

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U LIJEČENJU TUMORA KOŠTANO-MIŠIĆNOG SUSTAVA

ALEKSANDRA BONEVSKI¹, ROBERT KOLUNDŽIĆ², MAJA PAVLOVIĆ¹, SVEN SEIWERTH³, ANA TRIPALO BATOŠ⁴,
FILIP JADRIJEVIĆ-CVRLJE¹, JASMINKA STEPAN GILJEVIĆ¹

Tumori koštano-mišićnog sustava čine oko 13% svih dječjih malignih tumora. Maligne tumore koštano-mišićnog sustava dijelimo na primarne koštane tumore i mekotkivne sarkome. Najčešći maligni koštani tumori su osteosarkomi, a zatim Ewingov sarkom. Mekotkivni sarkomi se dijele na dvije glavne skupine: rabdiosarkome i non-rabdiosarkome, te predstavljaju vrlo heterogenu skupinu tumora. Svi navedeni tumori liječe se multimodalnom terapijom i standardiziranim protokolima liječenja primarnih tumora. Pri tome je potrebna timska suradnja više kompetentnih stručnjaka u svrhu pravovremenog donošenja ispravnih odluka. Uvidom u rezultate studija korigiramo pristup dijagnostici i liječenju, dok su za liječenje pravi izazov relapsi tumora i tumori refraktorni na standardiziranu terapiju.

Deskriptori: KOŠTANI TUMORI, OSTEOSARKOM, EWINGOV SARKOM, MALIGNI MEZENHIMALNI TUMORI, PREŽIVLJENJE, LIJEČENJE

Uvod

Tumori koštano-mišićnog sustava čine oko 13% svih dječjih malignih tumora. Maligne tumore koštano-mišićnog sustava dijelimo na primarne koštane tumore i mekotkivne sarkome (1). Medijan incidencije malignih tumora u dobi od 0 do 19 godina u Hrvatskoj iznosi 163 nova slučaja godišnje prema Hrvatskom Nacionalnom Registru za Rak (2).

U skupini malignih tumora kostiju koji se razvijaju u pedijatrijskoj dobi, kod adolescenata i mladih odraslih, in-

cidencija je oko 6%, među kojima su najčešći osteosarkom i tumori iz obitelji Ewingovog sarkoma. Mekotkivni sarkomi s incidencijom oko 7%, dijele se u dvije osnovne skupine: rabdiosarkomi (RMS) s udjelom oko 55% i vrlo heterogena skupina non-rabdiosarkoma (non-RMS) (45%) (1). Prema klasifikaciji tumora kostiju i sarkoma Svjetske zdravstvene organizacije, uvedeni su međunarodni standardi za onkologe i patologe za histološko i genetsko tipiziranje tumora. Oni služe kao nezaobilazna smjernica u dizajniranju studija u dijagnostici, praćenju odgovora na terapiju i ishoda bolesti. Tako su dijagnostički kriteriji, patohistološke karakteristike i genetske alteracije opisane isključivo u okviru određene bolesti, tj. dijagnoze (3).

Pristup pacijentu s tumorom koštano-mišićnog sustava je multidisciplinarni stoga je nužna uska suradnja liječnika primarne zdravstvene zaštite, radiologa, dječjeg onkologa, kirurga/ortopeda, patologa, anesteziologa, te specijaliste radioterapije od samog trenutka postavljanja dijagnoze odnosno sumnje na malignu bolest. Obradi prethodi detaljna anamneza i fizikalni pregled. Nakon postavljanja točne dijagnoze (patohistološki nalaz

biopsata tumora), prije početka liječenja, nužno je procijeniti proširenost bolesti i učiniti dodatnu obradu obično predviđenu protokolima liječenja. Krajnji cilj je postići veći postotak izlječenja uz manje nuspojave i komplikacija liječenja (4, 5).

Primarni koštani tumori

Tumori kostiju obično se prezentiraju bolovima, lokalnim oteklinom i smanjenom pokretljivošću zahvaćene regije kojoj često zna prethoditi sportska ozljeda. Na patološki promijenjenoj kosti može nastati fraktura, a rjeđe se kod pacijenta vidi gubitak tjelesne težine i povišena tjelesna temperatura. Javljaju se pretežno u adolescentnoj dobi (vršak incidencije u dobi 15 godina). Najčešći diferencijalno-dijagnostički problem koji ponekad produljuje vrijeme postavljanja točne dijagnoze i početka liječenja je, npr. kod Ewingovog sarkoma, osteomijelitis (1, 4, 6).

Osteosarkom

Osteosarkom je najčešći tumor kostiju koji se razvija uslijed bujanja malignih mezenhimalnih stanica i proizvode oste-

¹Zavod za onkologiju i hematologiju
"Dr. Mladen Čepulić"

Klinika za dječje bolesti Zagreb

²KBC Sestre milosrdnice,
Klinika za traumatologiju, Zagreb

³Zavod za patologiju, KBC Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Zavod za radiologiju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Aleksandra Bonevski, dr. med., spec.
pedijatar hematookolog

Klinika za dječje bolesti Zagreb
Zavod za onkologiju i hematologiju

"Dr. Mladen Čepulić"

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: a.bonevski@gmail.com

oid odnosno nezrelu kost (4). Javlja se u doba puberteta, češće kod dječaka koji su obično viši od prosječnog vršnjaka. Najčešća lokalizacija je metafiza dugih kostiju (distalni femur, proksimalni humerus, proksimalna tibija) (7). Manifestira se bolovima (90%), lokalnom oteklinom (50%), smanjenom pokretljivošću (45%), patološkom frakturom (8%) i rijetko izljevom zahvaćenog zgloba. U 10-20% slučajeva kod postavljanja dijagnoze prisutne su metastaze (8, 9). Najčešće plućne i/ili koštane ("skip") metastaze (Slika 2) iako mu je etiologija nepoznata, češće se javlja u djece liječene zbog obostranog retinoblastoma, u obiteljima s Li-Fraumeni sindromom (p53), djece s Wernerovim sindromom (preuranjeno starenje) i Diamond-Blackfanovom anemijama. Od okolišnih faktora ističe se radioterapija (obično 10-20 godina nakon) i Pagetova bolest (10).

Najčešći tip osteosarkoma je konvencionalni tip visokog stupnja malignosti s udjelom od 80-90%, s podtipovima: osteoblastični, hondroblastični i fibroblastični osteosarkom. U ovoj skupini se još javljaju teleangiektatični, sitnostanični i površinski osteosarkom visokog stupnja malignosti, dok su parostalni i centralni niskog stupnja malignosti, a periostalni hondroblastični osteosarkom, sarkom srednjeg stupnja maligniteta (3).

Ewingov sarkom

Skupina tumora iz obitelji Ewingovog sarkoma (u daljnjem tekstu: Ewingov sarkom) vrlo su agresivni i uključuju: klasični Ewingov sarkom (tumor kostiju ili ekstraosealni/mekotkivni tumor), primitivni neuroektodermalni tumor i Askinov tumor (sarkom primarno lokaliziran u prsištu) (11). Ewingov sarkom je prema histološkom nalazu jedan od tumora "malih plavih okruglih stanica" (uz neuroblastom, rhabdomyosarkom i T-stanični limfoblastični limfom), a razlikuje se od navedenih tumora imunohistokemijskom analizom detektiranog membranskog glikoproteina CD99 (MIC2) uz potvrdu molekularnom metodom polimeraza lančane reakcije reverzne transkripcije (RT-PCR). Tipična translokacija t(11;22) gdje fuzijom gena nastaje kimerički protein EWS/FLI1, prisutna je

u više od 95% slučajeva, te t(21;22) s posljedičnom fuzijom EWS/ERG (9). Iako su ranije retrospektivne studije ukazivale da prisutnost proteina EWS/FLI1 korelira s lošijom prognozom, nedavne velike prospektivne studije pokazale su da njegova prisutnost nema važnosti za prognozu bolesti (12). Bolest se očituje bolovima (96%) i otokom u području tumora (61%), često i povišenom temperaturom (21%) te patološkom frakturom (16%) (9). Za razliku od osteosarkoma, Ewingov sarkom nastaje prvenstveno u dijafizi kostiju. Najčešće su zahvaćeni donji ekstremiteti, a potom područje zdjelice i aksijalnog skeleta (11). Vidljive metastaze su prisutne u oko 25% pacijenata kod postavljanja dijagnoze, najčešće u plućima, potom u kostima i koštanoj srži, iako se smatra da su mikrometastaze prisutne u 80-90% slučajeva (13, 14).

Dijagnostičke pretrage

Za sada ne postoje specifične laboratorijske pretrage iako su povišena vrijednost alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze prisutne u 30-40% slučajeva, predstavljaju loš prognostički znak, ali imaju određenu vrijednost u praćenju bolesti (engl. follow-up) (15).

Kao potencijalni biomarkeri osteosarkoma pokazale su se vrijednosti homocisteina, vitamina B12 i folata u serumu. Pretpostavlja se da se niske razine vitamina B12 nalaze zbog povećane metaboličke potražnje samog tumora, a povišene vrijednosti homocisteina uslijed brze proliferacije tumorskih stanica (16).

U sklopu slikovnih pretraga konvencionalno radiografsko snimanje u dva smjera daje osnovnu informaciju iskusnom radiologu i potiče sumnju na malignu bolest (Codmanov trokut, zrakasto širenje tumora) (Slika 1) (17). U slučaju problema u postavljanju dijagnoze, boljeg prikaza kalcifikacija, periostalne formacije kosti, kortikalne destrukcije i infiltracije okolnih mekih česti, u daljnjem tijeku obrade učinit će se kompjuterizirana tomografija (CT) i/ili magnetna rezonanca (MR) cijelog ekstremiteta s okolnim zglobovima kao najboljeg modaliteta procjene lokalizirane bolesti (Slika 2). Za procjenu stupnja proširenosti bolesti koriste se pretrage nuklearne



Slika 1.
Konvencionalna radiografska snimka osteosarkoma desnog humerusa - zrakasto širenje tumora "sunburst" i Codmanov trokut (Zavod za radiologiju, KDB Zagreb)

medicine scintigrafija skeleta Tehnecijem 99 u kombinaciji s CT-om pluća, te kao zlatni standard fluorodeoksiglukoza-18 pozitronska emisijska tomografija s kompjuteriziranom tomografijom (FDG18-PET/CT) odnosno pozitronska emisijska tomografija s magnetnom rezonancom (PET/MR) (Slika 3) (11, 22). Navedene slikovne pretrage imaju veliku važnost u daljnjem praćenju tumorske bolesti, tj. odgovoru na neoadjuvantnu terapiju, planiranju definitivnog operativnog zahvata i/ili nekog drugog modaliteta liječenja (npr. radioterapije) (18).

U procjeni proširenosti bolesti kod Ewingovog sarkoma potrebno je učiniti i aspiracijsku punkciju koštane srži koja uključuje citološku i imunohistokemijsku analizu, imunofenotipizaciju te molekularnu analizu RT PCRom za detekciju EWS-FLI1 genske fuzije (minimalna rezidualna bolest) (18).



Slika 2.

Osteosarkom proksimalnog dijela lijevog femura - MR oba kuka napravljen nativno te nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva pokazuje edematozno promijenjenu kost, uz većinom održan kortikalni. Nalazom prvenstveno dominira mekotkivna ekspanzivna komponenta koja je prisutna oko same kosti u području vrata lijevog femura, velikog trohantera i kuka, te u proksimalnom dijelu lijeve natkoljenice, sa širenjem prema hvatištima mišića na ramus inferior pubične kosti (Zavod za radiologiju, KDB Zagreb)



Slika 3.

Nalaz FDG 18 - PET/CT pretrage s prikazom pojačane metaboličke aktivnosti (SUV max.=10) osteosarkoma distalnog dijela desne natkoljenice i "skip" metastaze u proksimalnom dijelu femura

Biopsija

Biopsija malignog tumora kosti ili mekotkivne tvorbe preporuča se učiniti u tercijskom centru izvrsnosti gdje je ortoped ili kirurg zadužen za definitivni

operativni zahvat. To je jedan od najvažnijih postupaka jer nam osigurava uvid u patohistološku dijagnozu tvorbe, a budući može utjecati na ishod bolesti uvjetovan je određenim zakonitostima; preporuke Evropskog društva za onkologiju (engl. European Society for Medical Oncology, ESMO) za koštane sarkome (19).

U sklopu detaljne dijagnostičke obrade i kliničke prezentacije utvrđuje se stupanj proširenosti bolesti prije provođenja postupka biopsije. Na taj način se odabire optimalno mjesto biopsije i naj-reprezentativniji dio lezije uzvši u obzir budući operativni zahvat, npr. poštediti zahvat spašavanja ekstremiteta. Preporuča se učiniti punkcijsku biopsiju (pod kontrolom ultrazvuka, CT-a) ili otvorenu biopsiju, ovisno o lokalizaciji tvorbe ali i analizi eksperta, odnosno multidisciplinarnog tima. Pri tom se očekuje minimalna kontaminacija normalnog tkiva. Također, zbog kontaminacije mjesta biopsije ono mora biti uklonjeno zajedno s uzorkom za analizu kako bi se izbjegao lokalni relaps. Obilježavanje trakta biopsije potrebno je radi prepoznavanja mjesta biopsije kod definitivnog operativnog zahvata (19, 20).

Patohistološka analiza

Iskusni patolog sudjeluje od početka procesa dijagnostičke obrade imajući u vidu dob pacijenta, lokalizaciju tumora i radiološku diferencijalnu dijagnozu. Nakon učinjene biopsije u cilju procjene kvalitete uzorka, ortoped je i dalje u komunikaciji s patologom sve do postavljanja definitivne dijagnoze kada se uz onkološki konzilij ponovo procjenjuje stupanj proširenosti bolesti i način liječenja. Transport materijala, njegovo skladištenje te priprema za analizu također imaju svoje mjesto u procesu dobivanja patohistološke dijagnoze. Otisak za citološku analizu (engl. imprint), kao i materijal za citogenetsku analizu fluorescentnom hibridizacijom in situ (FISH) i molekularnu analizu polimeraza lančanom reakcijom reverzne transkripcije (RT-PCR) uzimaju se prije fiksacije materijala formalinom (19, 20).

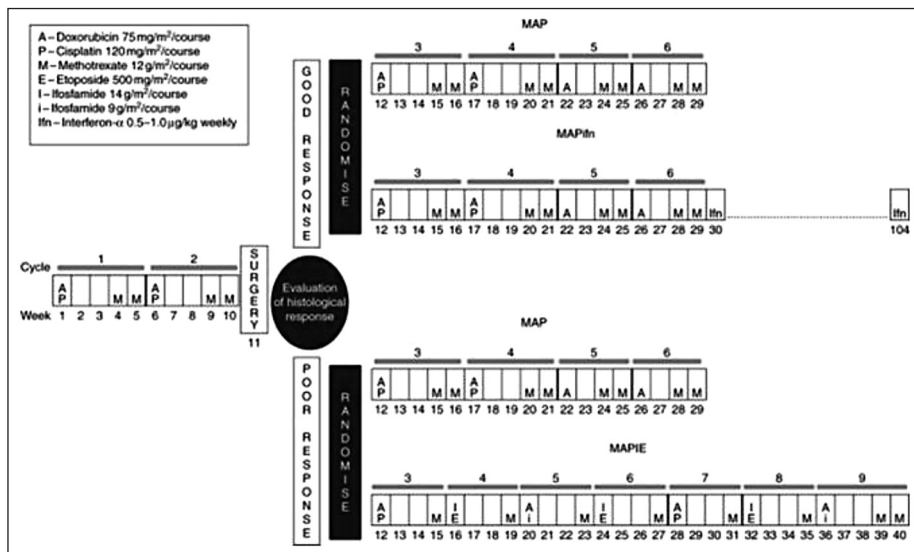
U novo vrijeme, sveobuhvatno genско profiliranje tumorske DNK molekule metodom sekvenciranja nove generacije

(NGS) - hybrid capture - iz tumorskog tkiva može imati potencijalno značajnu ulogu u detekciji specifičnih genskih mutacija i mogućnosti provođenja ciljnog liječenja (21).

Sistemska liječenje

Sredinom 70-ih godina 20-og stoljeća u terapiju malignih bolesti počinju se uvoditi citostatici i primjenjivati multimodalna terapija u liječenju malignih bolesti koja uključuje sistemska liječenje, operativni zahvat i lokalnu radioterapiju. Primjenom novih studija/protokola liječenja bilježi se povećanje 5-godišnjeg preživljenja kod lokaliziranog visokorizičnog osteosarkoma od 20-30% do čak 80%, ali s 10-godišnjim preživljenjem od 65,8%, odnosno preživljenjem od metastatske bolesti od 24% - podaci iz baze podataka Nacionalnog Instituta za rak (engl. National Cancer Institute, NCI; Surveillance, Epidemiology, End Results, SEER), Bethesda, SAD (22).

Studije koje su obilježile ozbiljnije početke liječenja osteosarkoma su Rosenov T10 i protokol Kooperativne studije osteosarkoma (njem. Cooperative Osteosarkom Studien Gruppe, COSS), koji osim cisplatine (CDDP) i doksorubicina (DOXO) u terapiju uvode i visoke doze metotreksata (MTX) uz "spašavanje" (engl. rescue) folnom kiselinom. Evropsko-američka studija (engl. European and American Osteosarcoma Study, EURAMOS-1) od 2005.-2011. godine kohortirala je više od 2000 pacijenata u suradnji sjeverno-američkih i evropskih centara izvrsnosti (Slika 4) (23). U sklopu rezultata EURAMOS-1 studije pacijenti s kompletnom remisijom postignutom 3-6 mjeseci nakon biopsije bez obzira na lokalizaciju imaju 5-godišnje preživljenje od 79%, dok oni s metastatskom bolešću (15% kod postavljanja dijagnoze) 64% (23). Rezultati prerandomizacijskog, odnosno preoperativnog dijela studije ukazuju na postignutu randomizaciju kod 59% pacijenata; tako je preoperativnu terapiju završilo 94% pacijenata, 3 pacijenta su umrli u tijeku preoperativne terapije, neutropenija 3.-4. stupnja razvila se kod 83% pacijenata, a njih 59% se kompliciralo infekcijom. Postoperativno, 59% pacijenata imalo je



Slika 4. Shema protokola EURAMOS-1 (23, 24)

90%-tnu nekrozu prema HUVOS-u reseciranom uzorku što predstavlja dobar odgovor na terapiju (24).

Uvođenjem etopozida u terapiju Ewingovog sarkoma u studiji Europske kooperativne grupe za Ewingove sarkome; (engl. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study, EICE-SS-92), postignuto je preživljenje bez znakova bolesti (engl. event-free survival, EFS) od 55%, a kod metastatske bolesti 10-20% (25).

Evropska inicijativa za liječenje Ewingovog sarkoma sastavljena od nacionalnih grupa (engl. European Ewing tumor Initiative of National Groups, EURO-E.W.I.N.G) 1999. godine (EE99) kreće u novi multimodalni protokol sa stratifikacijom rizičnih grupa na osnovu volumena tumora (200 ml) i metastatske bolesti. Nakon primjene neoadjuvantne terapije (Vinkristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etopozid; VIDE) uz lokalnu kontrolu bolesti (operativni zahvat/radioterapija), slijedi postoperativna kemoterapija i/ili intenzifikacija terapije uvođenjem postupka transplantacije autolognih perifernih hematopoetskih matičnih stanica (engl. autologous peripheral blood stem cell transplantation, autoPBSCT) konsolidiranjem visokodozažnom terapijom Busulfanom i Melfalanom (Bu-Mel). U visoko rizičnih Ewingovih sarkoma tako autoPBSCT poboljšava trogodišnje preživljenje u pacijenata s lokaliziranom bo-

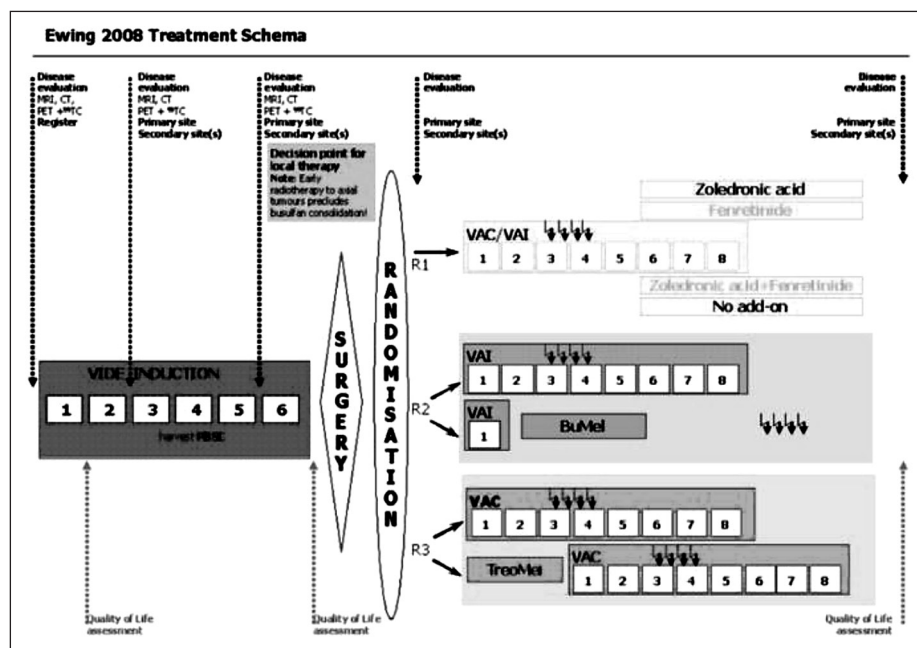
lešću za 15%, uz minimalno poboljšanje preživljenja za metastatsku bolest (26). Sličan koncept liječenja nastavlja se i u EE2008 protokolu, ali uz randomizaciju terapije održavanja i uvođenje bisfosfonata, zoledronatne kiseline koja potiče apoptozu osteoklasta i smanjuje proliferaciju tumorskih stanica te daje bolji učinak ranim uključivanjem u adjuvantnu terapiju (Slika 5) (26, 27). U očekivanju smo rezultata studije EE2012 koja randomizira pacijente tijekom indukcijske she-

me protokola EE2008 i dječje onkološke grupe (engl. Children's Oncology Group, COG), SAD.

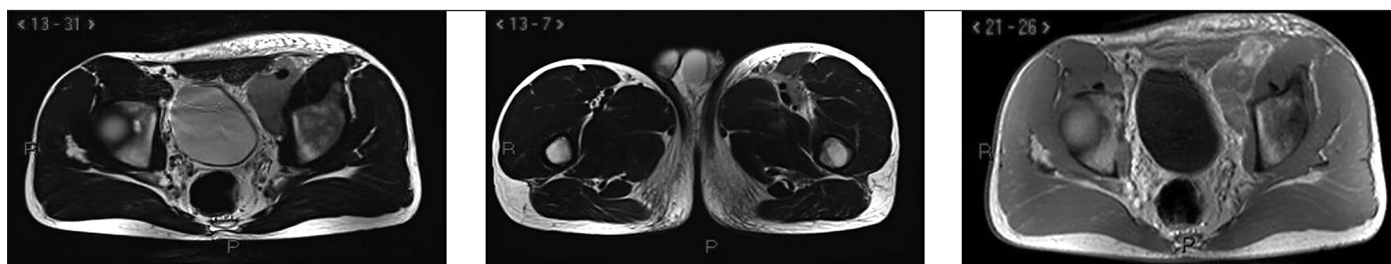
Lokalna kontrola tumora

Danas je u većini slučajeva kod koštanih primarnih tumora moguć zahvat kojim se pošteđuje ekstremitet (parcijalna resekcija "en block" uz ugradnju tumorske endoproteze (3D custom made) ili u pojedinim slučajevima privremena uporaba cementnog ispuna do konačne ugradnje endoproteze), u nekim centrima koriste se koštani transplantati, dok je amputacija ekstremiteta u današnje vrijeme rijetko indicirana. Takav definitivni operativni zahvat na onkološkom pacijentu učinit će ortoped s dugogodišnjim iskustvom u ortopedskoj onkologiji (28).

Nakon samog zahvata od ključne prognostičke važnosti je patohistološki nalaz. Tumor može biti kompletno odstranjen i tada govorimo o radikalnoj/ širokoj resekciji, ukoliko je tumor makroskopski odstranjen, ali postoji mikroskopski vidljiva rezidua, govorimo o marginalnoj resekciji, a inkompletna resekcija je de facto intralezijska. Neotpuno uklanjanje tumora s tumorskim tkivom u kirurškim rubovima i niži po-



Slika 5. Shema protokola Euro-E.W.I.N.G. 2008. (25)



T2X - lokalni proces se uz zajedničku ilijačnu arteriju širi u ingvinalni kanal u područje lijeve natkoljenice, uz femoralnu arteriju i venu, solidnog, homogenog izgleda

T2X bedro

Homogena pc imbibicija - trombozirana vena ilijaka eksterna

Slika 6.

Lokalni relaps alveolarnog rhabdomyosarkoma-MR snimka (Zavod za radiologiju, KDB Zagreb)

stotak nekroze (Huvos stupanj 1. i 2. odnosno manje od 90% nekroze - smanjena osjetljivost tumora na citostatike) su loši prognostički faktori i povećavaju vjerojatnost pojave recidiva bolesti za otprilike 30% (29).

Veće plućne metastaze poželjno je kirurški odstraniti. Alternativa kirurškom odstranjenju metastatskih promjena predstavlja stereotaksijska ablativna radiokirurgija/radioterapija (SABR) (30).

Radioterapija ima značajno mjesto u multimodalnim protokolima i učinak u liječenju radiosenzitivnog Ewingovog sarkoma i mekotkivnih sarkoma. Standardno konformalno zračenje primjenjuje se postoperativno u dozama do 44,8-54,4 Gy za Ewingove sarkome, ovisno o kirurškim rubovima. Preoperativno zračenje se primjenjuje u slučaju progresije tumora i/ili nemogućnosti radikalne resekcije/inoperabilni tumor, i u slučaju više metastatskih promjena, a manjim dozama do 15 Gy preporuča se zračenje pluća (moćuća posljedica fibroza pluća) (31).

Maligni mezenhimalni tumori

Kod pacijenata s mekotkivnim sarkomima pristup dijagnostičkom postupku se u velikoj mjeri preklapa s koštanim tumorima, iako kao dijagnostičku metodu primarno koristi ultrazvuk. Međutim, njihova velika histološka i biološka različitost često dovodi do poteškoća u postavljanju dijagnoze. Kako je već navedeno rhabdomyosarkomi su najčešći tumori u pedijatrijskoj populaciji. Tri kooperativne grupe u Evropi bave se liječenjem rhabdomyosarkoma (RMS): SIOP

MMT Committee, Kooperativna grupa za studije mekotkivnih sarkoma (njem. Cooperative Weichteilsarkom Study Group, CWS) i talijanska grupa (tal. Associazione Italiana di Ematooncologia Pediatrica (AIEOP) Soft Tissue Sarcoma Committee (STSC) udružile su se u fondaciju Europske pedijatrijske grupe za liječenje mekotkivnih sarkoma (engl. European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group, EpSSG).

U protokolu RMS2005 EpSSG, stratificirane su grupe rizika lokaliziranog RMS-a niskog rizika (low grade), srednjeg (standard), visokog (high) i vrlo visokog rizika (very high) s obzirom na rizične čimbenike i povoljne (favorable), odnosno nepovoljne (unfavorable) čimbenike; sjelo tumora, dob bolesnika, histološki tip tumora i veličinu tumora. Histološki kod rhabdomyosarkoma razlikujemo dva glavna tipa: alveolarni (15-20%) i embrionalni (80%), alveolarni s potpisom PAX3/7-FOXO1 fuzije gena u ovoj studiji su se analizirale uzorci tumorskog tkiva RT-PCR metodom u svrhu dodatne potvrde dijagnoze i tipa tumora (Slika 6) (32).

U želji za što boljim rezultatima liječenja s godinama se intenzificirala terapija IVA (Ifosfamid, Vinkristin, Actinomycin D) dodajući joj etopozid ili doxorubicin. Ova studija je randomizirajući IVA i IVADO (Ifosfamid, Vinkristin, Actinomycin D, Doxorubicin) shemu kod nemetastatskih visokorizičnih pacijenata pokazala da nije došlo do poboljšanja u ishodu, te da IVA shema ostaje standardna terapija kod lokaliziranih rhabdomyosarkoma (33).

Radioterapija se aplicira postoperativno fracionirano dozom od 41,4 do 50,4 Gy, po mogućnosti hiperfracionirano, a doza se procjenjuje na temelju histološkog tipa tumora i kirurških margina (IRS stupnjevanje) (34, 35). Osim 3D konformalnog zračenja, može se aplicirati protonsko zračenje i brahiterapija, ovisno o sjelu tumora i dobi bolesnika. U procjeni da li aplicirati radioterapiju preoperativno ili postoperativno i u kojim slučajevima, nova studija FaR RMS (engl. Frontline and Relapsed Rhabdomyosarcoma, FaR RMS) koja tek započinje s kohortiranjem pacijenata dat će odgovor na to pitanje u bliskoj budućnosti.

Studija za non-rhabdomyosarkome (Non-rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma, NRSTS) EpSSG 2005. u slučaju rijetkog ekstrakranijalnog rhabdoidnog malignog tumora je prva međunarodna studija koja prati ovu dijagnozu u djece i pokazuje da se intenzivna terapija može dati i vrlo mladoj populaciji s poboljšanjem ishoda; dob manja od godine dana i metastatska bolest međutim imaju loš ishod. Dokazi dobiveni ovom studijom omogućuju uporabu ovog protokola i za buduće studije, ali se ne očekuje poboljšanje ishoda s ovom terapijom koja je već na rubu tolerancije. Ovi tumori često posjeduju alteraciju na kromosomu 22q11.1 koja se može detektirati citogenetskom ili molekularnom metodom. Liječenje se sastoji od kombinacije citostatika u različitim vremenskim intervalima: vinkristin, ciklofosfamid, karboplatina, doxorubicin i etopozide, uz operativni zahvat i radioterapiju koja se aplicira na sva primarna sjela i metastatske lezije. 43 djece

je završilo protokol, a medijan praćenja za žive pacijente je bio 44,6 mjeseci (interval 11,5-84,6). Trogodišnje preživljenje svih pacijenata je bilo 32,3%, a OS 38,4%. Kod bolesnika s lokaliziranom bolesti 4-godišnje preživljenje EFS 39,3%. Ovaj intenzivni protokol može se primijeniti kod bolesnika s određenim poboljšanjem ishoda, ali ishod ostaje i dalje loš za pacijente s progresivnom bolesti i/ili metastatskom bolešću (37).

Zaključci

Djeca oboljela od tumora koštano-mišićnog sustava vrlo su heterogena skupina s različitim terapijskim pristupom i prognozom bolesti. Ipak kod svih pacijenata je od postavljanja dijagnoze do kraja liječenja odnosno i u daljnjem dugoročnom praćenju nužna dobra suradnja mnogih medicinskih i nemedicinskih stručnjaka uz koordinaciju dječjeg onkologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite. U multidisciplinarni tim danas se uključuju i molekularni biolozi i drugi stručnjaci na polju personalizirane medicine u dijagnostici i u liječenju (ciljni lijekovi, imunoterapija).

Primjenom svih navedenih shema protokola multimodalnog liječenja razvijaju se razne komplikacije liječenja i nuspojave lijekova, koje se intenzivnim praćenjem bolesnika detektiraju, ali i vrlo intenzivno liječe u pojedinim slučajevima (npr. sistemske gljivične infekcije pluća, septična stanja, konvulzije, poremećaj srčane funkcije itd.). Komplikacije mogu biti rane i kasne, privremene i trajne, te je potrebno dugotrajno multidisciplinarno praćenje kompetentnih stručnjaka.

Poseban izazov u liječenju su refraktorni i relapsirajući sarkomi koji imaju lošu prognozu. U slučaju Ewingovog sarkoma npr. translacijske studije prospektivno skupljaju podatke o tumorima koji mogu pomoći u detektiranju genetskih promjena. Za sada su poznate mogućnosti liječenja s četiri kombinacije lijekova: 1) ciklofosamid/topotekan; 2) gemcitabin/docetaxel; 3) visoke doze ifosfamida; 4) temozolomid/irinotekan uz druge modalitete liječenja (37).

Obećavajući bi mogli biti novi ciljni lijekovi koji sprečavaju fuziju mutiranog gena ili njegovog proteina, inhibitori IGF-1 receptora, M-TOR inhibitori, lijekovi koji utječu na angiogenezu, imunoterapija (npr. inhibitori puta programirane smrti stanica - PD-1) i mnogi drugi lijekovi koji su u početnim fazama ispitivanja te će kao i uvijek vrijeme pokazati njihovu eventualnu učinkovitost.

Kratice:

CT - Computed tomography
COSS - Cooperative OsteoSarcom StudienGruppe
CESS - Cooperative Ewing's sarcoma Study
CWS - Cooperative Weichteilsarcom Study Group
CDDP - Cisplatin
DOXO - Doxorubicin
MRI - Magnetic resonance imaging
EFS - Event free survival
EURAMOS - European and American Osteosarcoma Study
ESMO - European Society for Medical Oncology
EICSS - European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study
EURO-E.W.I.N.G - European Ewing tumor Initiative of National Groups
FDG - F-18 fluorodeoxyglucose
FISH - Fluorescent in situ hybridization
HD-MTX - High-Dose Methotrexate
MMT - Malignant mesenchymal tumor
NCI - National Cancer Institute
OS - Overall survival
PBSCT - Periferal Blood Stem Cell Transplantation
PET/CT - Positron Emission Tomography/Computed Tomography
PET/MRI - Positron Emission Tomography/Magnetic resonance imaging
pPNET - Periferal primitive neuroectodermal tumor
RMS - Rhabdomyosarcoma
RT-PCR - Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction
SIOP - Societe International d'Oncologie Pediatrique
SIOPe - Societe International d'oncologie Pediatrique european
SEER - Surveillance, Epidemiology, End Results

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.

pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, Editors. 1999. *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program.
- Bonevski A, Stepan Giljević J, Čepulić M† et al. Pediatric Bone Tumors in Croatia, a single oncology center experience. *Osteologie*. 2019; 28 (03): 231-3. doi: 10.1055/a-0985-5046.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 1 ed. Lyon: IARC; 2013; 5 ISBN (PDF) 978-92-832-4491-2.
- Federman N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2009; 10 (1-2): 82-93.
- Bonevski A, Marjanović J, Stepan Giljević J et al. Diferencijalna dijagnoza boli u kostima. *Paediatr Croat*. 2013; 57 (1): 242-7.
- M. Beth McCarville, Jim Y. Chen, Jamie L. Coleman, Yimei Li, Xingyu Li, Elisabeth E. Adderson, Mike D. Neel, Robert E. Gold, Robert A. Kaufman. Distinguishing Osteomyelitis From Ewing Sarcoma on Radiography and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 205 (3): 640-51.
- Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 973.
- Lanzkowsky, Philip. 2016. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Academic Press.
- 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: 2011-8.
- Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (2): 184-92.
- Kovar H, Le Deley M, Delattre O et al. Impact of EWS-FLI1 fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 2009; 5680.
- Parkin D, Stiller C, Nectoux J. International variations in the incidence of childhood bone tumors. *Int J Cancer*, 1993; 53: 371-6.

13. Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am*, 1997; 44: 991-1004.
14. Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenborg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979; 43: 2178-81.
15. Kharb S, Kumar S, Kundu. Homocysteine, a biomarker of osteosarcoma. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11 (1): 51-3. doi: 10.4103/0973-1482.147697.
16. Kesselring FO, Penn W. Radiological aspects of "classic" primary osteosarcoma: value of some radiological investigations: a review. *Diagn Imaging* 1982; 51: 78-92.
17. Volker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schonberger S et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5435-41.
18. Wagner LM, Smolarek TA, Sumegi J, Marmer D. Assessment of Minimal Residual Disease in Ewing Sarcoma. *Sarcoma*. 2012. doi: 10.1155/2012/780129.
19. Hogendoorn PCW, Athanasou N, Bielack S et al. Bone Sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 15: 204-13. doi:10.1093/annonc/mdq223.
20. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64: 1121-7.
21. Gounder MM, Ali SM, Robinson V et al. Impact of next-generation sequencing (NGS) on diagnostic and therapeutic options in soft-tissue and bone sarcoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (15):11001. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11001.
22. Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Database. 2015; 39 (4): 593-9. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.001.
23. Smeland S, Bielack 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. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027.
24. 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: 407-14. doi: 10.1093/annonc/mdu526.
25. Paulussen M, Craft AW, Lewis J 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. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (27): 4385-93. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720.
26. 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 2008. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (31): 3110-9. Doi:10.1200/JCO.2018.78.2516.
27. Odri GA, Dumoucel S, Picarda G, Battaglia S, Lamoureux F, Corradini N, Rousseau J, Tirode F, Laud K, Delattre O, Gouin F, Heymann D, Redini F. Zoledronic acid as a new adjuvant therapeutic strategy for Ewing's sarcoma patients. *Cancer Res*. 2010; 70 (19): 7610-9.
28. Grimer R. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet: Oncology* 2005; 6: 85-92.
29. Picci P, Sangiori L, Bahamonde L et al. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol* 1997; 8: 899-903.
30. Shankar S, Slotman BJ. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastases: Where is the Evidence and What are We Doing With It? *Seminars in Radiation Oncology*. 2017; 27 (3): 229-39.
31. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J, Willich N, Jürgens H. 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: 168-77. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)03797-5.
32. Marshal AD, Grosveld GC. Alveolar rhabdomyosarcoma - The molecular drivers of PAX3/7-FOXO1-induced tumorigenesis. *Skeletal Muscle*. 2012; 2 (25)doi.org/10.1186/2044-5040-2-25.
33. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (8): 1061-71. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30337-1.
34. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report *Cancer*. 1988; 61: 209-20.
35. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59 (1): 5-10. doi:10.1002/pbc.24118.
36. Brennan B, de Salvo GL, Orbach D. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study-EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. 2016; 60: 69-82. doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.027.
37. Van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 2279-88. doi: 10.2147/OTT.S170585.

Summary

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF MUSCULO-SKELETAL TUMORS

Aleksandra Bonevski, Robert Kolundžić, Maja Pavlović, Sven Seiwerth, Ana Tripalo Batoš, Filip Jadrijević-Cvrlje, Jasminka Stepan Giljević

Musculoskeletal tumors are part of childhood sarcoma with 13% of incidence, and can be divided to bone sarcomas and soft tissue sarcomas. The most common bone sarcoma is osteosarcoma, followed by Ewing sarcoma. The soft tissue sarcoma is very heterogeneous group consisted of rhabdomyosarcoma, the most common in childhood, and non-rhabdomyosarcoma, group of really rare tumors. Primary bone sarcomas and soft tissue sarcomas are treated according to multimodal standardized protocols, and for that purpose team work and collaboration of many competent experts is mandatory. Study results are giving us an option for diagnostic and treatment correction, but relapsed and/or refractory tumors to standardized therapy still represent a challenge to be resolved.

Descriptors: BONE TUMORS, OSTEOSARCOMA, EWING SARCOMA, SOFT TISSUE SARCOMA, SURVIVAL, TREATMENT

Primljeno/Received: 10. 2. 2020.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 3. 2021.