

# Osteosarkom

Tomáš Tomáš, Pavel Janíček, Lukáš Pazourek, Michal Mahdal

I. ortopedická klinika FN u sv. Anny v Brně, LF MU Brno

Osteosarkom je nejčastějším primárním maligním kostním nádorem. Nádor se vyskytuje nejčastěji v adolescenci a u mladých dospělých. Při současných standardech léčby dlouhodobě přežívá asi 70 % pacientů s lokalizovaným končetinovým postižením a 20–30 % pacientů s primárními metastázami nebo postižením axiálního skeletu. Diagnostika je postavena na zobrazovacích metodách (RTG, CT, MRI, PET-CT), klinickém vyšetření a bioptickém vyšetření. V lokální terapii je základem radikální resekce nádoru. K náhradě odstraněné kosti jsou v dnešní době využívány modulární náhrady a individuální náhrady, méně jsou dnes již využívány alloštěpy. Základem systémové terapie jsou čtyři standardní chemoterapeutika dlouhodobě užívaná k léčbě osteosarkomu: vysokodávkovaný methotrexát, doxorubicin, cisplatina a ifosfamid. Používání dalších přídatných látek doposud nevedlo ke zlepšení výsledků terapie. Ve sledování se opíráme o klinické vyšetření, RTG a CT plic. Diskutována je četnost intervalů sledování a validita RTG vyšetření plic ve srovnání s CT.

**Klíčová slova:** osteosarkom, systémová terapie radioterapie, operační léčba.

## Osteosarcoma

Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumour. This tumour occurs mostly in adolescence and in young adults. With nowadays therapy standards, the long term survival rate is about 70 % in patients with localized extremity disease and about 20–30 % in patients with primary metastatic disease or with axial disease. Diagnostics is settled on imaging methods (X-ray, CT, MRI, PET-CT), clinical findings and biopsy. The main point in local treatment is radical resection of the tumour. Modular endoprosthesis are today used for replacement of resected bone, individual endoprosthesis or allografts are used less. Four standard chemotherapeutics are fundamentally long term systemic therapy of osteosarcomas: high-dosed methotrexate, doxorubicin, cisplatin and ifosfamide. Using other additional drugs doesn't improve the results of systemic therapy up to this day. The follow up is based on clinical investigation, X-ray and chest CT. The frequency of follow up intervals and validity of chest X-ray in comparison to CT is a matter of discussion.

**Key words:** osteosarcoma, systemic treatment, radiotherapy, surgical therapy.

## Úvod

Osteosarkom je nejčastější maligní primární kostní nádor. Podle Dahlina (1) zahrnuje 27,5 % všech maligních kostních nádorů. Jako osteosarkom je klasifikováno neplasma, u kterého jsou nalezeny proliferující maligní buňky produkující osteoidní substanci. Podle převažující buněčné populace pak rozlišujeme formu chondroblastickou, osteoblastickou a fibroblastickou. Dělení na sklerotický a lytický subtyp nemá praktický význam. Na druhé straně některé specifické subtypy jako periostální, teleangiektatický, low-grade

centrální a parostální osteosarkom jsou charakteristické odlišným chováním. Osteosarkom se vyskytuje nejčastěji v adolescenci a u mladých dospělých. Vrcholové incidence dosahuje ve druhém deceniu (cca 45 %) (1). Další peak výskytu je potom v sedmé dekádě. V tomto věku dominují sekundární osteosarkomy při chronické iritaci kosti, po radiační terapii apod. (2). Ačkoli se vyskytují nízké maligní varianty, naprostá většina osteosarkomů je vysoce maligních s vysokou tendencí k plicním metastázám. Při léčbě jen chirurgickou resekci nádoru dlouhodobě přežívá

jen 16 % pacientů (2). Současné standardy léčby zahrnující chirurgickou léčbu a chemoterapii vedou k dlouhodobému přežívání u 70 % pacientů s lokalizovaným končetinovým postižením a u 20–30 % pacientů s primárními metastázami nebo postižením axiálního skeletu (3). Většina pacientů je léčena za použití neoadjuvantních protokolů. Histologická odpověď na neoadjuvantní terapii je pak významným nezávislým prognostickým faktorem (3). I když při kombinaci neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie nebylo prokázáno zlepšení přežívání ve srovnání s po-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Tomáš, Ph.D., tomas.tomas@fnusa.cz

I. ortopedická klinika FN u sv. Anny v Brně, LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(6): 294–298

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2017

užitím pouze adjuvantní chemoterapie (pokud obě dosahující shodné kumulativní dávky), adjuvantní chemoterapie umožní přípravu pacienta k operačnímu výkonu a *in vitro* zhodnocení efektu systémové léčby. U pacientů, u kterých je dobrá odpověď na neadjuvantní chemoterapii, je nižší výskyt lokálních a systémových recidiv onemocnění a tito pacienti dosahují vyššího procentuálního přežívání (4, 5). Dobrá odpověď je definována jako histologický nález < 10 % viabilních nádorových buněk. Přibližně u 30 % pacientů s lokalizovaným onemocněním a 80 % pacientů s plicními metastázami dochází k relapsu onemocnění (6). K relapsu dochází nejčastěji v plicích (60–85 % pacientů), lokálně u 10–20 % pacientů nebo v kosti 10–20 % pacientů (7, 8). Ve velké studii zahrnující 576 pacientů byl medián času mezi diagnózou a relapsem onemocnění 1,6 let, s 81 % plicních metastáz a 16 % kostních metastáz (7).

Chemoterapie by měla být podávána týmy se zkušenostmi s používáním protokolů s vysokou agresivitou a toxicitou se zajištěním komplexní hematologické podpůrné péče (9). Pro léčbu osteosarkomu je klíčovým krokem chirurgické odstranění, ale jasný benefit cytotoxické chemoterapie byl prokázán už v 80. letech. Pacienti s metastatickým a nerezekabilním onemocněním mají tristní prognózu (2).

Zvláštními formami osteosarkomu jsou poradiační osteosarkom a sarkom při Pagetově chorobě. Tyto typy sarkomů postihují pacienty ve vyšších věkových skupinách ve srovnání s konvenčními osteosarkomy. Jejich výskyt je vzácný, zahrnují 1–3 % osteosarkomů. Objevují se v nezvyklých lokalizacích v závislosti na primárním postižení (lebka, klíček, žebra, sakrum). Jejich prognóza je špatná (1).

## Diagnostika

Standardní RTG snímek je stále nepostradatelným pro potvrzení patologického procesu v kostní tkáni. Léze jsou typicky lokalizovány v metafyzárních oblastech dlouhých kostí. Zobrazují se jako smíšené osteolyticko-osteoplastické léze nebo kortikální lytické léze s periostální reakcí a přidatnou měkkotkáňovou složkou. Kostní techneciová scintigrafie slouží k průkazu skip metastáz a vzdáleného metastatického rozsevu. V posledních letech se ukazuje celotělové MRI u dětí jako citlivější metoda pro záchyt vzdálených kostních metastáz, ale je zatíženo nižší specificitou (10). Podobné vý-

sledky jsou při použití PET/CT (11). CT plic slouží k průkazu plicních metastáz nezachytitelných prostým RTG snímkem. Doporučováno je spirální CT s řezy méně než 1 cm (9). Bohužel ani moderní CT přístroje nedokáží rozlišit drobné plicní metastázy od drobných benigních lézí. Na druhé straně řada drobných metastáz je nalezena až při torakotomii. Na CT se většina metastáz jeví jako kalcifikované noduly, ale atypické formace jsou také časté. Z tohoto pohledu a ze zkušeností s inkompletními resekčními metastazujícími osteosarkomy je doporučováno, aby každá plicní léze detekovaná na CT byla hodnocena jako vysoce suspektní pro metastázu a léčena jako metastáza (12). Významný pokrok v diagnostice je spojen s využitím MRI. Toto v první řadě umožní detailní zhodnocení rozsahu postižení dřevné dutiny a měkkotkáňovou složku s posouzením vztahu nádoru k důležitým okolním strukturám jako jsou cévy, nervy a přilehlé klouby. K tomu lze MRI použít k predikci histologické odpovědi nádoru na předoperační chemoterapii. Lze využít i pozitronovou emisní tomografii, CT, sekvenční kostní scan. V poslední době se k diagnostickým možnostem připojuje PET/MRI, jehož význam pro diagnostiku je zkoumán (13). Prostorové zobrazení nádoru s možností rozeznání abnormální a normální tkáně umožňuje chirurgovi plánovat končetinu zachovávající operační výkon v místech obtížných z anatomického hlediska jako je pletenec ramenní nebo pánev.

## Odběr vzorku

Biopsie má být odebrána chirurgem, který bude pravděpodobně provádět i definitivní výkon. Musí být zkušeno v této oblasti chirurgie. Vzorek musí být odpovídající velikosti a dostatečně reprezentativní. Přístup musí být veden tak, aby byl snadno resekovatelný při definitivním zákroku. Chirurgická drenáž rány je kontraindikována. V poslední době je stále více využívána punkční biopsie. Na jedné straně někteří autoři poukazují na malé množství diagnostického materiálu, na druhé straně francouzští autoři prokazují senzitivitu 93,1% a specificitu 100% při správném provedení odběru (14). Výjimku tvoří teleangiektatický osteosarkom, u kterého je přesnost diagnostiky při jehlové biopsii výrazně nižší a je doporučována otevřená biopsie (4).

## Lokální terapie osteosarkomu

Chirurgické odstranění s širokými resekčními okraji je základem kurativní lokální terapie (4).

Chirurgické řešení patří do rukou zkušeného onkoortopeda, který musí znát indikace pro ablativní řešení v případech, že je zachovný výkon nemožný. Při lokalizovaném onemocnění musí být jizva resekována „en bloc“ spolu s nádorem, bez jejího otevření. Hranice resekce musí být široké a histologicky čisté. K histologické analýze je zasílán vzorek z kostní dřevě přilehlé resekci (9). Pokroky ve zobrazovacích metodách a možnostech chirurgické rekonstrukce vedou v posledních letech k výraznému odklonu od ablačních výkonů k výkonům zachovávajícím končetinu. Pokroky v chirurgické technice jsou ruku v ruce se zlepšujícími se možnostmi rekonstrukce po kostní resekci. Endoprotetická rekonstrukce postoupila od na míru vytvářených implantátů, u kterých bylo nutno čekat na výrobu implantátu až několik týdnů, k implantátům modulárním. Takovéto implantáty lze peroperačně sestavit dle anatomických poměrů daného pacienta (15). Zavedení modulárních implantátů vedlo k signifikantní změně v rekonstrukční chirurgii. Znamená ústup od rekonstrukcí pomocí kostních allograftů, které byly preferovanou metodou v 80. letech, k endoprotetické rekonstrukci, která převažuje od 90. let 20. století. První výsledky modulárních náhrad prokázaly, že tato forma rekonstrukce nabízí významné výhody včetně lepších funkčních výsledků (16). Nové studie zabývající se dlouhodobými výsledky modulárních implantátů prokazují vynikající přežívání ve srovnání s individuálními implantáty. Mechanické selhávání implantátů, které bylo nejčastější příčinou revizí u individuálních endoprotéz, je nyní v pozadí. Hlavními příčinami revizí jsou v dnešní době aseptické uvolnění a infekce implantátu (17). Různými centry byly publikovány rozdílné příčiny aseptického uvolnění cementovaných dřívků onkoendoprotéz. Rozdíly v mechanických faktorech a cementovací technice způsobují rozdílný výskyt uvolnění. Ukazuje se, že nejlepší výsledky jsou dosaženy u dřívků, jejichž velikost je přiměřená pacientově anatomii (18). Zároveň s vývojem porocoatových implantátů ve standardní endoprotetice byly tyto implantáty zaváděny i v onkoortopedické chirurgii. Do onkoortopedie byla uvedena nová metoda biologické fixace: kompresivní osteointegrace. Tato metoda vede k vyloučení stress shieldingu objevujícího se u totálních náhrad s mechanicky rigidními dřívky. U těchto typů dřívků dochází k zátěži na mechanickém

rozhraní implantát/kost s následným uvolněním implantátu. Metoda kompresivní osteoingrace za pomoci speciálních implantátů s možností longitudinální komprese eliminuje přenosové síly na rozhraní implantátu a kosti (19).

Signifikanční pokroky byly učiněny ve vývoji implantátů pro anatomicky složité lokality a u implantátů pro rostoucí organismus. Stabilita ramenního kloubu po resekci proximálního humeru může být zajištěna použitím reverzní náhrady ramenního kloubu původně vyvinuté pro pacienty s rozsáhlým defektem rotátorové manžety (20). Poslední práce dokumentují úspěšné endoprotetické rekonstrukce po segmentálních resekcích ve složitých anatomických poměrech jako jsou stavy po resekci lopatky (s náhradou lopatky a ramenního kloubu), lokte, acetabula (s náhradou kyčelního kloubu) a hlezna (21). Původní modely expandabilních (rostoucích) endoprotéz, určené pro pacienty s rostoucím skeletem, byly spojeny s nevýhodou dalšího chirurgického zákroku při každém prodlužování implantátu a končetiny. U nových expandabilních endoprotéz s neinvazivními mechanismy prodlužování na bázi inkorporovaných motorů nebo magnetických mechanismů tyto problémy odpadají. Na druhé straně i tyto endoprotézy jsou zatíženy vysokým rizikem komplikací a nutností dalších revizí (22). Nevýhodou jsou vysoké ceny těchto náhrad.

Další možností ke zpřesnění resekce nádoru zejména ve složitých anatomických podmínkách je využití peroperační chirurgické navigace. Metoda využívá počítačové navigace zaměřené podle předoperačního naplánování hranic resekce a referenčních bodů na CT nebo MR modelu. Peroperačně je pak chirurg informován o vzdálenosti kalibrovaného nástroje od předoperačně stanovených hranic nádoru (23).

VATS (video-asistovaná hrudní chirurgie) je dnes používána alternativně při otevřené torakotomii s prokázaným zlepšeným disease-free intervalem u vybraných pacientů s metastatickým postižením plic (24).

Dnešní úsilí je zaměřeno především na snížení výskytu infekčních komplikací megaendoprotéz. Incidence infekcí při onkoendoprotetické rekonstrukci je až desetkrát vyšší než u standardních kloubních náhrad (17). Z faktorů významně ovlivňujících riziko infekce jsou nejpodstatnější hostitelský a chirurgický faktor. K hostitelským faktorům se řadí relativní imunoprese, která

je následkem chemoterapie, efekt ozáření na okolní měkké tkáně a dlouhodobé používání centrálních žilních katétrů. Chirurgické faktory zahrnují extenzivní přístup, krevní ztráty vyžadující imunopresivní allogenní krevní transfuze a velikost implantátů (16). Nové metody sterility přípravy kůže s vytvořením bariérového filmu uzavírajícího kožní bakterie výrazně snižují riziko rané infekce (25). Předoperační testování pacientů a eventuální léčba pacientů kolonizovaných zlatým stafylokokem rovněž efektivně redukuje výskyt infekce. Antimikrobiální implantáty s povrchem pokrytým stříbrem jsou dalším krokem ke snížení výskytu infekce megaimplantátů, podobně jako zatím experimentální máčení implantátů v roztoku Betadiny (21).

### Léčba inoperabilního osteosarkomu

K dosažení maximální šance na lokální kontrolu a dlouhodobou remisi by měl být každý osteosarkom chirurgicky odstraněn. Na druhou stranu, ne všechny osteosarkomy jsou operabilní. Některé studie prokazují, že u vybraných pacientů lze dosáhnout dlouhodobé lokální kontroly pomocí radioterapie, obzvláště pokud je kombinována s efektivní chemoterapií a neradikální resekci nádoru (26, 27). Výsledky metaanalýzy dokonce prokazují, že při ozáření dávkou 70Gy není potřeba připojovat debulking. Možnosti dosažení lokální kontroly pomocí radioterapie jsou nižší u orofaciálních osteosarkomů než u nádorů v jiných lokalizacích (26). Dosažení radiační dávky dostatečně vysoké k docílení úplné nekrózy osteosarkomu lze obtížně dosáhnout konvenčními technikami. Nové možnosti v tomto směru přináší protonová radioterapie a radioterapie těžkými ionty. V největší publikované studii 55 osteosarkomů léčených protonovou terapií s průměrnou radiační dávkou 68,4Gy bylo dosaženo pětileté lokální kontroly onemocnění v 78 % a celkové přežití v 67 % (26). U 78 pacientů s inoperabilním osteosarkomem trupu ozářených průměrnou dávkou 70,4Gy pomocí karbonových iontů bylo dosaženo pětileté kontroly onemocnění u 62 % pacientů (28).

### Systémová léčba osteosarkomu

V systémové léčbě došlo v posledních 30 letech jen k velmi malým změnám a stále setráváme na různých kombinacích obsahujících

osvědčená čtyři standardní chemoterapeutika dlouhodobě užívaná v léčbě osteosarkomu: vysokodávkovaný methotrexát (HD-MTX), doxorubicin (Adriamycin), cisplatin a ifosfamid (29, 30, 31). MAP kombinace HD-MTX, doxorubicinu a cisplatin je nejvíce používanou kombinací (32, 30), i když podobné výsledky jsou dosahovány s protokoly v jiných kombinacích výše uvedených chemoterapeutik (29, 31). Metaanalýza zabývající se výsledky léčby osteosarkomu dochází k závěru, že při užití tří z preparátů je dosaženo lepších výsledků než při užití jen dvou, ale použití všech čtyř nevede ke zlepšení výsledků (33).

Řada prospektivních studií byla zaměřena na úsilí zavedení přídatných preparátů, ať už pro všechny pacienty nebo pro rizikové skupiny. K takovým například patří prospektivní randomizovaná studie INT0133 sledující účinek makrofágového aktivátoru tripeptidfosfatidyletanolaminu (L-MTP-PE, mifamurtidu) k MAP terapii. V poslední publikované studii nebyl prokázán signifikantní trend prodloužení bezpříznakového období ani celkového přežívání (34). Autoři však doporučují další klinické studie k definování role preparátu v terapii léčby osteosarkomu (35). Další studie prokazuje poměrně bezpečný profil preparátu s množstvím lehkých poinfuzních reakcí, ale s řídkými těžkými reakcemi (36).

Dalším zkoumaným preparátem s imunologickými vlastnostmi (společně s mnoha dalšími potenciálními mechanismy účinku) je interferon alfa-2b, který byl zkoušen v dosud nejrozsáhlejší prospektivní randomizované osteosarkomové studii (EURAMOS-1). Ve studii nebyl prokázán rozdíl v dosažených výsledcích při použití MAP terapie samotné ve srovnání s MAP terapií s přidáním interferonu alfa-2b (37).

Slibných výsledků bylo dosaženo při použití kombinace vysokodávkovaného ifosfamidů a etoposidu. Režim byl použit ve studii fáze II u primárních nebo recidivujících metastatických osteosarkomů (37, 38). Přidání této léčby do kombinace s MAP (MAPIE) bylo zkoumáno na skupině pacientů EURAMOS-1 studie se špatnou odpovědí na základní terapii. Studie prokázala absolutní zlepšení o 10 % ze 45 % na 55 % ve tříletém bezpříznakovém období a pětiletém přežívání. MAPIE terapie se však ukázala vysoce toxickou a tolerance terapie byla výrazně menší než u MAP terapie. MAPIE terapie byla také spojena s vyšším rizikem sekundární malignity, v první řadě leukemie (9).

Někteří autoři prokazují slibné výsledky s vysokodávkovanou chemoterapií (HDCT) a transplantací autologních kmenových buněk (ASCT). V nedávné prospektivní studii američtí autoři publikovali výsledky 18 pacientů s nově diagnostikovaným lokalizovaným osteosarkomem se špatnou histologickou odpovědí. Pacienti podstoupili léčbu HDCT/ASCT s melfalanem a cyklofosfamidem. Pětileté bezpříznakové období bylo dosaženo u 28 % a pětileté celkové přežívání u 48 % pacientů (39). Skandinávsko-italská studie zkoumala efekt pooperační terapie vysokodávkovanou karboplatinou a etoposidem s ASCT u 71 pacientů s primárně metastatickým osteosarkomem axiálního skeletu. Ze skupiny dostalo 29 pacientů 2 kúry a 10 pacientů jednu kúru HDCT. V pětiletém sledování bylo bezpříznakových 27 % a celkově přežívajících 31 % pacientů (40).

Zcela odlišný typ terapie bisfosfonáty (zolen-dronát) byl zkoumán skupinou francouzských autorů v prospektivní multicentrické randomizované studii. K chirurgické léčbě a standardní chemoterapii bylo přidáno 10 aplikací zolendronátu. Studie byla zastavena pro neprospěšnost, tříletý bezpříznakový interval u pacientů se zolendronátem byl dosažen v 57 % a v kontrolní skupině v 63 % (41).

V souhrnu lze říci, že nebyl prokázán žádný pozitivní efekt přídatné pooperační terapie ke standardní léčbě MAP u pacientů se špatnou histologickou odpovědí nebo u těch, u kterých byla terapie upravena pro jiný důvod. Naopak použití takové terapie vede jen k přídatným nežádoucím účinkům a rizikům (9).

## Léčba metastáz

Metastazektomie je považována za základní předpoklad k udržení dlouhodobého

disease-free intervalu nebo pro potenciální vy-léčení. Ve studii zahrnující 576 pacientů nebylo dosaženo pětiletého přežívání u neresekované skupiny, zatímco u skupiny resekovaných metastáz bylo pětileté přežití 39 % (7). Dlouhý interval do relapsu, jednostranné plicní postižení a použití chemoterapie jsou považovány za pozitivní prognostické faktory. Krátká doba do detekce plicních metastáz, centrální uložení, narůstající počet lézí a oboustranné postižení jsou špatné prognostické faktory. Pacienti s bilaterálním postižením mají v podstatě univerzálně velmi špatnou prognózu. Druhé a další relapsy se objevují převážně pulmonálně a mají také velmi špatnou prognózu (8, 42). Kostní metastázy ať už synchronní nebo metachronní jsou také prognosticky velmi nepříznivé. Podobně jako u plicních metastáz je základním předpokladem pro dosažení remise jejich chirurgické odstranění nebo radiochirurgické ošetření (7).

## Pooperační sledování

Recidivu osteosarkomu lze léčit a operovat (43). Cílem sledování pacienta s osteosarkomem je tedy zachycení lokální recidivy nebo metastáz ve chvíli, kdy je jejich operační řešení ještě proveditelné. Sledování zahrnuje RTG plic nebo CT plic s klinickým vyšetřením a zobrazovacím vyšetřením místa primárního nádoru. Široká variabilita protokolů sledování se různí počtem klinických kontrol v prvním roce sledování od tří do šesti, počtem RTG plic od nuly do tří, CT plic od jednoho do čtyř a RTG místa primárního tumoru od tří do šesti (44). Randomizovaná studie indických autorů zahrnovala sledování 495 pacientů operovaných pro primární nebo recidivující osteosarkom. RTG plic bylo srovná-

no s CT vyšetřením, sledování bylo v intervalu 3 měsíce a 6 měsíců. Autoři nezjistili horší výsledky při RTG sledování ve srovnání s CT ve smyslu detekce plicních metastáz. Tříleté přežívání bylo v souboru tříměsíčního sledování 69 %, v souboru šestiměsíčního sledování 64 % (45).

Ve sledování výskytu plicních metastáz je nyní standardně doporučováno RTG plic. Ultralow-dose CT, které snižuje dávku radiace na úroveň dvouřivového RTG, se ukazuje jako slibná metoda ve sledování plicních karcinomů. Je tedy předpoklad k využití této metody i ke sledování rozvoje plicních metastáz u kostních sarkomů (4).

## Závěr

V posledních padesáti letech byl učiněn významný pokrok v léčbě osteosarkomů. V současné době jsou hledány nové možnosti terapie, které by vedly ke zvýšení přežívání pacientů. Zatímco pacienti s lokalizovaným onemocněním těži ze zdokonalených léčebných protokolů, chirurgických technik a zobrazovacích metod, u pacientů s metastatickým postižením nedošlo v posledních několika dekádách ke zlepšení výsledků. Resekční výkony zachovávající končetinu jsou v dnešní době preferovanou metodou léčby. Tyto metody vedou k lepším funkčním, psychologickým i kosmetickým výsledkům. Zdokonalené techniky fixace a konstrukce endoprotetických materiálů snižují potřebu několikaletých revizí v průběhu života pacientů, u kterých byla endoprotéza implantována v dětském věku.

Úsilí onkologů i onkoortopedů musí být v současné době zaměřeno především na časnou diagnostiku onemocnění a koncentraci nemocných do specializovaných center zabývajících se danou problematikou.

## LITERATURA

- Unni KK, Inwards CY. Dahlin's Bone Tumours, Sixth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2010.
- Amankwah EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma Clinical Epidemiology 2013; 5: 147–162.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol. 2002; 20(3): 776–790.
- Bielack SS, Hecker-Nolting S, Blattmann C, et al. Advances in the management of Osteosarcoma. F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev): 2767.
- Adámková Krákorová D, Veselý K, Zambo I, et al. Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů. Klin Onkol. 2012; 5: 346–358.

- O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9(4): 511–523.
- Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens 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.
- Letourneau PA, Xiao L, Harting MT, et al. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome. J Pediatr Surg. 2011; 46(7): 1333–1337.
- Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Osteosarcoma. British Journal of Cancer (2001) 84(Supplement 2): 78–80.
- Mentzel HJ, Kentouche K, Sauner D, et al. Comparison of whole-body STIR-MRI and 99mTc-methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. Eur Radiol. 2004; 14(12): 2297–2302.
- Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, et al. Comparison

- of 18F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63(8): 1381–1386.
- Kager L, Zoubek A, Potschger 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.
- Chaudhry AA, Gul M, Gould E, et al. Utility of positron emission tomography-magnetic resonance imaging in musculoskeletal imaging. World J Radiol. 2016; 8(3): 268–274.
- Taupin T, Decouvelaere AV, Vaz G, et al. Accuracy of core needle biopsy for the diagnosis of osteosarcoma: A retrospective analysis of 73 patients. Diagn Interv Imaging. 2016; 97(3): 327–331.
- Kotz R, Ritschl P, Trachtenbrodt J. A modular femur-tibia reconstruction system. Orthopedics. 1986; 9(12): 1639–1652.

16. Henshaw RM, Malawer MM. Advances in modular endoprosthetic reconstruction of osseous defects. *Current Opinion Ortho.* 2003; 14(6): 429–437.
17. Shehadeh A, Noveau J, Malawer M, et al. Late Complications and Survival of Endoprosthetic Reconstruction after Resection of Bone Tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(11): 2885–2895.
18. Bergin PF, Noveau JB, Jelinek JS, et al. Aseptic loosening rates in distal femoral endoprostheses: Does stem size matter? *Clin Orthop Relat Res.* 2012 Mar; 470(3): 743–750.
19. Cristofolini L, Bini SA, Toni A. In vitro testing of a novel limb salvage prosthesis for the distal femur. *Clin Biomech.* 1998; 13: 608–615.
20. Sirveaux F, Favard L, Oudet D, et al. Grammont inverted total shoulder arthroplasty in the treatment of glenohumeral osteoarthritis with massive rupture of the cuff. Results of a multicentre study of 80 shoulders. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 388–395.
21. Henshaw RM. Surgical Advances in Bone and Soft Tissue Sarcoma: 50 Years of Progress. ASCO EDUCATIONAL BOOK. 2014: 252–258.
22. Nystrom LM, Morcuende JA. Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy: current concepts and results. *Iowa Orthop J.* 2010; 30: 141–149.
23. Wong KC, Kumta SM, Chiu KH, et al. Precision tumour resection and reconstruction using image-guided computer navigation. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jul; 89(7): 943–947.
24. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: Aretrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Feb 24; 4–13.
25. Swenson BR, Hedrick TL, Metzger R, et al. Effects of preoperative skin preparation on postoperative wound infection rates: A prospective study of 3 skin preparation protocols. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct; 30(10): 964–971.
26. Ciernik IF, Niemierno A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011; 117(19): 4522–4530.
27. Zitterbartová J. Radioterapie primárních kostních nádorů. *Ortopedie.* 2016; 2: 70–75.
28. Matsunobu A, Imai R, Kamada T, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer.* 2012; 118(18): 4555–4563.
29. Bielack S, Kempf-Bielack B, von Kalle T, et al. Controversies in childhood osteosarcoma. *Minerva Pediatr.* 2013; 65(2): 125–148.
30. Adámková Krákorová D. Léčba kostních sarkomů z pohledu onkologa. *Onkologia.* 2011; 6(2): 81–84.
31. Múdry P, Štěrbá J. Pokroky v systémové léčbě kostních sarkomů. *Ortopedie.* 2012; 6: 85–88.
32. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 2004–2011.
33. 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.
34. 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. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 633–638.
35. Hunsberger S, Freidlin B, Smith MA. Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18): 3103–4; author reply 3104–3105.
36. Anderson PM, Meyers P, Kleinerman E, et al. Mifamurtide in metastatic and recurrent osteosarcoma: a patient access study with pharmacokinetic, pharmacodynamic, and safety assessments. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(2): 238–244.
37. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b 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 Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(20): 2279–2287.
38. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer.* 1997; 33(2): 232–237.
39. Venkatramani R, Murray J, Helman L, et al. Risk-Based Therapy for Localized Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(3): 412–417.
40. Boye K, Del Prever AB, Eriksson M, et al. High-dose chemotherapy with stem cell rescue in the primary treatment of metastatic and pelvic osteosarcoma: final results of the ISG/SSG II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(5): 840–845.
41. Piperno-Neumann S, Le Deley MC, Rédini F, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): 1070–1080.
42. Doležel J, Jedlička V, Peštál A, et al. Chirurgická léčba plicních metastáz. *Rozhledy v Chirurgii* 2012; 10: 563–567.
43. 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.
44. Greenberg DD, Crawford B. Surveillance Strategies for Sarcoma: Results of a Survey of Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *Sarcoma.* 2016; 2016: 8289509.
45. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, et al. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev):2767 Last updated: 25 NOV 2016 trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472(5): 1568–1575.