

1 Epidemiologie:

Sarkomy kostí (C40, C41) jsou velmi vzácnou skupinou nádorových onemocnění. V období dětského věku (0-14 let) jde o 3-5 %, resp. u adolescentů mezi 15-19 lety tvoří 8 % všech nově diagnostikovaných nádorů. U dospělých incidence klesá. Celkově tvoří primární nádory kostí méně než 1 % všech malignit (resp. 0,2-0,3 %).

Osteogenní sarkom (OSA) i Ewingův sarkom (ES) jsou nádory typické pro věk dětí, adolescentů a mladých dospělých. Vyznačují se rychlou dynamikou růstu, časným metastazováním hematogenní cestou. Incidence je obdobná (3-4/1 mil/rok). U osteogenního sarkomu má křivka bimodální charakter, zvyšuje se s věkem: první vrchol výskytu je zaznamenáván v období kolem puberty, v období růstové akcelerace, druhý vrchol u dospělých pacientů po 65. roce života. Nad 40 let věku je z celkového počtu zaznamenáno méně než 30 % těchto nádorů. Výskyt dle pohlaví je u dětí a adolescentů přibližně shodný s lehkou dominancí u mužů (více u ES). Vykazuje geografickou heterogenitu.

Chondrosarkom (ChoSa) je nejčastějším kostním sarkomem vyššího věku (od 30 let výše), metastazuje méně často, častější jsou lokální recidivy. Velmi vzácné jsou mimokostní lokalizace podobně jako u osteogenního sarkomu.

2 Etiologie:

Ve většině případů není možné jednoznačně určit specifické etiologické agens. Jsou známy některé predisponující faktory, familiární genetické syndromy (mutace p53 genu, alterace Rb genu na chromozomu 17p, amplifikace MDM-2 či MDR-1 genu) a stavy, které mohou hrát důležitou roli v etiopatogeneze. Vyšší výskyt sekundárních osteosarkomů je znám u Pagetovy choroby, osteogenesis imperfecta, u kostních infarktů, po předchozí radioterapii, osteochondromu, neosifikujícího fibromu, fibrózní dysplazie, chronické osteomyelitidy, aneurysmatické kostní cysty a dalších stavů. Je tedy znám výskyt u pacientů s retinoblastomem (výskyt až 500× vyšší než v ostatní populaci), u Li-Fraumeni syndromu (familiární mutace p53). U Ewingova sarkomu nebyla spojitost s vrozenými chorobami nebo jinými nádory prokázána a vícečetný výskyt v rodině je výjimečný. 75 % chondrosarkomů je klasifikováno jako primární. 25 % je označováno jako sekundární, které se vyvinuly na podkladě původně benigní léze (Ollierova choroba, Maffucciho sy, Pagetova choroba, fibrózní dysplazie, solitární kostní cista, chondromyxoidní fibrom, chondroblastom, synoviální chondromatóza, teratom). Primární (centrální, axiální skelet postihující) chondrosarkomy mají malignější průběh než sekundární (periferní).

3 Histologie:

Nejrozšířenější klasifikační schéma je klasifikace dle Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2020, které uvádí více než 30 subtypů kostních sarkomů. Osteogenní sarkom a Ewingův sarkom jsou výskytem typické pro 2. životní dekádu, chondrosarkom je nejčastější kostní sarkom dospělých pacientů. Extrémně vzácný je chordom s incidencí necelých 0,5/milion obyvatel/ročně. Špatně diferencované (dediferencované) pleiomorfni kostní sarkomy (UPS, angiosarkom...) představují pouhých 2-5 % všech kostních sarkomů. Adamantinom je extrémně raritní.

Obecně lze kostní sarkomy rozdělit na dvě základní skupiny: nádory s nízkou biologickou aktivitou (nádorové buňky dobře diferencované, málo mitóz, menší pravděpodobnost metastáz, tedy nízké maligní) a nádory s vysokou biologickou aktivitou (nediferencované buňky, mnohočetné mitózy, časně zakládání metastáz, vysoce maligní), dle charakteru růstu pak na nádory uložené intrakompartmentově, kdy se nádor nachází v anatomicky ohraničeném prostoru, v kosti. Nebo tento ohraničený prostor prorůstá, např. infiltruje paraoseální tkáň, je pak uložen extrakompartmentově.

3.1 Osteogenní sarkom:

3.1.1 Centrální osteosarkomy:

- až v 80 % **klasický (konvenční) osteosarkom (osteo-, chondro-, fibroblastický)** má vysokou mitotickou aktivitu, G III-IV, po destrukci kortikalis se šíří do okolí, ale většinou neproniká přes růstovou ploténku. Jeho varianta **teleangiektatický osteosarkom** obsahuje množství dutin oddělených vazivovými septy vyplněnými krví, roste velmi rychle, ale většinou dobře reaguje na chemoterapii, je zde vysoké riziko patologických zlomenin;
- méně než 2 % tvoří **G I centrální osteosarkom**, vykazuje minimální buněčné atypie s omezenou mitotickou aktivitou ve vazivové a kostní tkáni, při adekvátním chirurgickém ošetření má výrazně lepší prognózu než konvenční osteosarkom, chemoterapie se většinou neindikuje;
- asi 1 % výskytu tvoří **osteosarkom malobuněčný (kulatobuněčný)**, G III-IV, je vzácný, s extrémně nepříznivou prognózou.

3.1.2 Povrchové osteosarkomy:

- méně než 5 % tvoří **juxtakortikální osteosarkom parostální**, G I, vyrůstá většinou ze zevního povrchu kosti, roste excentricky a pláštově obklopuje kost. Při adekvátním chirurgickém výkonu bez další onkologické léčby má dobrou prognózu, případné lokální recidivy mají pomalý vývoj;
- **periostální osteosarkom**, G I-IV, může připomínat periostální chondrosarkom, varianty G III-IV se však chovají jako konvenční osteosarkom;
- **povrchový osteosarkom s vysokým stupněm malignity, G III-IV** je histologickým obrazem i prognózou podobný klasickému (konvenčnímu) osteosarkomu, bývá uložen na povrchu diafýzy femuru či humeru.

3.1.3 Vzácnější varianty osteosarkomu:

- zřídka **multicentrický osteosarkom**, G III-IV, vzniká víceložiskově s velmi špatnou prognózou;
- **kraniofaciální osteosarkom**, G II-IV, má vyšší riziko lokálních recidiv;
- na podkladě Pagetovy choroby vzniká **Pagetův sarkom** G III-IV s velmi špatnou prognózou. Typický je destruktivní charakter s predilekcí vzniku: pánev, proximální femur a proximální humerus;
- **postradiační sarkom** G III-IV se může vyvinout v terénu předchozího ozařování, s časovým odstupem v řádu let. Vyskytuje se ve vyšším věku a horší prognóza proti klasické formě osteosarkomu je dána jeho lokalizací převážně v axiálním skeletu, chemo- i radiorezistencí.

3.2 Ewingův sarkom:

Mezi „Ewing sarcoma family of tumors“ patří nádory z malých, modrých, kulatých buněk – Ewingův sarkom, Ewing-like sarkomy, Askinův tumor hrudní stěny (historické označení, nyní již nepoužívané). Mohou se vyskytovat i v mimokostních lokalizacích (20-30 %, procento mimokostního výskytu narůstá s věkem). Primitivní periferní neuroektodermální tumor (PNET) jako takový již není ve WHO klasifikaci uváděn. Tyto jednotky se od sebe liší různým stupněm neurální diferenciací, histogeneze i molekulárně biologické nálezy jsou stejné. Typickým nálezem u Ewingova sarkomu je přítomnost translokace mezi chromozomem 11 a 22 (t11/22,q24,q12) – až v 85 %, vzácněji translokace mezi chromozomem 21 a 22 či jinými (7/22, 17/22). Tato translokace vede k juxtapozici genů EWS na chromozomu 22 a genu FLI-1 na chromozomu 11 s produkcí chimerického proteinu s transkripčními vlastnostmi. Díky rozvoji molekulární diagnostiky byly v posledních letech definovány další subtypy kulatobuněčných sarkomů (s EWSR1-non ETS fuzí, CIC-DUX, BCOR rearanží a další...) mající horší prognózu. Nejvíce agresivní a nejméně na léčbu odpovídající jsou kulatobuněčné sarkomy s translokací CIC-DUX.

3.3 Chondrosarkom:

Centrální „klasický“ chondrosarkom vzniká uvnitř kosti, možné další subtypy jako např. juxtakortikální (periostální) chondrosarkom, dále světlobuněčný chondrosarkom s velmi dobrou prognózou, dediferencovaný s nepříznivou prognózou a málo častá mezenchymová varianta chondrosarkomu.

3.4 Chordom, pleiomorfni kostní sarkom, adamantinom, obrovskobuněčný kostní nádor:

Jde o ultraritmí nádory, léčba cestou MDT, nad rámec kapitoly.

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko - léčebný plán:

Léčba všech typů primárních kostních malignit patří na specializované pracoviště s fungujícím multidisciplinárním týmem (MDT: ortoped, hrudní chirurg, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, psycholog, další specializace), kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění.

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

Zhodnocení anamnézy, klinického stavu, zobrazovacích metod. Metodou volby je prostý RTG snímek, doplněný CT/MR primárního tumoru, CT plic, scintigrafie skeletu + histologická verifikace (tru-cut/lépe otevřená biopsie pouze na specializovaném pracovišti - požadavek na jizvu + patolog - specialista, včetně dostatečného množství materiálu na cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření). PET/CT není standardní vyšetřovací metodou v rámci stagingu, smysluplné je pouze u kostních sarkomů/resp. u kulatobuněčných sarkomů indikovaných k neoadjuvantní léčbě

(s následným zhodnocením jejího efektu). Hematologické a biochemické parametry včetně ALP, LD (u ES i NSE), před ev. systémovou chemoterapií doplnění UZ vyšetření srdce, UZ břicha, ev. audiogramu, nutno myslet na možnost kryptozervace spermatu/oocytů dle přání pacienta.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Staging je pro všechny typy primárních kostních sarkomů společný. Užívá se platné doporučení Amerického společného výboru pro malignity (American Joint Committee for Cancers, AJCC), které jsou založeno na TNM klasifikaci pro konkrétní typy zhoubných nádorů, jejich grade a konkrétním orgánovém systému.

Od 1. 1. 2018 jsou kritéria zveřejněna v 8. vydání AJCC manuálu. Chirurgové dosud používají SSS (Surgical Staging System, from Enneking). Obecně je však pro další osud pacienta zásadní dělení na nádory lokalizované (operabilní či ne) a nádory metastatické (pouze do plic/či do jiných lokalizací). Mezi prognostické a prediktivní faktory patří: celkový stav, velikost a lokalizace nádoru, histologický subtyp a grade, operabilita, přítomnost a lokalizace metastáz, hladina ALP, LD, histopatologické hodnocení odpovědi nádoru na chemoterapii, v neposlední řadě pak aplikovaná léčba.

7 Léčba dle klinického stadia:

Metodou volby operabilního lokalizovaného nízké maligního sarkomu je léčba chirurgická. U vysoce maligních osteogenních sarkomů a Ewingova sarkomu jde o léčbu multimodální (indukční chemoterapie, lokální léčba s preferencí léčby chirurgické, poté léčba konzolidační: chemoterapie +/- radioterapie u ES). Radioterapie má v léčbě kostních sarkomů postavení metody doplňkové (inoperabilní nádory osového skeletu či pánve, snížení rizika lokální recidivy po R1 resekci s nemožností radikální reresekce, u kraniofaciálního osteosarkomu). Důležitou roli má radioterapie i v léčbě paliativní. V některých případech je u rozsáhlého chondrosarkomu s minimální růstovou dynamikou především u pacientů vyššího věku možná i vyčkávací taktika. Léčba relabujícího onemocnění je obtížná, je vedena přísně individuálně.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Léčba každého pacienta jednotlivě je vedena cestou Komise pro muskuloskeletální tumory při I. ortopedické klinice FN u sv. Anny v Brně. Za zajištění jednotlivých modalit odpovídají členové týmu nebo jimi pověřeni kolegové. Ideální situací je možnost léčby pacientů s touto raritní diagnózou v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií.

9 Chemoterapeutické režimy:

Klasický (konvenční) osteosarkom G III-IV pod 40, resp. 50 let věku – protokol **EURAMOS** (režim MAP indukční 2x, konzolidace 2x MAP + 2x MA, M=vysokodávkovaný methotrexát, rozpis dávek je uveden v protokolu i MK ČOS), +/- možná imunomodulační léčba mifamurtidem (v zemích EU má statut „*orphan drug*“) je možná (není jednoznačný konsenzus) u dětí, mladistvých a mladých dospělých pro léčbu resekovatelného lokalizovaného vysoce maligního osteosarkomu po makroskopicky kompletní chirurgické resekci. Používá se v kombinaci s pooperační chemoterapií sestávající z kombinace léčiv. Bezpečnost a účinnost byla hodnocena ve studiích u pacientů, jimž byla počáteční diagnóza stanovena mezi 2. a 30. rokem věku. V ČR má stále statut vysoce inovativního léku a jeho podání je vázáno na vybraná centra. Lék v tuto chvíli již nemá úhradu plátcem léčebné péče.

U pacientů nad 50 let věku se obvykle používá jen dvojkombinace chemoterapie: cisplatina (P), adriamycin(A).

Parostální osteosarkom, G1 centrální osteosarkom, G1 intraosseální osteosarkom – jen operace a sledování,

Periostální osteosarkom: GI-II zvážení chemoterapie (P/A) - operace +/- chemoterapie dle % nekróz, GIII-IV léčba jako konvenční osteosarkom.

Role systémové léčby 2. linie v případě inoperabilního systémového relapsu není jednoznačně definována (dle předlčení a celkového stavu pacienta, možnosti: ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin/docetaxel, sorafenib, regorafenib, cabozantinib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/ \pm etoposid, bisfosfonáty, samarium).

Role chemoterapie v léčbě **chondrosarkomu** nebyla dosud definována (chybí prospektivní randomizované studie). NCCN doporučuje léčit dediferencovaný chondrosarkom jako osteosarkom a mesenchymální chondrosarkom jako Ewingův sarkom.

Ewingův sarkom (kostní i mimokostní varianta, stejný postup léčby): zavedení multimodální léčby včetně kombinované chemoterapie zvýšilo 5leté přežití z 10 % na více než 65-70 % u lokalizovaného onemocnění. U dětí jsou léčebné výsledky lepší nežli u pacientů vyššího věku. Obecně léčba sestává z indukční chemoterapie (standardem je nyní režim VDC-IE),

následuje lokální léčba většinou operační (preferenci nad samotnou radioterapií), poté konzolidační léčba (CHT+-RT). Jde o léčbu náročnou, s očekávanou, ale za použití maximální podpůrné terapie však zvládnutelnou toxicitou. Vzhledem k chemosenzitivitě nemoci je iniciální záměr vždy kurativní, a to i v případě metastatické nemoci v době diagnózy. Žádoucí je tedy dodržení dávkové denzity. Pacient s tímto typem sarkomu nemá bez podání systémové léčby naději na vyléčení.

Vysokodávkovaná chemoterapie Treosulfan/Melfalan či Busulfan/Melfalan s následnou transplantací autologních periferních kmenových buněk je dle výsledků dosavadních studií smysluplná pouze u lokalizovaných, iniciálně objemných nádorů s nedostatečnou odpovědí na indukční CHT a to v rámci konzolidace dosažené remise.

U raritní podskupiny kulatobuněčných sarkomů (s EWSR1-non ETS fuzí, CIC-DUX, BCOR rearanží...) v současné době neexistuje jasné doporučení, zda tyto nádory léčit jako Ewingův sarkom či jako HG sarkomy měkkých tkání jako takové. Většina velkých zahraničních pracovišť volí léčbu dle protokolu pro Ewingův sarkom.

Léčba relabujícího Ewingova sarkomu je obtížná. Pacienti progredující na agresivní léčbě nebo s krátkou dobou do progresu mají možnosti omezené, není definován chemoterapeutický standard pro léčbu relapsu (zatím nejsou dostupné finální výsledky klinické studie pro rekurentní ES, možnosti: cyklofosamid/topotekan, vysokodávkovaný ifosfamid, temozolomid/irinotekan, gemcitabin/docetaxel, carboplatina/etoposid). Při chemorezistenci možná léčba malými molekulami (cabozantinib/pazopanib/regorafenib). Pacienti s delší dobou do progresu mohou profitovat z intenzifikace již dříve aplikovaných cytostatik. Léčba ve většině případů vede k delšímu PFS/EFS i OS, nemění však prognózu pacientů quod vitam. Dle dosavadních výsledků je imunoterapie u kostních sarkomů neúčinná.

Doporučení sledování po léčbě: dosud neexistuje jednoznačné doporučení optimálního sledování pacientů se sarkomy, výchozí grading může být vodítkem pro odhad pravděpodobnosti a rychlosti vzniku relapsu, také pro další sledování (lokální/systémové).

a) high grade nádory - Ewingův sarkom, konvenční osteosarkom, dedif. nebo mezenchymální chondrosarkom)

1. a 2. rok po léčbě: po 3 měsících, 3. rok po 4 měsících, 4. a 5. rok po 6 měsících, dále po 12 měsících (prakticky celoživotně), největší riziko relapsu je první dva až tři roky po léčbě.

- při každé kontrole klinické vyšetření, RTG hrudníku, RTG prim. tumoru (+ UZ v případě původní měkkotkáňové složky, při suspekci CT/ MR);
- CT plic první dva roky ročně a/nebo je-li RTG nekonkluzivní nebo suspektní z relapsu;
- scintigrafie skeletu při klin. podezření na kostní diseminaci;
- v případě relapsu nutný kompletní/rozšířený restaging;
- po chemoterapii s antracykliny kontrolní ECHO srdce rok po ukončení léčby, dále po 5 letech;
- po chemoterapii: první dva roky odběry KO, biochemie vč. ALP, LD, Ca (u ES NSE) po 3 měsících, poté po 6 měsících, od 4. roku ročně + monitoring možné pozdní toxicity léčby celoživotně.

b) low grade nádory (chondrosarkom, GI-II osteosarkom):

- klinické vyšetření po 3 měsících 1. rok, 2. a 3. rok po 6 měsících, dále ročně;
- rtg/nebo CT prim. tumoru (dle výchozí modality a charakteru chir. výkonu) po 3 měsících první rok, dále po 6 měsících 2. a 3. rok, dále ročně;
- rtg hrudníku první dva roky po 6 měsících, dále ročně;
- scintigrafie skeletu pouze při klinické indikaci.

10 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

Dle závěru komise, obvykle:

- pacient po pouze chirurgické léčbě – ortoped/chirurg
- pacient po multimodální léčbě – ortoped/chirurg + ošetřující onkolog/radioterapeut

11 Literatura:

NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone Cancer, V 2/2024, www.nccn.org.

Strauss S J, Frezza A M, Abecassis N et al.: Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCaClinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Sep 1;S0923-7534(21)04280-0. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995.

Marina M, Smeland S, Bielack SS. 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, Oct, 17/10:1396-1408.

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.* 2019 Mar;109:36-50.

Ferrari S, Bielack SS, Smeland S et al. EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high- grade osteosarcoma. *Tumori* 2018; 104: 30-36.

Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occean BV et al. Results of API-AI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer.* 2020; 146 (2): 413-423.

Meyers PA, Schwarz CL, Krailc MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptid to chemotherapy improves overall survival - a report from the Childrens Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-638.

Palmerini E, Jones RL, Marchessi E et al: Gemcitabin and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016, 16:280.

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, Feb, 23(2):508-516.

Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 1;37(16):1424-1431

Longhi A, Bielack SS, Grimer R et al. Extraskeletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer.* 2017; 74: 9-16.

Chow W, Frankel P, Ruel C, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer.* 2020 Jan 1;126(1):105-111

Dirksen U, Brennan B., Le Deley MC et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and Ewing 2008. *J Clin Oncol.* 2019, 37:34, 3192-3202.

Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P et al.: Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Oct 29;400(10362):1513-1521.

Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516

McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol.* 2020, 38, 15_suppl, 11502-11502.

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.* 2020 Mar;21(3):446-455.

Modrá kniha České onkologické společnosti (verze 2024), www.linkos.cz.