

Kostní sarkomy a postavení systémové léčby v jejich léčebném algoritmu

Dagmar Adámková Krákorová, Štěpán Tuček

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Komise pro nádory měkkých tkání a skeletu (KMST), Brno

Nádorová onemocnění pohybového aparátu jsou vzácná. Včas a kvalitně zjištěná diagnóza stejně jako účelná léčba jsou důležité faktory pro další průběh nemoci. Zásadní význam má léčba kostních sarkomů v rámci zkušeného mezioborového týmu.

Klíčová slova: sarkomy kostí, mezioborový tým, chemoterapie, cílená léčba.

Systemic therapy in the bone sarcoma treatment

Bone sarcomas are extremely rare neoplasms. Early diagnosis and effective treatment are significant for the therapy achievement. According to the high specialization, multidisciplinary treatments planning by an experienced team is mandatory in all cases of bone sarcoma.

Key words: bone sarcomas, multidisciplinary treatment, chemotherapy, target therapy.

Onkologie 2014; 8(3): 124–128

Úvod

Maligní kostní nádory se vyskytují velmi vzácně. V publikované databázi EURO CARE představovaly pouhých 0,2 % všech zhoubných nádorů (1). U dětí však tvoří 3–5 %, u adolescentů až 8 % nově diagnostikovaných nádorů, více než 10 % nádorů solidních (2, 3). Poté se věkově specifická incidence kostních sarkomů prudce snižuje. U dospělých pacientů tvoří sarkomy kostí i měkkých tkání společně necelé 1 % všech nově diagnostikovaných malignit. Nejrozšířenější klasifikační schéma je klasifikace dle Světové zdravotnické organizace (WHO), jejíž čtvrté vydání vyšlo po dlouhých 11 letech v první polovině roku 2013 (4). Popisuje více než 20 subtypů kostních sarkomů. Zatímco osteosarkom a Ewingův sarkom mají maximum výskytu ve 2. životní dekádě, chondrosarkom je nejčastějším kostním sarkomem dospělého věku.

Osteogenní sarkom je nejčastěji diagnostikovaným kostním sarkomem (35 %) s incidencí na území EU kolem 3 pacientů/milion obyvatel/ročně, mezi 15–19 lety pak onemocní 1 ze 100 tisíc adolescentů. Nádor je častější u mužské populace (1,4 : 1). Mezi rizikové faktory patří vyjma předchozí radioterapie a Pagetovy choroby také genetické abnormality, např. Li-Fraumeni syndrom, hereditární retinoblastom a další stavy (5).

Chondrosarkom (30 % kostních sarkomů) je nejčastěji diagnostikován mezi 40. a 60. rokem věku, incidence se podobá osteogennímu sarkomu. Není rozdíl ve výskytu mezi oběma pohlavími (6).

Nádory rodiny Ewingova sarkomu (kolem 30 % kostních sarkomů) se častěji vyskytují u mužské populace (1,5 : 1) s mediánem věku 15 let. Obvykle vycházejí z kosti. Extraskelální

výskyt je vzácný (11–22 %), s věkem narůstá. U populace žijící v Asii a Africe je jeho výskyt zcela sporadický.

Extrémně vzácný je **chordom** s incidencí kolem 0,5/milion obyvatel/ročně.

Špatně diferencovaný **pleiomorfni kostní sarkom** či **kostní fibrosarkom** a **obrovskobuněčný kostní nádor** představují pouhých 2–5 % všech kostních sarkomů. Jsou typické pro vyšší věk a prvním příznakem bývá nejčastěji patologická fraktura na podkladě osteolýzy.

Léčba

Kostní sarkomy jsou neoplazie extrémně vzácné. Vyžadují centralizaci léčby na specializovaná pracoviště, především na pracoviště s dlouhodobými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů, kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění (7, 8, 9). Samozřejmostí je fungující mezioborový tým (ortoped, hrudní chirurg, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, psycholog, další specializace). Ideálním případem je možnost mezinárodní spolupráce a zařazení pacientů k léčbě v rámci multicentrických prospektivních randomizovaných studií, které jsou cestou ke zlepšování léčebných výsledků. Variantou může být i léčba dle aktuálně používaných studiových protokolů, které obvykle kopírují recentní léčebná doporučení u těchto vzácných diagnóz.

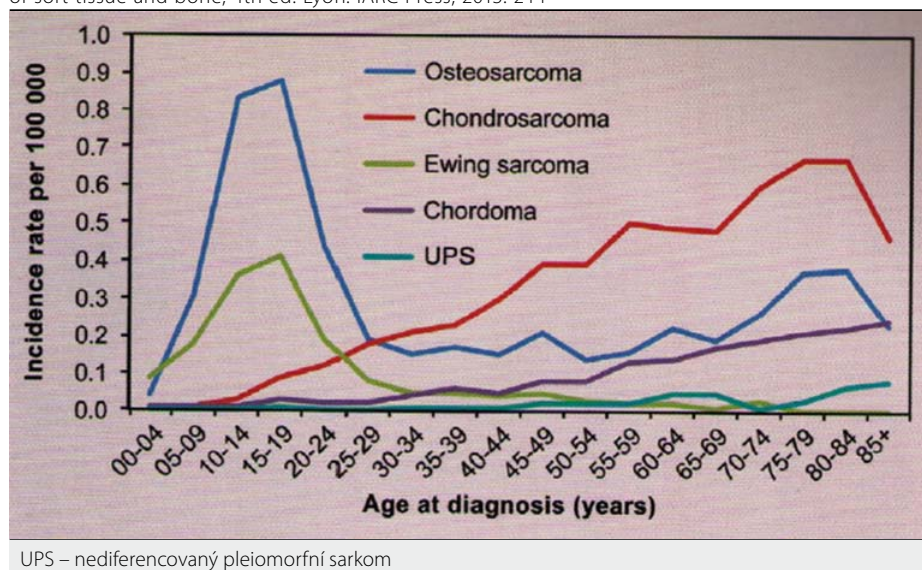
Osteosarkom

Osteogenní sarkom je typickým nádorem dětí a mladých dospělých s mediánem věku 20 let. Nad 65 let věku jen pak dáván do souvislosti

s Pagetovou chorobou. Postihuje především metafýzy dlouhých kostí. Postižení osového skeletu či kraniofaciální oblasti je vzácné a vyskytuje se spíše u pacientů dospělého věku. Mezi faktory pro další prognózu nepříznivě patří vyjma primárně metastatického postižení především nemožnost radikální resekce, postižení axiálního skeletu či proximálního konce dlouhých kostí, elevace alkalické fosfatázy (ALP), laktát dehydrogenázy (LD), velikost nádoru nad 7 cm a také vyšší věk (10, 11, 12, 13). Metodou volby léčby níže maligního, low grade osteosarkomu stejně jako parostálního osteosarkomu je léčba chirurgická. Adekvátní chirurgický výkon je signifikantním prediktorem dlouhodobého přežití. Adjuvantní systémová léčba není standardně podávána. Prognóza pacientů je příznivá s 5letým přežitím nad 90 % (9, 14).

Až 80 % všech osteosarkomů tvoří konvenční, high grade osteosarkom. Jde o nádor velmi agresivní, lokoregionálně rychle rostoucí, s časným zakládáním vzdálených metastáz. 20–30 % pacientů má vzdálené metastázy detekovány v době stanovení diagnózy, až u 80 % pacientů nutno mikrometastázy předpokládat. Kombinace radikální chirurgické léčby se systémovou chemoterapií vedla ke zlepšení dlouhodobého přežití (nad 60 %) proti chirurgické léčbě samotné (10–20 %) (2, 12, 13, 14). Ve většině případů je chemoterapie podávána předoperačně, následuje radikální chirurgický výkon s preferencí končetinu šetřícího výkonu, po kterém pokračuje pooperační/adjuvantní/konsolidační chemoterapie (9, 14). Patologem hodnocené procento nekróz po předoperační chemoterapii je prediktivním i prognostickým faktorem se signifikantním vztahem k celkovému přežití

Obrázek 1. Věkově specifická incidence kostních sarkomů v závislosti na histologickém typu, publikováno v: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al.: Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013: 244



(12, 13). Existuje korelace mezi stupněm nekrózy a celkovým přežitím, i když výsledky studií modifikujících adjuvantní chemoterapii dle výsledku nekrózy dosud další zlepšení přežití neprokázaly. Mezi již více než 20 let standardně používaná cytostatika patří adriamycin, cisplatin a vysokodávkovaný methotrexát. Pacienti vyššího věku v některých případech profitují z primárně provedeného chirurgického výkonu, po kterém následuje adjuvantní chemoterapie většinou dvojkombinací cytostatik. Důvodem jsou především komorbidity a také fakt, že případná toxicita léčby by mohla oddálit chirurgický výkon. Publikované studie neprokázaly zásadní rozdíl v přežití u pacientů operovaných primárně s následnou adjuvantní chemoterapií proti pacientům, kteří před- a pooperační systémovou léčbu absolvovali (15, 16, 17).

U pacientů nad 50/55 let věku je obvykle chemoterapie pro riziko zvýšené toxicity aplikována bez vysokodávkovaného methotrexátu. Zůstává však snaha o maximálně agresivní přístup. V rámci možností a s ohledem na komorbidity pacienta ve vyšším věku se v současné době používají stejné nebo jen modifikované léčebné protokoly jako v onkologii dětské.

Intenzivně je studována role imunomodulačních látek. Mifamurtid byl povolen k užívání v Evropě a doporučen jako součást konsolidanční léčby spolu s kombinační chemoterapií vysoce maligního osteosarkomu po radikální resekci u pacientů mezi 2.–30. rokem věku (18). Zcela detailní mechanismus není dosud znám, nicméně lék aktivuje imunitní systém hostitele k uvolnění zánětlivých cytokinů, které bojují především proti mikrometastatickému postižení plic. Je také studován jeho efekt u metastatické nemoci. V České republice je

dostupný od roku 2013. Patří v současné době mezi „vysoce inovativní léčebné přípravky“ (VILP) a jeho použití je vázáno na vybraná centra.

Radioterapie má v léčbě osteosarkomu postavení metody doplňkové především v případě inoperabilní léze nebo ke zlepšení lokální kontroly po R1 resekci bez možnosti reresekce. Nezastupitelnou roli má pak v léčbě paliativní.

Výsledky léčby pacientů s metastatickým postižením v době stanovení diagnózy jsou nadále špatné. Zařazení nových cytostatik ani úprava dávkové denzity nepřinesly zlepšení léčebných výsledků. Po podání indukční chemoterapie je prioritou možnost dosažení chirurgické remise všech postižených lokalit. V opačném případě jde o léčbu paliativní. Intenzifikace chemoterapie přidáním ifosfamidů samotného nebo v kombinaci s etoposidem jen mírně zlepšuje jinak tristní léčebné výsledky (12, 13, 15, 19).

Stejně tak prognóza pacientů relabujících po ukončení intenzivní léčby není dobrá. Horší prognózu mají pacienti s krátkou dobou do progresu, větším počtem plicních metastáz bilaterálně, postižením lymfatických uzlin nebo skeletu ve srovnání s pacienty, u kterých dojde k relapsu pouze v plicích. S přihlédnutím k délce doby do progresu a v závislosti na předléčení je možný návrat k již používaným lékům nebo využití ifosfamid samotný či v kombinaci s etoposidem, cyklofosfamid s etoposidem, topotekan s cyklofosfamidem, gemcitabin samotný či v kombinaci s docetaxelem. Multikinázový inhibitor sorafenib byl použit k léčbě ve studii 2. fáze klinického hodnocení. Částečná odpověď či stabilizace nemoci byla zaznamenána u 42 % nemocných, u více než 16 % nemocných pak trvala déle než 6 měsíců (20). Bez radikální-

ho chirurgického odstranění však systémová léčba samotná nevede ke kompletní léčebné odpovědi (2). Při metastatickém postižení skeletu má efekt podání bisfosfonátů, inhibitoru RANK či systémová aplikace radiofarmak (21). Cílem léčby pacientů v celkové nedobrému stavu, s progresí po dvou liniích paliativní léčby, s velmi špatnou prognózou je pak variantou nejlepší symptomatická a podpůrná terapie s důrazem na kvalitu života.

Chondrosarkom

Chondrosarkom je nejčastější kostní sarkom dospělých pacientů. U mladších třiceti let je jeho nález zcela raritní. Ve většině případů jde o primární chondrosarkom, níže agresivní, pomalu rostoucí nádor bez tendence k zakládání metastáz. Není výjimkou, že nádor roste léta bezpříznakově a může dosahovat obrovských rozměrů. Postihuje obvykle metafýzy dlouhých kostí, často i kosti ploché. Výskyt lokální recidivy je častější. Vzácnější vysoce maligní chondrosarkom bývá nejčastěji lokalizován v oblasti osového skeletu, metastazovat může do plic, skeletu i spádových lymfatických uzlin.

Sekundární chondrosarkomy mohou vznikat na podkladě preexistující léze typu enchondromu či osteochondromu (14, 22).

85 % všech chondrosarkomů tvoří konvenční chondrosarkom. Standardní léčbou operabilního chondrosarkomu je léčba chirurgická, která může být v indikovaných případech doplněna pooperačním ozařováním (9, 14, 23). V případě neresekabilního postižení je metodou volby paliativní radioterapie. V některých případech je především u asymptomatických pacientů možná taktika watch & wait. Pooperační/adjuvantní chemoterapie není indikována.

U nepříznivé varianty dediferencovaného chondrosarkomu lze v indikovaných případech zvažovat adjuvantní podání chemoterapie především u mladších pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu (9, 14, 24, 25). Pro léčbu vzácné mezenchymové varianty je především u mladších pacientů doporučováno užívat léčebná schémata určená pro léčbu Ewingova sarkomu. Tento velmi vzácný subtyp na rozdíl od ostatních vykazuje relativní chemosenzitivitu (9, 14, 26, 27).

Obecně však není postavení systémové chemoterapie v léčbě chondrosarkomu jednoznačně definováno, chybí data z prospektivních randomizovaných studií.

Také v případě vzácnějšího metastatického postižení není u chondrosarkomu standardní chemoterapie definována, i když většina pracovišť užívá chemoterapeutické režimy pro osteosarkom.

Obrázek 2. Konvenční osteogenní sarkom distálního femuru, 38 let; a) rtg, AP projekce, b) MR, sagitální řez



Obrázek 3. Ewingův sarkom fibuly, 39 let



Ewingův sarkom

Mezi **nádory rodiny Ewingova sarkomu** řadíme Ewingův sarkom, primitivní periferní neuroektodermální tumor (PNET), extraosseální ES (EES). Tyto jednotky se od sebe liší různým stupněm neurální diferenciací. Histogeneze i biologické vlastnosti jsou stejné. Patří sem také některé vzácné typy, např. Askinův tumor hrudní stěny (typická lokalizace, biologické vlastnosti opět stejné, jde

o historické označení). Jde o nádor adolescentů a mladých dospělých, pouze 30% pacientů je starších 30 let. Typicky vyrůstá z kosti, extraskeletální výskyt je vzácný, narůstá s vyšším věkem.

Ewingův sarkom je nádor tvořený malými, kulatými, tmavými buňkami. Specifickým nálezem je průkaz translokace mezi chromozomy 11 a 22 (t(11/22,q24,q12), vzácněji 21 a 22 či jinými (7/22, 17/22). Vede k juxtapozici genů EWS na chromozomu 22 a genu FLI-1 na chromozomu 11. Výsledkem je produkce chimerického proteinu s transkripčními vlastnostmi (2). Právě rodina genových fúzí EWS/ETS a jejich účinky v signálních drahách by mohly představovat cestu pro nové léčebné postupy u tohoto onemocnění. Mimo jiné může ES produkovat inzulinu podobný růstový faktor (IGF-1), jde o slibnou cílovou strukturu léčebného zásahu na buněčné úrovni (nyní již zkoušené ve 2. fázi klinických studií).

Nádory skupiny ES jsou vysoce maligní sarkomy, typické agresivitou růstu a velmi časným **metastazováním** (plíce, skelet, kostní dřen, mozek, vzácněji lymfatické uzliny).

Velikost nádoru (< 200 ml), lokalizace (periferní), absence metastáz a normální hladina LD v době stanovení diagnózy, stejně jako dobrá histologická odpověď na indukční chemoterapii (> 90% nekrosis) jsou u ES spojovány s lepšími léčebnými výsledky (2, 14, 28–30).

V historicky nedávné době, kdy léčba zahrnovala lokální kontrolu nádoru při použití operace a/ nebo radioterapie, činilo 5leté přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním 22% (2). Počátek užití chemoterapie u Ewingova sarkomu se datuje do konce 60. let 20. století. Přidáním systémové léčby cytostatiky v posledních třiceti letech došlo k výraznému zlepšení výsledků léčby, u lokalizovaného onemocnění přežívá až 70–75% dětí do 15 let a přes 50% adolescentů a mladých dospělých do 29 let (3, 31, 32). S narůstajícím věkem jsou výsledky léčby méně příznivé (2, 31, 32). Výsledky léčby primárně metastatické nemoci vyjma plic jsou nadále tristní. Navíc prognóza těchto pacientů se za posledních 30 let zásadně nezměnila. I při užití agresivní multimodální léčby se nyní tři let dožívá asi 30% pacientů.

Od roku 2000 byla léčba lokalizovaného i metastatického Ewingova sarkomu v Evropě vedena dle protokolu EURO-E.W.I.N.G. 99. Po indukční chemoterapii VIDE (vinkristin, ifosfamid, adriamycin, etoposid) následovalo stanovení další léčby dle prognostických faktorů. Léčba lokální s preferencí léčby chirurgické a léčba konsolidační (chemoterapie, +/- radioterapie, +/- vysokodávkovaná chemoterapie). Indikace radioterapie včetně doporučených dávek,

ozařovaných objemů a frakcionací je součástí protokolu.

Z tohoto protokolu vychází v současné době užívaný protokol EWING 2008 (možné přidání zolendronové kyseliny v rámci konsolidace, intenzifikace high-risk ramene (33)). Je určen pacientům do 50 let věku.

Současným standardem léčby v Severní Americe zůstává režim VDC-IE (vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid – ifosfamid, etoposid) každé dva týdny (34). Aktuálně avizovaný nový protokol EWING 2013 bude mimo jiné srovnávat denzní režim VDC-IE proti režimu VIDE. Kombinovaná léčba cytostatiky je u ES je léčbou velmi agresivní, toxicita především hematologická (obvykle IV. stupně) je však předvídatelná a za pomoci maximální podpůrné péče zvládnutelná, a to i u starších pacientů (35, 36, 37).

U 30–40% pacientů je detekován relaps nemoci, jehož léčba je obtížná. Pacienti progresující na agresivní léčbě nebo s krátkou dobou do progresu (< 2 roky od iniciální diagnózy) mají prognózu enormně nepříznivou. Ideální variantou je zařazení a léčba těchto pacientů v rámci mezinárodních klinických studií. Léčba se volí v závislosti na předlčení, době do progresu, lokalizaci relapsu, možnosti ovlivnění lokální léčbou a celkovém stavu (38). Je možné podání kombinace ifosfamidů s etoposidem, cyklofosfamidů s topotekanem (39), irinotekanu s temozolomidem (40, 41), gemcitabinu s docetaxelem (42, 43). Pacienti s delší dobou do progresu mohou profitovat z intenzifikace již dříve aplikovaných cytostatik nebo podáním myeloablativní léčby, i když dosavadní výsledky této léčby u relabující metastatické nemoci jsou rozporuplné. Léčba relabující nemoci vede obvykle k delšímu bezpříznakovému období (EFS) i celkovému přežití (OS), nemění ale prognózu pacientů „quod vitam“.

Chordom

Jde o raritní nádor vyššího věku s typickým postižením oblasti sakra (až 60%), méně často je postižena báze lebni či páteř. Nejčastěji se vyskytuje konvenční typ s relativně příznivým průběhem, naopak 2–8% všech chordomů představuje dediferencovaný subtyp s typicky agresivním růstem včetně rizika vzniku systémové diseminace (plíce, skelet, měkké tkáně, uzliny, játra, kůže – vyskytují se až u 40% pacientů s detekovanou lokální recidivou). Jedinou metodou s kurativním potenciálem je radikální chirurgická resekce s dostatečnými okraji okolní zdravé tkáně. V některých případech je užívána v kombinaci se zářením (předoperačním, pooperačním), především při marginálním chirurgickém výko-

Obrázek 4. Chondrosarkom distálních žeber, 80 let

nu. Cílem je zvýšení lokální kontroly nádoru. Stejně tak má radioterapie nezastupitelnou roli v případě lokální recidivy. Z pohledu systémové léčby je považován chordom za chemorezistentní, mírnou výjimku tvoří dediferencovaná složka nádoru. Detekce PDGFR, EGFR a mTOR receptorů na povrchu buněk a jejich role v patogenezi nemoci vedly u chordomů k výzkumu na poli cílené terapie. Imatinib dosahoval až 64% léčebné odpovědi u chordomů s expresí PDGFR s dobou do progresu (PFS) nad 9 měsíců (44). V případě vzniku rezistence na imatinib je možná kombinace s cisplatinou (nebo sirolimem). Další cílené molekuly jsou předmětem klinického výzkumu (erlotinib, lapatinib, sunitinib).

Obrovskobuněčný kostní nádor (OBN)

OBN je raritním kostním nádorem benigní povahy. Typická je tendence ke vzniku lokální recidivy, může mít i metastatický potenciál (plíce, skelet). Vyskytuje se obvykle mezi 20.–40. rokem věku. Predilekčním místem bývá proximální femur a distální tibia. Jen velmi vzácně může dojít k transformaci ve vysoce maligní osteogenní sarkom s velmi špatnou prognózou. Metodou volby je chirurgická léčba různého rozsahu. Radioterapie má postavení metody doplňkové v případě intratumorálního výkonu, inoperabilního nálezu či recidivě.

Monoklonální protilátka proti ligandu receptoru RANK denosumab recentně vykazovala signifikantní aktivitu v případě rekurentního nebo neresekabilního OBN (46, 47). Lék byl proto doporučen a povolen pro léčbu neresekabilního OBN či tam, kde by hrozil výkon mutilujícího rozsahu. Po nasycovací dávce se podává mě-

sičně do progresu nemoci či projevů toxicity. Léčebný postup v případě metastatického OBN je obdobný, léčba lokální, chirurgická léčba metastáz, radioterapie, denosumab, interferon či jen observace jsou možné metody volby (46, 47, 48).

Vysoce maligní pleimorfnní kostní sarkomy

Nediferencované primární kostní sarkomy jsou enormně vzácné, časté jsou lokální recidivy i systémový rozsev. Podání neo-/adjuvantní chemoterapie vede ke zlepšení léčebných výsledků, obecně jsou doporučovány režimy pro léčbu osteogenního sarkomu (antracyklin/platina).

Závěr

Primární kostní sarkomy patří mezi nádory extrémně vzácné. Jejich diagnostika a léčba by měla být soustředěna do center majících s léčbou těchto nádorů zkušenosti. Rutinní zavedení systémové léčby znamenalo zlepšení léčebných výsledků u lokalizovaných forem konvenčního osteosarkomu a ES. Nové přístupy u chirurgických resekcí a rekonstrukcí znamenají zlepšení funkčního výsledku jdoucího ruku v ruce s psychologickým i sociálním aspektem a kvalitou života většinou velmi mladých nemocných. Výsledky léčby metastatických a rekurentních forem se přes všechny dosažené pokroky za posledních dvacet let nezlepšily. Žádoucí je hledání prognostických faktorů, které by umožnily přesnější léčbu založenou na individuální míře rizika („risk adapted therapy“), hledají se nové léčebné strategie včetně možnosti použití cílené a antiangiogenní léčby. Ortopedická onkologie dospělého věku se snaží přiblížit výrazně lepším terapeutickým výsledkům mladší věkové kategorie adaptací jejich léčebných postupů.

Efekt systémové léčby u chondrosarkomu a dalších ještě vzácnějších subtypů kostních sarkomů je limitovaný.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Stiller CA, Craft AW, Corazzari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO-CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
2. Isakoff MF, Harris MJ, Beghart MC, Grier HE. Bone Sarcomas in: *Cancer in Adolescents and Young Adults*, editors Bleyer WA, Barr RD. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2007, ISSN 1613–5318. Chapter 12, 203–218.
3. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries (eds). *Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age*, including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06–5767, Bethesda MD, www.seer.cancer.gov/publications.
4. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. *Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone*, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013.

5. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 40–52.
6. Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiau AHM, et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 599–607.
7. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, Chapter 21, 569–583.
8. Judson J. Role of expert centres in the management of sarcomas. *Eur J Cancer, Suppl. II*, 2013; 310–311.
9. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, *Annals of Oncology* 2012, Oct Vo 23/Supplement 7, vii 100–109.
10. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1030–1036.
11. Adámková Krákorová D. Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 346–358.
12. Bielack SS, Bielack KB, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
13. Bacci G, Longhi A, Versaci M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106(5): 1154–1161.
14. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, Bone cancer, V. 1/2014, www.nccn.org.
15. Bacci G, Longhi A, Beroni F, et al. Primary high grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *Journal of Pediatr Hematol Oncology*, 2005; 27: 129–134.
16. Goorim AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 8: 1574–1580.
17. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1243–1256.
18. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633–638.
19. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009; 115(7): 1531–1543.
20. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 508–516.
21. Gill J, et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013 Jan; 137 (1): 89–99.
22. Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320–329.
23. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10: 94–106.
24. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2412–2418.
25. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2060–2065.
26. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, et al. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori* 2007; 93: 423–427.
27. 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: 2424–2431.

28. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patient from European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.

29. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's Sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol* 2006; 45: 469–475.

30. Lee J, Hoang BH, Ziogas A, et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. *Cancer* 2010; 116: 1964–1973.

31. Pieper S, Ranft A, Braun-Munzinger G, et al. Ewing's tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. *Onkologie*, 2008. Dec, 657–663.

32. Paulussen M, Ahrens S, Juergens HF. Cure rates in Ewing tumor patient aged over 15 years are better in pediatric oncology units. Results of GPOH CESS/EICESS studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 816.

33. EWING 2008 treatment manual, version 1–010607, ewing@uni-muenster.de.

34. Naomi J Balamuth, Richard B Wormer. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 184–192.

35. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133(1): 1–11.

36. Ferrari S, Sundby Hal K, Luksch R, et al. Non metastatic Ewing family tumors: High – dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1221–1227.

37. Gaspar N, Rey A, Berard PM, et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: The French EW93 study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1376–1385.

38. Anderson P, Kopp L, Anderson N, et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcoma (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17(11): 1703–1715.

39. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclofosfamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.

40. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomid for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1029–1034.

41. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomid and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 132–139.

42. Navid F, Willet JR, Mc Carville MB, et al. Combination of gemcitabin and docetaxel in the treatment of childrens and young adults with refractoy bone sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 419–425.

43. Mora J, Cruz CO, Parareda A, et al. Treatment of relapsed/ refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Onco* 2009; 31(10): 723–729.

44. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J. Clin Oncol* 2012; 30: 914–920.

45. Casali PG, Stacchiotti S, Grosso F, et al. Adding cisplatin (CDDP) to imatinib (IM) re-establishes tumor response following secondary resistance to imatinib in advanced chordoma. *J. Clin Oncol* 2007; 25: A 10038.

46. Thomas DM, Henshaw R, Skubitz R. Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone, an open-label, phase II study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 275–280.

47. Chawla S, Henshaw R, Seeger L. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 901–908.

48. Biermann JS. Updates in the treatment of bone cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(5 Suppl): 681–683.

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2014

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav Brno

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

dadamkova@mou.cz
