

Osteosarcoma

Dr. XAVIER GARCIA DEL MURO SOLANS

Instituto Catalán de Oncología. Barcelona

Universidad Europea de Madrid (UEM)

Madrid, Octubre - 2023



Máster en Tumores Musculoesqueléticos

EPIDEMIOLOGIA DEL OSTEOSARCOMA (OS)

- Tumor óseo primario maligno más frecuente, después de tumores óseos hematológicos de células plasmáticas. Incidencia en EU es de 0.2–0.3 por 100,000 habitantes/año.
- Distribución por edades bimodal:
 - Pico de incidencia máxima en adolescentes y adultos jóvenes, entre 10 y 24 años.
 - Segundo pico en la edad adulta, >60 años.

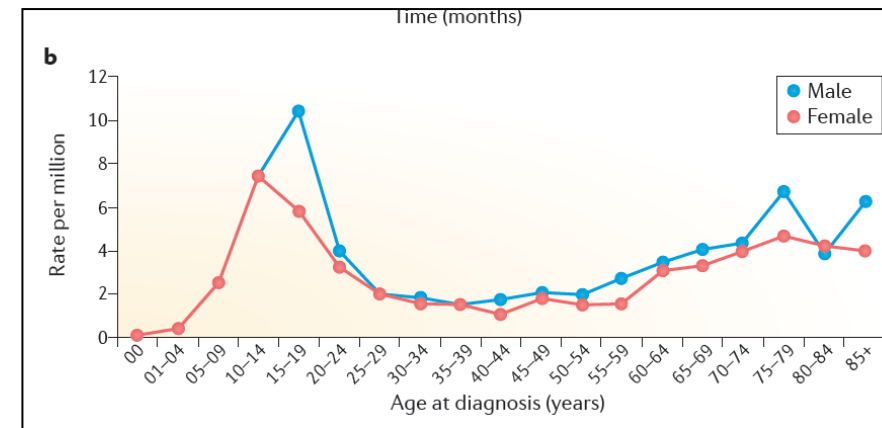


Table 1 | Cancer predisposition syndromes associated with osteosarcoma

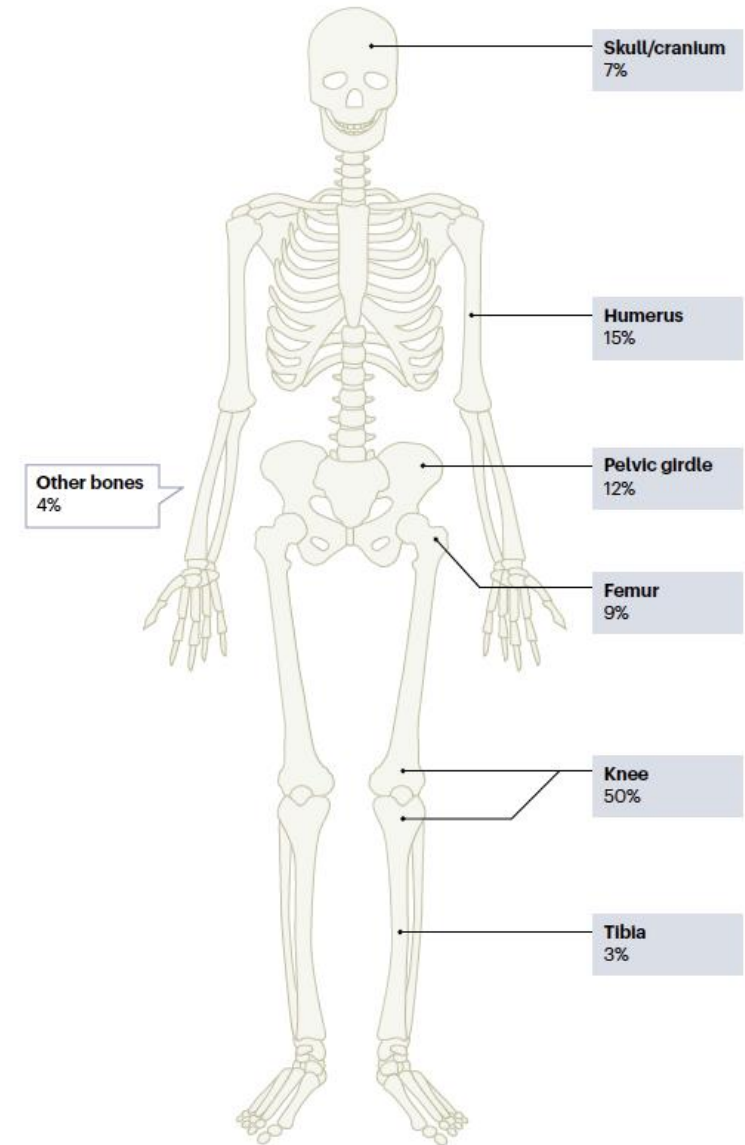
Syndrome	Gene	Inheritance pattern	Ref.
Li-Fraumeni syndrome	TP53	Autosomal dominant	13
Retinoblastoma	RB1	Autosomal dominant	121
Rothmund-Thomson syndrome	RECQL4	Autosomal recessive	20
Baller-Gerold syndrome	RECQL4	Autosomal recessive	20
RAPADILINO	RECQL4	Autosomal recessive	20
Werner syndrome	RECQL2 (WRN)	Autosomal recessive	21
Bloom syndrome	RECQL3 (BLM)	Autosomal recessive	21
Diamond-Blackfan anaemia	>12 different ribosomal protein genes and GATA1	Autosomal dominant	19

La mayoría de casos son esporádicos. Se han identificado algunos factores de riesgo implicados en el desarrollo de esta enfermedad:

- La **exposición previa a radioterapia** es un factor de riesgo bien conocido. El tiempo de latencia suele encontrarse entre los 4 y 20 años. La exposición previa a agentes alquilantes parece potenciar el riesgo de OS secundario.
- La **enfermedad de Paget** se encuentra asociada a la mayoría de OS que se presentan en pacientes mayores de 40 años. No obstante, menos del 1% de pacientes con enfermedad de Paget desarrollarán OS. Histológicamente es indistinguible de otros osteosarcomas, pero con frecuencia afecta a múltiples huesos y el pronóstico acostumbra a ser sombrío.

PRESENTACION CLINICA Y DIAGNOSTICO DEL OS

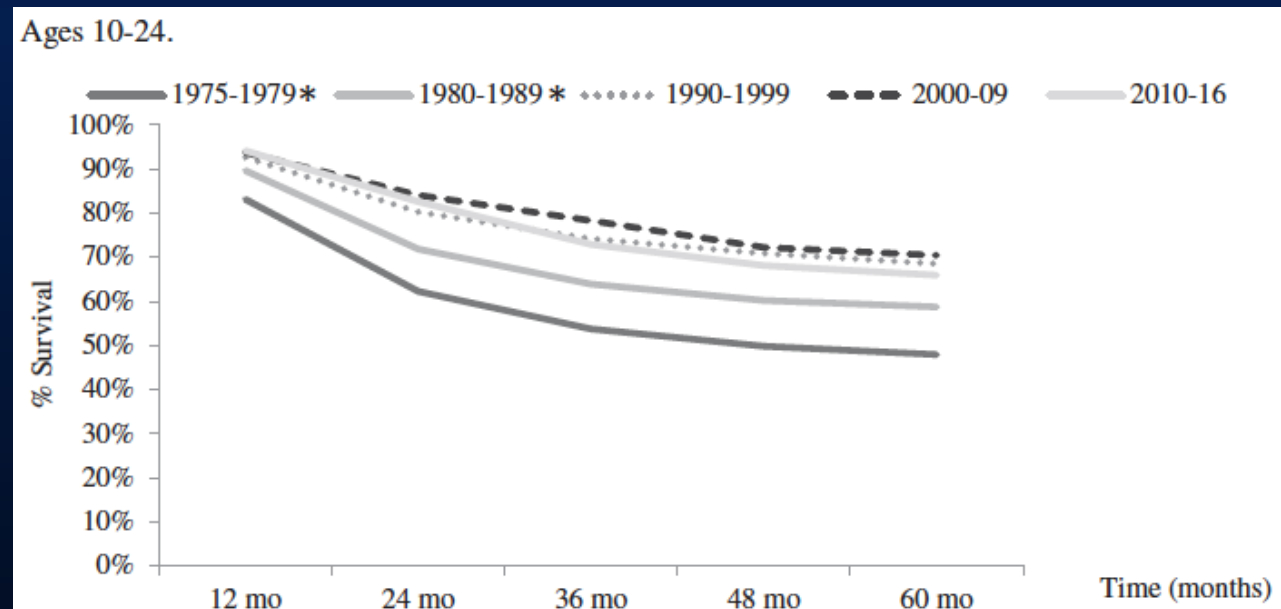
- La localización más frecuente es la metáfisis de los huesos largos:
 - *fémur distal (40%),*
 - *tibia proximal (20%)*
 - *húmero proximal (10%)*
 - *esqueleto axial 10%, sobre todo pelvis*
- 15-20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico.
- Si en los OS localizados se realizase tratamiento quirúrgico exclusivo, un 80% de ellos desarrollarían metástasis posteriormente



PRONÓSTICO DEL OS

Supervivencia actual de los pacientes con Osteosarcoma

- En OS localizado el fracaso terapéutico se debe a metástasis. Hasta un 20% son metastásicos en diagnóstico. Su SG a 5 años es <20%
- La incorporación de QT mejoró la SG de 20 a >70% en el OS localizado de extremidades (*Eilber F.JCO 1987; Link MP. NEJM 1986*)
- Las cifras de SG varían según edad, estadio y localización, pero no se han modificado significativamente desde 1984



Cole S et al. Cancer 2022



Available online at www.sciencedirect.com

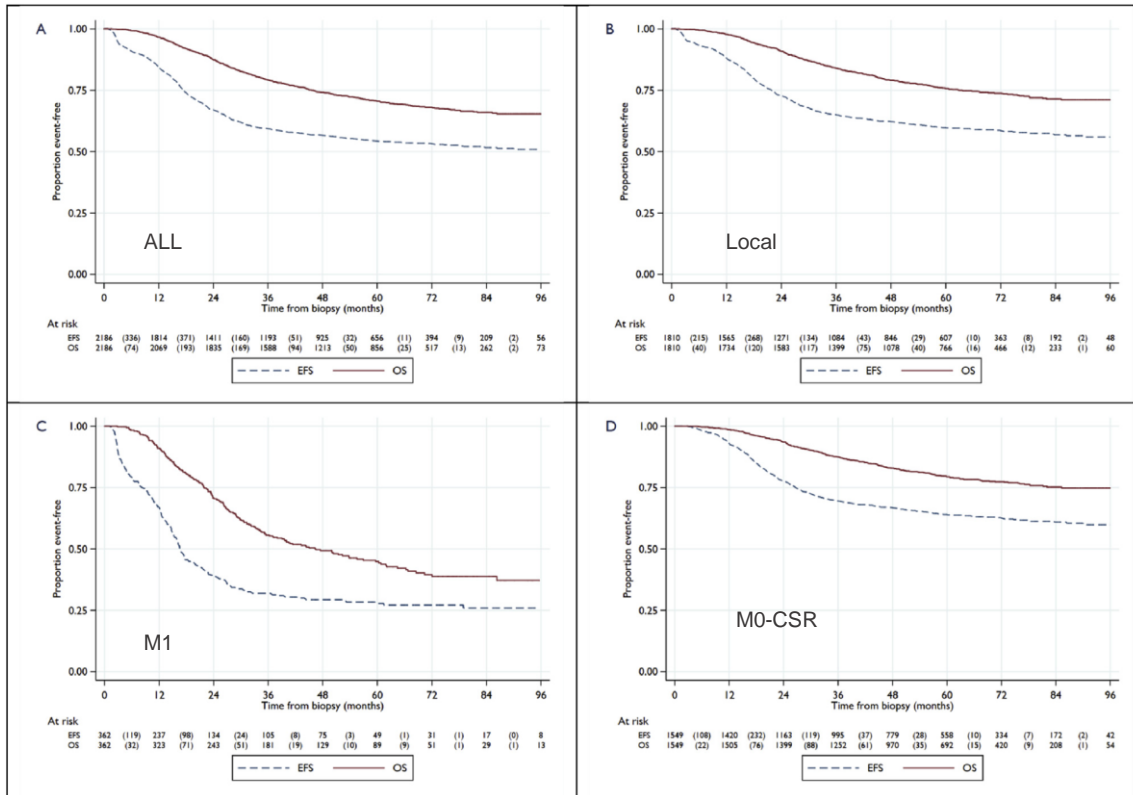
ScienceDirect

journal homepage: www.ejancer.com

Original Research

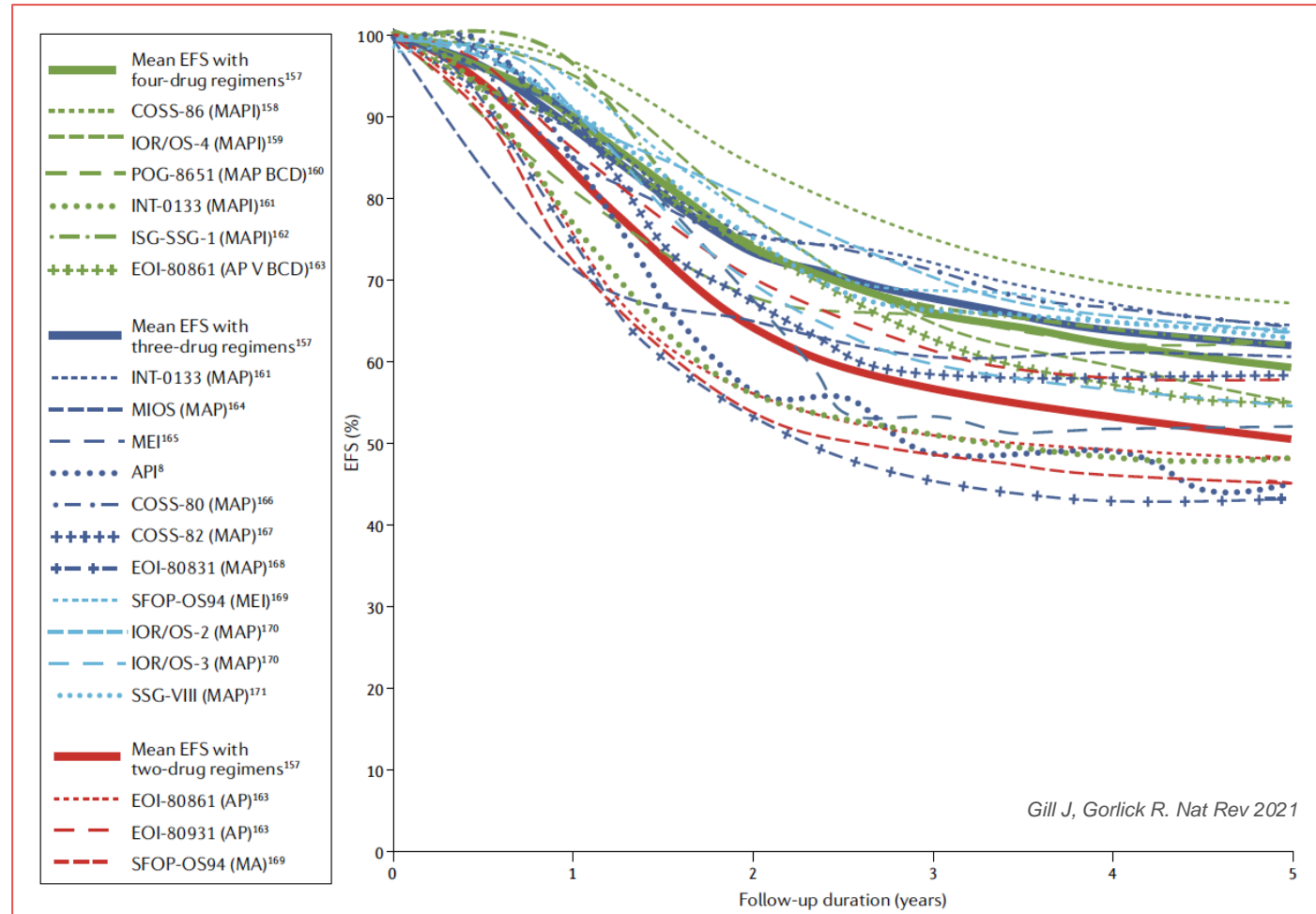
Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort

Sigbjørn Smeland ^{a,**}, Stefan S. Bielack ^b, Jeremy Whelan ^c

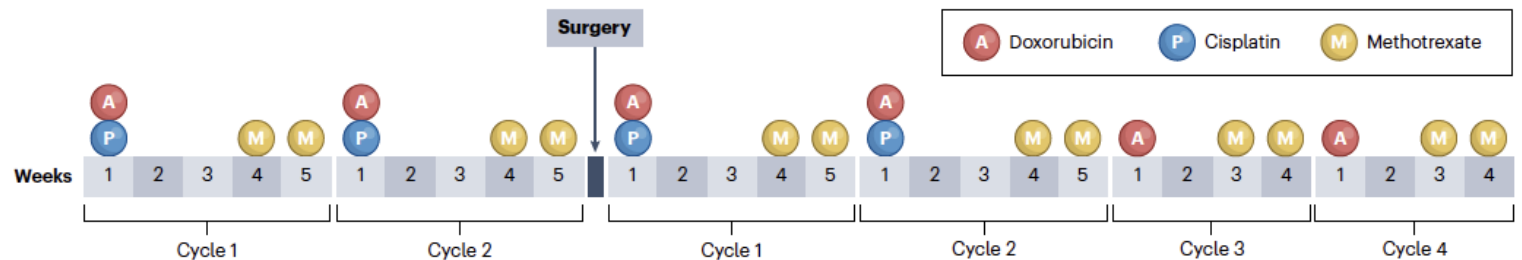


- Patients were aged <40 years with M0 or M1 skeletal high-grade osteosarcoma in which case complete surgical resection at all sites was possible. MAP chemotherapy was administered
- 2260 patients were registered. At a median follow-up of 54 months, 5-year EFS for **M0 patients, 5-year EFS was 60% and 5-year OS was 76%**. For **M1 patients at presentation, 5-year EFS was 28%** and 5-year survival was 45%
- Multivariate analyses showed that the most adverse factors at diagnosis were **pulmonary metastases, non-pulmonary metastases or an axial skeleton tumour site**
- The histological subtypes telangiectatic and unspecified conventional were associated with a favourable prognosis compared with **chondroblastic subtype**.
- For patients with localised disease, a **poor histological response** was associated with worse outcome after surgery (HR=2.13, 95% CI: 1.76-2.58).

Quimioterápicos activos en OS. Número de agentes a utilizar



El regimen MAP es el más utilizado en la actualidad y constituye la rama control en la mayoría de ensayos randomizados



Respuesta patológica a la QT

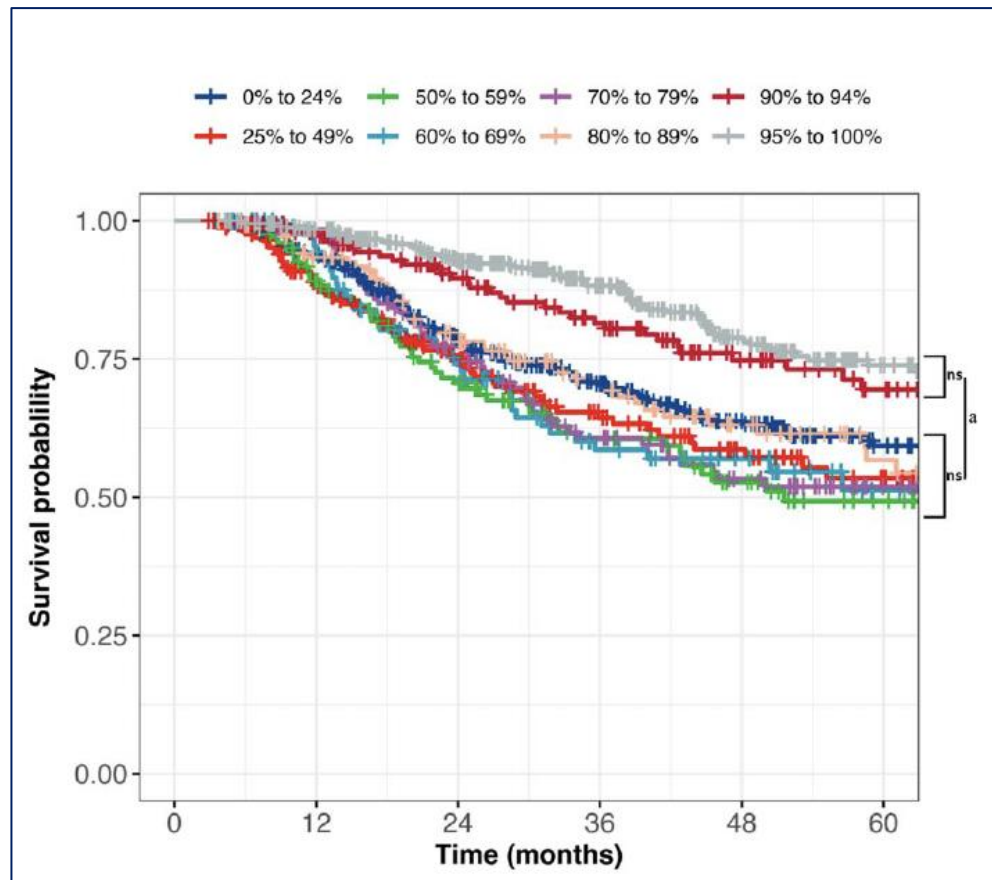


Table 2. Overall survival	
Percent necrosis	5-year overall survival (95% CI), %
0-24	59 (53.2-66.1)
25-49	54 (44.4-64.3)
50-59	49 (39.8-61.0)
60-69	51 (40.0-65.6)
70-79	52 (42.9-62.8)
80-89	57 (46.8-68.7)
90-94	70 (60.6-79.7)
95-100	74 (68.0-80.3)

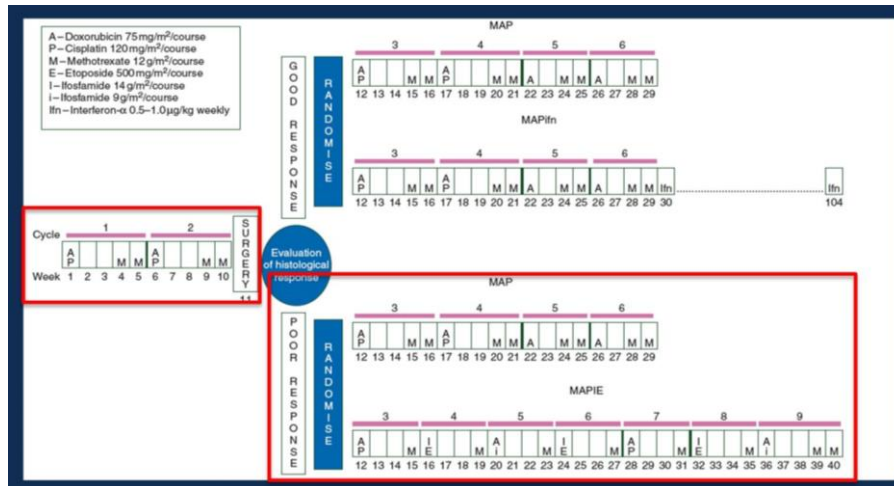
After 10 to 12 weeks of neoadjuvant therapy, about 55% of patients have a good response, with a 5-y. survival rate of about 75%. For those with a poor response, the 5-y. survival rate is about 45%, which still greatly exceeds the survival rate before the routine use of chemotherapy

Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial

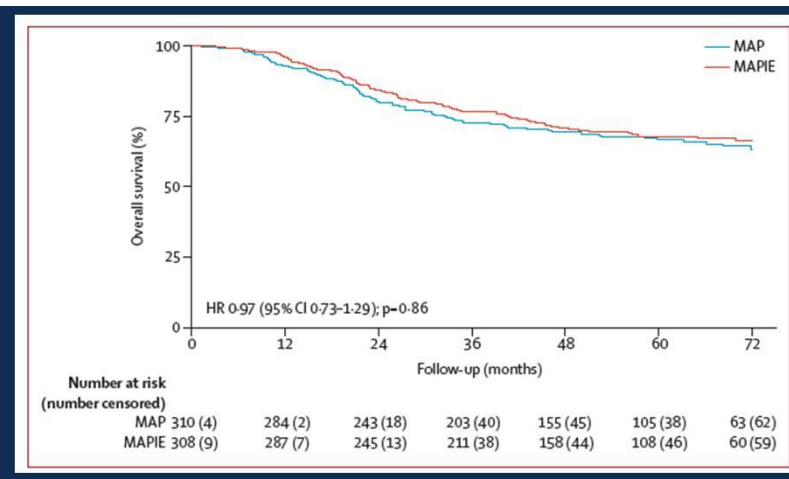
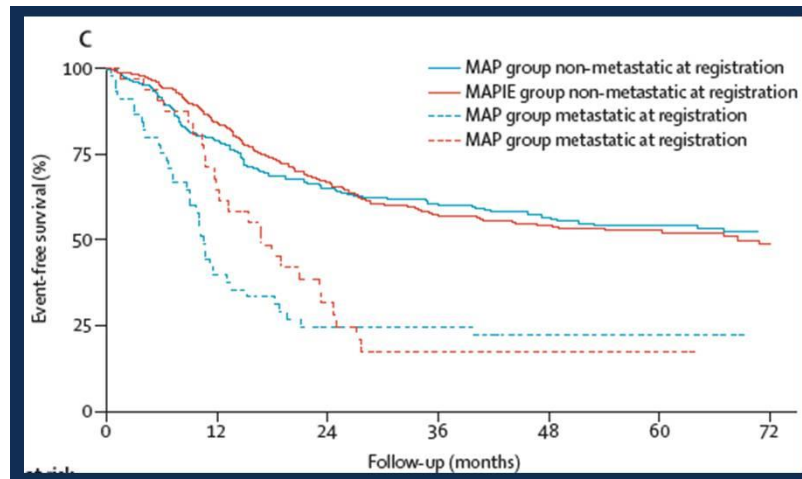
Lancet Oncol 2016;
17: 1396–408

oa

Neyssa M Marina, Sigbjørn Smeland, Stefan S Bielack, Mark Bernstein, Gordana Jovic, Mark D Krailo, Jane M Hook, Carola Arndt,



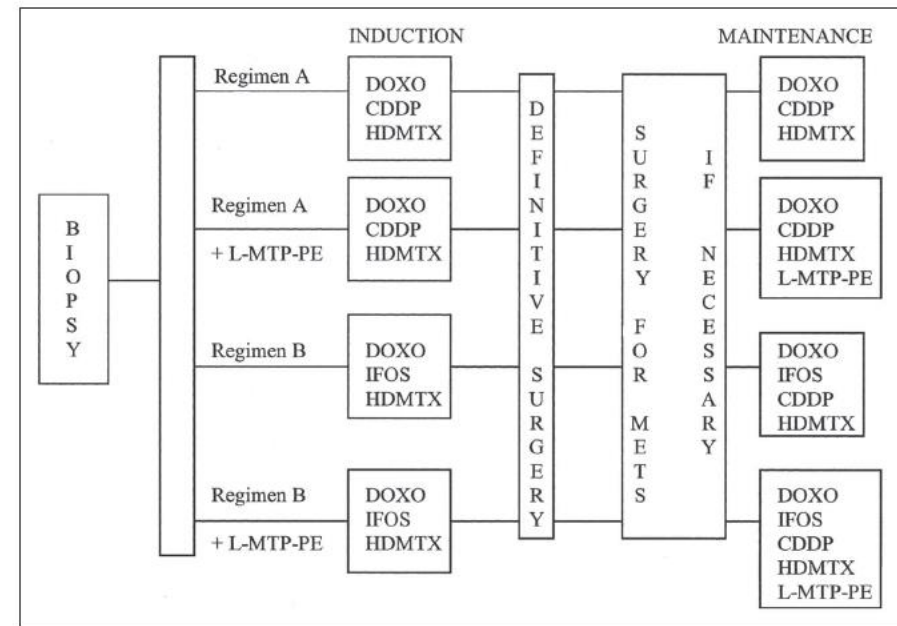
- EURAMOS-1 study randomized patients with **good response** (>90% of necrosis in the primary tumor) to receive interferon-2-alfa as maintenance therapy following conventional MAP. No statistical difference was seen in EFS or OS
- Patients **poor responders** (<90% of necrosis in the primary tumor) were randomized to receive additional cycles of ifosfamide and etoposide to MAP adjuvant therapy (MAPIE). Again, no statistically significant difference was seen





Osteosarcoma: A Randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate

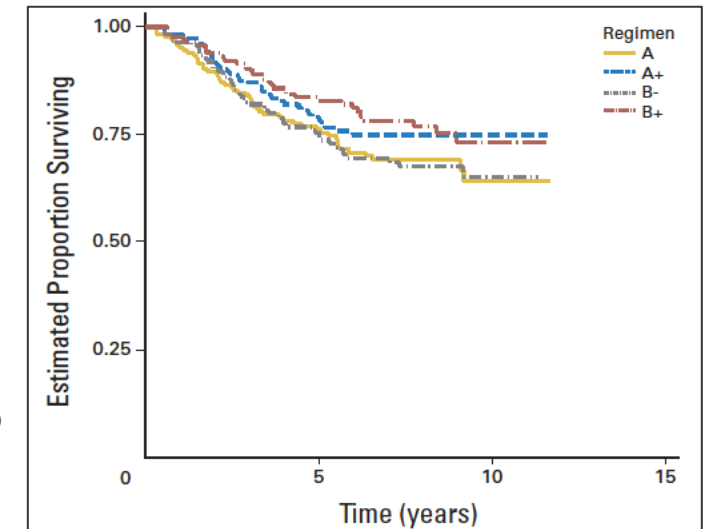
Paul A. Meyers, Cindy L. Schwartz, Mark Krailo, Eugenie S. Kleinerman, Donna Betcher,



Study	Regimen	Sample size	EFS	OS
INT-0133	MAP	172	71%	71% (6-year OS)
	MAP/MTP-PE	168	68%	75% (6-year OS)
	MAP/I	167	61%	70% (6-year OS)
	MAP/I/MTP-PE	170	78%	81% (6-year OS)

INT-0133 randomized patients to 4 different arms at diagnosis, which are MAP alone, MAP in addition to MTP, MAP plus ifosfamide (MAP/I), and MAP plus ifosfamide and MTP.

No difference was seen with the addition of ifosfamide. There was improved OS and a trend towards improved EFS in the arms that contained MTP (p = 0.04).



TRATAMIENTO DEL OS METASTÁSICO

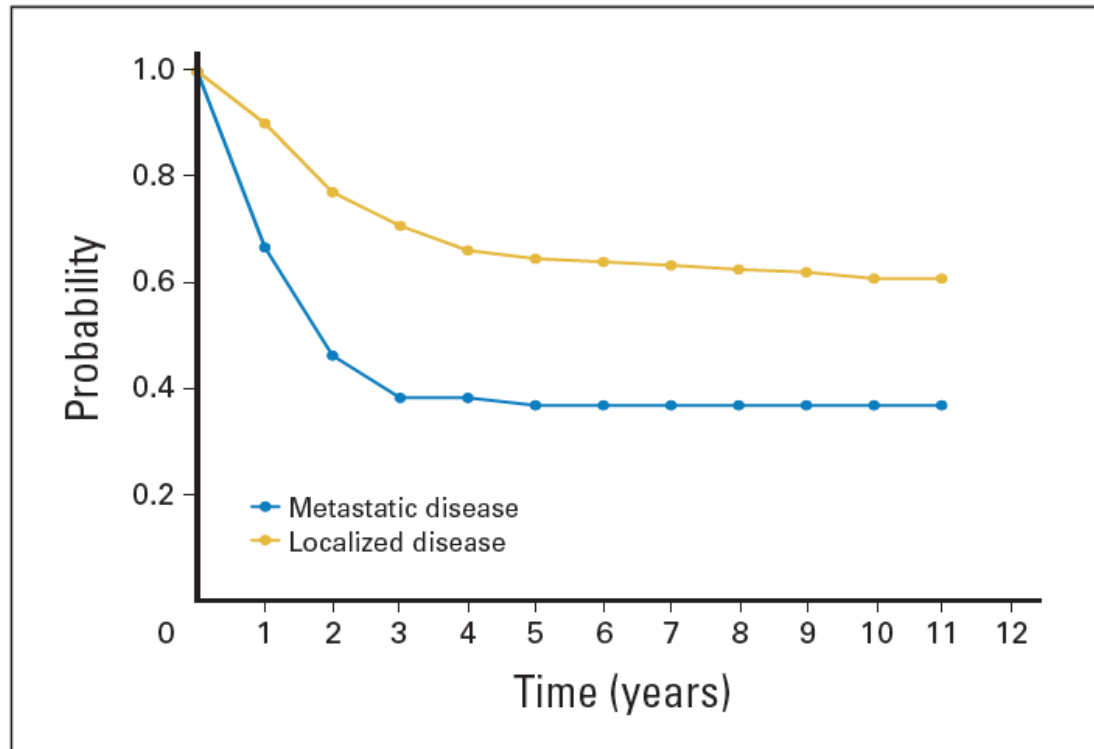


Fig 2. Event-free survival for patients with metastatic and localized disease enrolled onto the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group Intergroup study INT0133 clinical trial.

- La Supervivencia Global de los pacientes metástasicos es de aprox 30% a los 5 años.
- Los principios del Tto QT son similares al OS localizado. Se recomienda MAP (o cisplatino-doxorubicina en pacientes mayores)
- Además, debe contemplarse la cirugía de todas las lesiones presentes, si ésta es factible
- Ni las altas dosis de QT, ni la adición de MTP han mejorado la supervivencia global en ensayos clínicos

SITUACIONES ESPECIALES

OS en el adulto >40 años:

- La toxicidad de los regímenes habituales de OS impide su administración en pacientes adultos, especialmente el metotrexate a dosis altas.
- En muchos casos, se requieren pautas adaptadas basadas en doxorubicina, cisplatino e ifosfamida. Un estudio multicéntrico mostró que un manejo agresivo puede obtener supevivencias cercanas a los jóvenes

EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study (EURO-B.O.S.S.)
Ferrari A. Tumori 2018

OS de bajo grado

- El osteosarcoma parostal y el central de bajo grado poseen menor potencial metastásico, y se tratan con cirugía exclusiva.

OS craneofacial

- El osteosarcoma craneofacial de alto grado debe con quimioterapia y cirugía como el osteosarcoma de alto grado de otras localizaciones
- La radioterapia debe contemplarse dentro del esquema terapéutico en aquellos casos en los que una cirugía completa es inviable

SITUACIONES ESPECIALES

OS en el adulto >40 años:

- La toxicidad de los regímenes habituales de OS impide su administración en pacientes adultos, especialmente el metotrexate a dosis altas. En muchos casos, pueden requerir pautas adaptadas basadas en doxorubicina, cisplatino e ifosfamida. Un estudio multicéntrico mostró que un manejo agresivo puede obtener supervivencias cercanas a los adultos jóvenes

*EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study (EURO-B.O.S.S.)
Ferrari A. Tumori 2018*

OS de bajo grado

- El osteosarcoma parostal y el central de bajo grado poseen menor potencial metastásico, y se tratan con cirugía exclusiva.

OS craneofacial

- El osteosarcoma craneofacial de alto grado debe con quimioterapia y cirugía como el osteosarcoma de alto grado de otras localizaciones
- La radioterapia debe contemplarse dentro del esquema terapéutico en aquellos casos en los que una cirugía completa es inviable

- La recidiva local exclusiva es rara, y el tratamiento de elección es la cirugía de rescate.
- La recidiva metástasica tras el tratamiento con QT y cirugía del OS localizado es más frecuente. Son factores pronósticos favorables:
 - *Intervalo libre de enfermedad >1 año*
 - *localización pulmonar exclusiva*
 - *presencia de un número reducido de lesiones.*
- En estos pacientes, el tratamiento de elección es la cirugía de las M1 pulmonares, si es factible. La supervivencia a los 5 años es 25-30%. El papel de la QT tras la cirugía no está bien establecido
- En los pacientes no candidatos a cirugía, se contempla la QT de 2ª línea. Los tratamientos más utilizados son:
 - Ifosfamida asociada a etopósido
 - Ifosfamida a dosis altas
 - Gemcitabina y docetaxel
 - Regorafenib, cabozantinib

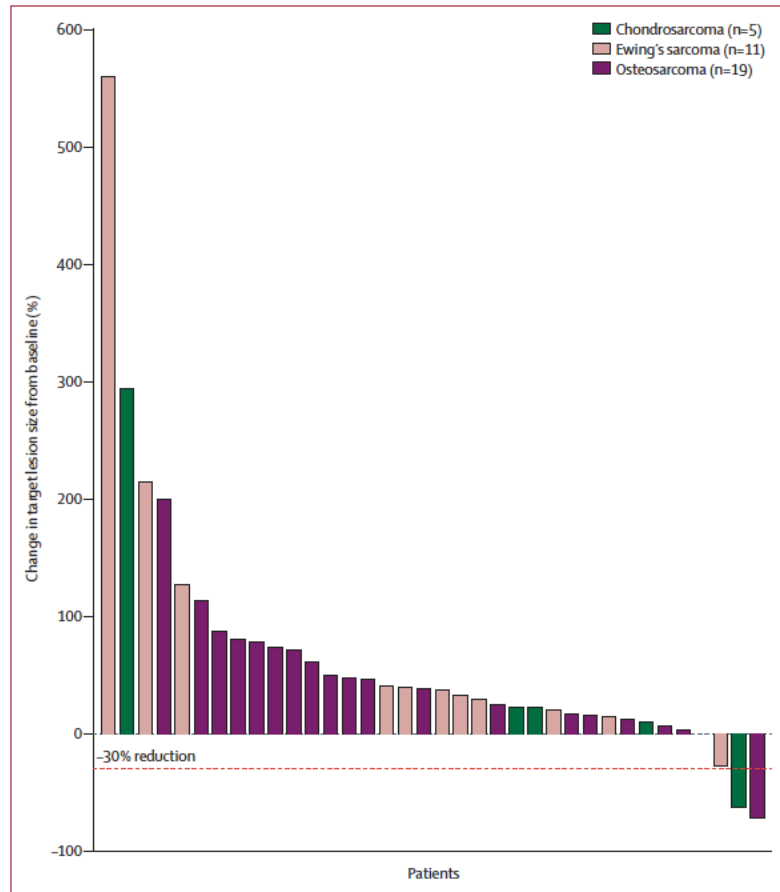
IMMUNOTHERAPY FOR OSTEOSARCOMA

The main targets of CAR-T cells for OS treatment

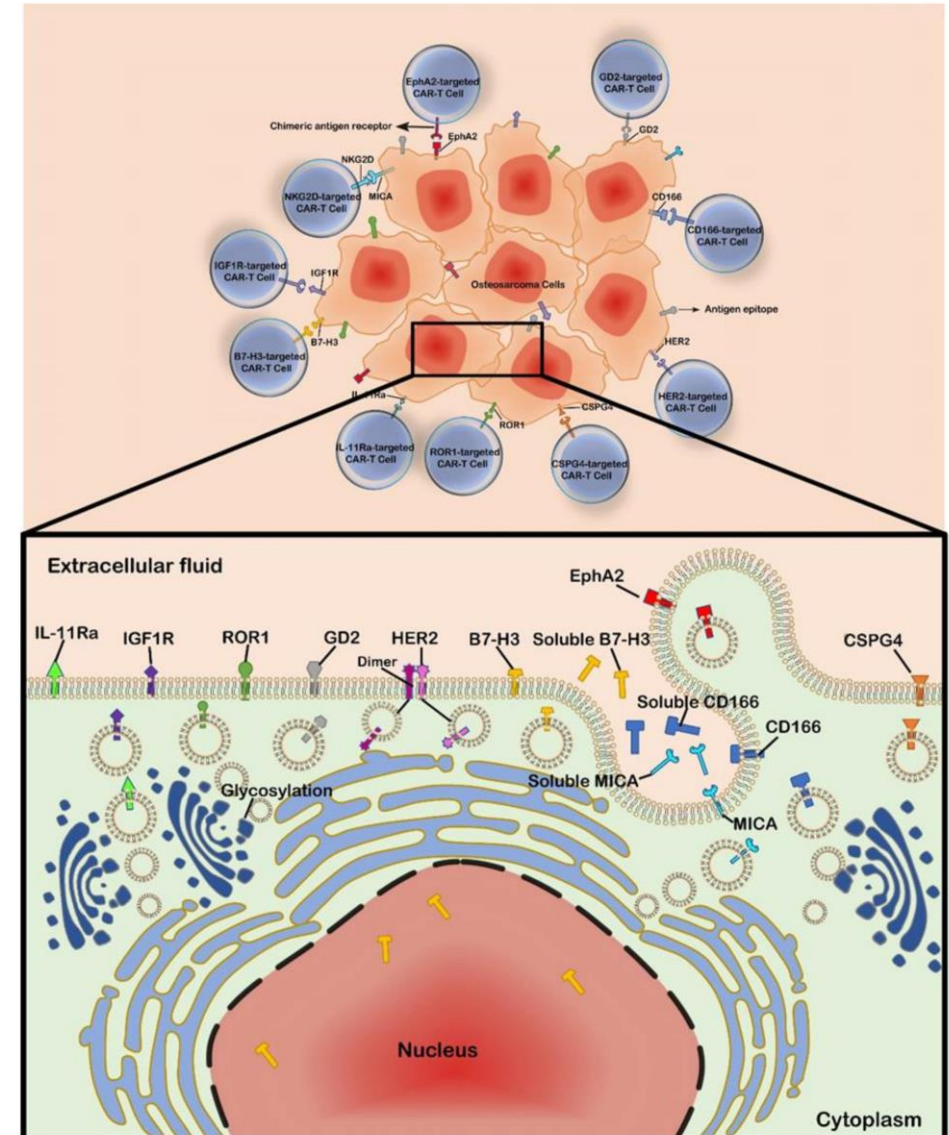
Zili Lin *Cancers* 2021

Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm open-label, phase 2 trial

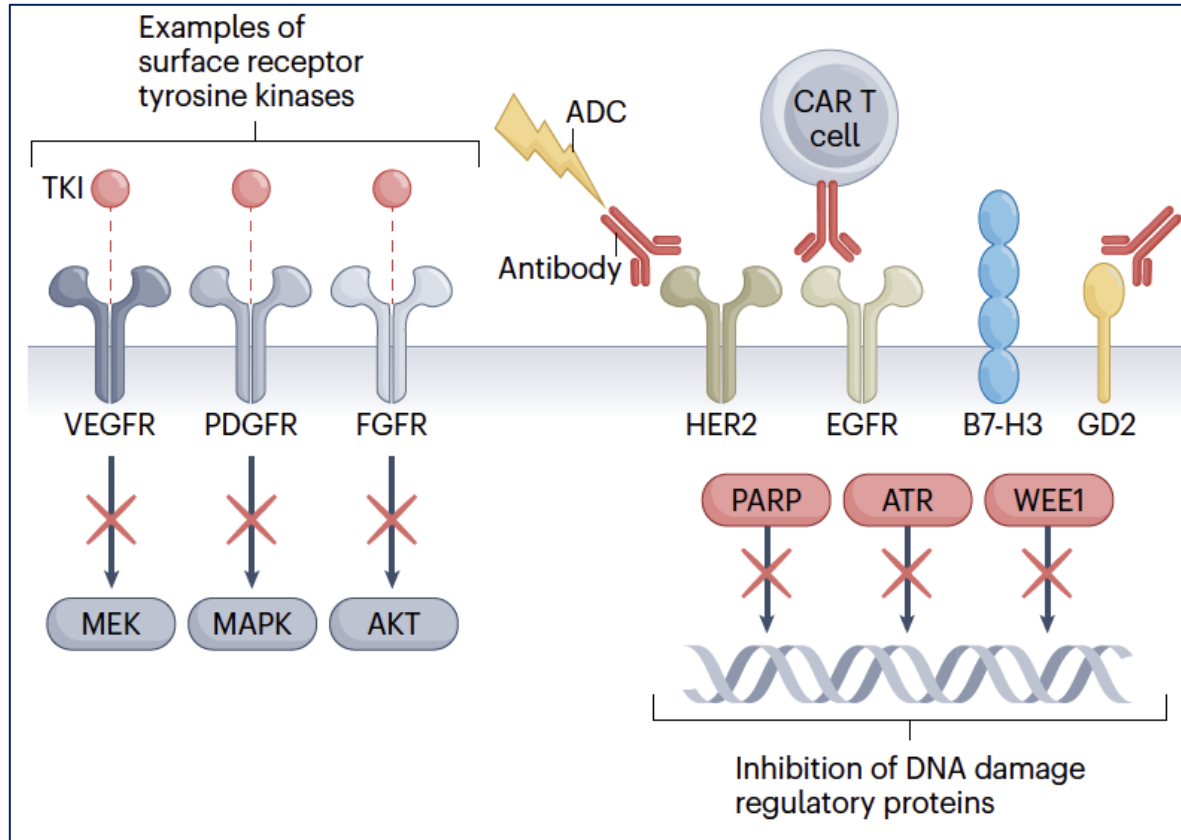
Hussein A Tawbi, Melissa Burgess, Vanessa Bolejack, Brian A Van Tine, Scott M Schuetz, James Hu, Sandra D'Angelo, Steven Attia,



Lancet Oncol 2017;
18: 1493-1501



Potential targets for osteosarcoma treatment



- Limited progress has been made in improving the survival outcomes in patients with osteosarcoma over the past four decades.
- Improved molecular characterization has revealed subcategories of osteosarcoma that might enable a precision medicine approach with agents targeting key alterations in a particular pathway.
- Tumour-suppressor genes are commonly altered in this disease, particularly *TP53* (>90%) and *RB1* (30%). Molecular targets include receptor tyrosine kinases, CDK4/6, Aurora kinase B and DNA damage response pathways.
- Immune-based targeted therapies, including monoclonal antibodies, antibody–drug conjugates and chimeric antigen receptor T cells targeting cell-surface proteins commonly overexpressed in osteosarcoma, are in active clinical development.

Gill J, Gorlick R. Nat Rev 2021

