

# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE MALIGNIH TUMORJEV KOSTI

Monika Jagodic

Primarni maligni tumorji kosti so redke bolezni, ki glede na podatkovno bazo EUROCARE predstavljajo le 0,2 % malignih tumorjev (1). Med njimi je najpogostejši osteosarkom, ki mu sledita hondrosarkom in Ewingov sarkom. Redki kostni tumorji pa so pleomorfní sarkom kosti, gigantocelični tumor in hondrom.

Sistemska kemoterapija (KT) lokaliziranih malignih tumorjev kosti obsega predoperativno zdravljenje in/ali pooperativno (dopolnilno) zdravljenje. Takšna oblika zdravljenja se rutinsko izvaja pri osteosarkomu visokega gradusa in Ewingovemu sarkomu (2–5).

Kurativno zdravljenje omejenega osteosarkoma visokega gradusa obsega KT in široko resekcijo. KT se običajno izvaja pred in po operaciji ali pa samo po operaciji, saj ni dokazov, da bi predoperativna KT izboljšala izid bolezni. Je pa predoperativna KT pomembna v smislu povečanja možnosti za doseganje čistih resekcijskih robov pri operaciji in takojšnje kontrole morebitnih oddaljenih mikrozasevkov, zlasti v pljučih. Sistemska KT nima nobene vloge pri zdravljenju centralnega osteosarkoma nizkega gradusa ali pri paraostealnem osteosarkomu, prav tako nima dokazane koristi pri periostealnem osteosarkomu.

Doksorubicin, cisplatin, visokodozni metotreksat (MTX), ifosfamid in etopozid imajo protitumorsko delovanje pri osteosarkomu visokega gradusa (2, 3). Doksorubicin, cisplatin in visokodozni MTX se najpogosteje uporabljajo kot osnovno sistemsko zdravljenje tako pri lokalizirani, kot pri primarno razsejani bolezni. Tovrstno zdravljenje morajo izvajati internisti onkologi in pediatri onkologi v izkušenih in usmerjenih referenčnih centrih, z vsem potrebnim podpornim zdravljenjem in multidisciplinarnim pristopom. Večina terapevtskih protokolov vključuje zdravljenje s predoperativno sistemsko KT, ki olajša radikalnost kirurškega posega in omogoči patološko oceno odgovora tumorja na predoperativno KT, ki je najmočnejši prognostični dejavnik, čeprav ni dokazano, da predoperativna KT izboljša preživetje v primerjavi z le pooperativno KT (6). Sistemsko zdravljenje se običajno izvaja 6 do 10 mesecev. Multimodalno zdravljenje osteosarkoma visokega gradusa velja tako za otroke, adolescente in mlade odrasle do 40. leta, kot tudi za preostale odrasle vsaj do 60. leta starosti (7). Pri bolnikih, starejših od 35–40 let, so potrebne prilagojene kemoterapevtske sheme zlasti pri visokodoznem MTX, ki se mu večinoma izognemo zaradi prekomerne toksičnosti. Doksorubicin in cisplatin sta namreč najučinkovitejša citostatika za osteosarkom (najbolj kritično pomemben sistemski terapevtski dejavnik je ravno dosežena kumulativna doza antraciklinov), medtem ko dodatek visokodoznega MTX nima vpliva na pomembno izboljšanje preživetja.

Recidivanten razsejan osteosarkom z neresektabilnimi zasevki se zdravi s sistemsko KT 2. reda. Njena vloga ni standardizirana in je bistveno manj določena kot pri operativnem zdravljenju zasevkov, ki se izvaja, ko je to mogoče. V poštev pridejo naslednji citostatiki: ifosfamid +/- etopozid +/- karboplatin, učinkovita je tudi kombinacija gemcitabin + docetaksel ali sorafenib. V dveh največjih objavljenih raziskavah je bila uporaba sistemske KT 2. reda povezana le z omejenim podaljšanjem preživetja pri inoperabilni razsejani bolezni, medtem ko so pozitivno povezavo s preživetjem ugotovili pri operabilni razsejani bolezni v eni od obeh raziskav (8, 9).

Preučevali so tudi vlogo imunomodulatorjev pri osteosarkomu, npr. interferona in muramiltripeptida (10). V eni od velikih randomiziranih raziskav (10) je dodatek muramiltripeptida k pooperativni KT pomembno izboljšal celokupno preživetje, medtem ko je bil trend k izboljšanju preživetja brez dogodkov le nakazan. Muramiltripeptid je v Evropi odobren za zdravljenje bolnikov, mlajših od 30 let, po popolni široki resekciji lokaliziranega osteosarkoma, zaradi skopih podatkov zgolj iz ene razpoložljive raziskave

pa ni soglasnega enotnega mnenja sarkomskih raziskovalnih skupin o njegovi uporabi (10).

Slabo poznana je kemosenzitivnost pleomorfne sarkoma kosti, ki je visoko maligni tumor in se zdravi enako kot osteosarkom visokega gradusa (11).

Ewingov sarkom kosti je visoko maligni tumor, ki se zdravi multimodalno; začetnim 3–6 ciklusom uvodne kombinirane sistemske KT sledi lokalno zdravljenje. Po možnosti je to široka resekcija, saj je prognoza bistveno slabša v primeru nepopolne odstranitve tumorja ali le obsevanja kot edinega možnega lokalnega zdravljenja pri neresektabilnih tumorjih, tudi slab histološki odgovor na predoperativno sistemsko KT bistveno poslabšuje prognozo (12, 13). Po operaciji bolniki prejmejo še 6–10 ciklusov dopolnilne sistemske KT, tako da celokupno zdravljenje traja 10–12 mesecev. Najučinkovitejši citostatiki za sistemsko zdravljenje Ewingovega sarkoma so doksorubicin, ciklofosamid, ifosfamid, vinkristin, daktinomicin in etopozid (4, 5). Skoraj vsi terapevtski sistemski protokoli temeljijo na kombinacijah šestih citostatikov. Intenziteta sistemske KT je pozitivno povezana z izidom bolezni. Pooperativni sistemski KT je treba priključiti pooperativno obsevanje, ko kirurški robovi niso zadostni ali v primeru slabega odgovora (< 90 % nekroza) na predoperativno KT (14). Primarno razsejana bolezen se zdravi multimodalno, enako kot lokalizirana bolezen. Več nerandomiziranih raziskav o vlogi intenzivnejšega sistemskega zdravljenja pri primarno razsejani bolezni (vključno z visokodozno KT z avtologno transplantacijo kostnega mozga) je pokazalo obetajoče rezultate, vendar še vedno ni dokazane bistvene koristi pri izboljšanju preživetja. Sistemska KT 2. reda ob razsoju bolezni po zaključenem primarnem zdravljenju ni standardizirana in najpogosteje temelji na alkilirajočih agensih, kot sta ciklofosamid in visokodozni ifosfamid (15), v kombinaciji z inhibitorji topoizomerase, kot sta etopozid in topotekan, ali irinotekan v kombinaciji s temozolomidom (16) ali kombinacija gemcitabina in docetaksela.

Konvencionalni hondrosarkom je kemorezistentna bolezen. Mezenhimalni hondrosarkom naj bi bil kemosenzitivni tip hondrosarkoma, pri katerem večina avtoritet za dopolnilno ali predoperativno sistemsko zdravljenje priporoča enake sheme KT kot pri Ewingovem sarkomu (17). Še vedno ni jasnih podatkov o kemosenzitivnosti dediferenciranega hondrosarkoma, ki ima znano slabo prognozo zaradi agresivnosti in se praviloma zdravi kot visoko maligni osteosarkom (18).

Gigantocelični tumor kosti je redek tumor, z lokalno agresivnostjo in pogostimi lokalnimi ponovitvami (do 50 %) ter redkim zasevanjem v pljuča (do 5 %). Tarčna terapija z anti-RANKL monoklonskim protitelesom denosumabom pride v poštev kot predoperativno zdravljenje pri lokalno napredovali neresektabilni bolezni ali pa lahko prepreči pohabljalno operacijo pri velikem primarnem tumorju ali neresektabilni razsejani bolezni (19).

Hordom je zelo redek tumor z lokalno agresivnostjo, ki v približno 30 % primerov tudi razseje, običajno pozno v poteku bolezni po predhodnih lokalnih recidivih. Sistemska KT pri razsejani bolezni ni učinkovita, obstajajo le posamezna poročila o odzivu na KT pri recidivantnemu dediferenciranemu hordomu visokega gradusa. Če pri lokalni ponovitvi ali razsoju bolezni lokalno zdravljenje z operacijo, obsevanjem ali radiofrekvenčno ablacijo ni več mogoče, pride v poštev zdravljenje z imatinibom, ki lahko včasih bolniku izboljša preživetje brez napredovanja bolezni, večinoma pa prispeva le k stagnaciji tumorja glede na izsledke nerandomiziranih raziskav (20).

## Literatura:

1. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. EUROCORE working group. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCORE study. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 760–6.
2. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(12): 58–63.
3. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomised phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 112–28.
4. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al. Local therapy in localised 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: 168–77.
5. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006; 11: 503–19.
6. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1574–80.
7. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, Bielack S, Kempf-Bielack B, Windhager R, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 157–63.
8. Ferran S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 710–15.
9. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, 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: 559–68.
10. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, 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): 633–8.
11. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The “other“ bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 1271–8.
12. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008; 8: 617–24.
13. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in non metastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 4–11.
14. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3108–14.
15. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E. Response to high- dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 581–4.
16. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 132–9.
17. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori*. 2007; 93: 423–7.
18. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, Wold LE, Okuno SH, Sim FH, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 2412–8.
19. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 901–8.
20. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. A phase II study on imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 914–20.