

Sarkómy kostí u dospelých a aktuálne možnosti liečby

MUDr. Michaela Sojáková, PhD., MUDr. Michaela Kubičková

II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Primárne kostné sarkómy predstavujú skupinu zriedkavých nádorov, pričom v detskom veku sa najčastejšie pozoruje osteosarkóm (OS) a Ewingov sarkóm (ES) a u dospelých pacientov je to chondrosarkóm a v šiestom a siedmom decéniu opäť aj OS. Prežívanie pacientov s OS sa dramaticky zlepšilo po zavedení multimodalitnej terapie vrátane systémovej liečby pozostávajúcej z viacerých cytostatík, konkrétne prežívanie bez choroby (DFS) z < 20 % na > 60 %. Vzhľadom na osobitnú rádiorezistenciu OS sa rádioterapia navrhuje len pre nádory vo vysokorizikových lokalizáciách alebo na zníženie rizika recidívy po operácii, zatiaľ čo pri ES má svoje miesto jednak v adjuvantnej liečbe, ako aj pri liečbe metastatického ochorenia. Pri súčasných odporúčaných multimodálnych prístupoch vrátane intervalovo intenzifikovanej chemoterapie sa 5-ročné prežívanie pacientov s ES pohybuje v rozmedzí 60 % – 75 % pri lokalizovanom a 20 % – 40 % pri metastatickom ochorení, v závislosti od lokalizácie metastáz a nádorovej záťaže. Vzhľadom na zriedkavosť výskytu týchto malignít a zložitý manažment je akceptovaným štandardom pre BS liečba v referenčných centrách, ktoré sú schopné zabezpečiť pacientom špecializovaný prístup a komplexnú starostlivosť, ako aj možnosť zaradenia do klinických skúšaní.

Kľúčové slová: osteosarkóm, Ewingov sarkóm, multimodálny prístup

Bone sarcomas in adults and current treatment possibilities

Primary bone sarcomas represent a group of rare tumors, with osteosarcoma (OS) and Ewing sarcoma (ES) being the most common in childhood, and chondrosarcoma in adults, and OS again in the sixth and seventh decades. The survival of patients with OS has improved dramatically after the introduction of multimodality management, specifically disease-free survival (DFS) increased from < 20% to > 60%. Due to the particular radioresistance of OS, radiotherapy is only suggested for tumors in high-risk locations or to reduce the risk of recurrence after surgery, while in ES radiotherapy has its place both in adjuvant therapy and in the treatment of metastatic disease. With currently recommended multimodal approaches including interval compressed chemotherapy, the 5-year survival of patients with ES ranges from 60% - 75% for localized and 20% - 40% for metastatic disease, depending on the location of metastases and tumor burden. Given the rarity of these malignancies and the complex management, the accepted standard for BS is treatment in referral centers that are able to provide patients with specialized access and comprehensive care as well as the opportunity of clinical trials inclusion.

Key words: osteosarcoma, Ewing sarcoma, multimodality approach

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(6):391-401

Úvod

Primárne kostné sarkómy (BS) predstavujú < 0,2 % maligných novotvarov vo všetkých vekových skupinách (1). Celková miera výskytu sa pohybuje medzi 0,8 a 0,9 prípadu na 100 000/rok, pričom jednotlivé typy BS nemajú viac ako 0,3 prípadu na 100 000/rok. Osteosarkóm (OS) a Ewingov sarkóm (ES) predstavujú dva najčastejšie primárne kostné nádory pozorované u detí, dospievajúcich a mladých dospelých, zatiaľ čo konvenčné chondrosarkómy sú bežnejšie vo vyššom veku (2).

Tak osteosarkóm, ako aj Ewingov sarkóm sa takmer vždy prejavujú systémovými metastázami a pokus o ich vyliečenie len lokálnym prístupom je veľmi nepravdepodobný. Úspešná liečba oboch ochorení vyžaduje kombináciu účinnej systémovej terapie a lokálnych opatrení zameraných na všetky miesta klinicky detegovateľného ochorenia. Podstatný pokrok sa dosiahol v miere vyliečenia týchto primárnych kostných sarkómov, keď sa ich podarí diagnostikovať bez kli-

nicky detegovateľného metastatického ochorenia. Vyliečenie pacientov s metastázami je oveľa menej pravdepodobné.

Osteosarkóm (OS) je najčastejší kostný sarkóm (výskyt: 0,3/100 000/rok). Incidencia je vyššia u dospievajúcich (0,8 – 1,1/100 000/rok vo veku 15 – 19 rokov), ale druhý významný vrchol je v siedmej a ôsmej dekáde života (1, 2). Pomer mužov a žien je 1,4 : 1. U mladších pacientov vzniká väčšina OS na končatinách, zvyčajne v metafýze dlhej kosti – najčastejšie okolo kolena. Postihnutie axiálneho skeletu a kraniofaciálnych kostí sa pozoruje predovšetkým u dospelých pacientov (2). Medzi rizikové faktory pre výskyt OS patrí predchádzajúca rádioterapia (RT), Pagetova choroba kostí a genetické abnormality zárodočnej línie spojené s Li-Fraumeniho syndrómom, Wernerovým syndrómom, Rothmundovým-Thomsonovým syndrómom, Bloomovým syndrómom a dedičným retinoblastómom (3). U pacientov s high-grade OS sa často vyvinú metastázy, pričom najčastejším metastázujúcim

miestom sú pľúca, po ktorých nasledujú vzdialené kosti.

Diagnóza OS je založená na morfológických nálezoch a nie sú dostupné žiadne špecifické diagnostické molekulárne testy. Konvenčný OS je vždy vysokého stupňa (tzv. high-grade). OS perióstu a často aj chondroblastický sarkóm sú stredného stupňa (tzv. intermediate grade). Centrálny OS nízkeho stupňa (tzv. low-grade) a parostálny OS sú malignity nízkeho stupňa, ktoré vznikajú intramedulárne a z povrchu kosti. Tieto malignity môžu niekedy vykazovať tzv. high-grade komponenty (4). V prípade parostálneho OS s obmedzenou „low-grade“ zložkou môže diferenciálnej diagnóze s konvenčným OS pomôcť detekcia amplifikácie MDM2, ktorá je prítomná vo > 85 % prípadov (5). Nežiaduce prognostické faktory pre konvenčný OS zahŕňajú primárne metastázy, axiálne alebo proximálne miesto tumoru, veľký objem tumoru, zvýšené hladiny ALP alebo LDH v sére a vyšší vek (6).

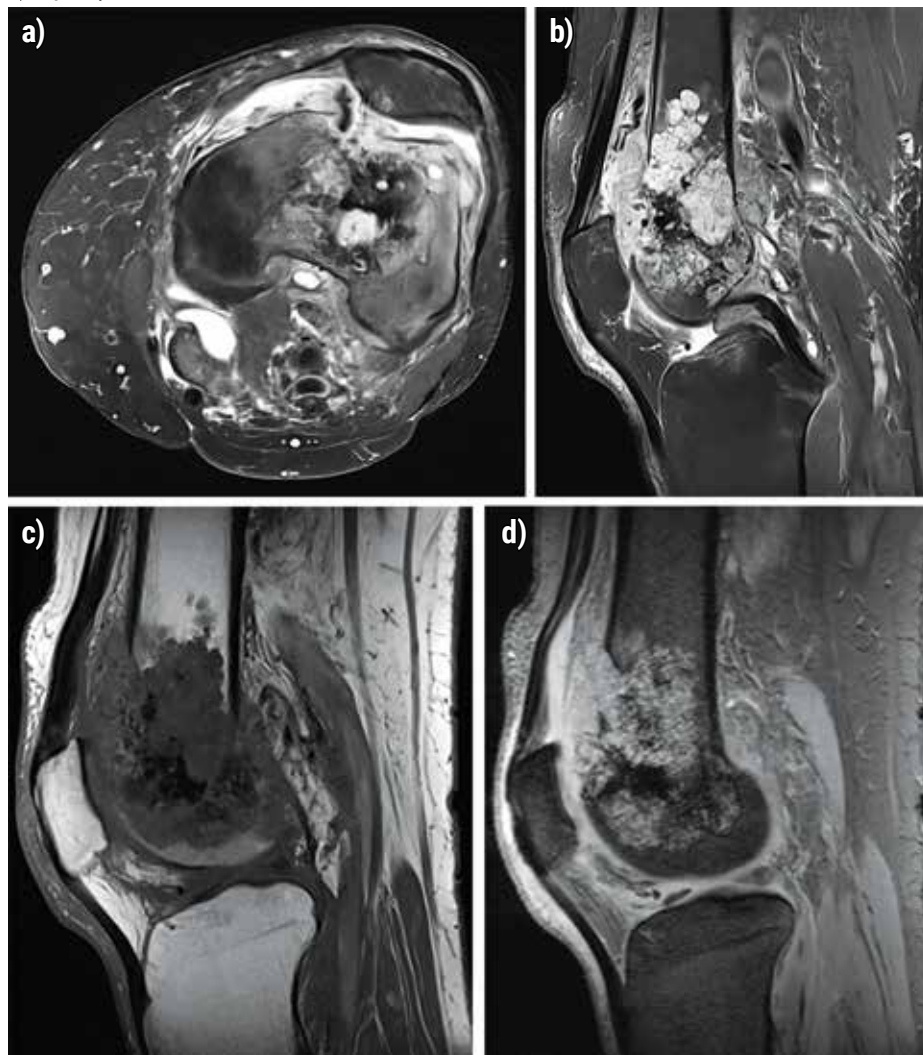
Ewingov sarkóm (ES) je okrúhlo-bunkový sarkóm (z angl. round cell sarcoma – RCS) označený génovou fúziou zahrňajúcou člena rodiny FET a člena rodiny transkripčných faktorov ETS. ES je druhý najčastejší maligný kostný nádor u detí a mladých dospelých a celkovo tretí najčastejší BS (incidencia: ~0,1/100 000/rok). Medián veku pri diagnóze je 15 rokov a prevládajú muži. Najčastejšími primárnymi miestami ES sú kosti končatín (50 %), po ktorých nasledujú panva, rebra a stavce. Potenciálne môže byť postihnutá akákoľvek kosť, možný je však aj pôvod z mäkkých tkanív, najmä u dospelých (30 % prípadov), pričom v zásade vykazuje rovnaké správanie a najčastejšie metastázuje do pľúc, kostí a kostnej drene. Existujú retrospektívne dôkazy naznačujúce, že kožné a subkutánne ES majú lepšiu prognózu v porovnaní s inými lokalizovanými ES mäkkých tkanív (7).

ES je RCS, ktorý sa vyznačuje génovou fúziou zahrňajúcou člena rodiny génov FET (zvyčajne EWSR1) a člena rodiny transkripčných faktorov ETS. Všetky prípady sú vysokého stupňa. V 85 % prípadov možno zistiť recipročnú translokáciu t(11;22)(q24;q12), ktorá vedie k fúzii EWSR1-FLI1, zatiaľ čo t(21; 22)(q22; q12), vedúca k EWSR1-ERG fúzii je prítomná v ~ 10 % prípadov (8). Môžu sa vyskytnúť aj translokácie zahrňajúce iné gény ETS (FEV, ETV1, E1AF). Molekulárne potvrdenie je povinné na rozlíšenie medzi ES a inými RCS. ES sa v súčasnosti odlišuje od zriedkavejších a nedávno identifikovaných entít, ako sú RCS (z angl. round cell sarcomas – sarkómy z okrúhlych buniek) s fúziou EWSR1 non-ETS, sarkómy s preskupením CIC a sarkómy so zmenou BCOR (9). Spomedzi RCS s fúziou EWSR1 non-ETS je EWSR1-NFATC2 najbežnejší, má silnú mužskú prevahu, postihuje staršiu populáciu a vyskytuje sa hlavne v kostiach (10). CIC-rearanzované sarkómy väčšinou vznikajú z mäkkých tkanív a sú zriedkavé v kostiach (11). Medzi RCS s alteráciami BCOR sa variant BCOR-CCNB3 vyskytuje hlavne v kostiach a prevažne postihuje pediatrických pacientov, zatiaľ čo BCOR s internou tandemovou duplikáciou bol opísaný u detí pri nádoroch mäkkých tkanív (12, 13).

Metastatické postihnutie pri prezentácii ochorenia je najvýznamnej-

Obrazok 1. Rozsiahly TU proces distálneho femuru l.sin. s prerastaním do kolenného kĺbu a popliteálnej oblasti, histologicky dediferencovaný chondrosarkóm femuru (40% HG konvenčný OS, 60% chondrosarkóm G1-2)

- a) axiálny rez v PD váženom obraze
- b) sagitálny rez v PD (tzv. protón denzitne) váženom obraze
- c) sagitálny rez v T1 váženom obraze
- d) sagitálny rez v T2 váženom obraze



ší prediktor prežívania. Približne u 25 % pacientov je diagnostikované metastatické ochorenie (10 % pľúca; 10 % kosti/kostná dreň; 5 % kombinácie alebo iné). Viacnásobné kostné metastázy spôsobujú horšie výsledky ako pľúcne/pleurálne metastázy (< 20 % v porovnaní s 50 % – 60 % 5-ročným prežívaním) (14, 15).

Konvenčný chondrosarkóm je najčastejší BS v dospelosti (incidencia: ~0,2/100 000/rok), s mediánom veku v čase diagnózy medzi 30 a 60 rokmi a bez prevahy pohlavia (1). Dediferencovaný chondrosarkóm (DCS), mezenchymálny chondrosarkóm (MCS), tzv. clear-cell chondrosarkóm sú veľmi zriedkavé podtypy chondrosarkómu s incidenciou < 0,1/100 000/rok (1).

Konvenčné chordómy sú ešte zriedkavejšie ako iné typy BS, s incidenciou približne 0,08/100 000/rok a mediánom veku pri diagnóze 60 rokov. Je tu mierna mužská prevaha. Dediferencované a zle diferencované chordómy sú ultra zriedkavé podtypy týchto nádorov (1, 16).

Obrovský bunkový kostný nádor (GCTB) je lokálne agresívny, zriedkavo metastázuje a predstavuje 5 % primárnych kostných nádorov s incidenciou ~1/1 000 000/rok.

High-grade vretenovité/pleomorfne sarkómy kostí sú heterogénnou skupinou primárnych maligných kostných nádorov, ktoré nespĺňajú histologické kritériá pre diagnózu osteosarkómu, chondrosarkómu alebo ES.

Diagnostika, staging, základné odporúčania

V prítomnosti pretrvávajúcej a často progresívnej nemechanickej bolesti kostí, prevažne v noci, by sme mali realizovať rádiologické vyšetrenie. Opuch a funkčné poškodenie môže byť prítomné v prípade, že nádor progredoval cez kortex (dreň) a roztrhol periost, ale to sú často neskoršie príznaky. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné vylúčiť osteomyelitídu, benigne nádory a kostné metastázy, z ktorých sa všetky vyskytujú častejšie v porovnaní s primárnym BS. Ako bolo už v úvode uvedené, pri stanovení diagnózy sa môžeme vo výraznej miere orientovať podľa veku pacienta. U pacientov mladších ako 5 rokov by sa deštruktívna kostná lézia mohla interpretovať prevažne ako metastatický neuroblastóm alebo histiocytóza z Langerhansových buniek. Zatiaľ čo u pacientov vo veku ≥ 5 rokov je pravdepodobnosť primárneho BS vyššia, po 40. roku života budú najčastejšími diagnózami kostné metastázy a myelóm.

Konvenčná rádiografia v dvoch rovinách je prvé rádiologické vyšetrenie. Ak na röntgenových snímkach nemožno definitívne vylúčiť diagnózu malignity, mala by sa vykonať magnetická rezonancia (MRI) celého kompartmentu so susednými kĺbmi (obrázok 1). MRI sa v súčasnosti považuje za najlepšiu modalitu pre lokálny staging nádorov končatín, chrbtice a panvy. Počítačová tomografia (CT) môže poskytnúť ďalšie informácie o postihnutí kostí (prítomnosť kalcifikácie, tvorby periostálnej kosti a kortikálnej deštrukcie) a môže byť zvolená ako preferovaná zobrazovacia modalita pre iné primárne miesta. Všetci pacienti s kostnou léziou, pri ktorej je na rádiologickom základe podozrenie na primárnu BS, by mali byť odoslaní do referenčného centra pre BS alebo do inštitúcie spolupracujúcej na liečbe sarkómov (17).

Biopsiu suspektného primárneho BS by mal vykonať buď chirurgický tím, ktorý vykoná definitívnu resekciu nádoru, alebo špecializovaný intervenčný rádiológ po diskusii s chirurgom. Podľa ESMO odporúčania – ak bola patologická diagnóza získaná mimo referenčného centra, je odborné patologické vyšetrenie v referenčnom centre pre sarkómy povinné. U väčšiny pacientov predstavuje tzv. core-needle biopsy vykonaná pod kontrolným zobra-

Tabuľka 1. Podtypy osteosarkómov podľa WHO klasifikácie 2020 (10)

Low-grade centrálny osteosarkóm	<ul style="list-style-type: none"> • 1 – 2 % OS • metafýzy dlhých kostí • častá amplifikácia MDM2, CDK4 • 10 – 36 % – progresia do high-grade OS 	
Osteosarkóm NOS	Konvenčný OS	<ul style="list-style-type: none"> • 90 % OS • intramedulárna oblasť, metafýzy dlhých kostí
	Teleangiektatický OS	<ul style="list-style-type: none"> • high-grade, vaskulárny tumor obsahujúci malé osteoidy
	Malobunkový OS	<ul style="list-style-type: none"> • ťažko odlišiteľný od TU z malých modrých bb (napr. ES)
Parosteálny osteosarkóm	<ul style="list-style-type: none"> • povrchové lézie tvorené low-grade fibroblastickými bb • starší vek 20 – 40 rokov • najčastejšie posteriórna strana distálneho femuru, ale aj iné dlhé kosti môžu byť postihnuté • MDM2 amplifikácia prítomná > 85% prípadov • dobrá prognóza, prežívanie – cca 90 % pacientov 	
Periosteálny osteosarkóm	<ul style="list-style-type: none"> • intermediate-grade, chondroblastický povrchový OS • často lokalizácia v proximálnej tibií • 10-ročné prežívanie – 84 % • 20 % riziko metastáz 	
High-grade povrchový osteosarkóm	<ul style="list-style-type: none"> • vzniká na povrchu kosti • dif. dg. periosteálny, parosteálny OS • liečba ako konvenčný OS 	
Sekundárny osteosarkóm	<ul style="list-style-type: none"> • predchádzajúca expozícia rádioterapii (medián 50 Gy), chemoterapii, abnormálna kosť (Pagetova choroba) • horšia prognóza ako konvenčný OS, histologicky identický s konvenčným OS 	
OS – osteosarkóm, NOS – (not otherwise specified) bez ďalšej špecifikácie		

zovacím vyšetrením vhodnú alternatívu k otvorenej biopsii. Kontaminácia okolitého tkaniva by sa mala minimalizovať a vždy sa musí zabezpečiť primeraný viacnásobný odber vzoriek z reprezentatívnych oblastí. Ak je to potrebné, mala by sa vykonať otvorená biopsia pomocou pozdĺžneho rezu. Pri agresívnych a malígnych kostných nádoroch sa bioptický trakt a kanály, cez ktoré boli zavedené drény, musia považovať za potenciálne kontaminované a musia sa neskôr spolu s resekcňou vzorkou odstrániť v snahe minimalizovať riziko lokálnej recidívy (LR). Bioptické trakty by preto mali byť jasne označené, aby sa zabezpečilo, že miesto bude rozpoznané v čase definitívneho postupu.

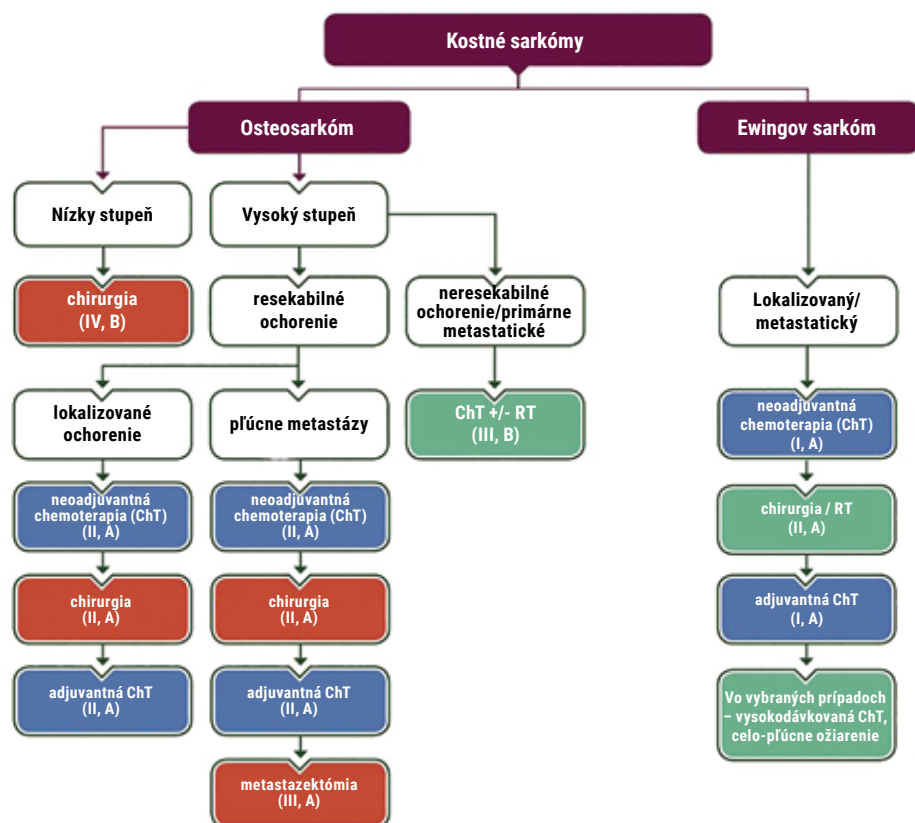
V prípade ES nie je biopsia a aspirát kostnej drene (z miest vzdialených od primárnych alebo známych metastatických lézií) povinná, ak sa pacientovi realizuje FDG-PET-CT vyšetrenie, pretože bol preukázaný veľmi nízky výskyt metastáz v kostnej dreni u pacientov s lokalizovaným ochorením a negatívnym stagingovým FDG-PET-CT vyšetrením (18).

Typ nádoru musí byť diagnostikovaný podľa najnovšej verzie klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre nádory mäkkých tkanív a kostí z roku

2020 (tabuľka 1) (10). Je dôležité poznamenať, že v prípade BS histotyp vo väčšine prípadov určuje histologický stupeň malignity. V histologickom náleze by malo byť zdokumentované percento viabilného nádoru, resp. percento histologickej odpovede (vrátane nekrózy, fibrózy a kalcifikácie), pretože to má prognostickú hodnotu, najmä pri ES a osteosarkóme. Pri osteosarkóme sa na indikáciu dobrej odpovede používa hraničná hodnota 10 % životaschopných nádorových buniek alebo ≥ 90 % odpoveď (19). Pre ES je hraničná hodnota menej presne definovaná. Nedávne štúdie naznačujú, že 100 % odpoveď je najoptimálnejšia na definovanie dobrej odpovede nádoru v ES (20). Staršie práce správy však definujú dobrú odpoveď medzi 90 % a 100 % nekrozou, fibrózou a kalcifikáciou (21).

Odporúčania:

- Počiatočné vyšetrenie suspektného primárneho nádoru BS by sa malo vykonať v referenčnom centre pre sarkómy a malo by zahŕňať anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, rádiologické vyšetrenie a biopsiu.
- Patologickú diagnózu by mal stanoviť patológ špecializovaný na kostné nádory podľa klasifikácie WHO z roku 2020 a vždy, keď je to relevantné, by

Obrázok 2. Princípy liečby osteosarkómu a ES (prevzaté z 22)

ES – Ewingov sarkóm, ChT – chemoterapia, RT – rádioterapia

Tabuľka 2. Výsledky objektívnych odpovedí pri monoterapii OS (23)

Cytostatikum	Miera objektívnych odpovedí (%)
Doxorubicín	43
Ifosfamid	33
Metotrexát	32
Cisplatina	26

liečby u pacientov s dosiahnutým menším počtom nekroz po počiatočnej chemoterapii. Pacienti, ktorí majú slabú odpoveď na chemoterapiu ($\geq 10\%$ viabilného nádoru), majú podstatne horšie prežívanie ako pacienti s dobrou odpoveďou ($< 10\%$ viabilného nádoru) s 5-ročným celkovým prežívaním okolo 45 – 55 % a 75 – 80 %, respektíve (25 – 28). Určité podtypy OS, ako je chondroblastický osteosarkóm, majú nižšiu mieru dosiahnutia nekrozy, napriek tomu neexistujú žiadne rozdiely v dosiahnutých liečebných výsledkoch pacientov s priaznivou verzum nepriaznivou liečebnou odpoveďou na neoadjuvantnú chemoterapiu (29). U všetkých ostatných histologická odpoveď na chemoterapiu koreluje s prognózou.

Vo všeobecnosti sa ChT podáva pred chirurgickým zákrokom a po ňom, hoci chýbajú vedecké dôkazy ohľadom jednoznačného benefitu neo- a adjuvantnej ChT v zmysle celkového prežívania. Medzi predpokladané výhody NAC: inhibovať neovaskularizáciu; zmenšenie nádoru, čo následne umožňuje ľahšiu resekciu; rýchle podanie systémovej terapie pri liečbe mikroskopických ochorení; ponúka čas na chirurgické plánovanie (vrátane výroby protézy na mieru); umožňuje vyhodnotenie histologického účinku chemoterapie a následné prispôbenie konsolidačnej terapie. Napriek všetkým týmto princípom vyvinutým počas skorých štádií multidisciplinárnej liečby OS, žiadny z nich nebol racionálne dokázaný. Namiesto toho sa javí, že vyšší počet končatinu zachovných operácií vykonaných u pacientov, ktorí dostávajú NAC, súvisí skôr s včasnou detekciou nádoru a s vyšším počtom rekonštrukčných riešení, než s redukciami nádorovej hmoty predoperačnou liečbou (30).

Kolektív autorov vedený Dr. Soares do Britom vykonal prehľad štúdií publikovaných v angličtine v rokoch 1980 až 2020 na vyhodnotenie výsledkov pri použití neoadjuvantnej ChT (NAC) a/alebo stratégií adjuvantnej ChT (ACT) pri liečbe nemetastatického apendikulárneho OS, ako aj toxicity spojené s rôznymi chemo-

mala byť podporená pomocnými vyšetreniami.

- Pre chirurgické vzorky by sa mala opísať veľkosť tumoru a lokálny rozsah rozšírenia, miesto, stav chirurgických okrajov a percento patologicko-odpovede na predoperačnú ChT.
- Na posúdenie rozsahu vzdialeného ochorenia sa má vykonať všeobecný staging vrátane CT hrudníka, scintigrafie kostí a/alebo WB-MRI a/alebo FDG-PET-CT/MRI, ak je to klinicky indikované. Základná analýza séra pri ES a osteosarkóme by mala zahŕňať hladiny ALP a LDH.
- Genetické testovanie: identifikácia zárodočnej mutácie TP53 u pacientov s osteosarkómom spĺňajúcich kritériá, keďže u nosičov tejto mutácie je vysoké riziko vzniku ďalšieho nádoru v dôsledku RT – incidencia $> 40\%$, čo musí byť zohľadnené pri terapeutickom manažmente pacienta (22).

Terapeutické odporúčania

Vzhľadom na zriedkavosť výskytu týchto malignít a zložitý manažment je akceptovaným štandardom pre BS liečba v referenčných centrách a/alebo

v referenčných sieťach, ktoré sú schopné zabezpečiť pacientom špecializovaný prístup a komplexnú starostlivosť. V týchto centrách sa terapia zvyčajne poskytuje buď v rámci prospektívnych, často kolaboratívnych, klinických štúdií alebo zavedených liečebných protokolov.

Princípy liečby osteosarkómu a ES sú zhrnuté na obrázku 2.

Kuratívna liečba osteosarkómu vysokého stupňa pozostáva zo systémovej liečby – chemoterapie (ChT) a lokálnej liečby – chirurgického zákroku. V porovnaní so samotným chirurgickým zákrokom multimodálny manažment pri lokalizovanom HG osteosarkóme zvyšuje pravdepodobnosť prežívania bez ochorenia (z angl. disease free survival – DFS) z $< 20\%$ na $> 60\%$.

Existujú len štyri chemoterapeutiká s dôkazom objektívnych odpovedí v liečbe OS. Anninga et al. (23) zhrnuli výsledky štúdií fázy II monoterapie pri osteosarkóme, ako je uvedené v tabuľke 2. Zavedením **viaczložkovej chemoterapie** sa zvýšila pravdepodobnosť vyliečenia na 60 % až 70 % (24). V mnohých štúdiách sa použila „stratégia prispôbenia liečby“: zmena chemoterapie po definitívnom chirurgickom zákroku na zintenzívnenie

Tabuľka 3. Prehľad výsledkov a „side-by-side“ porovnania neoadjuvantnej a adjuvantnej stratégie medzi vybranými štúdiami (31)

Počet pacientov		5-ročný OS rozmedzie %		5-ročný DFS/EFS rozmedzie %		Toxicita spojená s liečbou (ChT)	
NAC	ACT	NAC	ACT	NAC	ACT	NAC	ACT
						Predčasné ukončenie/modifikácia ChT:	
6789	364	55-80	77-79	39-65,5	43-69	125 pacientov (≈ 1,84 %)	
						Úmrtia v dôsledku ChT:	
						25 pacientov (≈ 0,37 %)	7 pacientov (≈ 1,92 %)

ACT – adjuvantná chemoterapia, DFS – disease free survival/prežívanie bez choroby, EFS – event free survival/prežívanie bez udalosti, ChT – chemoterapia, NAC – neoadjuvantná chemoterapia

terapeutickými režimami. Tento prehľad poukazuje na absenciu signifikantných rozdielov vo výsledkoch neo- a adjuvantnej ChT, konkrétne v celkovom prežívaní, miere prežívania bez udalosti (z angl. event free survival – EFS) alebo toxicite (tabuľka 3). Existuje však významný rozdiel v populačnom rozsahu jednotlivých skupín NAC a ACT, nakoľko skupina NAC bola niekoľkonásobne početnejšia. Okrem toho nebol zohľadnený klinický obraz, lokalizácia nádoru, objem nádoru alebo histologický typ, pričom tieto premenné majú potenciál ovplyvniť tieto výsledky (31).

European and American Osteosarkoma Study Group (EURAMOS) realizovala definitívnu analýzu **postoperačnej ChT** u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (menej ako 90 % nekroz) na predoperačnú ChT (26). Všetci pacienti dostali iniciálnu liečbu cisplatinou, doxorubicínom a vysokou dávkou metotrexátu (MAP). Nekróza bola hodnotená pri definitívnej chirurgickej resekcii po 10 týždňoch od počiatkovej terapie. Pacienti s dosiahnutím priaznivej odpovede (> 90 % nekroz) boli náhodne vybraní na pokračovanie MAP, resp. MAP s pridaním interferónu-alfa. Pacienti s nepriaznivou odpoveďou (≤ 90 % nekroz) boli randomizovaní buď na pokračovanie MAP, alebo MAP s pridaním vysokých dávok ifosfamidu a etopozidu. Chemoterapia s MAP pokračovala 20 týždňov po definitívnej operácii. Výsledky tejto štúdie však nepreukázali pozitívny prínos (v zmysle zlepšenia EFS) ani v jednej z uvedených podskupín pacientov (25, 32). Výsledky tejto štúdie teda nepodporili benefit pridaní ifosfamidu a etopozidu v rámci postoperačnej ChT u pacientov s nedostatočnou odpoveďou, a to pre vyššiu toxicitu a nejednoznačný benefit v zmysle predĺženia EFS.

- Štandardom v prvej línii liečby HG osteosarkómov preto jednoznačne zo-

stáva chemoterapeutický režim MAP (HD-MTX + doxorubicín + cisplatin).

- U pacientov vo veku > 40 rokov je použitie MTX (8 g/m²) po slabej odpovedi na indukčnú ChT (non-MTX) možné za predpokladu intenzívneho monitoringu funkcie obličiek, aby sa minimalizovalo riziko ireverzibilného zlyhania obličiek.
- Alternatívou sú režimy kombinujúce doxorubicín, cisplatinu a potenciálne ifosfamid (26-28, 33).

Lokálna liečba OS: Väčšina pacientov by sa mala považovať za kandidátov na tzv. končatinu záchovnú operáciu. Okraje R1 a R2 zvyšujú mieru lokálnej recidívy (LR), ktorá je spojená so zníženým celkovým prežívaním (OS), voľné okraje sú teda prvým cieľom operácie. Tie miesta, kde existuje podozrenie na úzke (nedostatočne široké) okraje, by mali byť označené na chirurgickej vzorke odoslanej na patológiu. V prípade zlomeniny je vnútorná fixácia kontraindikovaná, pretože rozširuje nádor ďalej do kostí aj mäkkých tkanív a zvyšuje riziko LR, odporúča sa externá dlaha. Patologická zlomenina si nevyhnutne nevyžaduje amputáciu.

Rádioterapiu možno zvážiť u pacientov s neresekovateľnými primárnymi nádormi, kde by operácia bola neprijateľne morbidna alebo ako adjuvantnú liečbu nádorov s vysokým rizikom LR a s obmedzenou možnosťou ďalšej operácie. Moderné techniky RT [vrátane protónovej terapie a RT s modulovanou intenzitou (IMRT)] môžu ponúknuť technickú výhodu pri podávaní vysokých dávok a mali by sa zvážiť, najmä u pediatrických pacientov alebo mladých dospelých (34).

Pacienti s primárnym metastatickým OS môžu byť liečení s liečebným zámernom podľa rovnakých princípov, aké sa používajú pri lokalizovanom OS. Retrospektívne údaje naznačujú, že existujú podskupiny pacientov, ktorí môžu mať veľmi

podobnú prognózu ako pri lokalizovanom ochorení za predpokladu, že je možné dosiahnuť chirurgické odstránenie všetkých známych metastatických ložísk (35).

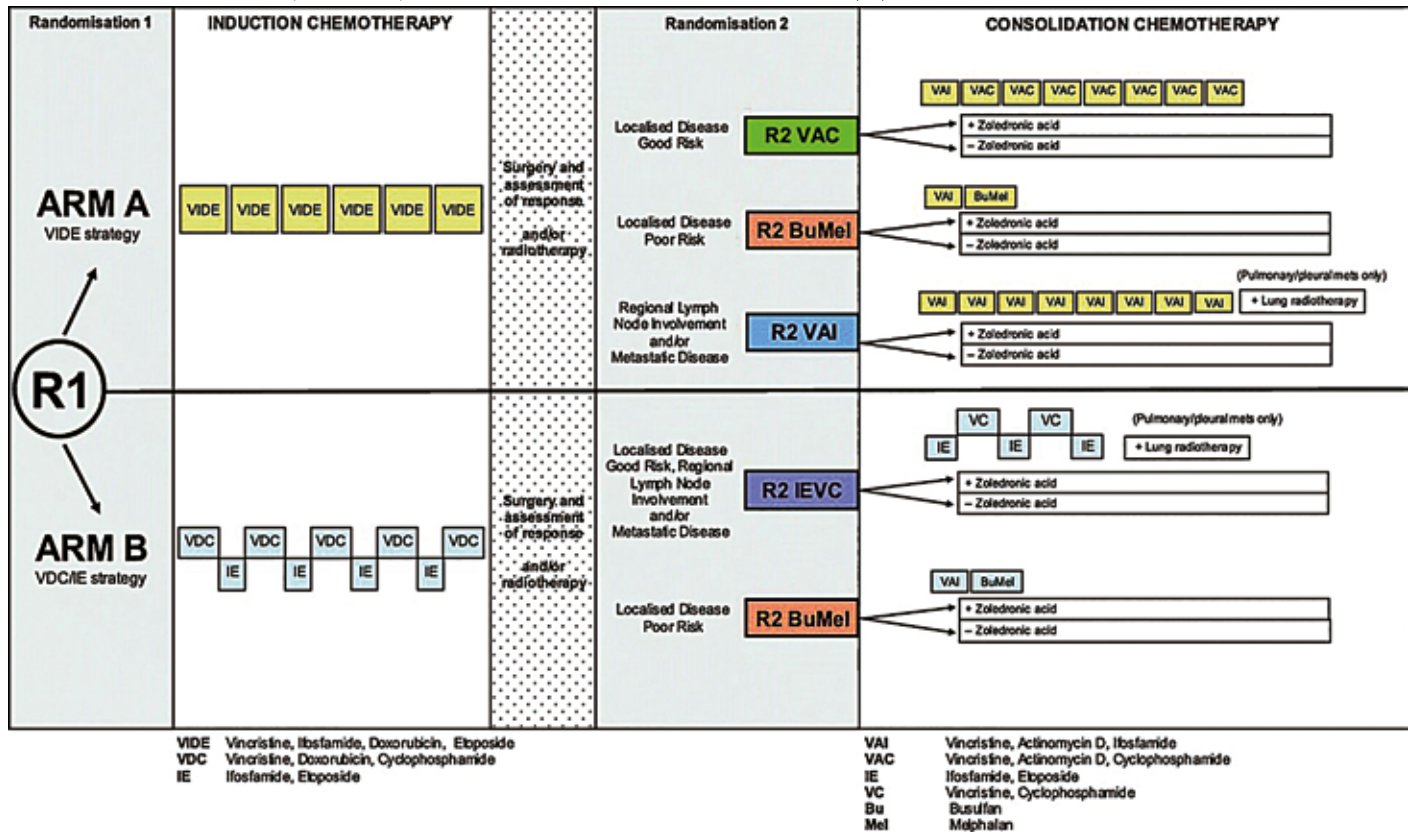
Pri liečbe recidivujúceho osteosarkómu je potrebné vziať do úvahy čas vzniku recidívy a počet a lokalizáciu metastáz. Liečba recidivujúceho OS je primárne chirurgická u pacientov s izolovanými pľúcnyimi metastázami alebo LR. Je nutné sa pokúsiť o úplné odstránenie všetkých resekovateľných metastáz, pretože viac ako jedna tretina pacientov s úplnou druhou chirurgickou remisiou prežíva > 5 rokov. Dokonca aj pacienti s následnými recidívami môžu byť vyliečení, ak sú recidívy resekovateľné a často sú opodstatnené opakované torakotómie (36). V prípade pľúcnych metastáz možno použiť stereotaktickú RT, rádiofrekvenčnú abláciu (RFA) alebo kryoterapiu ako alternatívne možnosti u pacientov nevhodných na operáciu. Niektoré skupiny tiež považujú RFA a stereotaktickú RT za potenciálne alternatívne možnosti lokálnej liečby kostných metastáz (37).

V retrospektívnom prehľade zahŕňajúcom pacientov s LR ako prvou príhodou sa nepreukázal žiadny prínos z podania ChT, pričom sa zistilo, že dosiahnutie druhej úplnej chirurgickej remisie má veľký význam (38). Interval bez ochorenia > 18 mesiacov bol potvrdený ako dôležitý prognostický faktor. Voľba liečby môže brať do úvahy predtým používané režimy DFS, ChT a často zahŕňa ifosfamid alebo cyklofosfamid v kombinácii s etopozidom a/alebo karboplatinou a inými aktívnymi liekmi vrátane gemcitabínu a docetaxelu (39).

Ďalšie možnosti systémovej liečby vybraných BS, ktoré však nie sú schválené v Európe, a preto zatiaľ nie sú súčasťou štandardnej klinickej praxe, sú uvedené v tabuľke 3 (40-43). Vo všeobecnosti, napriek v druholíniovej liečbe, prognóza rekurentného ochorenia zostáva zlá, s 5-ročnou mierou prežitia po relapse < 20 % (35, 43).

Mimokostný osteosarkóm je mimoriadne zriedkavý a neexistuje konsenzus o tom, či by liečba mala byť v súlade s kostným osteosarkómom alebo STS (44). Centrálna a parostálna low-grade osteosarkómy sú zhubné nádory s nižším metastatickým potenciálom, liečiteľné iba chirurgicky. Použitie ChT by sa mohlo zvážiť v prípadoch s high-grade komponentou (4).

Obrázok 3. Schéma chemoterapeutického protokolu v klinickom skúšaní EURO-EWING 2012 (48)



ChT sa bežne neodporúča pri periostálnych OS, keďže v retrospektívnych štúdiách sa nepreukázal žiadny prínos (45).

Liečba Ewingovho sarkómu

Ako už bolo v úvode spomínané, prítomnosť metastáz v čase diagnózy je nepriaznivý prognostický faktor. Ďalšími nepriaznivými prognostickými faktormi sú vyšší vek (> 15 rokov), objem nádoru, hladina LDH, axiálna lokalizácia, slabá histologická odpoveď na predoperačnú ChT a neúplná alebo žiadna operácia primárneho nádoru (14). Pri súčasných odporúčaných liečebných protokoloch majú pacienti s ES podobné výsledky, nezávisle od typu zistenej génovej fúzie (46). Bez systémovej liečby 5-ročné prežítie bolo < 10 % v historických sériách. Pri súčasných odporúčaných multimodálnych prístupoch vrátane ChT je 5-ročné prežítie ~ 60 % – 75 % pri lokalizovanom a ~ 20 % – 40 % pri metastatickom ochorení, v závislosti od lokalizácie metastáz a nádorovej záťaže.

Viaczložkové režimy vrátane vinkristínu (V), doxorubicínu (D), cyklofosfamidu (C)/ifosfamidu (I) a etopozidu (E) preukázali aktivitu v ES vo veľkých spoločných štúdiách (47). Nedávna multicentric-

ká randomizovaná štúdia EURO EWING 2012 zahŕňajúca pacientov s lokalizovaným alebo metastatickým ES vo veku 5 – 50 rokov porovnávala európsky režim indukcie VIDE a konsolidáciu VAI alebo VAC (V, aktinomycín D a I, resp. C) s americkým režimom intervalovo zintenzívnenej indukcie (podanie ChT à 2 týždne) VDC/IE a konsolidácie IE/VC. Intervalovo denzný režim VDC/IE preukázal superioritu oproti VIDE, tak v prežívaní bez udalosti (EFS), ako aj celkovom prežívaní pacientov (OS) s podobnou toxicitou a v súčasnosti je preferovanou liečbou prvej línie v ES – protokol EURO EWING 2012 (obrázok 3) (48).

Keďže je vek dobre známy nezávislý, negatívny prognostický faktor pri lokalizovanej ES, existuje veľký záujem o zlepšenie výsledkov u starších pacientov (49). Koncept intervalovo intenzifikovanej chemoterapie pri ES bol prvýkrát hodnotený v prospektívnej pilotnej štúdií 71 detí so sarkómami mäkkých tkanív. Pacienti boli vo veku 11 až 19 rokov a cykly sa striedali medzi vinkristínom/doxorubicínom/cyklofosfamidom (VDC) a ifosfamidom/etopozidom (IE) každé dva týždne s podporou rastového faktora. Medián trvania cyklu bol 16 dní a nie viac ako 21 dní. Toxicita bola tolerovateľná a prežitie bez udalostí

(EFS) bolo porovnateľné s historickými kontrolami (50).

Tieto výsledky podnietili realizáciu prospektívnej štúdie AEWS0031 (NCT00006734) prostredníctvom Detskej onkologickej skupiny (COG) (47). V tejto štúdií bolo 568 pacientov s lokalizovaným ES randomizovaných tak, aby dostávali buď štandardnú (každé tri týždne), alebo intervalovo komprimovanú ChT – VDC/IE chemoterapia (každé dva týždne) počas 14 cyklov s podporou rastového faktora. Miera 5-ročného EFS u pacientov priradených k intervalovo komprimovanej chemoterapii bola 73 %, čo bolo štatisticky významné zlepšenie v porovnaní so 65 % pri štandardnom režime (HR 0,74; 95 % interval spoľahlivosti [CI], 0,54 – 0,99). Hoci počiatočná analýza celkového prežítia (OS) nepreukázala štatisticky významný rozdiel, post hoc analýza odhalila prínos v 10-ročnom OS pre intervalovo intenzifikované rameno (76 % vs. 69 %; p = 0,03), s porovnateľným profilom toxicity medzi ramenami (51). Na základe analýzy sa intervalovo komprimovaná chemoterapia stala štandardom starostlivosti o pacientov s lokalizovaným ES v Severnej Amerike. Je však dôležité poznamenať, že iba 11 % pacientov v tejto štúdií bolo vo veku 18 rokov

alebo starších. V tejto obmedzenej populácii mladých dospelých sa pozorovalo, že 5-ročná miera EFS bola významne horšia ako u pacientov mladších ako 18 rokov (47 % vs. 72 %; $p < 0,001$) v oboch ramenách, hoci štúdia nebola schopná zhodnotiť tento rozdiel. Analýza dlhodobého sledovania odhalila, že zaradení pacienti vo veku 18 rokov alebo starší mali 10-ročnú mieru EFS 53 % v ramene so skráteným intervalom ChT oproti 37 % v štandardnom ramene (52).

Nedávno randomizovaná klinická štúdia fázy III AEWS1031 (NCT01231906) porovnávala pridanie cyklofosfamidu a topotekanu k štandardnému ChT režimu VDC/IE s komprimovaným intervalom (53). V tejto štúdii bolo 109 zo 642 pacientov (17 %) vo veku 18 rokov a viac. Nebol zaznamenaný žiadny významný rozdiel v 5-ročnej miere EFS u pacientov vo veku 18 rokov a starších v porovnaní s mladšími pacientami (75 % vs. 79 %), ale bol potvrdený významný rozdiel v 5-ročnom OS (78 % vs. 89 %), čo nebolo úplne vysvetlene možné odlišným prístupom k liečbe v prípade relapsu u týchto dvoch skupín pacientov. Hoci medzi liečebnými ramenami neboli žiadne rozdiely v toxicite, nie je známe, či starší pacienti mali odlišnú znášateľnosť režimu. V širšom zmysle bola intenzita dávky chemoterapie identifikovaná ako prediktor výsledku v niekoľkých malých štúdiách u dospelých, čo podporuje myšlienku, že ďalšie zintenzívnenie dávky skrátením intervalov medzi jednotlivými cyklami môže mať pozitívny prínos (54, 55).

Vo všeobecnosti sa po biopsii aplikuje indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje lokálna liečba a potom konsolidácia. Celková dĺžka liečby je 10 – 12 mesiacov. Optimálne načasovanie lokálnej kontroly sa musí prediskutovať na multidisciplinárnej úrovni, berúc do úvahy primárne miesto, veľkosť, odpoveď, predpokladanú morbiditu po operácii a znášateľnosť liečby. Zmena veľkosti hmoty mäkkých tkanív sa dá ľahko vyhodnotiť na MRI, čo je dobrý prediktor odpovede nádoru. Sekvenčné hodnotenie FDG-PET môže mať dodatočnú hodnotu (56). Cieľom lokálnej terapie primárneho nádoru je zabezpečiť, aby bol liečený celý objem tkaniva zahrnutého pri diagnóze. Kompletná chirurgická excízia, ak je to možné, sa považuje za najlepšiu modalitu lokálnej kontroly, vzhľadom na

vyššie riziko LR v prípade sólo rádioterapie (56, 57). Chirurgia musí zahŕňať excíziu všetkých tkanív pôvodne zahrnutých pred indukčnou ChT (nielen nádorové tkanivo zostávajúce po rozmerovom zmenšení v dôsledku ChT). Ak je to možné, treba sa vyhnúť intralezionálnej chirurgii, pretože v porovnaní so sólo RT nemá benefit (57).

Samotná RT s definitívnym zámerom by sa mala použiť namiesto chirurgického zákroku, ak nie je možná úplná chirurgická excízia a v prípadoch s náročnými lokalitami, ako sú axiálne alebo spinálne nádory, kde by bola operácia neprijateľne morbidna (57, 58). Adjuvantná RT (45 – 60 Gy) signifikantne znižuje LR u pacientov s veľkoobjemovými tumormi (> 200 ml), zlou histologickou odpoveďou alebo neadekvátnymi chirurgickými okrajmi a za týchto okolností by mala byť odporučená (57, 59). Tiež by sa mala zvážiť u pacientov s ES mimo sakrálnej panvy bez ohľadu na chirurgické okraje, objem nádoru alebo histologickú odpoveď, pretože sa preukázalo, že pridanie RT umožní lepšiu lokálnu kontrolu a lepšie výsledky prežívania v porovnaní so samotnou operáciou (60). V prípade konsenzu, že RT bude indikovaná v čase diagnózy, treba zvážiť predoperačnú RT. Sú pri nej potrebné nižšie dávky do menšieho objemu tkaniva a lepšia homogenita dávky žiarenia pri absencii kovových artefaktov z vnútornej fixácie, čím sa potenciálne znižuje dlhodobá morbidita. Použitie moderných techník RT so schopnosťou dodávať vysoké dávky a minimalizovať dávku do normálnych tkanív vrátane ťažkých častíc by sa malo zvážiť vždy, keď sa to považuje za technicky vhodnejšie, najmä u pediatrických pacientov a mladých dospelých (61).

Iniciálne metastatický ES: Pacienti s metastázami v čase diagnózy sú liečení rovnakým liečebným prístupom ako pacienti s lokalizovaným ochorením, ale majú horšiu prognózu. Ukázalo sa, že lokálna liečba, najmä v prítomnosti metastatického ochorenia reagujúceho na podanie systémovej liečby, je spojená so zlepšením výsledkov, a preto by sa mala vyskúšať (62).

Otázkou zostáva pridanie ifosfamid s vepezidom k štandardnej chemoterapii v prípade metastatického ochorenia. Spomedzi 518 pacientov zaradených do štúdie INT-0091, ktorá hodnotila pridanie IE k štandardnej chemoterapii, malo 120

pacientov metastatické ochorenie (63). Hoci táto štúdia jasne preukázala prínos pridania IE pre pacientov s lokalizovaným ochorením (5-ročný EFS, 69 % v experimentálnej skupine vs. 54 % $p = 0,01$), nebol medzi pacientmi s metastatickým ochorením signifikantný rozdiel v 5-ročnom EFS (22 % vs. 22 %; $p = 0,81$). Okrem toho mala experimentálna skupina zvýšený výskyt závažných infekcií alebo febrilnej neutropénie a vyžadovala si viac transfúzií červených krviniek. Napriek týmto výsledkom následné štúdie pokračovali v hodnotení intenzifikácie terapie a pridávania nových terapií s použitím päť-liekového režimu, ktorý zahŕňa IE u pacientov s metastatickým ochorením (64). Najnovšie autori COG štúdie AEWS1221 analyzovali 148 pacientov s metastatickým ES, ktorí dostali 14 cyklov VDC/IE a hlásili 3-ročnú mieru EFS 37,4 % u všetkých pacientov a 54,2 % u pacientov s metastázami iba v pľúcach (65). V rámci obmedzení porovnávania v rámci klinických štúdií vykonaných takmer s 30-ročným odstupom autori dospeli k záveru, že tieto výsledky boli porovnateľné s výsledkami uvedenými v INT-0091 od Griera et al. a Miser et al., ktorí nepodporujú pridanie ganitumabu ani intervalovú kompresiu u pacientov s metastatickým ES, bez konkrétnej zmienky o príspevku IE k týmto výsledkom (63, 66).

O úlohe vysokodávkovej chemoterapie (HDC) s následnou autológou transplantáciou kmeňových buniek (ASCT) v liečbe novodiagnostikovaných ES sa naďalej diskutuje. Existuje množstvo retrospektívnych sérií prípadov jednotlivých inštitúcií, ktoré demonštrujú účinnosť HDC-ASCT u pacientov s relapsom alebo metastatickým ES. Najambicióznejším výskumom úlohy HDC-ASCT pri novodiagnostikovanom ES bola štúdia EURO-EWING 99 (15, 67). Dve ramená tejto prospektívnej klinickej štúdie skúmali úlohu HDC-ASCT pri vysokorizikových pacientov.

1. Rameno R2Loc študovalo pacientov s lokalizovaným, vysokorizikovým ochorením (definovaným ako objem nádoru > 200 mililitrov alebo slabá histologická odpoveď v čase lokálnej kontroly s > 10 % životaschopnými nádorovými bunkami v resekčnej vzorke). Pacienti dostali šesť cyklov neoadjuvantnej liečby vinkristín/ifosfamid/doxorubicín/etopozid (VIDE)

Tabuľka 4. Možnosti systémovej liečby malými molekulami vybraných typov kostných sarkómov

Režim	Typ OS	Línia liečby	ORR % (RECIST)	Medián PFS (mesiace)	Štúdia
Kabozantinib	OS (40)	všetky	17	6,7 (95 % CI 5,4 – 7,9)	fáza II, 1-rameno
	ES (40)		26	4,4 (95 % CI 3,7 – 5,6)	fáza II, 1-rameno
Imatinib	chordóm (88)	všetky	2 (RECIST); 20 (Choi kritériá)	rozmedzie 9-14	fáza II, 1-rameno
Pazopanib	chondrosarkóm (89)	všetky	2	7,9 (95 % CI 3,7 – 12,6)	fáza II, 1-rameno
Regorafenib	OS (41, 42)	≥ 2. línia	8 – 13,6 % Reg. vs 0% placebo	rozmedzie 3-4 Reg. vs 1-2 placebo	fáza II, randomizácia vs placebo
	ES (90, 91)	≥ 2. línia	21,7 % Reg. vs 0% placebo	rozmedzie 3-4 Reg. vs 1-2 placebo	fáza II, randomizácia vs placebo
Sorafenib	chordóm (92)	všetky	4 – 5%	rozmedzie 5 - nedosiahnuté	fáza II, 1-rameno

CI – konfidenčný interval, ORR – miera objektívnej odpovede, PFS – prežitie bez progresie, RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

a jeden cyklus vinkristínu/daktinomycínu/ifosfamidu (VAI) a potom boli randomizovaní na liečbu buď HDC-ASCT s prípravným režimom busulfánom/melfalánom, alebo siedmimi dodatočnými cyklami liečby VAI. Pacienti, ktorí dostávali HDC-ASCT, mali štatisticky významné zlepšenie 8-ročného EFS (60,7 % oproti 47,1 %; $p = 0,026$) a OS (64,5 % oproti 55,6 %; $p = 0,028$) (67).

2. Rameno R2Pulm EURO-EWING 99 skúmalo pacientov, ktorí mali izolovaný pľúcny alebo pleurálny metastatický ES. Pacienti dostali šesť cyklov VIDE a jeden cyklus VAI, potom boli randomizovaní na liečbu busulfánom/melfalánom HDC-ASCT oproti siedmim cyklom VAI plus ožarovanie celých pľúc (WLI). Medzi ramenami nebol žiadny štatisticky významný rozdiel vo výsledkoch (8-ročný EFS, 43,1 % pre rameno WLI oproti 52,9 % pre rameno HDC-ASCT; $p = 0,16$) s významne zvýšenou toxicitou v ramene HDC-ASCT (štyria zo 144 pacientov [2,8 %] zomreli v dôsledku toxicity v ramene HDC-ASCT v porovnaní s nulou zo 143 pacientov v ramene WLI) (15).

Najnovšie štúdia Ewing 2008R3 skúmala 109 pacientov, ktorí mali ES s disseminovaným ochorením, s výnimkou pacientov, ktorí mali izolované pľúcne metastázy, liečených VIDE, VAC a potom randomizovaných na konsolidáciu s treosulfánom/melfalánom HDC-ASCT verzus žiadna ďalšia liečba (68). V EFS nebol žiadny rozdiel, hoci významný prínos bol pozorovaný u 41 pacientov, ktorí boli mladší ako 14 rokov (3-ročný EFS, 39,3 % vs. 9 % v kontrolnej skupine; $p = 0,016$). Podobne talianska štúdia Sarcoma Group EW-1 nezistila žiadne zlepšenie s busulfánom/melfalánom HDC-ASCT u slabých respondentov, ktorí mali lokalizovaný ES (69).

Výsledky týchto prospektívnych štúdií je však náročné interpretovať, pretože použité režimy chemoterapie bo-

li výrazne menej intenzívne ako režimy VDC/IE s komprimovaným intervalom podávané v Spojených štátoch amerických, čo naznačuje, že výsledky v kontrolných ramenách mohli byť lepšie s intervalovo komprimovaným VDC/IE (70). Nedávno bola nadradenosť VDC/IE nad režimom EURO-EWING 99 potvrdená štúdiou EURO EWING 2012 (číslo EudraCT 2012-002107-17), ktorá preukázala 3-ročnú mieru EFS 67 % oproti 61 % a miera OS 82 % oproti 74 % v prospech VDC/IE (71).

Na základe súčasných dôkazov by sa u pacientov s metastatickým ES postihujúcim iba pľúca malo zvážiť celopľúcne ožiarenie (z angl. whole lung irradiation – WLI); najlepšie výsledky sa pozorujú u pacientov s dobrou odpoveďou na chemoterapiu, ako aj u pacientov s metastatickým ochorením iba v pľúcach. Odporúča sa dávka 15 – 18 Gy a pre pacientov mladších ako 6 rokov redukovat dávku na 12 Gy. WLI sa toleruje s 1,8 % mierou závažnej pneumonitídy (72). Údaje z klinických štúdií ukazujú, že zvýšený výskyt pľúcnych komplikácií je spojený so zvýšenými dávkami ožiarenia, vysokými celkovými dávkami, vyššou dávkou na frakciu alebo chirurgickým zákrokom na hrudníku (73). V kontexte HDC (z angl. high dose chemotherapy) je oneskorenie WLI o ≥ 60 dní spojené so zníženou toxicitou (72, 74).

Predbežné výsledky z prospektívnej štúdie SBRT1, ktorá používala SBRT na kostné metastázy sarkómu, preukázali mieru lokálnej kontroly 95 % na léziu a prínos pre OS aj pre prežitie bez progresie, ak bola SBRT použitá na konsolidáciu všetkých miest metastatického ochorenia. SBRT ako konsolidačný nástroj pre nepulmonálne metastázy sa ukázala ako účinná alternatíva k frakcionovanej rádioterapii (75).

Rekurentný ES, či už lokálny alebo so vzdialenými metastázami, je takmer vždy smrteľný, aj keď ďalšie odpovede

na ChT sú časté a potenciálne cenné. Najkonzistentnejším prognostickým faktorom je čas do relapsu (> 2 roky od počiatočnej diagnózy majú lepší výsledok) (76). Režimy ChT pre relabujúcu ES nie sú štandardizované a zahŕňajú alkylačné látky (cyklofosfamid a ifosfamid) v kombinácii s inhibítormi topoizomérázy (etopozid a topotekan) irinotekan s temozolomidom, gemcitabínom a docetaxelom, ifosfamid vo vysokých dávkach alebo karboplatina s etopozidom (77, 78). Predbežné výsledky zo štúdie rEECur, prvej randomizovanej, kontrolovanej štúdie v tomto prostredí, naznačujú, že režimy gemcitabín plus docetaxel a temozolomid plus irinotekan sú inferiórne oproti topotekanu s cyklofosfamidom a vysokým dávkam ifosfamidu (79). Údaje pre kabozantinib a regorafenib a vybrané ďalšie molekuly sú podrobne uvedené v tabuľke 4.

U vybraných pacientov s dlhým intervalom bez ochorenia ≥ 2 roky, ktorí dosiahli kompletnú remisiu medikamentóznou terapiou a/alebo chirurgickým zákrokom, možno zvážiť konsolidáciu pomocou vysokodávkovanej ChT.

Odporúčania:

- Intervalovo denzný režim VDC/IE preukázal superioritu oproti VIDE tak v prežívaní bez udalosti (EFS), ako aj celkovom prežívaní pacientov (OS) s podobnou toxicitou a v súčasnosti je preferovanou liečbou prvej línie v ES.
- HDC-ASCT nie je vo všeobecnosti indikovaná pri liečbe novodiagnostikovaného ES, najmä v ére neoadjuvantnej komprimovanej VDC/IE, a mala by sa zvážiť individuálne, ideálne v kontexte prospektívnej klinickej štúdie.
- Na základe súčasných dôkazov by sa u pacientov s metastatickým ES postihujúcim pľúca malo zvážiť WLI; najlepšie výsledky sa pozorujú u pacientov s dobrou odpoveďou na chemoterapiu,

ako aj u pacientov s metastatickým ochorením postihujúcim iba pľúca.

Liečba chondrosarkómu

Chondrosarkóm sa častejšie objavuje so zvyšujúcim sa vekom, pričom približne 80 % prípadov je diagnostikovaných po 40. roku života. Najčastejšími primárnymi miestami sú dlhé kosti, najmä dolná končatina, po ktorej nasledujú panva a rebrá (1).

Väčšina konvenčných chondrosarkómov sú skôr lokálne agresívne alebo nemetastázujúce nádory nízkeho stupňa (atypický chrupavkový nádor/chondrosarkóm I. stupňa) ako chondrosarkóm vysokého stupňa (stupeň II-III). Pôvod väčšiny konvenčných chondrosarkómov je v dreni kosti (centrálny chondrosarkóm), hoci časť môže vzniknúť sekundárne v rámci enchondrómu (sekundárny centrálny chondrosarkóm) alebo na povrchu kosti z čiapočky už existujúceho osteochondrómu (sekundárny periférny chondrosarkóm). Väčšinou sú solitárne, ale môžu sa vyskytnúť ako mnohopočetné lézie u syndrómových pacientov s mnohopočetnými osteochondrómami a enchondromatózou. Zriedkavo (2 % prípadov) môže chondrosarkóm vzniknúť z periostu na povrchu kosti (periosteálny chondrosarkóm). Bežné chondrosarkómy sa môžu príležitostne dediferencovať na veľmi agresívny sarkóm vysokého stupňa s nepriaznivou prognózou; takzvaný DCS (dediferencovaný chondrosarkóm). Zriedkavejšie podtypy chondrosarkómu zahŕňajú MCS (mezenchymálny chondrosarkóm) a chondrosarkóm z jasných buniek (9, 79). Približne 50 % centrálnych chondrosarkómov nesie mutácie IDH1 alebo IDH2; molekulárna analýza sa však bežne nevyžaduje (80). MCS sa vyznačuje prítomnosťou vysoko špecifickej gémovej fúzie medzi HEY1 a NCOA2 (81).

Metastatické ochorenie pri prezentácii, histologický stupeň, axiálne primárne miesto a veľkosť sa považujú za prognostické faktory pri konvenčných chondrosarkómoch (82). Bežnejšie sa v čase diagnózy vyskytuje pri DCS (20 % prípadov) a MCS (10 %) (83).

Atypické chrupavkové nádory dlhých kostí končatín možno s vysokou šancou na úspech zvládnuť kyretážou s lokálnou adjuvantnou terapiou alebo

bez nej (napr. fenol, cement a kryoterapia) (84). Periférne chondrosarkómy nízkeho stupňa (vznikajúce z osteochondrómov) by sa mali chirurgicky vyrezať s cieľom resekcie nádoru aj s pokrytím normálneho tkaniva. Chondrosarkómy vyššieho stupňa (stupeň II-III) a všetky chondrosarkómy panvy alebo axiálneho skeletu by sa mali chirurgicky vyrezať so širokými okrajmi. Existuje veľmi vysoké riziko vzdialených metastáz a LR po excízii DCS, najmä v prítomnosti patologickej zlomeniny. Ak sa pomocou záchrany končatiny nedajú spoľahlivo dosiahnuť široké okraje, mala by sa zvážiť amputácia.

RT možno zvážiť pri neresekovateľnom ochorení (primárnom alebo rekurentnom), po nekompletnom chirurgickom zákroku a pri zmiernení symptómov. Vysokodávková RT sa v súčasnosti odporúča pacientom s chondrosarkómami lebečnej bázy na základe hlásených vynikajúcich výsledkov (80 % – 90 % miera lokálnej kontroly) (85).

Súčasný dôkaz naznačuje, že MCS a DCS sú citlivejšie na ChT (86). Lokalizované MCS sa zvyčajne liečia adjuvantnou/neoadjuvantnou ChT kombinujúcou antracyklín a alkylačné látky. Pri lokalizovanom DCS možno zvážiť aj adjuvantnú/neoadjuvantnú ChT. Inoperabilné, lokálne pokročilé a metastatické chondrosarkómy vysokého stupňa majú zlú prognózu. U pacientov s oligometastatickým, resekovateľným pľúcny ochorením možno zvážiť operáciu, RT alebo lokálnu abláciu, najmä pri konvenčných chondrosarkómoch. U pacientov s rozsiahlym metastatickým ochorením má ChT obmedzený prínos, pričom vyšší počet liečebných odpovedí je pozorovaný u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu na báze antracyklínov, a u pacientov s DCS alebo MCS. V prípade MCS môže byť trabektedín liečebnou možnosťou (87). Údaje o pazopanibe sú podrobne uvedené v tabuľke 3. K dispozícii sú predbežné údaje o aktivite imunoterapie a inhibítorov mutantnej IDH1 (t. j. ivosidenibu), pričom prebiehajú prospektívne klinické štúdie.

Záver

Konvenčná liečba tak OS, ako aj ES je založená na sekvenčnom multimodálnom prístupe, ktorý kombinuje chemo-

terapiu, chirurgické prístupy a pri ES aj rádioterapiu, zostáva nateraz základným liečebným štandardom týchto nádorov. Napriek nárastu klinických štúdií za posledné štyri desaťročia sa však miera vyliečenia OS výraznejšie nezlepšila. Nešpecifické ciele terapie vykazujú slabé terapeutické účinky s vedľajšími účinkami pri vysokých dávkach. Zlepšená molekulárna charakterizácia však odhalila podkategórie osteosarkómu, ktoré by mohli umožniť prístup precíznej medicíny s látkami zameranými na kľúčové zmeny v konkrétnej dráhe. Vďaka pokroku v biologickom chápaní, vývoju robustných predklinických modelov, uskutočniteľnosti rýchleho klinického testovania a nových liečebných koncepcií sa v blízkej budúcnosti veríme, že dočkáme dlho očakávaného zlepšenia liečebných výsledkov pacientov s osteosarkómom, ako aj inými typmi BS.

Autorky nedeklarujú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- 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.* 2017;18(8):1022-1039.
- de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246958.
- Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:40-52.
- Ruengwanichayakun P, Gambarotti M, Frisoni T, et al. Parosteal osteosarcoma: a monocentric retrospective analysis of 195 patients. *Hum Pathol.* 2019;91:11-18.
- Duhamel LA, Ye H, Halai D, et al. Frequency of Mouse Double Minute 2 (MDM2) and Mouse Double Minute 4 (MDM4) amplification in parosteal and conventional osteosarcoma subtypes. *Histopathology.* 2012;60(2):357-359.
- Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Annals of Oncology.* 2001;12(8):1145-1150.
- Di Giannatale A, Frezza AM, Le Deley MC, et al. Primary cutaneous and subcutaneous Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1555-1561.
- Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med.* 2021;384(2):154-164.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours.* IARC Publications, Lyon, 2020.
- Diaz-Perez JA, Nielsen GP, Antonescu C, et al. EWSR1/FUS-NFATc2 rearranged round cell sarcoma: clinicopathological series of 4 cases and literature review. *Hum Pathol.* 2019;90:45-53.
- Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas with CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: a clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941-949.
- Kao YC, Owosho AA, Sung YS, et al. BCOR-CCNB3 fusion positive sarcomas: a clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical

- cal behavior of other round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):604-615.
13. Kao YC, Sung YS, Zhang L, et al. Recurrent BCOR internal tandem duplication and YWHAE-NUTM2B fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy: overlapping genetic features with clear cell sarcoma of kidney. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(8):1009-1020.
 14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3108-3114.
 15. 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.
 16. Frezza AM, Botta L, Trama A, Dei Tos AP, Stacchiotti S. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(2):114-120.
 17. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2852-2859.
 18. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [¹⁸F]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(7):1113-1117.
 19. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer.* 1985;56(7):1515-1521.
 20. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, et al. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. *Bone Joint J.* 2016;98-B(8):1138-1144.
 21. Righi A, Pacheco M, Palmerini E, et al. Histological response to neoadjuvant chemotherapy in localized Ewing sarcoma of the bone: A retrospective analysis of available scoring tools. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(7):1778-1783.
 22. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology.* 2021 December;32(12):1520-1536.
 23. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2431-2445.
 24. 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.* 1986;314(25):1600-1606.
 25. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. 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;17(10):1396-1408.
 26. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(2):407-414.
 27. Smeland S., Bielack S.S., 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;109:36-50.
 28. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8845-8852.
 29. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer.* 2002;38(9):1218-1225.
 30. Bacci G, Longhi A, Fagioli F. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27-year experience at Rizzoli Institute Italy. *Eur J Cancer.* 2005;41(18):2836-2845.
 31. Soares do Brito J, Santos R, Sarmento M, Fernandes P, Portela J. Chemotherapy Regimens for Non-Metastatic Conventional Appendicular Osteosarcoma: A Literature Review Based on the Outcomes. *Curr Oncol.* 2023 Jun 27;30(7):6148-6165.
 32. Bielack SS, Smeland S, Whelan J. MAP plus maintenance pegylated interferon α -2b (MAPIfn) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 "good response" randomization. *J Clin Oncol.* 2013;31
 33. 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(1):30-36.
 34. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011;117(19):4522-4530.
 35. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):710-715.
 36. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005;23(3):559-568.
 37. de Baere T, Tselikas L, Gravel G, et al. Interventional radiology: Role in the treatment of sarcomas. *Eur J Cancer.* 2018;94:148-155.
 38. Palmerini E, Torricelli E, Cascinu S, et al. Is there a role for chemotherapy after local relapse in high-grade osteosarcoma? *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(8):e27792.
 39. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer.* 2016;16:280.
 40. 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;21(3):446-455.
 41. 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.* 2019;20(1):120-133.
 42. 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;37(16):1424-1431.
 43. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2011-2018.
 44. Longhi A, Bielack SS, Grimer R, et al. Extraskelletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *Eur J Cancer.* 2017;74:9-16.
 45. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, et al. Periosteal osteosarcoma—a European review of outcome. *Eur J Cancer.* 2005;41(18):2806-2811.
 46. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1989-1994.
 47. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7):814. Dosage error in article text]. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4148-4154.
 48. Brennan B, Kirton L, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *JCO.* 2020;38:11500-11500.
 49. Huang R, Han D, Shi C, et al. Construction and validation of nomograms for non-metastatic Ewing sarcoma: a prognostic factor analysis based on the SEER database. *Oncol Lett.* 2021;22(5):777.
 50. Womer RB, Daller RT, Fenton JG, Miser JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer.* 2000;36(1):87-94.
 51. Cash T, Krailo MD, Buxton A, et al. Long-term outcomes in patients with localized Ewing sarcoma treated with interval-compressed chemotherapy: a long-term follow-up report from Children's Oncology Group study AEWS0031 [abstract]. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 suppl):11505.
 52. Leavey PJ, Laack NN, Krailo MD, et al. Phase III trial adding vincristine-topotecan-cyclophosphamide to the initial treatment of patients with nonmetastatic Ewing sarcoma: a Children's Oncology Group report. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4029-4038.
 53. Jagodzińska-Mucha P, Ługowska I, Świtaj T, et al. The clinical prognostic factors and treatment outcomes of adult patients with Ewing sarcoma. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(11):2006-2014.
 54. Zhang J, Huang Y, Sun Y, et al. Impact of chemotherapy cycles and intervals on outcomes of nonspinal Ewing sarcoma in adults: a real-world experience. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1168.
 55. Koshkin VS, Bolejack V, Schwartz LH, et al. Assessment of Imaging Modalities and Response Metrics in Ewing Sarcoma: Correlation With Survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3680-3685.
 56. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2015;121(3):467-475.
 57. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):168-177.
 58. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1562-1567.
 59. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer.* 2016;61:128-136.
 60. Andreou D, Ranft A, Gosheger G, et al. Which Factors Are Associated with Local Control and Survival of Patients with Localized Pelvic Ewing's Sarcoma? A Retrospective Analysis of Data from the Euro-EWING99 Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(2):290-302.
 61. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1142-1148.
 62. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer.* 2010;116(2):443-450.
 63. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003;348(8):694-701.
 64. Felgenhauer JL, Nieder ML, Krailo MD, et al. A pilot study of low-dose anti-angiogenic chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group (COG) phase II study NCT00061893. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(3):409-414.
 65. DuBois SG, Krailo MD, Glade-Bender J, et al. Randomized phase III trial of ganitumab with interval-compressed chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2098-2107.
 66. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2873-2876.
 67. 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;36(31):3110-3119.
 68. Koch R, Gelderblom H, Haveman L, et al. High-dose treosulfan and melphalan as consolidation therapy versus standard therapy for high-risk (metastatic) Ewing sarcoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(21):2307-2320

69. Luksch R, Milano GM, Barretta F, et al. Efficacy of dose intensification in induction therapy for localized Ewing sarcoma: Italian Sarcoma Group (ISG) and Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) ISG/AIEOP EW-1 study [abstract]. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 suppl):11501.
70. Gorlick R, Janeway KA, Adamson PC. Dose intensification improves the outcome of Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3072-3073.
71. 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;400(10362):1513-1521.
72. Scobioala S, Eich HT. Risk stratification of pulmonary toxicities in the combination of whole lung irradiation and high-dose chemotherapy for Ewing sarcoma patients with lung metastases: a review. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(6):495-504.
73. Ronchi L, Buwenge M, Cortesi A, et al. Whole lung irradiation in patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Anticancer Res*. 2018;38(9):4977-4985.
74. Abate ME, Cammelli S, Ronchi L, et al. Whole lung irradiation after high-dose busulfan/melphalan in Ewing sarcoma with lung metastases: an Italian Sarcoma Group and Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica joint study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2789.
75. Elledge CR, Krasin MJ, Ladra MM, et al. A multi-institutional phase 2 trial of stereotactic body radiotherapy in the treatment of bone metastases in pediatric and young adult patients with sarcoma. *Cancer*. 2021;127(5):739-747.
76. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):549-553.
77. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):581-584.
78. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):795-800.
79. Schneiderman BA, Kliethermes SA, Nystrom LM. Survival in Mesenchymal Chondrosarcoma Varies Based on Age and Tumor Location: A Survival Analysis of the SEER Database. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(3):799-805.
80. Amary MF, Bacsik K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol*. 2011;224(3):334-343.
81. Wang L, Motoi T, Khanin R, et al. Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(2):127-139.
82. Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, et al. Survival and prognostic factors in conventional central chondrosarcoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):849. Published 2018 Aug 24.
83. Amer KM, Munn M, Congiusta D, Abraham JA, Basu Mallick A. Survival and Prognosis of Chondrosarcoma Subtypes: SEER Database Analysis. *J Orthop Res*. 2020;38(2):311-319.
84. Dierselhuis EF, Goulding KA, Stevens M, Jutte PC. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD010778. Published 2019 Mar 7.
85. Noël G, Feuvret L, Ferrand R, Boisserie G, Mazeron JJ, Habrand JL. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery*. 2004;55(6):1252-1262.
86. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):374-381.
87. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):188-193.
88. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: A phase 2 clinical study. *Cancer*. 2018 Oct 15;124(20):4056-4063.
89. 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.
90. Attia S, Bolejack V, Ganjoo KN, et al. A phase II trial of regorafenib (REGO) in patients (pts) with advanced Ewing sarcoma and related tumors (EWS) of soft tissue and bone: SARCO24 trial results. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):11005-11005.
91. Results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic relapsed Ewing sarcoma (ES), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and UNICANCER. *Ann Oncol*. 2020;31 (suppl_4):S1142-S1215.10.1016/annonc/annonc325
92. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol*. 2015;26(10):2168-2173.

MUDr. Michaela Sojáková, PhD.

II. onkologická klinika, NOÚ
Klenova 1, 833 10 Bratislava
michaela.sojakova@nou.sk