Relat Res.	2,765
6	Successful treatment of aneurysmal	2010	J Vasc Interv Radiol.	2,409
7	Percutaneous CT-guided biopsy ...	2011	Eur J Radiol.	2,369
8	Clinically significant thromboemb..	2010	J Surg Oncol.	3,244
9	CT-guided corticosteroid injection..	2011	Skeletal Radiol.	1,510
10	Protocol of surgical treatment ...	2010	Injury.	2,137
11	Gorham-Stout disease...	2011	Skeletal Radiol.	1,510
12	Il trattamento chirurgico ...	2010	G. Ital. Ortop. Traum. (GIOT)	0,000
13	Indicazioni chirurgiche nelle ...	2010	G. Ital. Ortop. Traum. (GIOT)	0,000
14	Side effects of chemotherapy...	2010	J Long Term Eff Med Implants.	0,000
15	Giant cell tumor of the capitata	2011	Musculoskelet Surg.	0,000
16	Clinical outcome in central...	2011	Tribute to Taminiau.	0,000
17	Humeral fracture between a ...	2011	Orthopedics.	0,962
18	Metastases of the pelvis: does ...	2011	Orthopedics.	0,962
19	New frontiers in the surgical ...	2011	Lo scalpello	0,000
20	Vascular complications in orthop...	2011	J Long Term Eff Med Implants.	0,000
21	Radiation-induced sarcomas	2011	J Long Term Eff Med Implants.	0,000
22	Infections in Surgery of ...	2012	Spine (Phila Pa 1976)	2,297
23	Chondrosarcomas revisited	2012	Orthopedics.	0,962
24	Reconstruction of the extensor ...	2012	Orthopedics.	0,962
25	Clinical outcome of central...	2012	J Surg Oncol.	3,244
26	Proximal tibial resections ...	2013	J Surg Oncol.	3,244
27	The role of surgery for ...	2012	Acta Orthop Belg	0,654
28	Palliative embolisation for ...	2013	Radiol. Med.	1,343
29	Osteosarcoma invasion of the ...	2012	J. Surg. Orthop. Adv.	0,000
30	A new surgical technique ...	2013	Spine (Phila Pa 1976).	2,297
31	Post-tsunami primary Scedosp...	2013	Int J Infect Dis.	1,859
32	Post-radiation sarcomas	2013	Acta orthop. et Traum. Hellenica.	0,000
33	Dedifferentiated peripheral condro..	2013	Sarcoma	0,000
34	Survival analysis of patients...	2013	J Surg Oncol	3,244
35	Is there a role for knee arthrodesis	2013	Clin Orthop Relat Res	2,765
36	Cemented versus cementless ...	2013	J BUON.	0,741
37	Infection after surgical resection ..	2014	Clin Orthop Relat Res.	2,765
38	Survival of current production ...	2013	J Surg Oncol.	3,244
39	Osteoblastoma of the Sacrum...	2014	Spine (Phila Pa 1976).	2,297
40	Surgical treatment and results of 62	2014	J Surg Oncol.	3,244
41	Review of Foot Tumors ...	2014	J Foot Ankle Surg.	0,845
42	Long term results of acute Achilles ...	2014	Injury	2,137
43	Successful NBCA embolization...	2014	Acta Orthop Belg.	0,654
44	How should musculoskeletal biopsies ...	2014	Orthopedics	0,962
45	Bone: Epithelioid hemangioendotelioma	2014	Atlas genet Cytogenet Oncol Haematol	0,000
46	Past and present of interposition...	2014	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc	3,053
47	Treatment of Osteoid Osteomas...	2014	Clin res Foot Ankle	0,000
48	Leiomyosarcoma of the hand	2015	Handchir Mikrochir Plast Chir.	0,651
49	State-of-the-art approach...	2015	Eur J Orthop Surg Traumatol	0,000
50	Survival of Modern Knee Tumor...	2015	Clin Orthop Relat Res.	2,765
51	Past and present of the use of cerclage...	2015	Eur J Orthop Surg Traumatol	0,000
52	Resection and reconstruction of pelvic...	2015	Orthopedics	0,962
53	Infected Prostheses after lower...	2015	Surg Infect (Larchmt)	1,448
54	Osteosintesi con nuova placca...	2015	Medicina di Frontiera	0,000
55	Modern palliative treatments for...	2015	Clin J Pain	2,527
56	Prognostic factors in surgical ...	2015	J Surg Oncol	3,244

77,473

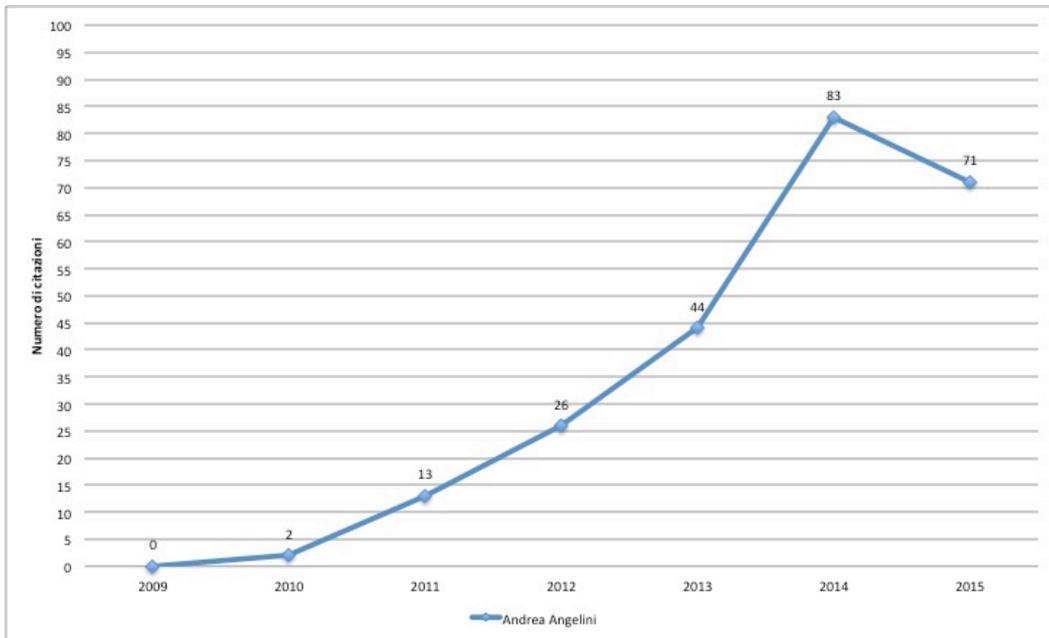
Tab. 9.2: Citazioni scientifiche degli articoli dalle principali fonti bibliometriche

N.	Titolo pubblicazione	Anno Pubb	Cit Scopus	Cit ISI Web	Cit Scholar
1	Periprosthetic fractures of ...	2009	1	n.a.	1
2	Resolution of atrial thrombosis...	2009	4	3	6
3	Tumours and tumor-like lesions...	2009	6	4	10
4	Recurrence after and complications	2010	13	14	26
5	Surgical margins and local ...	2010	37	34	63
6	Successful treatment of aneurysmal	2010	1	1	6
7	Percutaneous CT-guided biopsy ...	2011	27	16	45
8	Clinically significant thromboemb..	2010	3	3	7
9	CT-guided corticosteroid injection..	2011	8	6	18
10	Protocol of surgical treatment ...	2010	14	13	20
11	Gorham-Stout disease...	2011	11	9	23
12	Il trattamento chirurgico ...	2010	n.a.	n.a.	n.a.
13	Indicazioni chirurgiche nelle ...	2010	n.a.	n.a.	n.a.
14	Side effects of chemotherapy...	2010	7	n.a.	6
15	Giant cell tumor of the capitale	2011	0	n.a.	0
16	Clinical outcome in central...	2011	n.a.	n.a.	n.a.
17	Humeral fracture between a ...	2011	2	n.a.	5
18	Metastases of the pelvis: does ...	2011	3	1	9
19	New frontiers in the surgical ...	2011	n.a.	n.a.	0
20	Vascular complications in orthop...	2011	4	n.a.	8
21	Radiation-induced sarcomas	2011	3	n.a.	3
22	Infections in Surgery of ...	2012	9	11	19
23	Chondrosarcomas revisited	2012	6	3	10
24	Reconstruction of the extensor ...	2012	3	1	7
25	Clinical outcome of central...	2012	16	12	27
26	Proximal tibial resections ...	2013	8	6	11
27	The role of surgery for ...	2012	3	1	4
28	Palliative embolisation for ...	2013	1	1	2
29	Osteosarcoma invasion of the ...	2012	1	n.a.	1
30	A new surgical technique ...	2013	6	4	11
31	Post-tsunami primary Scedosp...	2013	5	1	7
32	Post-radiation sarcomas	2013	n.a.	n.a.	1
33	Dedifferentiated peripheral condro..	2013	1	n.a.	1
34	Survival analysis of patients...	2013	8	6	13
35	Is there a role for knee arthrodesis	2013	3	3	3
36	Cemented versus cementless ...	2013	2	2	2
37	Infection after surgical resection ..	2014	7	6	15
38	Survival of current production ...	2013	6	4	12
39	Osteoblastoma of the Sacrum...	2014	0	0	1
40	Surgical treatment and results of 62	2014	3	1	6
41	Review of Foot Tumors ...	2014	0	0	2
42	Long term results of acute Achilles ...	2014	3	3	3
43	Successful NBCA embolization...	2014	2	1	3
44	How should musculoskeletal biopsies ...	2014	0	0	0
45	Bone: Epithelioid hemangioendotelioma	2014	n.a.	n.a.	0
46	Past and present of interposition...	2014	0	n.a.	0
47	Treatment of Osteoid Osteomas...	2014	n.a.	n.a.	1
48	Leiomyosarcoma of the hand	2015	0	0	0
49	State-of-the-art approach...	2015	0	n.a.	7
50	Survival of Modern Knee Tumor...	2015	3	3	12
51	Past and present of the use of cerclage...	2015	1	n.a.	1
52	Resection and reconstruction of pelvic...	2015	0	0	0
53	Infected Prostheses after lower...	2015	0	0	0
54	Osteosintesi con nuova placca...	2015	n.a.	n.a.	n.a.
55	Modern palliative treatments for...	2015	n.a.	n.a.	3
56	Prognostic factors in surgical ...	2015	1	0	1
			242	173	442

Tab. 9.3: Citazioni scientifiche suddivise per anno

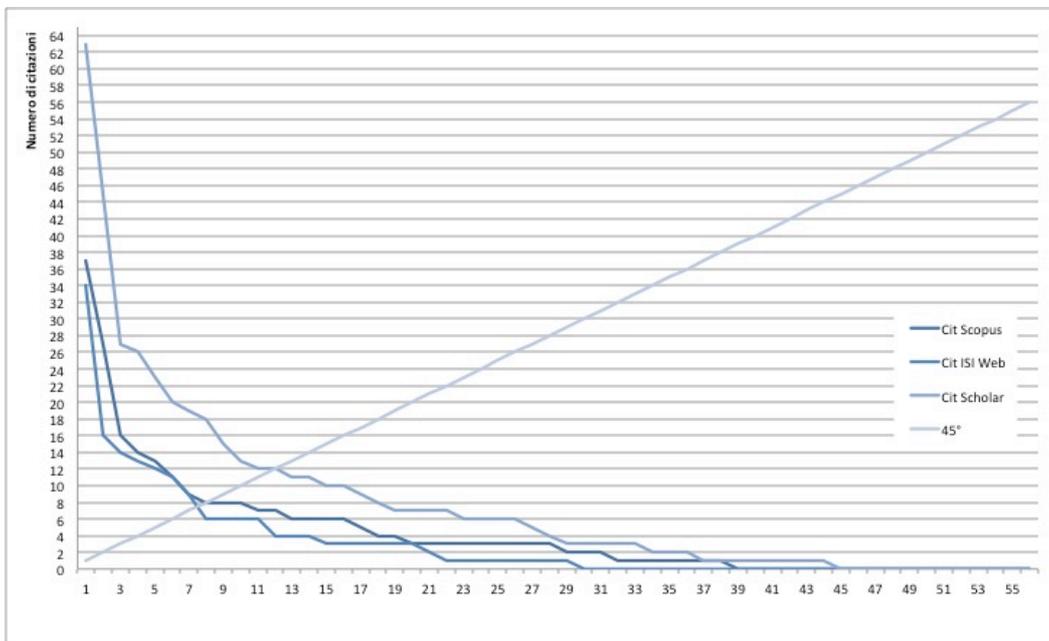
N.	Titolo pubblicazione	Anno Pubb	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totale
1	Periprosthetic fractures of ...	2009	0	0	0	0	0	0	1	0	1
2	Resolution of atrial thrombosis...	2009	0	1	0	0	2	1	0	0	4
3	Tumours and tumor-like lesions...	2009	0	1	2	1	2	0	0	0	6
4	Recurrence after and complications	2010	-	0	3	4	1	1	3	1	13
5	Surgical margins and local ...	2010	-	0	3	3	7	15	9	0	37
6	Successful treatment of aneurysmal	2010	-	0	0	0	1	0	0	0	1
7	Percutaneous CT-guided biopsy ...	2011	-	-	2	6	9	6	4	0	27
8	Clinically significant thromboemb...	2010	-	0	0	2	1	0	0	0	3
9	CT-guided corticosteroid injection..	2011	-	-	2	2	1	1	0	1	8
10	Protocol of surgical treatment ...	2010	-	0	0	3	3	4	4	0	14
11	Gorham-Stout disease...	2011	-	-	1	2	1	4	3	0	11
12	Il trattamento chirurgico ...	2010	-	0	0	0	0	0	0	0	0
13	Indicazioni chirurgiche nelle ...	2010	-	0	0	0	0	0	0	0	0
14	Side effects of chemotherapy...	2010	-	0	0	1	2	2	2	0	7
15	Giant cell tumor of the capitate	2011	-	-	0	0	0	0	0	0	0
16	Clinical outcome in central...	2011	-	-	0	0	0	0	0	0	0
17	Humeral fracture between a ...	2011	-	-	0	0	0	1	1	0	2
18	Metastases of the pelvis: does ...	2011	-	-	0	0	2	1	0	0	3
19	New frontiers in the surgical ...	2011	-	-	0	0	0	0	0	0	0
20	Vascular complications in orthop...	2011	-	-	0	0	1	2	1	0	4
21	Radiation-induced sarcomas	2011	-	-	0	1	0	2	0	0	3
22	Infections in Surgery of ...	2012	-	-	-	0	3	3	3	0	9
23	Chondrosarcomas revisited	2012	-	-	-	0	0	5	1	0	6
24	Reconstruction of the extensor ...	2012	-	-	-	0	0	3	0	0	3
25	Clinical outcome of central...	2012	-	-	-	0	1	8	6	0	16
26	Proximal tibial resections ...	2013	-	-	-	-	1	4	3	0	8
27	The role of surgery for ...	2012	-	-	-	1	1	1	0	0	3
28	Palliative embolisation for ...	2013	-	-	-	-	0	1	0	0	1
29	Osteosarcoma invasion of the ...	2012	-	-	-	0	0	0	0	1	1
30	A new surgical technique ...	2013	-	-	-	-	0	2	4	0	6
31	Post-tsunami primary Scedosp...	2013	-	-	-	-	1	1	3	0	5
32	Post-radiation sarcomas	2013	-	-	-	-	0	0	0	0	0
33	Dedifferentiated peripheral condro...	2013	-	-	-	-	0	0	1	0	1
34	Survival analysis of patients...	2013	-	-	-	-	1	3	4	0	8
35	Is there a role for knee arthrodesis	2013	-	-	-	-	0	1	2	0	3
36	Cemented versus cementless ...	2013	-	-	-	-	1	0	1	0	2
37	Infection after surgical resection ...	2014	-	-	-	-	-	5	2	0	7
38	Survival of current production ...	2013	-	-	-	-	0	3	3	0	6
39	Osteoblastoma of the Sacrum...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
40	Surgical treatment and results of 62	2014	-	-	-	-	-	0	3	0	3
41	Review of Foot Tumors ...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
42	Long term results of acute Achilles ...	2014	-	-	-	-	-	2	1	0	3
43	Successful NBCA embolization...	2014	-	-	-	-	-	0	2	0	2
44	How should musculoskeletal ...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
45	Bone: Epithelioid hemangi...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
46	Past and present of interposition...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
47	Treatment of Osteoid Osteomas...	2014	-	-	-	-	-	0	0	0	0
48	Leiomyosarcoma of the hand	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
49	State-of-the-art approach...	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
50	Survival of Modern Knee Tumor...	2015	-	-	-	-	-	1	2	0	3
51	Past and present of the use of...	2015	-	-	-	-	-	-	1	0	1
52	Resection and reconstruction of ...	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
53	Infected Prostheses after lower...	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
54	Osteosintesi con nuova placca...	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
55	Modern palliative treatments for...	2015	-	-	-	-	-	-	0	0	0
56	Prognostic factors in surgical ...	2015	-	-	-	-	-	-	1	0	1
			0	2	13	26	44	83	71	3	242
Fonte citazioni: Scopus											

Fig. 9.2: Numero di citazioni per anno.



Fonte citazioni: Scopus

Fig. 9.3. Grafico H-index



Iscritto alle seguenti associazioni e società scientifiche:

- Banca del tessuto muscolo-scheletrico di Bologna
- Società italiana di ortopedia e traumatologia (SIOT)
- Associazione Italiana Specializzandi Ortopedia e Traumatologia (AISOT)
- Club Italiano di Oncologia del Sistema Muscoloscheletrico (CIOSM)
- www.biomedexperts.com
- Researchgate.net: researcherID H-5413-2011
- Scopus Author ID: 26655205600
- ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8823-448X>
- Publons: publons.com/a/506084
- KUDOS: growkudos.com/profiles/42191
- Medicialia.it
- Orphanet
- Società Italiana del Ginocchio Artroscopia Sport Cartilagine Tecnologie Ortopediche (SIGASCOT)
- iDoctors.it
- Dottori.it

Membro dell'editorial board della rivista scientifica: World Journal of Orthopedics dal 01/01/15 al 31/12/2018

Peer-reviewer di riviste scientifiche:

- Cancer
- Journal of Hand and Microsurgery
- The American Journal of the Medical Sciences
- Journal of Clinical Microbiology
- Acta Orthopaedica Hellenica
- Orthopedics
- European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology
- Musculoskeletal Surgery
- Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy
- Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery
- Annals, Academy of Medicine, Singapore
- World Journal of Orthopedics
- Journal of Supportive Care in Cancer
- BMC Surgery
- Minerva Ortopedica e Traumatologica
- Therapeutics and Clinical Risk Management
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Journal of Orthopaedics and Traumatology
- Journal of Orthopedic Research & Physiotherapy

247° nel ranking peer-reviewer in Publons

10. RINGRAZIAMENTI

Questo traguardo rappresenta il risultato di anni di studio, impegno, sacrifici e dedizione alla ricerca. E come succede nello sport, è al termine di una sfida difficile che risulta massima la soddisfazione per il percorso effettuato e questa tesi rappresenta per me la giusta medaglia da apporre in bacheca.

I premi sono un motivo di gloria, ma rappresentano già un passato, segnano la strada percorsa, confermano la direzione e devono spronare a guardare avanti.

- Ringrazio di cuore la mia famiglia. La strada principale.
- Ringrazio il mio maestro che mi obbliga a fare ciò che mi piace.
- Infine ringrazio chiunque gioisce con me per questo obiettivo raggiunto.