

S. Ferrari
E. Palmerini
M.E. Abate

Sezione di Chemioterapia dei
Tumori dell'Apparato
Locomotore, Istituto
Ortopedico Rizzoli,
Bologna

Osteosarcoma: tra presente e futuro



Introduzione

L'osteosarcoma (OS) è un tumore ad elevata malignità costituito da cellule mesenchimali maligne che producono matrice ossea (osteoidi). Dopo il mieloma, rappresenta il tumore maligno primitivo più frequente dell'apparato scheletrico.

Sulla base dei dati epidemiologici relativi all'OS per la popolazione bianca canadese, che mostrano un'incidenza di 4,6 nuovi casi l'anno per milione di abitanti nella fascia di età fino ai 19 anni e supponendo nel nostro paese la medesima incidenza, ci si possono attendere 57 nuovi casi l'anno di OS, in soggetti nella stessa fascia d'età. Considerando che tale valore di incidenza si riduce significativamente con l'età, una stima globale, nel nostro paese, è di circa 100 nuovi casi l'anno.

Può colpire tutti i segmenti ossei, ma in oltre il 90% dei casi interessa le ossa lunghe con una preferenza per il ginocchio (circa il 50% dei casi).

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

Nella stadiazione di malattia, le usuali tecniche diagnostiche utilizzate, scintigrafia scheletrica, tomografia computerizzata e risonanza elettromagnetica, consentono di evidenziare lesioni metastatiche in circa il 20% dei nuovi casi. Va segnalato come, fra i pazienti considerati con malattia localizzata, l'incidenza di micro-metastasi sia ipotizzabile attorno all'85% dei casi, come si può dedurre dalle percentuali di guarigione riportate con il solo trattamento chirurgico, come avveniva in era pre-chemioterapica.

Trattamento

La rarità di queste neoplasie e la complessità della terapia rendono raccomandabile il trattamento presso centri altamente specializzati, con competenze multispecialistiche. Queste competenze prevedono specialisti oncologi dell'adulto e del bambino, chirurghi ortopedici esperti in oncologia ossea, chirurghi generali e toracici, anatomo-patologi con particolare esperienza in sarcomi, esperti in riabilitazione e personale infermieristico dedicato.

L'OS è una patologia che, come età di incidenza, si pone tra le neoplasie trattate dagli oncologi pediatri e gli oncologi degli adul-

ti. Non esistono assolutamente dati che giustifichino trattamenti separati in base all'età almento fino ai 40 anni. Esistono invece trattamenti specifici per pazienti con età superiore ai 40 anni, dove i protocolli chemioterapici convenzionali potrebbero comportare un'eccessiva tossicità.

L' utilizzo combinato di chemioterapia e chirurgia rappresenta il trattamento elettivo per tutte le forme ad alto grado di malignità.

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

Il ruolo della chemioterapia

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

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

La carenza di adeguate evidenze relativamente a questi aspetti è la conseguenza di problemi di carattere metodologico derivanti dalla rarità della malattia, dalle sue numerose varianti anatomico-cliniche e dalle diverse modalità di presentazione per stadio di malattia e per età della popolazione coinvolta. In particolare, per la rarità della malattia, buona parte dei dati disponibili sono frutto prevalentemente di studi clinici non controllati, mentre pochi sono gli studi clinici controllati randomizzati riportati in letteratura. Un altro problema, non secondario nella valutazione del ruolo della chemioterapia nell'OS, deriva dal fatto che larga parte dei dati disponibili in letteratura si riferiscono a casistiche selezionate per età, età massima 40 anni, presentazione anatomo-

mo-clinica e stadiazione, con forme primitive di OS ad alto grado, senza metastasi evidenti alla diagnosi.

Malattia localizzata (in pazienti di età inferiore a 40 anni)

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

Nonostante i dati riportati in letteratura suggeriscano che nell'ambito degli OS esista un piccolo sottogruppo di pazienti in grado di guarire con la sola chemioterapia, l'approccio chirurgico è tuttora cardine del trattamento dell'OS.

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

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

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

La maggioranza degli studi randomizzati riportati in letteratura mette a confronto l'efficacia di diverse combinazioni chemioterapiche. I risultati, fino ad ora riportati, non consentono di identificare un trattamento chemioterapico standard, ma prendendo in considerazione anche i dati riportati da studi non randomizzati (Tabella 1), i migliori risultati vengono ottenuti da regimi che prevedono alte dosi di metotrexate e cisplatino, adriamicina e ifosfamide a dosi standard. L'uso in combinazione di alte dosi di ifosfamide in prima linea non sembra migliorare la prognosi,⁷ mentre il ruolo della immunoterapia associata al trattamento chemioterapico non è al momento definito. Uno studio randomizzato condotto da CCG e POG ha riportato risultati di non univoca interpretazione pur suggerendo una possibile sinergia fra l'azione di immunostimolazione esercitata dal muramil tripeptide e l'uso dell'ifosfamide.⁸

Un aspetto particolare del trattamento chemioterapico dell'OS è rappresentato dalla possibilità di valutare sul pezzo chirurgico la necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia primaria, avendo dunque informazioni sulla sensibilità delle cellule tumorali ai chemioterapici utilizzati. Il numero e la qualità dei farmaci usati prima della chirurgia, la stadiazione di malattia, il volume tumorale, il tipo istologico ed i livelli di metotrexatemia vengono riportati come fattori condizionanti la necrosi tumorale chemioindotta.⁹ In numerosi studi clinici viene riportata una relazione fra prognosi e risposta istologica valutata sul pezzo di resezione, tuttavia vi sono segnalazioni che dimostrano la possibilità di miglioramento della prognosi dei pazienti scarsamente responsivi, grazie all'uso post-operatorio di terapie di salvataggio prevalentemente basate sull'uso dell'ifosfamide. Strategie terapeutiche basate su una possibile *terapia di salvataggio* debbono essere utilizzate nell'ambito di studi clinici e non rappresentano comunque uno standard di trattamento.

Dall'analisi della letteratura emerge comunque con chiarezza come la prognosi dell'osteosarcoma ad alto grado delle estremità abbia raggiunto una fase di plateau.

Con l'uso dei classici quattro farmaci, methotrexate, cisplatino, adriamicina ed ifosfamide possiamo attendere una probabilità di sopravvivenza libera da malattia del 60-65% a 5 anni con una sopravvivenza globale attorno al 75%. Peraltro, dall'analisi della letteratura emerge comunque con chiarezza come la prognosi dell'osteosarcoma ad alto grado delle estremità abbia raggiunto una fase di plateau e come negli ultimi 15 anni non siano stati conseguiti significativi progressi. È inoltre interessante sottolineare come in questi ultimi anni si sia assistito ad un ripensamento del significato della dose intensità che, almeno nei trattamenti basati sui classici 4 farmaci, non rappresenta un fattore in grado di condizionare la prognosi. A tal proposito vi è una concordanza fra tutti i principali gruppi cooperativi europei.^{7,10,11}

Nella sostanziale impossibilità di disporre di nuovi farmaci, l'Italian Sarcoma Group ha condotto uno studio, al quale hanno attivamente partecipato alcuni Centri AIEOP, in cui due diverse strategie di trattamento chemioterapico sono state confrontate. La prima utilizzava l'ifosfamide solo in pazienti scarsamente responsivi ad una chemioterapia primaria con methotrexate, cisplatino ed adriamicina, la seconda prevedeva l'uso dell'ifosfamide in tutti i pazienti e fin dalla fase preoperatoria in aggiunta a MTX CDP e ADM. In un arco di 5 anni sono stati reclutati 246 pazienti in quello che è il più grande studio randomizzato per l'osteosarcoma mai condotto in Italia. I risultati sono in fase di elaborazione.

È attualmente in corso un grande studio collaborativo, EURAMOS 1.¹² Questo progetto mette insieme Gruppi collaborativi europei e americani ed ha due obiettivi principali. Il primo mira a valutare il ruolo di una chemioterapia di salvataggio con ifosfamide ed etoposi-

de in pazienti scarsamente responsivi ad una chemioterapia primaria con MTX, CDP, ADM, il secondo esplora l'uso di una chemioterapia di mantenimento con interferone in pazienti con una buona risposta a MTX, CDP, ADM.

Vi sono studi di fase II attualmente in atto per valutare l'uso di farmaci già in uso per altre indicazioni in pazienti con osteosarcoma. Il consorzio ITCC sta attualmente conducendo uno studio con la combinazione gemcitabina ed oxaliplatino in pazienti con osteosarcoma in fase avanzata. È di prossima attivazione uno studio che valuterà l'uso di Pemetrexed nel medesimo setting di pazienti in età adulta.

L'attuale tendenza della ricerca clinica mira peraltro all'individuazione di strategie innovative rispetto al passato.

In tal senso vanno alcune interessanti segnalazioni relative alla possibilità di agire sul microambiente tumorale influenzandone l'acidità, considerata un fattore di rilievo nella resistenza ai chemioterapici. È attualmente in corso una sperimentazione clinica sponsorizzata dall'AIFA che mira a valutare il ruolo degli inibitori della pompa protonica quali chemiosensibilizzanti nell'osteosarcoma.

Nell'ambito della ricerca preclinica, vi sono studi che suggeriscono come la modalità di somministrazione di antitumorali, secondo quella strategia di utilizzo che prende il nome di terapia metronomica, possa rivestire interesse nell'osteosarcoma. Uno studio che ha utilizzato metotrexate a basse dosi in modelli murini di metastasi polmonari da osteosarcoma, dimostra infatti un nuovo e promettente spettro di attività di questo agente nell'inibizione della malattia metastatica.¹³

Come in altre patologie, anche per l'osteosarcoma l'angiogenesi tumorale può costituire un interessante bersaglio di terapia. Al proposito merita di essere segnalato il caso recentemente riportato di un paziente con metastasi polmonari da osteosarcoma, in progressione in corso di chemioterapia. Dopo combinazione

con talidomide e celecoxib, farmaci ad attività anti-angiogenetica utilizzati nel mieloma multiplo, il primo, e nella chemioprevenzione del cancro del retto il secondo, sono stati evidenziati risposta obiettiva e beneficio clinico.¹⁴

Un interessante effetto anti tumorale nell'osteosarcoma è stato riportato per i bifosfonati contenenti nitrogeno (i.e. acido zoldronico), potenti inibitori del riassorbimento osseo sino ad oggi utilizzati per le metastasi ossee.

Studi su linee cellulari, mostrano non solo come i bifosfonati abbiano attività citotossica contro la cellula neoplastica, ma siano in grado di esercitare un'azione sinergica con il cisplatino.^{15,16} Sulla base di questi elementi è stato disegnato in Francia uno studio clinico randomizzato che prevedeva l'uso di acido zoledronico in associazione alla classica chemioterapia. Lo studio è stato peraltro momentaneamente sospeso in relazione alla comparsa di alterazioni al metabolismo fosfocalcico.

Interessanti prospettive vengono poi da studi di espressione genica grazie ai quali, in un prossimo futuro, potremo identificare e stratificare pazienti a diversa chemiosensibilità e a diversa prognosi.¹⁷

Una segnalazione particolare meritano i risultati, presentati al congresso annuale della Società Americana di Oncologia (ASCO) nel 2006, di uno studio di fase II che ha utilizzato un inibitore di mTOR, mammalian Target of Rapamycin, nell'osteosarcoma.¹⁸ mTOR è un membro della famiglia delle chinasi correlate alla fosfatidil-inositolo chinasi e un componente centrale del sistema di segnali intracellulare fosfatidil-inositolo 3-fosfatocinasi/Akt che controlla crescita e proliferazione cellulare. Gli inibitori di m-TOR sono una nuova classe di farmaci derivati dalla rampamicina. Sono attivi contro la cellula tumorale in quanto, bloccando l'attività di mTOR, determinano l'arresto della crescita cellulare nella fase G1 del ciclo cellulare. Studi preclinici hanno dimostrato che gli inibitori di mTOR sono atti-

vi contro un vasto spettro di linee cellulari tumorali, comprese linee cellulari di sarcomi. Nello studio di fase 2 di cui sopra, AP23573, un inibitore di mTOR a somministrazione endovenosa, è stato utilizzato in pazienti con tumori dell'osso o dei tessuti molli in fase avanzata. Questo studio ha documentato risposte parziali nel sottogruppo degli osteosarcomi. Sulla base di questi dati è in fase di preparazione uno studio internazionale che andrà a valutare l'uso adiuvante di un inibitore di mTOR nell'osteosarcoma.

Conclusioni

Allo stato attuale, una sopravvivenza a 5 anni di circa il 70% è attesa in pazienti di età inferiore a 40 anni con osteosarcoma delle estremità localizzato all'esordio, con un trattamento di chirurgia e una combinazione di chemioterapia che includa metotrexate, cisplatino, adriamicina e ifosfamida. I risultati conseguiti con l'utilizzo della chemioterapia convenzionale indicano come le curve di sopravvivenza abbiano raggiunto un plateau. Osservazioni recenti hanno ridimensionato il ruolo della dose intensità che non appare fattore in grado di condizionare la prognosi.

La combinazione di chemioterapia e MTP-PE, un agente immunostimolante, è stata recentemente utilizzata in un grande studio di fase III con risultati contrastanti. Sono necessari ulteriori studi per definire il ruolo del MTP-PE nel trattamento dell'osteosarcoma.

Dati preclinici e studi di fase II suggeriscono che gli inibitori di mTOR possano essere attivi nell'osteosarcoma e meritevoli di ulteriori studi clinici.

Bibliografia

1. Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremity. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate, followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993; 72: 1216–1226.
2. Sæter G, Alvegard TA, Elomaa I, et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1766–1775.
3. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998; 9:893–899.
4. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 1991; 68:733–737.
5. Provisor AJ, Ettiger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:76–84.
6. Philip T, Iliescu C, Demaille MC, et al. High-dose methotrexate and HELP [Holoxan (ifosfamida), Eldesine (vindesine), platinum]-doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: A French multicentre pilot study. *Ann Oncol* 1999; 10:1065–1071.
7. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamida, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8845-8852.
8. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamida and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004–2011.
9. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al: Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremities: Study of 272 patients preopera-

- tively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998; 16:658–663.
10. Lewis IJ, Weeden S, Machin D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol*. 2000; 18:4028–4037.
 11. Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T et al. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47:42–50.
 12. EURAMOS 1: www.ctu.mrc.ac.uk/euramos/euramos_i_trial.asp
 13. Tomoda R, Seto M, Hioki Y, et al. Low-dose methotrexate inhibits lung metastasis and lengthens survival in rat osteosarcoma. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 559–564.
 14. Yu-Chieh Tsai, Chen-Tu Wu, Ruey-Long Hong. Response of refractory osteosarcoma to thalidomide and celecoxib. *Lancet Oncol* 2005; 6:997–999.
 15. Kubista B, Trieb K, Sevelde F, et al. Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells. *J Orthop Res* 2006; 24: 1145-1152.
 16. Benassi MS, Chiechi A, Ponticelli F, et al. Growth inhibition and sensitization to cisplatin by zoledronic acid in osteosarcoma cells. *Cancer Lett*. 2006 Nov 17; [Epub ahead of print].
 17. Man TK, Chintagumpala M, Visvanathan J, et al. Expression profiles of osteosarcoma that can predict response to chemotherapy. *Cancer Res* 2005; 65:8142–150.
 18. Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, et al. AP23573 Sarcoma Study Group Updated results of a phase II trial of AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas. Abstract No:9505 *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006:9505.