

10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)

Léčba primárních kostních nádorů je vedena vždy na základě rozhodnutí multioborového týmu (ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) s dostatečnými zkušenostmi s léčbou těchto nádorů. Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií (Praha, Brno). Protokoly pro léčbu konvenčního osteosarkomu a Ewingova sarkomu nelze na tomto místě zjednodušit, nutno vycházet z originálních textů protokolů klinických studií (zmíněny pouze základní režimy). Systémová léčba chordomu, obrovskobuněčného kostního nádoru či adamantinomu je nad rámec kapitoly.

10.1 Konvenční osteosarkom

- neoadjuvantní chemoterapie – HD methotrexát, cisplatina, doxorubicin (MAP, „EURAMOS1“), při riziku podání MTX (věk, interkurence) pouze dvojkombinace AP,
- adjuvantní chemoterapie – MAP ± mifamurtid*,
- pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií (AP).

2. linie – individuální přístup dle předlčení, PS (ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin/docetaxel, sorafenib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/± etoposid, bisfosfonáty, aplikace radionuklidů.

EURAMOS, MAP:

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	37,5 (= 75 mg/m ² /sérii)		1., 2.	
cisplatina	60 (= 120 mg/m ² /sérii + G-CSF)		1., 2.	
methotrexát	12 g/m ² (max. doporučená celková dávka 20 gramů/1 podání)		21., 28.	rescue leucovorinem dle protokolu

10.2 High grade pleimorfní kostní sarkomy (extrémně vzácné)

- neoadjuvantní chemoterapie – pouze v indikovaných případech na základě rozhodnutí multioborového týmu se záměrem provedení končetinu šetřícího výkonu – doxorubicin, cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin, cisplatina,
- paliativní chemoterapie – režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

- adjuvantní chemoterapii lze zvážit u dediferencovaného typu chondrosarkomu (doxorubicin, cisplatina), v případě mesenchymálního typu chondrosarkomu chemoterapeutické režimy jako u Ewingova sarkomu, v ostatních případech není indikována,
- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV je možná.

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu (i mimokostní)

- indukční chemoterapie – vinkristin, ifosfamid s mesnou, (cyklofosfamid), doxorubicin, etoposid („EWING 2008“, „Euro Ewing 2012“),
- konzolidační chemoterapie – složení dle histopatologické odezvy na předchozí chemoterapii a dalších faktorů dle protokolu (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid s mesnou, cyklofosfamid, busulfan/melfalan nebo treosulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech).

2. linie – individuální přístup (topotekan/cyklofosfamid, vinkristin/irinotekan, irinotekan/temozolomid, ifosfamid/etoposid, ifosfamid/karboplatina/etoposid, ifosfamid/platina, HD ifosfamid, docetaxel/gemcitabin, bisfosfonáty).

Topotekan, irinotekan, temozolomid, etoposid, gemcitabin, docetaxel, sorafenib nemají ke dni vydání MK v ČR úhradu pro dg. kostních sarkomů (vyjma úhrady některých z nich na základě Dohody mezi ČOS a ZP 111).

EWING 2008:

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
režim VIDE				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
ifosfamid	3 g/m ² + mesna		1.–3.	
doxorubicin	20		1.–3.	
etoposid	150		1.–3.	+ G-CSF à 21 dnů
režim VAI				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
ifosfamid	3 g/m ² + mesna		1.–2.	à 21 dnů
režim VAC				
vinkristin	1,5 (max. dávka 2 mg/podání)		1.	
aktinomycin	0,75		1.–2.	
cyklofosfamid	1500 + mesna		1.	à 21 dnů

10.5 Vybrané informace k preparátu mifamurtide* (liposomální muramyl tripeptid):

Tomuto přípravku byl přiznán statut „orphan drug“. MEPACT je indikován u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m² tělesného povrchu. Tato dávka by měla být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s pauzou nejméně 3 dny po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.

Ke dni vydání MK nemá lék v ČR úhradu ze ZP.

Sledování po léčbě: u HG osteogenního a Ewingova sarkomu je schéma sledování součástí protokolů (EURAMOS, Ewing 2008, 2012), v ostatních případech je individuální v závislosti na míře rizika relapsu (klinické vyšetření, zobrazovací metoda primárního tumoru + plic, další vyšetření jen při klinické indikaci) a to u vysoce maligních sarkomů první dva roky a 3 měsíce, 3. rok a 4 měsíce, 4. a 5. rok a 6 měsíců, poté ročně. Samozřejmostí je sledování funkčního stavu a možné pozdní toxicity léčby.

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V. 2/2018, www.nccn.org.
2. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, *Ann Oncol*, Sept 2014, /Supplement 3/, vii 113-123.
3. 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.
4. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al.: MAP plus maintenance pegylated interferon α -2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. *J Clin Oncol* 2015;33:2279-2287.
5. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G et al. Neoadjuvant chemotherapy With Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin With or Without Ifosfamide in Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity: An Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol*. 2012, Jun 10, 30(17):2112-2118.
6. Meyers PA, Schwarz CL, Krail 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.
7. Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabin and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008, 113:419-425.
8. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E et al: Gemcitabin and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15), 10541.
9. 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.
10. Palmerini E, Picci P, Marchesi E et al. High dose ifosfamide in metastatic high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal chemotherapy. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl. abstr. 10527).
11. Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013 Jan;137(1):89-99.
12. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experience of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008, 112(11), 2424-2431.
13. EWING 2008 treatment manual, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>.
14. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclofosamid in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006. 47:795-800.
15. 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.
16. 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.
17. Van Maldegem AM, Bensin C, Rutkowski P et al. Etoposid and carboplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma, a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. 62(1): 40-44.
18. Magnan H, Goodbody CM, Riedel E et al. Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015. 62(4):594-597.
19. Euro Ewing 2012 treatment manual, <http://www.euroewing.eu/clinical-trials/ee2012-trial>.