

LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DEL CONDROSARCOMA

GRUPPO DI LAVORO LINEE GUIDA SIOT

Responsabile del progetto

PIETRO BARTOLOZZI

Coordinatori

ANDREA PICCIOLI

EMILIO ROMANINI

Redazione del documento

DOMENICO ANDREA CAMPANACCI

Firenze

ROBERTO BIAGINI

Roma

Revisori

ELENA MARIA BRACH DEL PREVER

Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Centro Traumatologico Ortopedico, Università di Torino

RODOLFO CAPANNA

Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

GIULIO MACCAURO

Clinica Ortopedica, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

MARIO MERCURI

Clinica Ortopedica e Traumatologica IV a prevalente indirizzo oncologico, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

ANDREA PICCIOLI

Unità di Ortopedia Oncologica, Centro Traumatologico Ortopedico, Roma

PIERO RUGGIERI

Clinica Ortopedica e Traumatologica IV a prevalente indirizzo oncologico, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna

Revisione metodologica (GLOBE)

GABRIELE TUCCI

Roma

GUSTAVO ZANOLI

Ferrara

EMILIO ROMANINI

Roma

Indirizzo per la corrispondenza

lineeguidasiot@siot.it

OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

La linea guida affronta l'approccio alla diagnosi e al trattamento del condrosarcoma dello scheletro degli arti e del cingolo pelvico e scapolare. Non è incluso nel presente documento il trattamento del condrosarcoma della colonna vertebrale.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

È stata eseguita una ricerca bibliografica su *PubMed*, utilizzando le parole chiave *chondrosarcoma*, *cartilaginous tumor*, *chondroid tumor*, selezionando studi inerenti la diagnosi ed il trattamento del condrosarcoma dello scheletro pubblicati negli ultimi 15 anni. Sono stati considerati anche alcuni studi pubblicati in precedenza per la particolare rilevanza delle casistiche.

Per l'introduzione descrittiva è stato utilizzato come riferimento il manuale del professor Mario Campanacci *Bone and soft tissue tumors* edito da Springer Verlag nel 1999.

Sono state valutate infine le pubblicazioni relative all'esperienza nel trattamento del condrosarcoma degli Istituti internazionali più accreditati nella diagnosi e cura dei tumori dell'apparato muscolo-scheletrico.

METODOLOGIA

Il metodo di *grading* delle prove utilizzato per il Progetto Linee Guida SIOT è quello descritto nel manuale metodologico del Sistema Nazionale Linee Guida (www.snlg.it) dell'Istituto Superiore di Sanità. Le raccomandazioni vengono qualificate con un livello di evidenza (da I a IV) e di forza della raccomandazione (da A a E). Nel caso del presente documento tuttavia, a causa della difficoltà o dell'impossibilità nell'eseguire studi controllati randomizzati, la letteratura di supporto è costituita integralmente da studi retrospettivi tipo caso-controllo e studi osservazionali, in particolare provenienti da Istituzioni specializzate che effettuano sistematicamente la documentazione e l'archiviazione dei casi trattati (Box 1: *Studi clinici*).

Questo documento è stato inviato ad un panel di esperti in ambito nazionale al fine di valutare la chiarezza, la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. I revisori esterni sono i rappresentanti dei principali Centri di Riferimento Nazionali per la diagnosi e la cura dei tumori dell'apparato muscolo-scheletrico ed esperti di metodologia di ricerca clinica del GLOBE.

BOX 1**Studi clinici**

Sperimentare vuol dire modificare gli eventi naturali in un contesto controllato con un intervento deliberato. Per valutare se il cambiamento osservato sia attribuibile a questo intervento e non al caso sono necessari studi che prevedano un campione adeguato, un trattamento di confronto e procedimenti per evitare l'azione di fattori di confondimento.

Gli studi *prospettivi* valutano gli effetti di un intervento identificando i soggetti in base a una patologia presente al momento dell'inizio dello studio, e seguendoli nel tempo per osservare gli esiti dell'intervento.

Gli studi *retrospettivi* misurano eventi accaduti in un periodo precedente rispetto al disegno dello studio e sono pertanto meno affidabili di uno studio prospettico in quanto le caratteristiche dei soggetti inclusi, i dati raccolti e gli esiti misurati non sono ben definiti prima dello svolgimento dello studio.

Gli studi clinici si distinguono in studi *sperimentali* e *osservazionali*.

Gli studi *sperimentali* sono sempre prospettici e si distinguono per il disegno, che può prevedere la presenza o meno dei seguenti elementi.

- *gruppo di controllo*: i partecipanti allo studio vengono divisi in due o più gruppi. Uno riceve il trattamento sperimentale, l'altro uno già noto o un placebo. I controlli possono essere paralleli (contemporanei) o storici (il confronto avviene tra due gruppi separati nel tempo);
- *randomizzazione*: i partecipanti vengono divisi nei due gruppi (intervento e controllo) in modo casuale;
- *mascheramento* (cosiddetto cieco), che può essere singolo, doppio o triplo: solo il paziente o solo il medico non sa a che gruppo è stato assegnato il paziente (singolo cieco); né il paziente né il medico sperimentatore conoscono a che gruppo è assegnato ciascun singolo paziente (doppio cieco); oppure né il medico, né il paziente, né chi elabora i dati conoscano l'assegnazione del paziente al gruppo (triplo cieco).

Negli studi *osservazionali* non viene condotto nessun intervento dall'esterno sulla condizione in studio, ma viene semplicemente osservato il corso degli eventi. Gli studi osservazionali possono essere di diversi tipi:

- *studio caso controllo*: si osserva un gruppo di persone affette da una patologia (casi) rispetto a un altro gruppo che non presenta quella patologia (controlli), per identificare eventuali associazioni tra la malattia in studio e fattori di rischio particolari;
- *studio di coorte*: lo studio segue nel tempo l'evoluzione di un gruppo di persone identificate chiaramente in base a determinate caratteristiche (coorte). Vengono confrontati gli esiti all'interno della coorte, che vengono poi messi in relazione all'esposizione a interventi specifici. Uno studio di coorte prospettico definisce il gruppo di partecipanti e lo segue nel tempo. Uno studio di coorte retrospettivo (o storico) identifica i soggetti da dati del passato e li studia dal periodo a cui risalgono i dati al presente.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il condrosarcoma (CS) è un tumore maligno di origine mesenchimale le cui cellule producono matrice condroide priva di osteoide.

La classificazione del CS include le seguenti varietà:

- CS centrale;
- CS periferico;
- CS periosteo;
- CS a cellule chiare;
- CS mesenchimale;
- CS dedifferenziato.

CONDROSARCOMA CENTRALE

Il CS centrale origina all'interno dell'osso in sede intramidollare e può essere definito primario o secondario. Il CS *centrale primario* insorge in un segmento osseo precedentemente sano mentre il CS *centrale secondario* insorge su una lesione cartilaginea be-

nigna preesistente (encondroma; m. di Ollier; s. di Maffucci).

Per *incidenza*, è il secondo tumore maligno primitivo dell'osso dopo l'osteosarcoma, predilige il sesso maschile ed è tipico dell'età adulta avanzata, essendo raro prima dei trent'anni e rarissimo prima della pubertà. Le *sedi* più colpite sono il cingolo pelvico (femore prossimale e bacino) e scapolare (omero prossimale e scapola) ed il ginocchio (femore distale e tibia prossimale) mentre è estremamente raro nelle ossa della mano e del piede¹⁻⁵.

Il *sintomo* principale è il dolore che non si attenua con il riposo e si esacerba la notte, ed essendo di solito un tumore a crescita lenta, spesso la massa si rende palpabile ed evidente dopo molto tempo dall'insorgenza della sintomatologia, soprattutto nelle sedi profonde come il cingolo pelvico. La sintomatologia dolorosa è tradizionalmente considerata un fattore importante nella diagnosi differenziale fra lesione cartilaginea benigna e CS a basso grado

di malignità, ma alcuni autori hanno riportato la scarsa specificità del sintomo dolore con l'osservazione di encondromi dolenti e di CS grado 1 asintomatici ⁶.

Le *indagini strumentali* devono iniziare da una *radiografia standard* del segmento interessato. L'aspetto radiografico di una lesione cartilaginea dello scheletro può variare da un quadro simile all'encondroma benigno ad una lesione con marcato comportamento aggressivo e distruttivo che può determinare una frattura patologica. L'aspetto radiografico tipico del CS centrale dimostra un'osteolisi con calcificazioni "a pop corn" ed ossificazioni "ad anello", a carattere ben definito nel CS a basso grado e di aspetto più confuso ed irregolare nel CS ad alto grado di malignità. Nelle forme più aggressive la lesione può risultare puramente osteolitica con calcificazioni scarse o assenti. La corticale può risultare integra o soltanto erosa sul versante endostale dal tessuto cartilagineo neoformato (*scalloping*) nel CS a basso grado, oppure risultare ispessita, rigonfiata o interrotta nel CS ad alto grado di malignità. La superficie della corticale può dimostrare una reazione periosteale irregolare segno di un'irritazione cronica da parte del tessuto neoformato.

La *Tomografia Assiale Computerizzata* permette di valutare con cura l'aspetto delle alterazioni della corticale, il suo rapporto con il tessuto cartilagineo neoformato e l'eventuale erosione endostale (*scalloping*). La TC è fondamentale nella valutazione delle caratteristiche delle calcificazioni e delle ossificazioni tipiche dei tumori cartilaginei ^{1-3 6 7}.

Con la *Risonanza Magnetica* 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 sia in T1 che in T2. La RM è fondamentale nel valutare l'estensione della lesione nei tessuti molli circostanti e, con le sequenze coronali, l'estensione lungo il canale midollare e la presenza di eventuali *skip metastasi*. La RM con mezzo di contrasto evidenzia l'impregnazione dei setti fibrovascolari che circondano il lobuli di cartilagine neoformata e l'analisi della velocità di captazione nel tempo del gadolinio attraverso la RM dinamica è risultata utile nella diagnosi differenziale tra le lesioni cartilaginee benigne e maligne. In particolare, 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 ⁸. Le caratteristiche di segnale della RMN possono dare indicazioni sul grado di malignità del CS. La presenza di una massa nei tessuti molli è indicativa di un CS ad alto grado di malignità. Un'area centrale di elevata intensità di segnale nelle sequenze T1 può essere indicativa di un alto grado di malignità e corrispondere ad una alterazione cistica emorragica. 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 preesistente intrappolate nei lobuli di cellule tumorali "entrapped fat" ⁹.

La *scintigrafia ossea* dimostra un'intensa ipercaptazione nei tumori cartilaginei ma non è di aiuto nel differenziare la benignità dalla malignità (intensa ipercaptazione anche nei condromi benigni) ^{10 11}.

Negli ultimi anni è stato valutato il ruolo della *PET con 18 fluorodeossiglucosio (FDG)* nella diagnosi differenziale tra lesioni cartilaginee benigne e maligne dello scheletro. Il SUV (*standard uptake value*) è risultato correlato al grado di malignità del tumore ed il valore soglia riportato nella distinzione tra benignità e malignità va da 2 a 2,3 ^{11 12}. Inoltre, il SUV si è rivelato un fattore prognostico ed è stata dimostrata una correlazione con il decorso della malattia con un valore soglia di 4. Quando il SUV era > 4 la prognosi era peggiore in termini di percentuale di ripresa di malattia e di sopravvivenza ¹³.

Il quadro strumentale che differenzia il CS centrale dall'encondroma benigno è il seguente ^{1-3 6-9 12 24 29}:

- dimensioni > 5 cm;
- crescita nel tempo ad indagini sequenziali;
- erosione endostale della corticale (*scalloping*);
- reazione periostale;
- ispessimento della corticale;
- rigonfiamento della corticale;
- assottigliamento della corticale;
- interruzione della corticale;
- osteolisi a limiti sfuocati;
- calcificazioni ed ossificazioni irregolari e sfumate;
- estensione nei tessuti molli;
- RM dinamica (captazione precoce con curva esponenziale);
- PET FDG (SUV > 2).

Alle volte il CS centrale insorge su un preesistente encondroma (CS centrale secondario) ed in questo caso le calcificazioni ben definite vengono progressivamente sostituite dall'osteolisi e diventano sfumate e irregolari.

Nei tumori cartilaginei la *biopsia* ha lo scopo di confermare che siamo di fronte ad una lesione cartilaginea ma non è in grado di differenziare con certezza la benignità dalla malignità e di definire il grado istologico di malignità. Nei condrosarcomi centrali vi può essere una progressione di malignità e nel contesto dello stesso tumore possono essere presenti aree di diverso grado istologico comprese aree riferibili ad un encondroma benigno preesistente. Inoltre, aree di tessuto cartilagineo neoformato possono essere presenti anche nell'ambito di un osteosarcoma condroblastico. La diagnosi istologica dei tumori cartilaginei deve essere sempre fatta assieme ad una accurata valutazione dei dati clinici e radiografici del paziente e la diagnosi definitiva può essere definita solo analizzando l'intero tumore dopo l'asportazione chirurgica ^{1-3 14-16}.

La biopsia può essere omessa nelle lesioni cartilaginee centrali degli arti con aspetto radiografico non aggressivo¹⁴⁻¹⁶:

- integrità della corticale;
- lieve erosione endostale della corticale;
- assenza di reazione periostale;
- assenza di ispessimento, assottigliamento, rigonfiamento e/o interruzione della corticale;
- assenza di estensione nelle parti molli.

Di fronte ad una lesione cartilaginea centrale degli arti con aspetto radiografico non aggressivo si raccomanda^{1-3 8 12}:

- osservazione clinica in caso di:
 - assenza di sintomatologia dolorosa;
 - dimensioni < 5 cm;
 - dimensioni stabili nel tempo ad indagini sequenziali;
 - RM dinamica negativa (captazione ritardata con curva progressiva);
 PET-FDG negativa (SUV < 2);
- asportazione chirurgica intralasionale (curettage) ± adiuvanti locali in caso di^{1-3 8 12}:
 - dolore;
 - dimensioni > 5 cm;
 - crescita di dimensioni nel tempo ad indagini sequenziali;
 - RM dinamica positiva (captazione precoce con curva esponenziale);
 - PET-FDG (SUV > 2).

In questi casi la biopsia può essere omessa e si può procedere al curettage della lesione. La diagnosi istologica verrà definita sulla base dell'analisi di tutto il tessuto asportato¹⁴⁻¹⁶.

La biopsia deve essere eseguita nelle lesioni cartilaginee centrali degli arti con aspetto radiografico aggressivo^{1-3 6 7 9 24 29}:

- intensa erosione endostale della corticale;
- reazione periosteale;
- ispessimento, assottigliamento, rigonfiamento e/o interruzione della corticale;
- estensione nei tessuti molli;
- osteolisi a limiti sfuocati.

La biopsia deve essere eseguita nelle lesioni cartilaginee del cingolo pelvico e scapolare^{1-3 14-16}.

In questi casi la biopsia deve essere eseguita nell'area che dimostra aspetti radiografici più osteolitici ed aggressivi ma la diagnosi istologica definitiva ed il grado di malignità della lesione verrà definita dall'analisi dell'intero tumore dopo l'asportazione chirurgica.

Il trattamento del CS centrale è basato sull'asportazione chirurgica avendo dimostrato una scarsa sensibilità alla chemioterapia ed alla radioterapia¹⁷. La scelta del tipo

di trattamento chirurgico dipende da tre fattori: il grado di malignità della lesione; l'aspetto della lesione alle indagini strumentali; la sede della lesione.

Il CS centrale grado 1 degli arti con aspetto radiografico non aggressivo può essere trattato mediante *curettage* con margini intralasionali e riempimento della cavità con cemento acrilico o innesti ossei¹⁷⁻³¹. Quando il segmento osseo risulta eccessivamente indebolito dal curettage può essere eseguita un'osteosintesi preventiva di rinforzo.

Nel trattamento chirurgico intralasionale del CS centrale grado 1, al fine di diminuire il rischio di recidiva locale, possono essere utilizzate delle sostanze adiuvanti locali come il fenolo e l'alcool etilico per sterilizzare le pareti della cavità o può essere eseguita la crioterapia mediante azoto liquido o sonde contenenti gas argon. Da studi eseguiti su tessuti prelevati chirurgicamente o in sede autoptica, il fenolo sembrava non avere alcun effetto citotossico sul tessuto cartilagineo e gli autori postulavano un'azione protettiva da parte della matrice condroide nei confronti dell'agente citotossico³². Al contrario, da studi recenti, il fenolo e l'etanolo hanno dimostrato un effetto citotossico sulle cellule del CS in vitro rispettivamente ad una concentrazione minima di 1,5 e 42,5%³³. La crioterapia con azoto liquido o gas argon può essere utilizzata come adiuvante locale nel trattamento chirurgico intralasionale del CS centrale grado 1. L'estensione della necrosi ossea indotta dalla crioterapia (7-12 mm) è maggiore rispetto alla necrosi indotta da altri adiuvanti locali (fenolo: 1-2 mm) e, per diminuire il rischio di frattura patologica, in caso di crioterapia è consigliabile eseguire sempre un'osteosintesi preventiva^{23 26 30 31 34}.

Il CS centrale grado 1 degli arti con aspetto radiografico aggressivo deve essere trattato con resezione chirurgica allo scopo di ottenere margini chirurgici ampi o radicali^{3 17 24 27 29}.

Il CS centrale grado 1 del cingolo pelvico e scapolare deve essere trattato con resezione chirurgica allo scopo di ottenere margini chirurgici ampi o radicali³⁵⁻⁴⁰.

Il CS centrale grado 2 e 3 deve essere trattato con resezione chirurgica allo scopo di ottenere margini chirurgici ampi o radicali^{1-3 17 41-46}.

Nelle situazioni cliniche in cui non è possibile ottenere margini chirurgici ampi con una chirurgia conservativa dell'arto (*limb salvage*) può essere necessario procedere all'intervento di amputazione. Quando non è tecnicamente possibile ottenere margini ampi o radicali né con la chirurgia conservativa né con un'amputazione dell'arto, la radioterapia può essere considerata come trattamento palliativo^{3 17}.

Nei CS a basso ed alto grado di malignità non resecabili con margini ampi, prima di procedere all'intervento di amputazione, si può tentare un trattamento mediante radioterapia^{3 17}. Il CS è tradizionalmente considerato un tumore non radiosensibile. Studi recenti hanno dimostrato che la mancanza dell'espressione della proteina p16(INK4a), una proteina che regola il ciclo cellulare, favorisce la resistenza delle cellule del CS alle radiazioni⁴⁷. Nel tentativo di aumentare la radiosensibilità del CS sono state sperimentate sostanze radiosensibilizzanti come il razoxane⁴⁸. Il razoxane veniva somministrato alla dose di 125mg due volte al giorno iniziando 5 giorni prima dell'irradiazione e la dose media di irradiazione era di 60Gy. I risultati dello studio erano incoraggianti ma limitati dalla mancanza di un gruppo di controllo. Negli ultimi anni, la radioterapia con protoni ha dimostrato un controllo locale eccellente ed ha permesso una sopravvivenza a lungo termine nei CS a basso grado della base cranica, ma gli alti costi e la scarsa disponibilità di questa tecnologia rendono tale terapia ancora di difficile applicazione nel trattamento del CS^{49 50}. Più di recente, la radioterapia con ioni di carbonio ha dimostrato un buon controllo locale a breve termine nel CS⁵¹.

La chemioterapia non si è dimostrata efficace nel trattamento del CS centrale ed il suo ruolo rimane indefinito non essendo stati eseguiti studi prospettici randomizzati per valutarne gli eventuali benefici^{3 17 41-46}.

La prognosi del CS centrale è risultata correlata al grado istologico di malignità, alla sede anatomica ed alle dimensioni della lesione. Il CS ad insorgenza nello scheletro assiale e nel cingolo pelvico ha una prognosi peggiore rispetto alle altre sedi³⁵⁻⁴⁰.

I fattori prognostici negativi per il controllo locale sono risultati i seguenti⁴¹⁻⁴⁶:

- margini chirurgici positivi o inadeguati;
- volume del tumore.

I fattori prognostici negativi per la sopravvivenza sono risultati i seguenti^{41-46 52}:

- grado istologico di malignità;
- elevati indici di proliferazione cellulare (MIB-1, DNA index);
- presenza di aneuploidia cellulare;
- sede pelvica;
- recidiva locale.

La recidiva locale è risultata essere un fattore prognostico negativo sia nei CS a basso grado che ad alto grado di malignità. In particolare, la recidiva ha dimostrato una progressione di malignità nel 14-25% dei casi e può essere interpretata come l'espressione di un fenotipo tumorale più aggressivo e come tale deve essere trattata^{53 54}.

La recidiva locale deve essere asportata chirurgicamente con margini ampi o radicali quando risulta tecnicamente possibile. I margini chirurgici ampi o radicali possono

essere ottenuti con un'intervento conservativo dell'arto (*limb salvage*) o con un'amputazione dell'arto^{17 53 54}. La radioterapia postoperatoria può essere indicata quando i margini di escissione risultano positivi (marginali o intralesionali) dopo l'asportazione chirurgica. Nel caso di recidiva locale non resecabile né con chirurgia conservativa dell'arto né con l'amputazione, la radioterapia può essere considerata come trattamento palliativo^{3 17}.

Le metastasi polmonari del CS centrale possono essere asportate chirurgicamente quando sono tecnicamente resecabili^{3 17 41-46}. In alternativa, al paziente può essere proposto di partecipare ad un protocollo di trattamento sperimentale^{3 17}.

Controllo clinico e strumentale: dopo l'intervento, il paziente con un CS a basso grado di malignità deve essere controllato ogni 6 mesi per i primi 5 anni ed una volta l'anno fino al 10° anno con un esame clinico, un esame strumentale del segmento operato (RX o TC o RMN) ed un esame strumentale del torace (radiografia del torace in due proiezioni o TC del torace).

Il paziente con un CS ad alto grado di malignità deve essere controllato ogni 3 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi il 4° e 5° anno e annualmente fino al 10° anno con un esame clinico, un esame strumentale della sede d'intervento deciso sulla base del tipo di intervento e di ricostruzione (radiografia o TC o RMN) ed un esame strumentale del torace (radiografia del torace in due proiezioni o TC del torace)^{3 17 24 29 46}.

CONDROSARCOMA PERIFERICO

Il CS periferico insorge alla superficie dell'osso, di solito su un'esostosi o osteocondroma preesistente. Il CS periferico è meno frequente del CS centrale e ha una predilezione per il sesso maschile. L'intervallo di età di maggior incidenza è tra i 20 e i 50 anni, è raro prima dei 20 anni ed eccezionale prima della pubertà. Le sedi d'insorgenza preferite sono nell'ordine il cingolo pelvico e scapolare, il femore prossimale, l'omero prossimale ed il ginocchio (femore distale e tibia prossimale). Il sintomo principale è la comparsa di una tumefazione o la crescita di dimensioni nel tempo in età adulta di un'esostosi preesistente. La degenerazione maligna di un'esostosi solitaria è rara mentre nella malattia ereditaria delle esostosi multiple la trasformazione maligna è più frequente (10-20% dei casi). La crescita di un'esostosi in età adulta deve far sempre pensare all'insorgenza di un CS periferico soprattutto nella sede pelvica e scapolare. Il dolore è di solito scarso o assente e non può essere considerato un segno di degenerazione maligna^{1-3 55}.

Le indagini strumentali spesso dimostrano una voluminosa neoformazione a cavolfiore con i chiari segni del CS periferico insorto alla superficie di un'esostosi benigna. La radiografia standard e la Tomografia Computerizzata possono evidenziare l'estroffessione della corticale continua

alla base della neoformazione, aspetto tipico dell'esostosi benigna. In altri casi, la crescita del CS periferico invade la base dell'esostosi infiltrando il segmento osseo di origine. Le calcificazioni e le ossificazioni dei lobuli cartilaginei alla periferia della neoformazione hanno un aspetto sfumato ed irregolare ed in alcuni casi possono essere presenti delle aree mixoidi. La *Risonanza Magnetica Nucleare* risulta determinante nel valutare l'estensione del tumore alla base d'impianto sul segmento osseo di origine e l'eventuale presenza di noduli satelliti (skip lesioni) nelle parti molli circostanti. La RMN 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 di un osteocondroma^{1-3 8 55}. La *RM dinamica*^{8 9} e la *PET con 18 fluorodeossiglucosio (FDG)* possono essere usate per differenziare un'esostosi benigna da un CS periferico (vedi CS centrale)¹². La scintigrafia ossea dimostra un'ipercaptazione nel CS periferico ma non permette di differenziarlo dalle lesioni benigne (debole ipercaptazione anche nelle esostosi)¹⁰.

I criteri clinici e strumentali di trasformazione maligna di un'esostosi sono i seguenti^{1-3 8 55}:

- crescita di dimensioni in età adulta;
- sede: assiale; cingolo pelvico e scapolare; prossimale al ginocchio; prossimale al gomito;
- cappuccio cartilagineo > 2 cm;
- margini sfuocati verso i tessuti molli circostanti;
- calcificazioni ed ossificazioni sfumate e irregolari.

All'esame istologico, generalmente il CS periferico presenta un grado istologico di malignità più basso del CS centrale. Più di due terzi dei CS periferici risultano grado 1, meno di un terzo grado 2 mentre il grado 3 è un reperto eccezionale. Il quadro istologico dimostra di solito un tessuto cartilagineo ialino ben differenziato e le aree mixoidi sono rare e sporadiche. Come per il CS centrale, anche nel CS periferico il grado istologico di malignità può essere definito solo dall'analisi completa del pezzo anatomico di resezione dopo l'intervento chirurgico. La progressione di malignità all'interno dello stesso tumore o nelle recidive può essere osservata seppure più raramente rispetto al CS centrale^{1-3 14-16 55}.

Quando sono presenti i criteri clinici e strumentali tipici del CS periferico, la *biopsia* viene eseguita per confermare la diagnosi prima di procedere all'intervento di asportazione^{1-3 55}. In alcuni rari casi di iniziale trasformazione maligna di un'esostosi pedunculata, la biopsia può essere omessa e si può procedere all'escissione chirurgica con analisi istologica postoperatoria^{1 3}.

Il *trattamento chirurgico* di asportazione con margini ampi o radicali è la terapia d'elezione del CS periferico^{1-3 17 40 55}. Nei casi in cui i segni clinici e strumentali depongono per un'iniziale trasformazione maligna del cappuccio cartilagineo di un'esostosi, la resezione può essere eseguita asportando con margini ampi la base d'impianto del tumore conservando la continuità del segmento scheletrico d'origine. Nella maggior parte dei casi, la trasformazione maligna si estende a gran parte dell'esostosi ed alla base d'impianto ed il tessuto tumorale circonda il segmento scheletrico d'origine. In questi casi, la resezione deve comprendere il segmento scheletrico d'origine^{1-3 17 55}. Le sedi dove è più difficile ottenere un margine chirurgico adeguato sono le vertebre, il cingolo pelvico e scapolare. Alla periferia della lesione, a livello del cappuccio cartilagineo, è importante ottenere un margine ampio quando possibile e mantenere il tumore coperto da tessuto sano (tessuto muscolare; aponeurosi; tessuto adiposo sottocutaneo; fascia superficiale; cute)^{1-3 17 40 55}. In altri casi, il margine chirurgico può risultare localmente marginale quando il tumore è a contatto con strutture anatomiche nobili che si vogliono conservare (dura madre; strutture vascolari; strutture nervose; visceri). Considerato che gran parte dei CS periferici sono a basso grado di malignità, un margine chirurgico localmente marginale in questi casi può essere accettato^{1-3 17 40 55}. Si deve invece evitare di asportare la pseudocapsula dalla superficie cartilaginea e di asportare il tumore con un margine intralesionale in quanto il rischio di recidiva locale sarebbe elevato^{1-3 17 40 55}.

In alcuni casi di CS periferico, la sede del tumore, le dimensioni ed i rapporti con strutture anatomiche nobili rendono indicato l'intervento di amputazione dell'arto al fine di ottenere margini chirurgici adeguati^{1-3 17 40 55}.

Dopo resezioni con margini chirurgici inadeguati può essere considerata la radioterapia postoperatoria come terapia adiuvante locale^{3 17}. Nelle forme tumorali non asportabili con margini adeguati neanche con l'intervento di amputazione può essere indicata la radioterapia a scopo palliativo (vedi CS centrali)^{3 17 47-51}.

Allo stato attuale, la *chemioterapia* non sembra avere alcun ruolo nel trattamento del CS periferico^{3 17 41-46 55}.

Le *recidive locali* di CS periferico sono frequenti e devono essere trattate con l'asportazione chirurgica seguendo gli stessi criteri descritti per il tumore primario^{1 3 17 53-55}. Grande attenzione deve essere riservata alle recidive locali nello scheletro assiale e nel cingolo pelvico. In particolare, nella recidiva di CS periferico dello scheletro assiale non resecabile completamente, il paziente può andare incontro al decesso per recidiva locale e non per disseminazione metastatica^{1 53-55}.

Le *metastasi polmonari* sono più rare nel CS periferico rispetto al CS centrale e devono essere trattate con l'escissione chirurgica quando resecabili^{3 17 41-46 55}.

Il *fattore prognostico* più significativo per la sopravvivenza nei CS periferici è il grado istologico di malignità. Altri fattori prognostici negativi risultati significativi per il controllo locale e la sopravvivenza sono la sede anatomica (scheletro assiale e cingolo pelvico) e le dimensioni del tumore ^{41-46 52 55}.

FORME RARE DI CONDROSARCOMA

Oltre alle forme "classiche" (centrale e periferico) il CS può insorgere in alcune varianti rare: CS periosteo; CS a cellule chiare; CS mesenchimale; CS dedifferenziato (centrale e periferico).

In queste forme il trattamento di elezione resta sempre la resezione con margini ampi, ma in alcuni casi (CS dedifferenziato e mesenchimale) può essere associato un trattamento sistemico.

Condro sarcoma periosteo

È una rara neoplasia cartilaginea del giovane adulto, lievemente più frequente nel maschio, che insorge nelle meta-diafisi, tipicamente del femore distale (regione posteriore), della tibia prossimale o dell'omero prossimale. Radiograficamente appare come una lesione radiotrasparente (o a volte con calcificazioni) che origina dalla superficie esterna della corticale e si spinge nelle parti molli. La resezione con margini ampi rappresenta il trattamento di elezione. La prognosi è più favorevole rispetto al CS centrale ed è correlata al grado istologico di malignità ^{1 56}.

Condro sarcoma a cellule chiare

È una rara neoplasia cartilaginea a basso grado di malignità, più frequente nel sesso maschile, tipica della II-VI decade di vita che insorge classicamente nelle epifisi o apofisi delle ossa lunghe (femore ed omero prossimale) o nelle ossa piatte. È importante una accurata diagnosi differenziale istologica con il condroblastoma. La resezione ampia costituisce il trattamento di elezione, le recidive locali e le metastasi sono rare ^{1-3 57-59}.

Condro sarcoma mesenchimale

È una rara neoplasia ad alto grado di malignità costituita da cellule mesenchimali localmente differenziate in cartilagine. Insorge nella II-IV decade di vita solitamente nelle ossa del tronco e nel femore o nelle parti molli. Radiograficamente appare come una lesione radiotrasparente, aggressiva, con focali calcificazioni. Il trattamento di elezione è la resezione con margini ampi. La chemioterapia e la radioterapia hanno dimostrato risultati incoraggianti e la tendenza attuale è di trattare il CS mesenchimale con gli stessi protocolli utilizzati per il sarcoma di Ewing ^{17 60 61}.

Condro sarcoma dedifferenziato (centrale o periferico)

È un sarcoma non cartilagineo ad alto grado di malignità che origina in un CS (centrale o periferico) o in un condroma. All'incirca il 15% dei condrosarcomi centrali ed il 5% di quelli periferici contengono aree di dedifferenziazione. Tipico di una età lievemente più avanzata dei condrosarcomi classici (50-80 anni), insorge nel 95% dei casi nel

Algoritmo di trattamento (da *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines*) ¹⁷

Presentazione	Trattamento primario	Controllo	Ripresa di malattia		
Grado I	Escissione intralasionale ± adiuvanti locali o escissione ampia o radicale* se resecabile o ev. RT se non resecabile	Esame clinico ogni 6 mesi per 5 anni e annuale fino a 10 anni con RX o TC/RM lesione e RX o TC torace	Recidiva locale	Resecabile: escissione ampia	Margini +: ev. RT Margini -: osservazione
				Non resecabile: ev. RT	
Grado II-III o periosteo o cell. chiare	Resecabile: escissione ampia o radicale*	Esame clinico ogni 3 mesi per 3 anni, ogni 6 mesi dai 3 ai 5 anni e annualmente fino a 10 anni con RX o TC/RM lesione + RX o TC torace	Recidiva locale	Resecabile: escissione ampia	Margini +: ev. RT Margini -: osservazione
	Non resecabile: ev. RT			Non resecabile: ev. RT	
			Recidiva sistemica	Escissione chirurgica	

Dedifferenziato: escissione ampia o radicale*, chemioterapia usata nell'osteosarcoma

Mesenchimale: escissione ampia o radicale*, chemioterapia usata nel sarcoma di Ewing

* L'escissione ampia e radicale dovrebbe garantire margini chirurgici liberi da malattia. Questo può essere ottenuto da un intervento di resezione o di amputazione dell'arto.

femore, bacino, omero prossimale e scapola. Spesso i pazienti hanno da tempo i sintomi tipici di un CS (dolore) che improvvisamente e rapidamente si aggravano con dolore intenso, tumefazione delle parti molli ed a volte frattura patologica nel CS centrale. La radiologia mostra spesso una lesione bifasica: una immagine tipica di un encondroma o di un CS a basso grado sulla quale si sviluppa una lesione litica ed aggressiva^{1-3 62}. Il trattamento è chirurgico e deve essere precoce ed aggressivo; resezione con margini ampi o radicali ed in alcuni casi (specie se vi è una frattura pa-

tologica) è indispensabile ricorrere all'amputazione^{17 62-67}. Può essere associato un trattamento chemioterapico (simile ad esempio a quello per l'osteosarcoma) che però è spesso non eseguibile in rapporto all'età dei pazienti. Non vi sono comunque sicuri dati a favore dell'efficacia del trattamento sistemico⁶³⁻⁶⁶. Le recidive locali sono frequenti anche con margini ampi di resezione e le metastasi polmonari sono precoci. La sopravvivenza a 5 anni con trattamento chirurgico adeguato ed in assenza di metastasi all'esordio non supera il 25%⁶³⁻⁶⁶.

Bibliografia

- 1 Campanacci M. *Bone and soft tissue tumors* Piccin-Springer Verlag Ed. 1999, pp. 283-315.
- 2 Unni KK. *Cartilaginous lesions of bone*. J Orthop Sci 2001;6:457-72.
- 3 Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, et al. *The clinical approach towards chondrosarcoma*. Oncologist 2008;13:320-9.
- 4 Patil S, de Silva MV, Crossan J, et al. *Chondrosarcoma of small bones of the hand*. J Hand Surg [Br] 2003;28:602-8.
- 5 Gohla T, van Schoonhoven J, Prommersberger KJ, et al. *Chondrosarcoma of the hand*. Handchir Mikrochir Plast Chir 2004;36:328-32.
- 6 Geirnaerd MJ, Hermans J, Bloem JL, et al. *Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma*. Am J Roentgenol 1997;169:1097-104.
- 7 Ollivier L, Vanel D, Leclère J. *Imaging of chondrosarcoma*. Cancer Imaging 2003;4:36-8.
- 8 Geirnaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, et al. *Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging*. Radiology 2000;214:539-46.
- 9 Yoo HJ, Hong SH, Choi J, et al. *Differentiating high-grade from low-grade chondrosarcoma with MR imaging*. Eur Radiol 2009;19:3008-14.
- 10 Hendel HW, Daugaard S, Kjaer A. *Utility of planar bone scintigraphy to distinguish benign osteochondromas from malignant chondrosarcomas*. Clin Nucl Med 2002;27:622-4.
- 11 Lee FY, Yu J, Chang S, et al. *Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone*. J Bone Joint Surg Am 2004;86:2677-85.
- 12 Feldman F, Van Heertum R, Saxena C, et al. *18FDG-PET applications for cartilage neoplasms*. Skeletal Radiol 2005;34:367-74.
- 13 Brenner W, Conrad EU, Eary JF. *FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients*. Eur J Nucl Mol Imaging 2004;31:189-95.
- 14 Dodd, LG. *Fine-needle aspiration of chondrosarcoma*. Diagn Cytopathol 2006;34:413-8.
- 15 *Skeletal lesions interobserver correlation among experts diagnosticians (SLICED) study group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones*. J Bone Joint Surg. 2007;89-A:2113-2
- 16 Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, et al.; EuroBoNet consortium. *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.
- 17 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical practice guidelines in Oncology*. Bone Cancer – version 2.2011 (<http://www.nccn.org>) ultimo accesso: 31/1/2011
- 18 Tsuchiya H, Ueda Y, Morishita H, et al. *Borderline chondrosarcoma of long and flat bones*. J Cancer Res Clin Oncol 1993;119:363-8.
- 19 Bauer HC, Brosjo O, Kreicbergs A, et al. *Low risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities: 80 patients followed for 2-25 years*. Acta Orthop Scand 1995;66:283-8.
- 20 Ozaki T, Lindner N, Hillmann A, et al. *Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma*. Cancer 1996;77:1292-7.
- 21 Schreuder HW, Pruszczynski M, Veth RP, et al. *Treatment of benign and low-grade malignant intramedullary chondroid tumors with curettage and cryosurgery*. Eur J Surg Oncol 1998;24:120-6.
- 22 Etchebehere M, de Camargo OP, Tesconi Croci A, et al. *Relationship between surgical procedure and outcome for patients with grade 1 chondrosarcomas*. Clinics 2005;60:121-6.
- 23 Ahlmann ER, Menendez LR, Fedenko AN, et al. *Influence of cryosurgery on treatment outcome of low-grade chondrosarcoma*. Clin Orthop Relat Res 2006;451:201-7.
- 24 Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, et al. *Surgical management of conventional grade 1 chondrosarcoma of long bones*. Clin Orthop Relat Res 2007;463:166-72.
- 25 Streibürger A, Ahrens H, Balke M, et al. *Grade I chondrosarcoma of bone: the Muenster experience*. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135:543-50.
- 26 Van der Geest IC, de Valk MH, de Rooy JW, et al. *Oncological and functional results of cryosurgical therapy of enchondromas and chondrosarcomas grade 1*. J Surg Oncol 2008;98:421-6.
- 27 Aarons C, Potter BK, Adams SC, et al. *Extended intralesional treatment versus resection of low-grade chondrosarcomas*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:2105-11.
- 28 Hanna SA, Whittingham-Jones P, Sewell MD, et al. *Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones*. Eur J Surg Oncol 2009;35:1343-7.
- 29 Donati D, Colangeli S, Colangeli M, et al. *Surgical treatment of grade I central chondrosarcoma*. Clin Orthop Relat Res 2010;468:581-9.
- 30 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;468:2765-73.
- 31 Souna BS, Belot N, Duval H, et al. *No recurrences in selected patients after curettage with cryotherapy for grade 1 chondrosarcomas*. Clin Orthop Relat Res 2010;468:1956-62.
- 32 Lack W, Lang S, Brand G. *Necrotizing effect of phenol on normal tissues and on tumors; a study on postoperative and cadaver specimens*. Acta Orthop Scand 1994;65:351-4.
- 33 Verdegaal SHM, Corver WE, Hogendoorn PCW, et al. *The cytotoxic effect of phenol and ethanol on the chondrosarcoma-derived cell line OUMS-27. An in vitro experiment*. J Bone Joint Surg 2008;90-B:1528-32.
- 34 Marcove RC, Stovell PB, Huvos AG, et al. *The use of cryosurgery in the treatment of low and medium grade chondrosarcoma*. Clin Orthop Relat Res 1977;122:147-56.
- 35 Pant R, Yasko AW, Lewis VO, et al. *Chondrosarcoma of the scapula. Long term oncologic outcome*. Cancer 2005;104:149-58.
- 36 Griffin AM, Shaheen M, Bell RS, et al. *Oncologic and functional outcome of scapular chondrosarcoma*. Ann Surg Oncol 2008;15:2250-6.

- ³⁷ Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, et al. *Chondrosarcoma of the pelvis: oncologic and functional outcome*. *Sarcoma* 2000;4:161-8.
- ³⁸ Pring ME, Weber KL, Unni KK, et al. *Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases*. *J Bone Joint Surg* 2001;83-A:1630-42.
- ³⁹ Bergh P, Gunterberg B, Mels-Kindblom JM, et al. *Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral and spinal chondrosarcomas: a center-based study of 69 cases*. *Cancer* 2001;91:1201-12.
- ⁴⁰ Donati D, El Ghoneimy A, Bertoni F, et al. *Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma*. *J Bone Joint Surg* 2005;87-B:1527-30.
- ⁴¹ Gitelis S, Bertoni F, Picci P, et al. *Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli*. *J Bone Joint Surg* 1981;63B:1248-57.
- ⁴² Lee FY, Mankin HJ, Fondren G, et al. *Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome*. *J Bone Joint Surg* 1999;81-A:326-38.
- ⁴³ 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;391:224-33.
- ⁴⁴ Bruns J, Elbracht M, Niggemeyer O. *Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional follow-up study*. *Ann Oncol* 2001;12:859-64.
- ⁴⁵ Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, et al. *Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone*. *J Bone Joint Surg* 2002;84-B:93-9.
- ⁴⁶ Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG, 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;91:1063-72.
- ⁴⁷ Moussavi-Harami F, Mollano A, Martin JA, et al. *Intrinsic radiation resistance in human chondrosarcoma cells*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:379-85.
- ⁴⁸ Rhombert W, Eiter H, Bohler F, et al. *Combined radiotherapy and raxoxane in the treatment of chondrosarcomas and chordomas*. *Anticancer Res* 2006;26:2407-11.
- ⁴⁹ Noel G, Feuvret L, Ferrand R, et al. *Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas*. *Neurosurgery* 2004;55:1252-60.
- ⁵⁰ Hug EB, Slater JD. *Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base*. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:627-38.
- ⁵¹ Schultz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, et al. *Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:171-7.
- ⁵² Kusuzaki K, Murata H, Takeshita H, et al. *Usefulness of cytofluorometric DNA ploidy analysis in distinguishing benign cartilaginous tumors from chondrosarcoma*. *Mod Pathol* 1999;12:863-72.
- ⁵³ 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;462:175-80.
- ⁵⁴ Weber KL, Pring ML, Sim FH. *Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma*. *Clin Orthop* 2002;397:19-28.
- ⁵⁵ Ahmed AR, Tan TS, Unni KK, et al. *Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients*. *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:193-206.
- ⁵⁶ Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Mavrogenis AF, et al. *Survivorship analysis in patients with periosteal chondrosarcoma*. *Clin Orthop Relat Res* 2006;448:199-207.
- ⁵⁷ Itala A, Leerapun T, Inwards C, et al. *An institutional review of clear cell chondrosarcoma*. *Clin Orthop Relat Res* 2005;440:209-12.
- ⁵⁸ Corradi D, Bacchini P, Campanini N, et al. *Aggressive clear cell chondrosarcomas: do distinctive characteristics exist? A report of 4 cases*. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1673-9.
- ⁵⁹ Donati D, Yin J, Colangeli M, et al. *Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases*. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:137-142.
- ⁶⁰ Dantonello TM, 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.
- ⁶¹ Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, et al. *Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution*. *Tumori* 2007;93:423-7.
- ⁶² Littrell LA, Wenger DE, Wold LE, et al. *Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases*. *Radiographics* 2004;24:1397-409.
- ⁶³ Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, et al. *Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes*. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:2412-8.
- ⁶⁴ Bruns J, Fiedler W, Werner M, et al. *Dedifferentiated chondrosarcoma-a fatal disease*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:333-9.
- ⁶⁵ Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. *Dedifferentiated central chondrosarcoma*. *Cancer* 2006;106:2682-91.
- ⁶⁶ Grimer RJ, Gosheger G, Taminiu A, et al. *Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group*. *Eur J Cancer* 2007;43:2060-5.
- ⁶⁷ Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, et al. *Dedifferentiated chondrosarcomas arising in pre-existing osteochondromas*. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:987-93.

Gruppo di Lavoro SIOT sulle Linee Guida in Ortopedia Oncologica in collaborazione con CIOSM "Mario Campanacci"

Marco Alberghini, Giovanni Beltrami, Franco Bertoni, Roberto Biagini, Stefano Boriani, Adalberto Maria Brach del Prever, Elena Maria Brach del Prever, Domenico Andrea Campanacci, Rodolfo Capanna, Fabrizio Cigala, Luca Cionini, Paola Collini, Alessandro Comandone, Primo Daolio, Pietro De Biase, Carlo Della Rocca, Vincenzo Denaro, Nicola Fabbri, Flavio Fazioli, Alessandro Franchi, Alessandro Gasbarrini, Elena Gelormino, Franco Gherlinzoni, Gian Carlo Gino, Vincenzo Ippolito, Alessandra Linari, Lorenzo Livi, Giulio Maccauro, Marco Manfrini, Sergio Mapelli, Mario Mercuri, Patrizia Olmi, Nicola Papapietro, Antonina Parafioriti, Andrea Piccioli, Michele Attilio Rosa, Piero Ruggieri, Francesco Saverio Santori.