

# Osteosarcoma

- INTRODUZIONE
- BASI GENETICHE E MOLECOLARI
- SEGNI E SINTOMI
- ANATOMIA PATOLOGICA
- STADIAZIONE
- CHEMIOTERAPIA
- FOLLOW-UP

## INTRODUZIONE

L'osteosarcoma (OS) è un tumore ad elevata malignità costituito da cellule mesenchimali maligne che producono matrice osteoide ed ossea.

In Italia, l'incidenza dei tumori primitivi dell'osso si attesta intorno a 0,8-1 caso per 100.000 abitanti, quindi si calcola vi siano circa 500 nuovi casi di tumori maligni primitivi dell'osso per anno. Tra questi, la percentuale degli Osteosarcomi è attorno al 20-25 %.

E' il tumore maligno primitivo dell'apparato scheletrico più frequente in età pediatrica e giovanile adulta. Nel Registro dei Tumori Maligni Primitivi dell'Osso degli Istituti Ortopedici Rizzoli l'età mediana dei pazienti inseriti è di 19 anni.

Può colpire tutti i segmenti ossei con una prevalenza per le ossa lunghe in circa il 90% 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 micrometastasi sia ipotizzabile attorno all'80% dei casi, come si può dedurre dalle percentuali di guarigione riportate con il solo trattamento chirurgico, come avveniva in era pre-chemioterapica.

Questa patologia è tra quelle che negli ultimi 20 anni hanno maggiormente beneficiato dei trattamenti integrati, facendo registrare un aumento della sopravvivenza da meno del 20% a più del 60%. La necessità di un approccio multidisciplinare e la rarità della patologia rendono indispensabile una centralizzazione dei casi presso centri di riferimento.

## BASI GENETICHE E MOLECOLARI

Le cause responsabili dell'insorgenza dell'OS sono tuttora sconosciute. La correlazione con l'età adolescenziale e la comparsa del tumore, nella maggior parte dei pazienti, in coincidenza con il periodo di massimo accrescimento osseo individuano nell'aumentata attività osteoblastica ed osteogenetica un fattore predisponente all'insorgenza della neoplasia.

L'unica relazione certa di causa-effetto esiste per l'esposizione a radiazioni. Una precedente e prolungata esposizione a radiazioni in seguito a radioterapia per altre forme tumorali è, infatti, responsabile dell'insorgenza di circa il 4% degli OS.

Oltre alle radiazioni, l'altro fattore per il quale sia stato accertato un sicuro coinvolgimento nell'insorgenza dell'OS sono le anomalie genetiche specifiche (mutazioni e/o delezioni) a carico di geni oncosoppressori, tra cui il gene P53 (localizzato nella regione cromosomica 17p13). Infatti, nei pazienti affetti da OS, mutazioni o delezione parziale o completa del

gene P53 sono stati rilevati in circa il 30-50% dei casi, indicando come queste alterazioni genetiche giochino un ruolo di primo piano nella tumorigenesi di questa neoplasia. Inoltre, mutazioni del gene P53 sono state associate anche ad una sindrome particolare, la sindrome di Li-Fraumeni, la quale è caratterizzata da un'elevata incidenza di diversi tumori, fra cui anche l'OS.

La sindrome di Li-Fraumeni (LFS) porta ad una predisposizione ai tumori ed è associata al sarcoma delle parti molli, al tumore al seno, alla leucemia, all'osteosarcoma, al melanoma oltre ai tumori del colon, pancreas, corteccia surrenale e cervello. I soggetti con LFS hanno un aumentato rischio di sviluppare tumori multipli primitivi.

Altro fattore genetico predisponente all'insorgenza di OS è la delezione del gene oncosoppressore del retinoblastoma (gene RB1), localizzato nella regione cromosomica 13q14. La perdita parziale o completa del gene RB1 è responsabile dell'insorgenza di retinoblastoma, un raro tumore della retina che insorge in età infantile. E' stato ampiamente dimostrato che i pazienti affetti da retinoblastoma ereditario, in cui entrambi gli alleli del gene RB1 risultano alterati, presentano un rischio di sviluppare OS, in età adolescenziale, di circa 500 volte maggiore di quello presente nella popolazione normale. Inoltre, delezione completa o parziale del gene RB1 è stata ritrovata in circa il 60% degli OS, confermando ulteriormente come questa anomalia genetica sia il fattore predisponente all'insorgenza non solo del retinoblastoma, ma anche di buona parte degli OS.

## SEGNI E SINTOMI

La presenza di sintomi può dipendere da fattori quali sede e dimensione di malattia. Il dolore è il sintomo più comune del tumore dell'osso. La presenza di una raccolta o di una tumefazione a livello dell'area colpita è un ulteriore segno. Una evenienza non infrequente è infine la frattura in seguito a trauma del segmento osseo sede di malattia.

## ANATOMIA PATOLOGICA

L'osteosarcoma è un tumore maligno primitivo dell'osso ad istogenesi mesenchimale caratterizzato dalla produzione di matrice osteoide ed ossea. Si possono identificare diversi sottotipi, in funzione delle caratteristiche cliniche, radiografiche e microscopiche; alcuni di questi sottotipi hanno rilevanza prognostica.

Gli OS possono essere così classificati:

1. OS classico intramidollare o centrale (osteo-, condro- o fibroblastico)
2. OS teleangectasico
3. OS centrale a basso grado di malignità
4. OS della superficie (parostale, periosteo, di superficie ad alto grado)
5. Osteosarcoma su malattia di Paget
6. Osteosarcoma secondario a lesioni preesistenti
7. Osteosarcoma della mandibola
8. Osteosarcoma in condrosarcoma dedifferenziato
9. Osteosarcoma multicentrico
10. Osteosarcoma post-irradiazione

## STADIAZIONE

Lo scopo della stadiazione è quello d'ipotizzare una prognosi per il paziente e dare una guida al trattamento. Esistono due sistemi di stadiazione per i sarcomi ossei: il sistema dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ed il Surgical Staging System (SSS), secondo il quale vengono stadiati anche i tumori benigni. Quest'ultimo sistema è il più utilizzato e si basa sui seguenti fattori: a) il grado (G) di malignità istologico del tumore; b) la sede e l'estensione (T) della neoplasia; c) la presenza o meno di metastasi, regionali o a distanza (M). Le neoplasie maligne sono pertanto suddivise in lesioni a basso grado (stadio I) e ad alto grado (stadio II) in base ai criteri istologici. I tumori sono ulteriormente suddivisi in intracompartimentali (A) ed extracompartimentali (B) in base all'estensione anatomica locale. I pazienti allo stadio III sono quelli con lesioni metastatiche.

Usualmente l'OS alla diagnosi è un tumore ad alto grado di malignità ed extracompartimentale (IIB).

## CHEMIOTERAPIA

1. Indicazioni generali
2. Il ruolo della chemioterapia
3. Trials clinici attivi allo IOR

### 1. Indicazioni generali

La rarità di queste neoplasie e la complessità della terapia rendono indispensabile il trattamento presso centri altamente specializzati, con competenze multispecialistiche. Queste competenze specialistiche prevedono specialisti oncologi dell'adulto e pediatrici, chirurghi ortopedici, esperti in oncologia ossea, chirurghi generali e toracici, anatomo-patologi esperti in sarcomi, radioterapisti, esperti in riabilitazione, psicologi, personale infermieristico dedicato ed altri specialisti in grado di garantire trattamento e riabilitazione ottimali, al fine di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti.

L'OS è una patologia che, come età di incidenza, si pone tra le neoplasie trattate dagli oncologi pediatri e gli oncologi medici degli adulti. Non esistono assolutamente dati che giustifichino trattamenti separati in base all'età. Esistono invece motivazioni, come si vedrà in seguito, che giustificano trattamenti specifici per pazienti con età superiore ai 40 anni, dove i protocolli chemioterapici convenzionali potrebbero comportare un'eccessiva tossicità.

Come verrà dettagliatamente esposto di seguito, 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.

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

Pertanto, il ruolo della chemioterapia nella cura dell'OS verrà valutato distintamente in funzione delle diverse caratteristiche dei pazienti, in particolare, età di presentazione e stadio di malattia.

In considerazione della giovane età della maggioranza dei pazienti è necessario, prima del trattamento, informare quelli di sesso maschile sulla infertilità che la chemioterapia potrebbe causare e sui provvedimenti al momento disponibili.

### ***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'abbandono della chirurgia non è al momento proponibile.

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 (7,5g/m<sup>2</sup>-12g/m<sup>2</sup>) e che il cisplatino, somministrato per via intra-arteriosa, 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 i migliori risultati vengono ottenuti da regimi chemioterapici 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, mentre il ruolo della immunoterapia associata al trattamento chemioterapico non è al momento definito.

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 chemio-indotta. 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 uno standard di trattamento.

### ***Malattia localizzata in pazienti di età superiore a 40 anni***

Il trattamento chemioterapico dei pazienti con OS che hanno superato 40 anni di età rappresenta una sfida certamente più complessa rispetto al trattamento dei pazienti di età inferiore ed in particolare dei pazienti in età pediatrica. L'OS che insorge in un adulto o in un paziente anziano costringe ad affrontare problemi complessi che derivano dalle possibili condizioni di comorbidità riscontrabili, specie nei pazienti anziani, dalla diversa e minor tolleranza ai trattamenti chemioterapici aggressivi utilizzati per i pazienti più giovani. La rarità di queste forme limita considerevolmente le nostre conoscenze ed i dati riportati in letteratura sono frutto di studi retrospettivi. Vi è comunque evidenza che, anche in questi pazienti, il trattamento chemioterapico associato alla chirurgia offre un significativo vantaggio rispetto al solo trattamento chirurgico.

Analogamente all'OS insorgente in pazienti di età inferiore a 40 anni, non vi è evidenza che un trattamento chemioterapico primario offra vantaggi rispetto ad una strategia di trattamento basata su chirurgia immediata e trattamento adiuvante.

Non esistono informazioni che possano definire il trattamento chemioterapico standard ed i dati riportati in letteratura derivano da studi che utilizzavano prevalentemente adriamicina, cisplatino ed ifosfamide, così come non esistono evidenze di un ipotetico limite di età per la somministrazione della chemioterapia.

### ***Malattia metastatica all'esordio***

Anche per i pazienti che presentano alla diagnosi metastasi documentate dalle usuali tecniche diagnostiche come TC, RM e scintigrafia scheletrica, non sono disponibili in letteratura studi randomizzati, ma solo studi clinici non controllati. D'altra parte, la rarità della malattia e l'eterogeneità della diffusione metastatica rende uno studio randomizzato difficilmente realizzabile.

Vi è indicazione ad un trattamento chemioterapico associato, ove possibile, alla chirurgia radicale della lesione primitiva e di quelle metastatiche.

I farmaci utilizzati sono gli stessi usati per le forme localizzate e, in analogia con queste ultime, non vi è evidenza che l'efficacia di ifosfamide ad alte dosi sia superiore rispetto a quella del farmaco a dosi standard.

Vi è una segnalazione di efficacia della combinazione di alte dosi di ifosfamide con etoposide nei pazienti con localizzazioni metastatiche polmonari e scheletriche, mentre l'uso di trattamenti con alte dosi e recupero con cellule staminali periferiche ha dato risposte spesso di breve durata. Tale terapia è consigliata solo nell'ambito di studi clinici controllati.

Aspetti particolari sono relativi ai pazienti con localizzazioni scheletriche multiple all'esordio. Si tratta di forme estremamente rare, la cui prognosi è infausta nonostante trattamenti chemioterapici aggressivi associati a interventi chirurgici plurimi. Per queste forme, i farmaci attualmente disponibili hanno un valore palliativo.

### ***Ricaduta di malattia***

Se l'uso della chemioterapia in prima linea rappresenta uno standard nel trattamento dell'OS, il suo utilizzo nei pazienti in ripresa è ancora attualmente in fase di indagine.

Mancano evidenze circa l'opportunità, i tempi e i modi per una chemioterapia di seconda linea.

Un'osservazione in letteratura riporta un vantaggio dall'uso generalizzato della chemioterapia di seconda linea. Un'efficacia, almeno in termini di risposta clinico-radiografica, è stata riportata per l'ifosfamide ad alte dosi. In una recente revisione, non è stato dimostrato un significativo vantaggio, in termini di sopravvivenza, per pazienti trattati con alte dosi di ifosfamide rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia, mentre in un'analisi in sottogruppi omogenei per fattori di rischio è stato riportato come la chemioterapia abbia offerto vantaggi in termini di sopravvivenza, in pazienti con malattia non resecabile e in quelli con più di tre lesioni polmonari e con intervallo libero inferiore ai 24 mesi.

L'uso di protocolli particolarmente aggressivi e basati su alte dosi di carboplatino e di etoposide e recupero con cellule staminali periferiche, utilizzati per pazienti pesantemente pretrattati, ha fornito risposte parziali di breve durata senza modificare significativamente la prognosi.

L'uso di chemioterapia alla ricaduta è comunque raccomandato solo nell'ambito di studi clinici.

### 3. Trials clinici attivi allo IOR

#### ***Malattia localizzata in pazienti di età inferiore a 40 anni:***

PROTOCOLLO: [ISG OSI](#)

Eligibilità: Osteosarcoma localizzato delle estremità in pazienti di età  $\leq 40$  anni.

Descrizione: Protocollo nazionale di chemioterapia neoadiuvante. Studio clinico randomizzato che confronta un trattamento con 3 farmaci nella fase pre-operatoria (doxorubicina, cisplatino, methotrexate) seguito da somministrazione postoperatoria aggiuntiva di ifosfamide ai pazienti con una necrosi tumorale indotta dalla chemioterapia preoperatoria inferiore al 90% contro un trattamento a 4 farmaci (doxorubicina, cisplatino, methotrexate, ifosfamide) utilizzati fin dalla fase pre-operatoria.

#### **Trattamento alla ricaduta:**

1.  $\leq 2$  noduli e intervallo libero di malattia superiore ai 24 mesi: sola chirurgia
2.  $> 2$  noduli o intervallo libero di malattia inferiore ai 24 mesi: chirurgia seguita da chemioterapia con alte dosi di ifosfamide (HDIFO)

#### ***Malattia localizzata in pazienti di età superiore a 40 anni:***

PROTOCOLLO: [EUROBOSS](#)

L' EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study (EUROBOSS) è un protocollo di studio prospettico, non-randomizzato al quale aderiscono l' ISG (Italian Sarcoma Group, il COSS (Cooperative Osteosarcoma Study Group) e lo SSG (Scandinavian Sarcoma Group). L' Istituto Ortopedico Rizzoli è il centro di riferimento.

Lo scopo di questo studio è di valutare efficacia e tossicità della combinazione di 3 farmaci, adriamicina, cisplatino e ifosfamide, in pazienti affetti da sarcomi fusocellulari ad alto grado di età compresa tra i 41 e i 65 anni. Un quarto farmaco (il metrotexate) viene impiegato in particolari sottogruppi.

Lo studio vuole inoltre valutare il grado di risposta istologica al trattamento con adriamicina, cisplatino e ifosfamide e il significato prognostico di tale risposta.

## FOLLOW-UP

Essendo la resezione completa delle metastasi il principale fattore condizionante la prognosi dei pazienti con OS in ripresa, l'obiettivo del follow-up sarà quello di identificare la ripresa di malattia il più precocemente possibile, così da favorirne il trattamento chirurgico. Circa l'80% dei pazienti recidiva nei primi tre anni e in circa il 90% dei casi la ripresa di malattia coinvolge i polmoni.

Si raccomanda un controllo trimestrale con TC del torace senza mezzo di contrasto, per i primi tre anni. Nel quarto e quinto anno la frequenza di controllo può essere quadrimestrale. La ripresa di malattia oltre il quinto anno è un evento raro e rappresenta il 5% di tutte le recidive. E' necessario informare il paziente di tale possibilità e, qualora si condivida la scelta di proseguire il follow-up, si raccomanda l'esecuzione di TC torace/Rx torace semestralmente.

La frequenza e la modalità del controllo radiologico del segmento osseo sede di malattia sono simili a quelle per il controllo del torace, salvo particolari necessità dovute al tipo di ricostruzione ossea impiegata.

È opportuno inoltre, accanto alle indagini iconografiche, effettuare periodici controlli della fosfatasi alcalina. In presenza di elevati valori dell'enzima, di eventuale sintomatologia dolorosa, è opportuno un controllo con scintigrafia ossea per escludere la comparsa di metastasi scheletriche.

È importante proseguire il follow-up per monitorare le sequele del trattamento.

I controlli più importanti da effettuare, in relazione al tipo di antitumorali che vengono utilizzati nell'OS, sono quello cardiologico, con ecocardiogramma e valutazione della frazione di eiezione, quello della funzione uditiva, quello endocrinologico e quello della fertilità.

Infine, in pazienti lungo-sopravvissuti curati per OS il rischio di secondo tumore solido od ematologico rimane notevolmente superiore rispetto alla popolazione generale. Per questi motivi, il follow-up dei pazienti deve essere mantenuto a lungo termine, ossia almeno per i 10-15 anni successivi alla diagnosi.

Updated e revisione: [Emanuela Palmerini](#), [Stefano Ferrari](#)

Data ultima revisione: Gennaio 2006

Dr. Stefano Ferrari

Dirigente Responsabile

Sezione di Chemioterapia dei tumori muscolo-scheletrici

Istituti Ortopedici Rizzoli

Via G.C.Pupilli, 1

40136 Bologna

tel. 051-6366411

fax 051-6366277

e-mail [stefano.ferrari@ior.it](mailto:stefano.ferrari@ior.it)