

10. ZHOUBNÝ NOVOTVAR KOSTI (C40-41)

Diagnostika a léčba raritních primárních kostních nádorů má být vedena na základě projednání a doporučení multioborového týmu (MDT: ortoped, hrudní chirurg, příp. cévní, plastický chirurg, radiodiagnostik, intervenční radiolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, patolog, psycholog) a to v rámci NOC (Národní onkologická centra, Praha/Brno). Vhodné je zařazení těchto pacientů k léčbě v rámci probíhajících mezinárodních klinických studií. Protokoly pro léčbu konvenčního osteosarkomu a nádorů rodiny Ewingova sarkomu nelze na tomto místě zjednodušit, nutno vycházet z originálních textů protokolů klinických studií (zmíněny pouze základní režimy). Léčba chordomu, obrovskobuněčného kostního nádoru či adamantinomu je nad rámec kapitoly.

Volba léčebné strategie závisí na lokalizaci a rozsahu primárního nádoru, operabilitě, histologickém subtypu, přítomnosti vzdálených metastáz, celkovém stavu pacienta, přítomnosti komorbidit, věku a preferencích pacienta. **Základní modalitou je léčba chirurgická**, doplněná léčbou systémovou dle histologie. Radioterapie má postavení metody doplňkové. V případě relapsu je prioritou dosažení chirurgické remise.

Indikační kritéria pro prezentaci pacienta na MDT v rámci NOC:

Jedná se o ultra raritní nádory s nutností individuálního posouzení každého jednotlivého pacienta:

- po kompletizaci stagingu, před zahájením léčby,
- po chirurgickém řešení,
- v případě relapsu.

10.1 Konvenční osteosarkom

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

2. linie – není jasně definována, individuální přístup dle předléčení, EFS, PS, lokalizace a počtu metastáz (ifosfamid/etoposid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin, gemcitabin±docetaxel, sorafenib, regorafenib, cabozantinib, HD ifosfamid, ifosfamid/karboplatina/± etoposid, bisfosfonáty, samarium).

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		21., 28.	
rescue leucovorinem (max. doporučená celková dávka MTX dle protokolu 20 gramů/1 podání)				

10.2 High grade vřetenobuněčné/nediferencované pleiomorfnní kostní sarkomy

- neoadjuvantní chemoterapie – dle MDT – doxorubicin/cisplatina,
- adjuvantní chemoterapie možná – doxorubicin/cisplatina,
- paliativní chemoterapie – obecně režimy pro osteogenní sarkom.

10.3 Chondrosarkom

- adjuvantní chemoterapii kombinovanou na bázi antracyklinu lze zvážit (není standard) u dediferencovaného typu chondrosarkomu, neoadjuvantní/adjuvantní u mesenchymálního typu chondrosarkomu, v ostatních případech není indikována,
- paliativní chemoterapie při klinickém stadiu IV je možná (doxorubicin, cisplatina, ifosfamid, **gemcitabin/docetaxel**, **pazopanib**, **inhibitor IDH1 dle NGS**).

10.4 Nádory skupiny Ewingova sarkomu (i mimokostní)

- indukční chemoterapie – režim VDC-IE a 2 týdny (protokol Euro Ewing 2012), restaging, lokální léčba a
 - konzolidační chemoterapie – režim IE/VC a 2 týdny, RT pouze v indikovaných případech, HD chemoterapie busulfan/ melfalan nebo treosulfan/melfalan s auto PBSC pouze v indikovaných případech a to jako konzolidace CR u high risk, M0, poor responderů.
2. linie – individuální přístup: **topotekan**/cyklofosfamid, HD ifosfamid... karboplatina/etoposid (případně: **docetaxel/gemcitabin**, **irinotekan/temozolomid**, **cabozantinib**, **regorafenib**), bisfosfonáty.

EURO EWING 2012:

režim	dávka (mg/m ²)	den podání	opakování cyklu
VDC-IE bw			
VDC			
vinkristin	2 (max. dávka 2 mg/podání)	1.	
doxorubicin	37,5	1.–2. (75 mg/m ² /cyklus)	
cyklofosfamid	1200+mesna	1.	+ G-CSF à 14 dnů
IE			
ifosfamid	1800 + mesna	1.–5. (9 g/m ² /cyklus)	
etoposid	100	1.–5. (500 mg/m ² /cyklus)	+ G-CSF à 14 dnů

VC v rámci konzolidace = VDC bez doxorubicinu

10.4.1 Kulatobuněčné (Ewing like) sarkomy

U raritní podskupiny kulatobuněčných sarkomů (s EWSR1-non ETS fuzí, CIC-DUX, BCOR rearanž...) v současné době neexistuje jednoznačné doporučení, zda tyto nádory léčit jako Ewingův sarkom či jako HG sarkomy měkkých tkání jako takové, preferovány jsou však režimy pro Ewingův sarkom (dle NCCN i EsmoEuracan).

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

Přípravek má statut „orphan drug“. MEPACT je indikován dle SPC 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.

Červeně jsou označeny léky, které nemají k 1. 3. 2025 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění pro léčbu kostních sarkomů. (vyjma úhrady některých z nich na základě Dohody mezi ČOS a pouze ZP 111). Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

Sledování po léčbě: je doporučeno individualizovat v závislosti na míře rizika relapsu v korelaci s histologickým subtypem, charakterem a efektem proběhlé léčby (klinické vyšetření, zobrazovací metoda primárního tumoru a plic u LG sarkomů a 4–6 měsíců do 5 let, u HG sarkomů a 3–4 měsíce do 3 let, poté 2× ročně, po 6 letech ročně, další vyšetření při klinické indikaci).

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, V 1/2024, www.nccn.org.
2. Strauss S J, Frezza A M, Abecassis N et al.: Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCan Clinical 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.
3. 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.
4. Piperno-Neumann S, Ray-Coquard I, Occcean 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.
5. Longhi A, Bielack SS, Grimer R et al. Extraskelatal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer.* 2017; 74: 9–16.
6. 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
7. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1693–1701.
8. 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.
9. McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES) [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl):Abstract LBA2.
10. 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
11. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–1365
12. Attia S, Bolejack V, Ganjoo K et al. A Phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Cancer Med* 2023, 12, 1532–1539.
13. Locquet, MA., Brahmi, M., Blay, JY. et al. Radiotherapy in bone sarcoma: the quest for better treatment option. *BMC Cancer* 23, 742 (2023).