

FOSTER-CaOS:

Banbrytande studie i kampen mot osteosarkom

Under 2025 öppnar en europeisk randomiserad fas III-studie för alla med nydiagnostiserat höggradigt osteosarkom: FOSTER-CaOS*. Och den behövs. Det menar **Fredrik Baecklund** på barnonkologen på Karolinska Universitetssjukhuset, som här skriver om den första randomiserade fas III-studien i Sverige för denna patientgrupp på drygt ett decennium.

Överlevnaden för de som drabbas av osteosarkom är allt annat än tillfredställande och utvecklingen har gått trögt sedan cytostatika lades till kirurgin på 1980-talet.

I en klinisk prövning randomiserades patienter med lokal sjukdom till enbart kirurgi eller till kirurgi med tillägg av cytostatika. Studien avbröts i förtid, eftersom skillnaden i sjukdomsfri överlevnad efter två år var påtaglig: 70% för de som fick cytostatika och 20% för de som inte fick det.¹

Mer cytostatika ger mer biverkningar

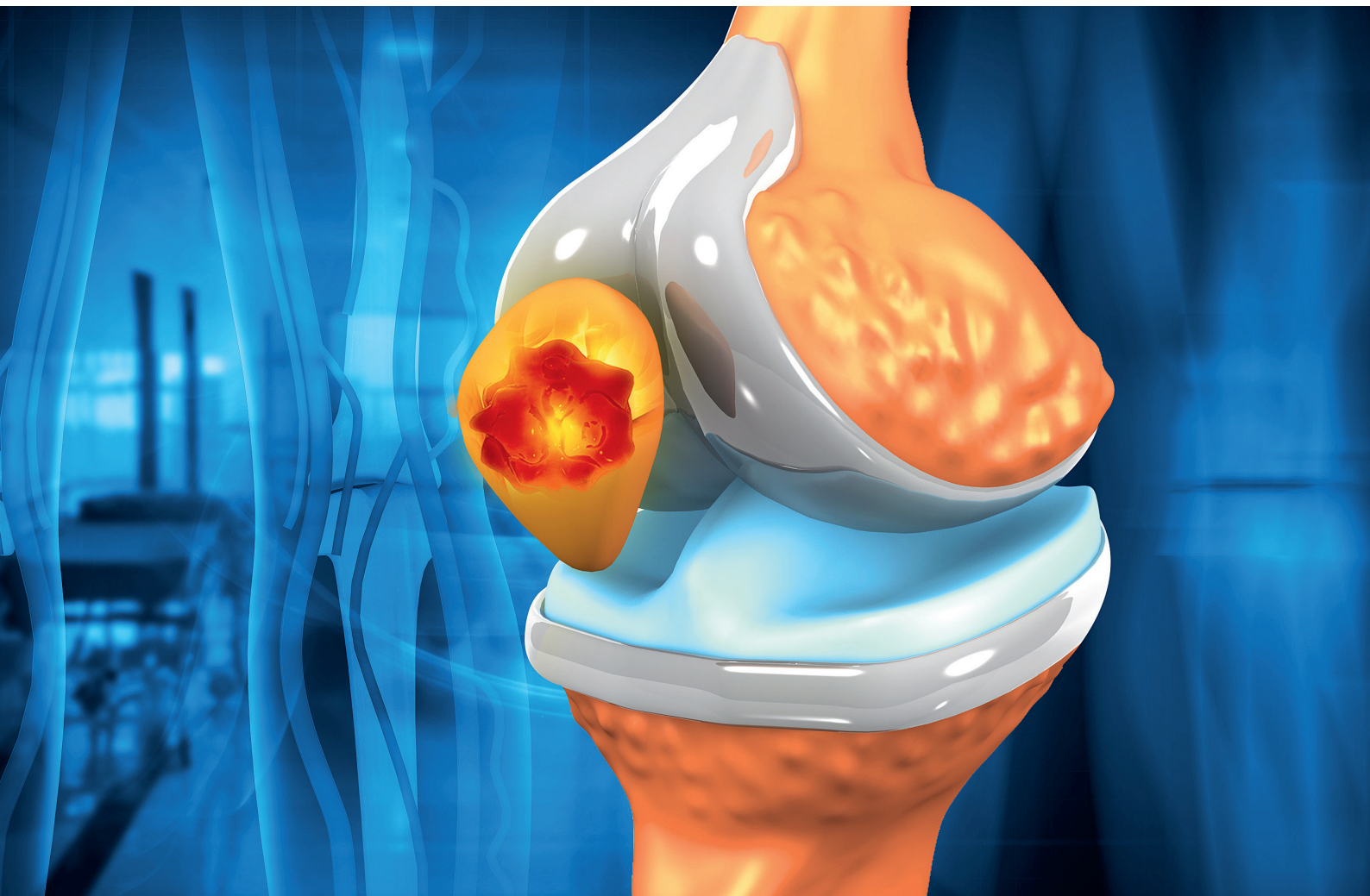
Trots många ansträngningar sedan dess är både behandling och överlevnad i princip desamma. Osteosarkom har visat sig ha en inneboende resistens mot nästan alla läkemedel som testats fram till idag. Den senaste stora fas III-studien bland patienter med nydiagnostiserade osteosarkom, EURAMOS-1, inkluderade patienter under åren 2005-2011. Efter fem års uppföljning var andelen utan "event" (död, återfall, sekundär tumör; event-free survival) 70% bland de med lokal sjukdom och 25% bland de med spridd sjukdom.² Den huvudsakliga lärdomen var att mer cytostatika ger mer biverkningar men inte bättre överlevnad. Sedan dess är standardbehandlingen för de allra flesta patienter i Europa och Nordamerika en kombination av kirurgi och

tre olika cytostatika, högdos metotrexat, doxorubicin och cisplatin (MAP).

Osteosarkom är den vanligaste formen av skelettsarkom som drabbar barn och unga vuxna. De flesta insjuknar i sena tonåren men osteosarkom förekommer i alla åldrar. Osteosarkom är ovanligt. Vi har totalt ca 20 nya fall per år i Sverige och drygt 1300 nya fall per år i Europa.³ För att driva utvecklingen framåt med kliniska prövningar krävs internationellt samarbete.

Mer cytostatika är alltså inte vägen framåt. Men vilken är då vägen framåt?

När det gäller nya läkemedel, så har 58 fas II-studier som inkluderar osteosarkom i återfallssituation publicerats de senaste 20 åren.⁴ Bland dessa har en rad tyrosinkinashämmare med liknande verkningsmekanism visat effekt på sjukdomsförloppet, bland andra cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, apatinib.⁵⁻⁸ De har gemensamt att de hämmar flera olika proteiner, inklusive proteiner med relevans för nybildning av blodkärl (VEGFR 1-3, KIT, RET med fler). Detta har lett till att man i Nordamerika har startat en randomiserad klinisk prövning av värdet av ett av dessa läkemedel, cabozantinib, i tillägg till standardbehandling med MAP för patienter med nydiagnostiserat osteosarkom (NCT05691478).



I Sverige och Europa kommer vi också att testa värdet av att cabozantinib i tillägg till sedvanlig primärbehandling med kirurgi och cytostatika i en randomiserad fas III-studie.

Gemensamma prövningar och samarbete

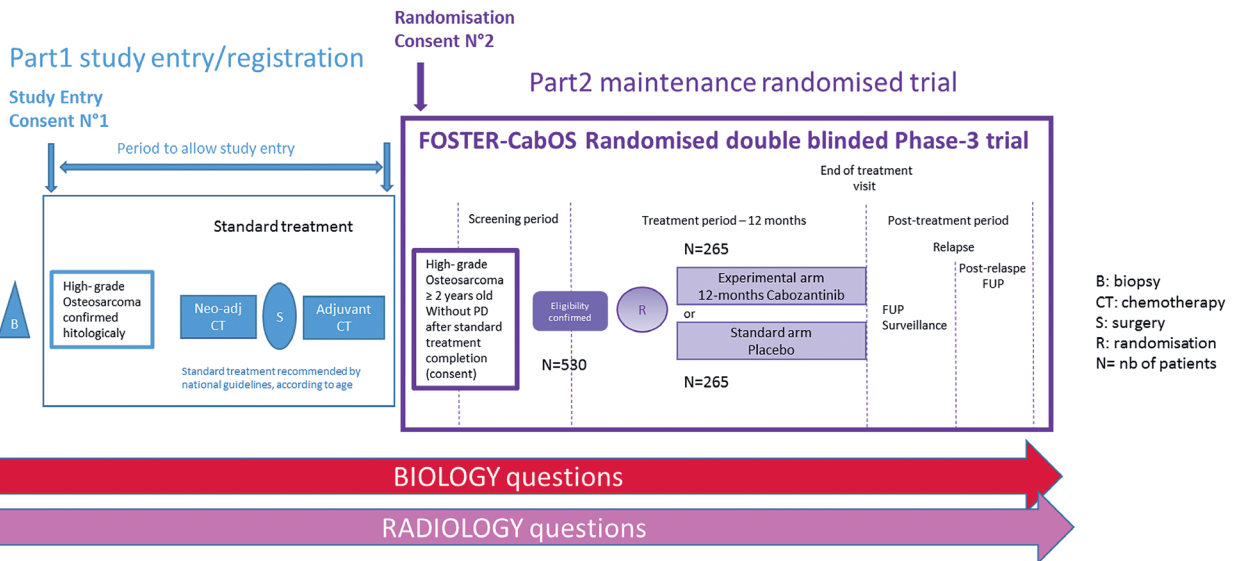
I Sverige och Europa kommer vi också att testa värdet av cabozantinib i tillägg till sedvanlig primärbehandling med kirurgi och cytostatika i en randomiserad fas III-studie. Studien har fått namnet FOSTER-CabOS och planerar att öppna för inklusion under 2025. FOSTER (Fight Osteosarcoma Through European Research) är ett europeiskt konsortium med målet att förbättra överlevnaden och livskvaliteten för alla patienter som

drabbas av osteosarkom. Detta ska uppnås genom gemensamma kliniska prövningar och samarbete runt prekliniska och translationella studier med syfte att öka vår kunskap om osteosarkombiologin (<https://foster-consortium.org/>).

I FOSTER-CabOS kan patienter i alla åldrar med nydiagnostiserat osteosarkom inkluderas. Studien har två huvuddelar: en prospektiv kohortstudie som samlar kliniska uppgifter, blodprover och tumörmaterial från alla patienter från diagnos, samt en randomiserad klinisk läkemedelsprövning.

Den kliniska prövning (del 2) är randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblindad. För att vara inkluderbar i denna del behöver patienten åtminstone ha uppnått stabil sjukdom efter genomförd standardbehandling med kirurgi och cytostatika. Patienterna randomiseras till underhållsbehandling med antingen tablett cabozantinib eller placebo dagligen i 12 månader. Det primära målet är att se om tiden till sjukdomsprogress (progression-free survival) skiljer sig mellan grupperna. Andra viktiga mål är att jämföra överlevnaden och livskvaliteten mellan grupperna.

I Nordamerika har man i sin studie (NCT05691478) valt att pröva att lägga till cabozantinib redan från dag ett av cytostatikabehandlingen och låta den fortsätta som underhållsbehandling sex månader efter avslutad



FOSTER-CaOS – den största europeiska kliniska prövningen på över ett decennium.

cytostatikabehandling. Inom FOSTER har vi bedömt att det blir för toxiskt. MAP-regimen är toxisk redan som den är och cabozantinib kommer addera till det, med biverkningar som hypothyreos, hypertoni, proteinuri, försämrad sårhäkning, tromboembolism, gastrointestinal blödning och pneumothorax (det sistnämnda starkt associerat till förekomst av lungmetastaser). Vi bedömer att risken är överhängande för komplikationer som kräver avbrott i behandlingen. Därför har vi valt att i stället lägga cabozantinib som en underhållsbehandling efter avslutad cytostatikabehandling.

Öka kunskap om osteosarkombiologin

Lika viktigt som läkemedelsprövningen är den del som syftar till att öka vår kunskap om osteosarkombiologin och som har bilddiagnostiska frågeställningar (del 1). Ett mål är att samla in tumörmaterial vid primärdiagno- sen, tumörkirurgin och vid återfall och göra detaljerade studier av proverna, bland annat helgenomsekvensering, heltranskriptomsekvensering och singelcellanalyser. Syftet är att karaktärisera sjukdomen på djupet för att förstå vad som driver den, identifiera molekylära subtyper och nya potentiella behandlingsmål. Dessa studier kommer utgöra grunden för framtida kliniska prövningar. Ett annat mål är att samla in blodprover för alla patienter vid diagnos och vid utvalda tidpunkter under och efter genomförd behandling för att undersöka värdet av cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) för diagnos- tik, bedömning av behandlingsrespons och som markör för kvarvarande sjukdom som inte ses med bilddiagnos- tiska metoder (minimal residual disease).

Ett tredje mål är att samla datortomografibilder från alla patienter vid primär diagnos, inför underhållsbe- handlingen och vid återfall av osteosarkom. Syftet är att undersöka om artificiell intelligens kan hjälpa oss att identifiera vilka lungförändringar (lungnoduli) som utgörs av metastaser och vilka som är benigna. Lungno- duli är ett diagnostiskt dilemma vid osteosarkom, eftersom det inte finns någon storlek, form eller antal som säkert kan utesluta att de utgörs av metastaser. Godartade lungnoduli är vanligt. Det gör det svårt att

besluta om huruvida en lungförändring ska resecceras eller bara följas med datortomografi. Förhoppningen är att artificiell intelligens kan se saker i datortomo- grafibilderna som vi människor inte kan och därmed förbättra diagnostiken av lungförändringar.

Största europeiska kliniska prövningen

Sammantaget är FOSTER-CabOS den största europeis- ka kliniska prövningen för osteosarkom sedan EURA- MOS-1. Den har stor potential att öka vår kunskap om osteosarkom och på sikt att förbättra överlevnaden och livskvaliteten för de som drabbas av sjukdomen.

Acknowledgment: FOSTER-CabOS finansieras av Barncancerfonden, ATTRACT och Rising Tide foundation.

Fotnot: *EU CT-nummer 2023-505575-69-00.



Text FREDRIK BAECKLUND
MD PhD, Barnonkologen,
Karolinska Universitetssjukhuset, Barncancer-
forskningsenheten, Karolinska Institutet
fredrik.baecklund@regionstockholm.se

Referenser:

1. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314:1600-6, 1986
2. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al: Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer* 109:36-50, 2019
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al: Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 18:1022-1039, 2017
4. van Ewijk R, Cleirec M, Herold N, et al: A systematic review of recent phase-II trials in refractory or recurrent osteosarcoma: Can we inform future trial design? *Cancer Treat Rev* 120:102625, 2023
5. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al: Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:446-455, 2020
6. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al: Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol* 37:1424-1431, 2019
7. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al: Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 20:120-133, 2019
8. Xie L, Xu J, Sun X, et al: Apatinib for Advanced Osteosarcoma after Failure of Standard Multi- modal Therapy: An Open Label Phase II Clinical Trial. *Oncologist* 24:e542-e550, 2019