


	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>1/11</b>	
<p>1. <b>Epidemiologie:</b> Sarkomy kostí (C40,C41) jsou velmi vzácnou skupinou nádorových onemocnění. V období dětského věku (0-14 let) jde o 3-5 %, u adolescentů v rozmezí věku 15-19 let tvoří 8 % všech nově diagnostikovaných nádorů. U dospělých incidence klesá. Celkově tvoří primární nádory kostí méně než 1 % všech malignit (resp. 0,2 %). <b>Osteogenní sarkom (OSA)</b> i <b>Ewingův sarkom (ES)</b> jsou nádory typické pro věk dětí, adolescentů a mladých dospělých. Typická je rychlá dynamika růstu, časná metastazování hematogenní cestou. Incidence je obdobná (3-4/1 mil/rok), u osteogenního sarkomu má 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 však geografickou heterogenitu. <b>Chondrosarkom (ChoSa)</b> je nejčastějším kostním sarkomem vyššího věku (od 30 let výše), metastazuje méně často, častější jsou lokální recidivy.</p> <p>2. <b>Etiologie:</b> 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 500x vyšší než v ostatní populaci), u Li-Fraumeni syndromu (familiární mutace p53). U Ewingova sarkomu nebyla spojitost s vrozenými chorobami nebo jinými nádory 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 cysta, chondromyxoidní fibrom, chondroblastom, synoviální chondromatóza, teratom). Primární (centrální, axiální skelet postihující) chondrosarkomy mají malignější průběh než sekundární (periferní).</p> <p>3. <b>Histologie:</b> Nejrozšířenější klasifikační schéma je klasifikace dle Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2013, které uvádí více než 20 subtypů kostních sarkomů. Osteogenní sarkom a nádory rodiny Ewingova sarkomu 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) představují pouhých 2-5 % všech kostních sarkomů. Obecně lze kostní sarkomy rozdělit <b>na dvě základní skupiny</b>: nádory s nízkou biologickou aktivitou (nádorové buňky dobře diferencované, málo mitóz, menší pravděpodobnost metastáz, tedy <b>nízce maligní</b>) a nádory s vysokou biologickou aktivitou (nediferencované buňky, mnohočetné mitózy, časná zakládání metastáz, <b>vysoce maligní</b>), dle charakteru růstu pak na nádory uložené intrakompartmentově, kdy se nádor nachází v anatomicky ohraničeném prostoru, např.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>2/11</b>	
<p>v kosti, nebo tento ohraničený prostor prorůstá, např. infiltruje paraoseální tkáň, je pak uložen extrakompartmentově.</p> <p><u>Osteogenní sarkom:</u></p> <p><i>Centrální osteosarkomy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- až v 80 % <b>klasický (konvenční) osteosarkom (osteo-, chondro-, fibroblastický)</b> má vysokou mitotickou aktivitu, G III-IV, po destrukci kortikalis se šíří do okolí, ale většinou neproniká přes růstovou ploténku. Jeho varianta <b>teleangiektatický osteosarkom</b> obsahuje množství dutin oddělených vazivovými septy vyplněnými krví, roste velmi rychle, ale většinou dobře reaguje na chemoterapii, vysoké riziko patologických zlomenin;</li> <li>- méně než 2 % tvoří <b>G I centrální osteosarkom</b>, 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;</li> <li>- asi 1 % výskytu tvoří <b>osteosarkom malobuněčný (kulatobuněčný)</b>, G III-IV, vzácný, nepříznivý typ, vykazuje charakteristiky jak osteosarkomu, tak Ewingova sarkomu/PNET.</li> </ul> <p><i>Povrchové osteosarkomy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- méně než 5 % <b>juxtakortikální osteosarkom parostální</b>, GI, vyrůstá většinou ze zevního povrchu kosti, roste excentricky a plášťově obklopuje kost, při adekvátním chirurgickém výkonu bez další onkologické léčby má dobrou prognózu, případné lokální recidivy mají pomalý vývoj;</li> <li>- <b>periostální osteosarkom</b>, G I-IV, může připomínat periostální chondrosarkom, varianty G III-IV se však chovají jako konvenční osteosarkom;</li> <li>- <b>povrchový osteosarkom s vysokým stupněm malignity G III-IV</b> je histologickým obrazem i prognózou podobný klasickému (konvenčnímu) osteosarkomu, bývá uložen na povrchu diafýzy femuru či humeru.</li> </ul> <p><i>Vzácnější varianty osteosarkomu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zřídka <b>multicentrický osteosarkom</b>, G III-IV, vzniká víceložiskově s velmi špatnou prognózou;</li> <li>- <b>kraniofaciální osteosarkom</b>, G II-IV, má vyšší riziko lokálních recidiv;</li> <li>- na podkladě Pagetovy choroby vzniká <b>Pagetův sarkom</b> G III-IV s velmi špatnou prognózou, typický je destruktivní charakter s predilekcí vzniku pánev, proximální femur a proximální humerus;</li> </ul>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>3/11</b>	
<p>- <b>postradiační sarkom</b> G III-IV se může vyvinout v důsledku předchozího ozařování, vyskytuje se ve vyšším věku a horší prognóza proti klasické formě osteosarkomu je dána jeho lokalizací převážně v axiálním skeletu.</p> <p><u>Ewingův sarkom:</u> mezi „Ewing sarcoma family of tumors“ patří nádory z malých, modrých, kulatých buněk - Ewingův sarkom, atypický Ewingův sarkom, Askinův tumor hrudní stěny (historické označení). Primitivní periferní neuroektodermální tumor (PNET) již není v poslední klasifikaci uváděn. Tyto jednotky se od sebe liší různým stupněm neurální diference, histogeneze i molekulárně biologické nálezy jsou stejné. Typickým nálezem 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). Pozitivita při použití RT-PCR se pohybuje kolem 95 %. Tato translokace vede k juxtapozici genů EWS na chromozomu 22 a genu FLI-1 na chromozomu 11 s produkcí chimerického proteinu s transkripčními vlastnostmi.</p> <p><u>Chondrosarkom:</u> Centrální „klasický“ chondrosarkom, vznikající uvnitř kosti, juxtakortikální (periostální), světlobuněčný chondrosarkom s velmi dobrou prognózou, dediferencovaný s infaustní prognózou a mezenchymová varianta.</p> <p><b>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán:</b> Léčba všech typů primárních kostních malignit by měla být vedena na specializovaném pracovišti s fungujícím multidisciplinárním týmem (ortoped, hrudní chirurg, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, další specializace), kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění.</p> <p><b>5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:</b> Zhodnocení anamnézy, klinického stavu, zobrazovací metody – metodou volby je prostý RTG snímek, doplněný CT/lépe MRI primárního tumoru, rtg/CT plic (dle gradingu), scintigrafie skeletu, základní 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 u ES). PET/CT není standardní vyšetřovací metodou v rámci stagingu, smysluplné je pouze u kostních sarkomů indikovaných k neoadjuvantní léčbě ke zhodnocení 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, myslet na možnost kryoprezervace spermatu/oocytů dle přání pacienta.</p> <p><b>6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:</b> Staging je pro všechny typy primárních kostních sarkomů společný, užívá se TNM Staging (UICC-TNM, 7. Edice 2010, <a href="http://www.uicc.org">http://www.uicc.org</a>) i 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 jiných lokalizací). Mezi prognostické a prediktivní faktory patří: celkový stav, velikost a lokalizace nádoru, <b>histologický typ a grade</b>, operabilita, přítomnost a lokalizace MTS, hladina ALP, LD, histopatologické hodnocení odpovědi nádoru na chemoterapii, v neposlední řadě pak aplikovaná léčba.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>4/11</b>	
<p><b>7. Léčba dle klinického stadia:</b> Metodou volby operabilního lokalizovaného níže 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.</p> <p><b>8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:</b> Léčba každého pacienta 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.</p> <p><b>9. Chemoterapeutické režimy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>klasický (konvenční) osteosarkom G III-IV pod 40, resp. 50 let věku</b> – protokol EURAMOS (režim MAP indukční 2x, konzolidace 2xMAP + 2xMA, M=vysokodávkovaný methotrexát, rozpis dávek je uveden v protokolu i MK ČOS), +- imunomodulační léčba mifamurtidem (v zemích EU má statut „<i>orphan drug</i>“) je indikována 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. Dle aktuálně platných úhrad má v ČR statut vysoce inovativního léku a jeho podání je vázáno na vybraná centra. U pacientů nad 50 let věku se obvykle používá jen dvojkombinace cisplatina(P), adriamycin(A).</li> <li>- <b>parostální osteosarkom, G1 centrální osteosarkom, G1 intraosseální osteosarkom</b> – jen operace</li> <li>- <b>periostální osteosarkom:</b> GI-II zvážení chemoterapie (DDP, ADM) – operace +- chemoterapie dle % nekróz, GIII-IV léčba jako konvenční osteosarkom.</li> </ul> <p>role <i>second line</i> chemoterapie v případě relapsu není jednoznačně definována (možnosti ve vztahu k předlčení: ifosfamid/etoposid,HD ifosfamid, cyklofosfamid/etoposid, cyklofosfamid/topotekan, gemcitabin). Slibné výsledky studie II. fáze vykázal sorafenib s vysokým procentem stabilizací.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>



- role chemoterapie v léčbě **chondrosarkomu** nebyla dosud definována (chybí prospektivní randomizované studie), dle některých studií (Césari a spol.) prodlužuje chemoterapie v dvojkombinaci cisplatina, adriamycin přežití u pacientů s mesenchymální variantou chondrosarkomu. NCCN doporučuje léčit dediferencovaný chondrosarkom jako osteosarkom a mesenchymální chondrosarkom jako Ewingův sarkom/PNET.

- **Ewingův sarkom** (kostní i extraskeletální varianta): zavedení multimodální léčby včetně kombinované chemoterapie zvýšilo 5leté přežití z 10 % na více než 65 % u lokalizovaného onemocnění. Aktuálně je léčba v Evropě vedena dle protokolu EWING 2008, resp. nové verze z roku 2013 v rámci mezinárodní klinické studie f. III (do 50 let). Sestává z indukční chemoterapie režim VIDE 6x (nebo VDC-IE), následuje lokální léčba většinou operační (preference), poté stratifikace konzolidační léčby (CHT+-RT) dle histopatologické odpovědi na CHT a dalších faktorů.

Dosud používané režimy (Ewing 2008):

VIDE: VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> /d, max. 2 mg	d1
IFO 3gr/m <sup>2</sup> /d plus mesna	d1,d2,d3
DOX 20 mg/m <sup>2</sup> /d	d1,d2,d3
ETO 150 mg/m <sup>2</sup> /d	d1,d2,d3
VAI: VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> /d, max. 2mg	d1
ACT 0,75mg/m <sup>2</sup> /d	d1,d2
IFO 3gr/m <sup>2</sup> /d plus mesna	d1,d2
VAC: VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> /d, max. 2mg	d1
ACT 0,75mg/m <sup>2</sup> /d	d1,d2
CYC 1500mg/m <sup>2</sup> /d plus mesna	d1,

Případně vysokodávkovaná chemoterapie Busulfan/Melfalan či Treosulfan/Melfalen+autoPBSC (stimulace a sběr periferních kmenových buněk obvykle po 3. a/nebo 4. sérii VIDE v úvodu léčby) je dle výsledků dosavadních studií smysluplná především u iniciálně objemných nádorů s nedostatečnou odpovědí na indukční CHT a to v rámci konzolidace remise. Maximální podpurná léčba je nezbytná, především indukční část léčby je provázána očekávanou toxicitou gr. IV. Při chemosenzitivitě nemoci je iniciální záměr vždy kurativní, žádoucí je dodržení dávkové denzity.

Léčba relabujícího onemocnění je obtížná. Pacienti progredující na agresivní léčbě nebo s krátkou dobou do progresu mají možnosti omezené, není definován chemoterapeutický standard pro léčbu relapsu (možnosti: cyklofosfamid/topotekan, temozolomid/irinotekan, gemcitabin/docetaxel, ifosfamid/etoposid, ifosfamid/platina, HD ifosfamid, bisfosfonáty). Pacienti s delší dobou do progresu mohou profitovat z intenzifikace již dříve aplikovaných cytostatik nebo

Vypracoval: MUDr. D. Adámková  
Krákorová Ph.D.

Platnost od: 01. 10. 2016

Datum aktualizace: 01. 10. 2016

Aktualizaci provedl: MUDr. D. Adámková  
Krákorová Ph.D.

Schválil:

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D.


Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:


Pořadové číslo:

**NLPP 8.1.**





	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>6/11</b>	
<p>podáním myeloablativní léčby, obojí vede k delším EFS i OS, ovšem nemění prognózu pacientů quod vitam.</p> <p><b>10. Doporučení sledování:</b></p> <p><b>a) high grade – Ewingův sarkom, konvenční osteosarkom, dedif. nebo mezenchymální chondrosarkom)</b></p> <p>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 roky po léčbě.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- při každé kontrole klinické vyšetření, RTG hrudníku, RTG prim. tumoru (+ UZ v případě původní měkkotkáňové složky, při suspekci CT/ MRI);</li> <li>- CT plic první dva roky ročně a/nebo je-li RTG nekonkluzivní nebo susp. z relapsu;</li> <li>- scintigrafie skeletu při klin. podezření na kostní diseminaci;</li> <li>- v případě relapsu nutný kompletní/rozšířený restaging;</li> <li>- v případě proběhlé chemoterapie s antracykliny rok po ukončení léčby kontrolní ECHO srdce, dále po 5 letech;</li> <li>- po proběhlé CHT: první dva roky 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.</li> </ul> <p><b>b) low grade (chondrosarkom, GI-II osteosarkom):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinické vyšetření po 3 měsících 1. rok, 2. a 3. rok po 6 měsících, dále ročně;</li> <li>- rtg/nebo CT prim. tumoru (dle výchozí modalitě a charakteru chir. výkonu) po 3 měsících první rok, dále po 6 měsících 2. a 3. rok, dále ročně;</li> <li>- rtg hrudníku první dva roky po 6 měsících, dále ročně;</li> <li>- scintigrafie skeletu při klinické indikaci.</li> </ul> <p><b>11. Stanovení odpovědné osoby za sledování:</b> dle závěru komise, obvykle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacient po chirurgické léčbě - ortoped/chirurg</li> <li>- pacient po multimodální léčbě - ortoped/chirurg + ošetřující onkolog/radioterapeut</li> </ul> <p><b>12. Literatura:</b></p> <p>Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. <i>Eur J Cancer</i> 2001; 37,760–766,</p> <p>Isakoff MF, Harris MJ, Beghart MC, Grier HE. Bone Sarcomas in: Cancer in Adolescents and Young Adults, editors Bleyer WA, Barr RD. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2007, ISSN 1613-5318. Chapter 12, 203-218,</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>


	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>7/11</b>	
<p>Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries (eds). Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975-2000. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06-5767, Bethesda MD, <a href="http://www.seer.cancer.gov/publications">www.seer.cancer.gov/publications</a>.</p> <p>NCI (2011). SEER Cancer Statistics review, 1975-2008. National Cancer Institute, Bethesda. (<a href="http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2008/">www.seer.cancer.gov/csr/1975_2008/</a>),</p> <p>Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al.: World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2013,</p> <p>Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. <i>Clin Orthop Relat Res</i> 2002; 40-52,</p> <p>Malawer MM, JHelman L, O'Sullivan B: Sarcomas of Bone 1794-1812, In De Vita, V.T.: Cancer. Principles and practise of oncology (8<sup>th</sup> ed). Lippincott-Raven, Philadelphia, 2008, 8. Cancer Management: A</p> <p>Multidisciplinary Approach, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, Chapter 21, 569-583,</p> <p>Judson J. Role of expertcentres in the management of sarcomas. <i>Eur J Cancer, Suppl. II</i>, 2013, 310-311,</p> <p>Bone sarcomas: ESMO Clinical Practise Guidlines for diagnosis, treatment and follow up, <i>Annals of Oncology</i> 2014, Sept /Suplement 3/, vii 113-123,</p> <p>Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2009; 35: 1030-1036,</p> <p>Adámková Krákorová D. Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů. <i>Klin Onkol</i> 2012, 25(5), 346-358,</p> <p>Bielack SS, Bielack KB, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. <i>J Clin Oncol</i> 2002, 20:776-790,</p> <p>Bacci G, Longhi A, Versaci M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated at a single institution. <i>Cancer</i> 2006, 106(5):1154-1161,</p> <p>NCCN Clinical Practise Guidlines in Oncology, Bone cancer, V. 2/2016, <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a>.</p> <p>Bacci G, Lonhgi A, Beroni F, et al. Primary high grade osteosarcoma: comparsion between preadolescent and older patients. <i>Journal of PediatrHematol Oncology</i>, 2005, 27:129-134,</p> <p>Goorim AM, Schwartzenruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group study POG-8651. <i>J Clin Oncol</i> 2003;8:1574-1580,</p> <p>Bielack SS, Machatschek JN, Flege S et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2004; 5:1243-1256,</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>8/11</b>	
<p>Marina N, Bielack S, Sydes M, et al. International collaboration is feasible in trials for rare conditions : the EURAMOS experience. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25(185):726,</p> <p><a href="http://euramos.org">euramos.org</a></p> <p>Smeland S, Whelan JS, Bielack SS. Event-free survival and overall survival in 2253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS-1, <i>J Clin Oncol</i> 33,2015 (suppl. abstr. 10512).</p> <p>Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al.: MAP plus maintenance pegylated interferon a-2b (MAP-IFN) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS. <i>J Clin Oncol</i> 2015, 33:2279-2287,</p> <p>Lewis IJ et al.: Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007;99:112-128,</p> <p>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. <i>J Clin Oncol</i>. 2012, Jun 10, 30(17): 2112-2118,</p> <p>Merimsky O, Meller I, Flusser G et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i>. 2000. 45:177-181,</p> <p>Navid F, Willert JR, McCarville MB et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. <i>Cancer</i> 2008, 113:419-425,</p> <p>Palmerini E, Jones RL, Marchessi E et al: Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy. <i>J Clin Oncol</i>, 2014, 32(15), 10541.</p> <p>Palmerini E, Picci P, Marchesi E et al. High dose ifosfamide in metastatic high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 33,2015 (suppl. abstr. 10527).</p> <p>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. <i>Ann Oncol</i>. 2012, Feb, 23(2):508-516,</p> <p>Grimer RJ, Canon SR, Tamini AM et al.: Osteosarcoma over the age of forty. <i>Eur J Cancer</i> 2003, 39:157-163,</p> <p>K Okada : Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologist study of 64 cases-an experience in northern Japan. <i>Ann Surg Oncol</i> 2004, 11, 998-1004,</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>



	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA <b>Sarkomy kostí</b>	STRANA PROCEDURY: <b>9/11</b>	
<p>Loeb DM, Garrett- Mayer E, Hobbs RF, et al. Dose finding study of Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. <i>Cancer</i> 2009. 115:2514-2522,</p> <p>De Laney TF et al.: Radiotherapy for local control of osteosarcoma. <i>Int J radiat Oncol Biol Phys.</i> 2005, 61, 492-498,</p> <p>Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival-a report from the Children's Oncology Group. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26: 633-638,</p> <p>Chou, A. J., Kleinerman, E. S., Krailo, M. D. et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. <i>Cancer</i> 2009, 115, 5339-5348, 31.</p> <p>Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <i>Cancer.</i> 2009;115(7):1531-1543,</p> <p>Gill J et al. New targets and approaches in osteosarcoma. <i>Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 2013 Jan;137(1):89-99,</p> <p>Pete Anderson, Lisa Kopp, Nicholas Anderson et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcoma (Ewing's sarcoma and osteosarcoma), <i>Expert Opin. Investig. Drugs</i> 2008, 17(11):1703-1715,</p> <p>Bovee JVMG, Cleton-Jansen AM, Taminiou AHM, et al. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment <i>Lancet Oncol</i> 2005; 6: 599-607,</p> <p>Gelderblom H, Hogendoorn PCW, Dijkstra SD et al. The clinical approach toward chondrosarcoma. <i>Oncologist</i> 2008; 13: 320-329,</p> <p>Riedel RF, Larrier N, Dodd L et al. The clinical management of chondrosarcoma. <i>Curr Treat Options Oncol</i> 2009; 10: 94-106,</p> <p>Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 2004; 86-A:2412-2418,</p> <p>Grimer RJ, Gosheger G, Taminiou A et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. <i>Eur J Cancer</i> 2007; 43:2060-2065,</p> <p>Cesari M, Bertoni F, Bacchini P et al. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. <i>Tumori</i> 2007; 93: 423-427,</p> <p>Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. <i>Cancer</i> 2008; 112: 2424-2431,</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
<b>SEKCE:</b> <b>NLPP</b>	<b>PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA</b> <b>Sarkomy kostí</b>	<b>STRANA PROCEDURY:</b> <b>10/11</b>	
<p>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. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003; 55: 168–177,</p> <p>Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing’s sarcoma family of tumors: current management. <i>Oncologist</i> 2006; 11: 503–519,</p> <p>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. <i>N Engl J Med</i> 2003; 348: 694–701,</p> <p>Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing’s sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26: 4385–4393,</p> <p>Berlin O, Rey A, Desfachelles AS et al. Impact of High-Dose Busulfan Plus Melphalan As Consolidation in Metastatic Ewing Tumours: A study by the Societe Francoise des Cancers de l’Enfant. <i>J Clin Oncol</i> 2006,24(24):3997-4002,</p> <p>Jurgens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide(VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G 99 clinical trial. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2006. 47:22-29,</p> <p>Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Miller Cl. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i>. 2007,133(1):1-11,</p> <p>Pieper S at al.: Ewing’s tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G.99. <i>Onkologie</i>, 2008 Dec, 657-63,</p> <p>Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R et al. Nonmetastatic Ewing family tumors:high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. <i>Ann Oncol</i> 2011; 22(5): 1221–1227,</p> <p>EURO-E.W.I.N.G 99 Treatment Manual. <a href="http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de/">http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de/</a>,</p> <p>Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al., Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(20): 3284–3291,</p> <p>Haeusler J, Ranft A, Boelling T et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). <i>Cancer</i> 2010; 116 (2): 443– 450.</p> <p>Stahl M, Ranft A, Paulussen M et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2011; 57(4): 549–553,</p> <p><u><i>EWING 2008 treatment manual</i>, <a href="mailto:ewing@uni-muenster.de">ewing@uni-muenster.de</a>.</u></p> <p>Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2009; 52(5): 581–584,</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>

	<b>Masarykův onkologický ústav</b> <b>Standard</b>		
<b>SEKCE:</b> <b>NLPP</b>	<b>PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA</b> <b>Sarkomy kostí</b>	<b>STRANA PROCEDURY:</b> <b>11/11</b>	
<p>Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2007; 48: 132–139,</p> <p>Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomid for Ewing sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2009.53:1029-1034,</p> <p>Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2006;47: 795–59,</p> <p>Juergens H, Daw NC, Georger B et al. Preliminary efficacy of the anti-insulinlike growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. <i>J Clin Oncol</i> 2011; 29(34): 4534–4540,</p> <p>Naomi J Balamuth, Richard B Wormer. Ewing's sarcoma. <i>The Lancet Oncology</i> 2010;11:184-192,</p> <p>Van Maldegem AM, Bensin C, Rutkowski P et al. Etoposid and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma, a large retrospective study. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2015. 62(1): 40-44,</p> <p>Magnan H, Goodbody CM, Riedel E et al. Ifosfamide dose-intensification for patients with metastatic Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i>. 2015. 62(4):594-597.</p> <p>Modrá kniha České onkologické společnosti (22. vydání, verze 2016), dostupná na <a href="http://www.linkos.cz">www.linkos.cz</a>.</p>			
<b>Vypracoval:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D. <b>Platnost od:</b> 01. 10. 2016 <b>Datum aktualizace:</b> 01. 10. 2016 <b>Aktualizaci provedl:</b> MUDr. D. Adámková Krákorová Ph.D.	<b>Schválil:</b> MUDr. Dagmar Adámková Krákorová, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: <b>NLPP 8.1.</b>