

Nowotwory kości

Wojciech Woźniak

Wstęp

Nowotwory złośliwe kości nie są częste i stanowią około 7% wszystkich nowotworów złośliwych wieku dziecięcego. Według danych Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych w Polsce notuje się rocznie około 100 nowych zachorowań, w tym około 70 mięsaków kościopochodnych (OS, *osteogenic sarcoma*). Częstość występowania nowotworów kości zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt w 2. i 3. dekadzie życia. Najczęściej występują u dzieci i młodzieży w okresie najbardziej intensywnego wzrostu, a największą zapadalność obserwuje się u osób w wieku 14–18 lat. W Wielkiej Brytanii co roku rozpoznaje się 400 nowych przypadków tych nowotworów (w każdym wieku), a w Stanach Zjednoczonych stwierdza się 650–700 nowych zachorowań wśród dzieci i młodych dorosłych poniżej 20. roku życia. Częściej chorują chłopcy.

Mięsak kościopochodny jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym w okresie dojrzewania, natomiast mięsak Ewinga (*Ewings sarcoma*), chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma*) i włókniamięsak (*fibrosarcoma*) są rzadsze.

Nowotwory kości zwykle rozwijają się bez żadnych czynników predysponujących, aczkolwiek stwierdza się je w około 10% przypadków OS. Pacjenci z siatkówczakiem, z obecną mutacją w komórkach rozrodczych (genu RB1) są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia OS. Mutację genu RB1 można również stwierdzić w sporadycznych (niedziedzicznych) postaciach OS. Mięsak kościopochodny jest też jednym z nowotworów, które mogą wystąpić u osób z dziedziczną w sposób dominujący mutacją onkogenu supresorowego p53 w komórkach rozrodczych (zespół Li-Fraumeni). Wywiad rodzinny wskazujący na zachorowania na raka sutka w młodym wieku lub nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży w rodzinie powinien nasunąć podejrzenie tego zespołu. Mutacje p53 można stwierdzić w sporadycznych postaciach OS. Wcześniejsza RTH predysponuje również do wystąpienia OS w obszarze napromieniania.

Dotąd nie określono jednoznacznie wrodzonych czynników predysponujących do wystąpienia mięsaka Ewinga (ES). Jednak mniejsza częstość ES w pewnych grupach etnicznych sugeruje, że w jego patogenezie uczestniczą czynniki genetyczne. W około 90% przypadków ES obserwuje się typową translokację lub jej wariant w komórkach nowotworowych — jest to translokacja genu z chromosomu 22. (EWS) na chromosom 11. (fuzja z genem Fli 1), z powstaniem genu fuzyjnego (EWS-Fli1) o właściwościach onkogennych.

Lokalizacja

Ponad 90% przypadków OS umiejscawia się w przynasadach (strefach wzrastania) kości długich, zwykle w dalszej części kości udowej, bliższej części kości piszczelowej (ok. 50% stanowi tzw. lokalizacja okołokolanowa) i bliższej części kości ramieniowej.

W ES guz może się lokalizować w obrębie całego kośćca, częściej centralnie, w zakresie kości miednicy i kręgosłupa.

Ze względu na lokalizację guza objawy kliniczne szybciej występują w przypadku OS, podczas gdy ES może się rozwijać przez wiele miesięcy, nie dając żadnych dolegliwości. W około 40% przypadków ES występują objawy stanu zapalnego (tzw. maska zapalna) utrudniające właściwe rozpoznanie.

Według danych z piśmiennictwa u około 20–25% chorych na OS przerzuty występują już w okresie rozpoznania choroby, a u 30% chorych na ES — w momencie wystąpienia objawów.

W przypadku obu nowotworów przerzuty są najczęstsze w płucach. Mięsak kościopochodny może dawać przerzuty do innych kości, natomiast ES może się rozprzestrzeniać zarówno w obrębie kości, jak i szpiku kostnego. Oba nowotwory rzadko dają przerzuty do innych narządów.

Postępowanie diagnostyczne

W każdym przypadku nowotworu kości, w celu opracowania właściwego sposobu leczenia niezbędne jest uzyskanie następujących informacji: rozpoznania histopatologicznego, oceny miejscowej rozległości guza oraz stadium zaawansowania procesu nowotworowego (ograniczony czy uogólniony).

Rozpoznanie histopatologiczne ustala się na podstawie materiału tkankowego z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji. Ważny jest tu wybór miejsca pobrania materiału tkankowego, gdyż powinien być to materiał diagnostyczny zawierający żywe utkanie nowotworowe. Miejsce to należy usunąć w trakcie ostatecznego zabiegu operacyjnego, w jednym bloku tkankowym wraz z guzem. Wybór zależy od doświadczenia chirurga oraz patologa oceniającego preparaty. Biopsję guza, po przeprowadzeniu pełnego postępowania diagnostycznego obrazowego (RTG, KT, NMR, scyntygrafia kości i/lub PET), powinna wykonać grupa lekarzy, która przeprowadzi ostateczny zabieg operacyjny, najlepiej w ośrodku onkologicznym.

Obraz histologiczny OS charakteryzuje się występowaniem mięsakowato zmienionego podścieliska z komórkami wrzecionowatymi typu *fibroblasta*, mającymi zdolność różnicowania się w kierunku komórek kościotwórczych (osteoblastów). Osteoblast produkuje osteoid, który, ulegając mineralizacji, tworzy beleczki kostne. Do częściej występujących histologicznych podtypów OS należą: osteoblastyczny, chondroblastyczny i fibroblastyczny. Rzadziej stwierdza się podtyp drobnokomórkowy OS, który może być mylony z ES.

Mięsak Ewinga jest drobnookrągłokomórkowym nowotworem wieku dziecięcego o okrągłych, niebieskich komórkach [podobnie jak zwojak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma*), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*), chłoniaki]. Wraz z innymi nowotworami, w tym z obwodowym prymitywnym guzem neuroektodermalnym (PNET, *primitive neuroectodermal tumour*), tworzy rodzinę *ewing sarcomas family tumor* (ESFT). Na podstawie standardowego badania histologicznego trudno ustalić jednoznaczne rozpoznanie. Jednak dla ESFT charakterystyczna jest obecność antygenu CD99 w badaniu immunohistochemicznym. Ze względu na to, że u ponad 90% chorych z ES stwierdza się typową translokację pomiędzy chromosomami 11. i 22., rozpoznanie często można potwierdzić za pomocą badania cytogenetycznego. Do rodziny ESFT należą zarówno nowotwory kości, jak i tkanek miękkich, których nie można rozróżnić w badaniu histologicznym i cytogenetycznym.

W grupie pacjentów z ES należy pobrać również szpik do badania oraz wykonać trepanobiopsję w 2 różnych miejscach. Dane z piśmiennictwa wskazują, że w około 14% przypadków stwierdza się w szpiku komórki nowotworowe. Każdy pobrany materiał (płyn lub fragment tkanki) należy poddać badaniu cytologicznemu oraz histologicznemu.

Oceny stadium zaawansowania procesu nowotworowego dokonuje się na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań diagnostycznych.

Badanie podmiotowe

Ból jest najczęstszym objawem, z jakim pacjent zgłasza się do lekarza. Początek choroby jest często nietypowy i mylnie łączony z przypadkowym urazem, który tylko zwraca uwagę na chorą kończynę. Może to opóźnić ustalenie ostatecznego rozpoznania, gdyż w takich przypadkach chorzy często są kierowani na fizjoterapię. Dostatecznie charakterystyczne jest narastanie natężenia bólu — często występują bóle nocne.

Wyniki badań ankietowych wskazują, że blisko 50% pacjentów zgłaszało się po poradę do lekarza pierwszego kontaktu ponad 4-krotnie, zanim zostali skierowani do właściwego ośrodka. Nowotwór kości należy więc podejrzewać w każdym przypadku niezgodności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych z charakterem urazu, w przypadku braku poprzedzającego urazu oraz przy przedłużających się dolegliwościach. U chorego może również wystąpić patologiczne złamanie kości (ok. 5%). W przebiegu ES występują także objawy ogólne, takie jak: gorączka, zmniejszenie masy ciała, nadmierna senność i osłabienie. Objawy te są szczególnie nasilone u chorych, u których diagnozę postawiono z dużym opóźnieniem. Poza tym w około 40% przypadków ES występują objawy stanu zapalnego (tzw. maska zapalna) utrudniające właściwe rozpoznanie.

Mięsak Ewinga zlokalizowany w kręgosłupie może wywołać objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Drugim najczęściej zgłaszanym objawem jest guz, z reguły szybko powiększający swoje rozmiary, powodujący ograniczenie w poruszaniu się. Rzadko są powiększone regionalne węzły chłonne.

Objawy te zwykle utrzymują się od około 6 tygodni do 4 miesięcy, zanim zostanie postawiona właściwa diagnoza.

Badanie kliniczne

W badaniu klinicznym ocenia się: lokalizację guza, umiejscowienie w odpowiednim odcinku kości, jego wielkość, stosunek do otaczających tkanek (w tym naczyń i nerwów), ograniczenie ruchomości w zakresie sąsiednich stawów, powiększenie regionalnych węzłów chłonnych.

Niektórzy autorzy podkreślają znaczenie diagnostyczne badań laboratoryjnych.

Do istotnych badań podstawowych, koniecznych do oceny funkcjonowania narządów oraz wykluczenia innych możliwych rozpoznań, należą: morfologia krwi z rozmazem, OB, stężenie mocznika, elektrolitów i wskaźników czynności wątroby (transaminazy), ocena markerów obrotu kostnego, stężenie immunoglobulin, badanie układu krzepnięcia, oznaczenie stężenia α -fetoproteiny (AFP), aktywności ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (HCG) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Konieczna jest również ocena funkcji serca oraz nerek ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony tych układów na skutek działania cytostatyków stosowanych w leczeniu nowotworów.

Podwyższony OB we krwi obwodowej w granicach 40–80 mm\h stwierdzono w dużej grupie pacjentów z ES, z rozległym zajęciem tkanek miękkich. Podwyższone wartości fosfatazy zasadowej zaobserwowano w grupie pacjentów z OS, z rozległym niszczeniem kości, natomiast podwyższone stężenie LDH — u pacjentów z penetracją nowotworu w zakresie tkanek miękkich.

Badania obrazowe

Podstawowym badaniem diagnostycznym zarówno w procesie ustalania rozpoznania, jak i ocenie ewentualnych patologicznych złamań jest przeglądowe badanie RTG obejmujące obszary występowania objawów. Uwidacznia ono zmiany zachodzące w strukturze kości, a także odczyny okostnowe. Nie jest natomiast możliwe dokładne określenie wielkości guza w tkankach miękkich. Wstępne rozpoznanie należy następnie zweryfikować za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) lub tomografii komputerowej (KT). Należy pamiętać, że obraz RTG stanowi tylko wskazówkę do dalszego postępowania, dlatego nie należy opóźniać konsultacji specjalistycznej w ośrodku onkologicznym.

Obecnie podstawowym badaniem w ocenie stopnia miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego (naciekanie kości i jamy szpikowej) jest MR ogniska pierwotnego. Umożliwia on także precyzyjne określenie rozrostu nowotworu w otaczających tkankach oraz ocenę stosunku masy nowotworowej do nerwów i naczyń krwionośnych. Te bardzo istotne informacje niejednokrotnie decydują o możliwości chirurgicznego leczenia oszczędzającego. Tomografia komputerowa ukazuje zmiany w zakresie kości, odczyny okostnowe oraz szerzenie się procesu w jamie szpikowej i w otaczających tkankach.

W celu oceny ognisk przerzutowania guza konieczne jest wykonanie KT klatki piersiowej, zwłaszcza spiralnej, oraz scyntygrafii kości. Scyntygrafia układu kostnego [difosfonian metylenu znakowany technetem 99 (TcMDP)] jest badaniem czułym, ale niespecyficznym, wykonywanym w celu określenia miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego, jak również wykrycia ognisk przerzutowych lokalnych (*skip lesions*) i odległych.

Dotąd nie ustalono jednoznacznie, na ile w ocenie nowotworów kości może być przydatne obrazowanie metodą pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET).

Zebranie tych wszystkich danych i uzyskanie rozpoznania histopatologicznego jest podstawą do określenia stadium zaawansowania oraz opracowania strategii leczenia w każdym przypadku nowotworu złośliwego kości.

Zasady leczenia

Leczenie nowotworów złośliwych kości u dzieci i młodzieży zawsze było trudnym zagadnieniem, a stosowane metody zmieniały się na przestrzeni lat wraz z postępem wiedzy medycznej.

Tradycyjna terapia onkologiczna polegała głównie na leczeniu chirurgicznym. W przypadku nowotworów kości należało usunąć guz wraz z całą kością i sąsiednim stawem. W praktyce oznaczało to więc amputację kończyny lub wyluszczenie w stawie.

W ciągu ostatnich 30 lat wprowadzenie tak zwanej terapii skojarzonej (CTH, napromienianie, leczenie chirurgiczne) spowodowało całkowitą zmianę strategii w leczeniu tej grupy pacjentów.

Zastosowanie wstępnej, przedoperacyjnej CTH powoduje najczęściej regresję guza, zmniejszenie się jego masy, co umożliwia postępowanie chirurgiczne mniej okaleczające, a mimo to radykalne w ocenie onkologicznej.

Leczenie cytostatykami i/lub napromienianie są stosowane po operacji, aby zapobiec wystąpieniu przerzutów i tym samym zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania wyleczenia.

Postęp osiągnięty dzięki terapii skojarzonej wyznaczył nowe role dla chirurgii onkologicznej i spowodował rozwój oszczędzających technik chirurgicznych. Zaczęto wykonywać mniej okaleczające amputacje, a tam gdzie to możliwe, wycięcie guza z częściową resekcją kości. To spowodowało rozwój nowych technik odtwórczych, których celem jest uzupełnienie dużych ubytków kości poprzez wykorzystanie endoprotez onkologicznych, przeszczepów kostnych oraz innych form rekonstrukcji. Postępowanie takie zmniejsza defekt kosmetyczny, umożliwia zachowanie anatomiczne kończyny i utrzymanie lub poprawę funkcji. Nadal dużym problemem jest wykonywanie tego typu operacji u pacjentów w okresie ich dynamicznego wzrostu (dzieci, młodzież).

Wprowadzenie tak zwanej terapii skojarzonej wpłynęło również w istotny sposób na poprawę wyników leczenia.

W grupie pacjentów z OS uzyskuje się wyleczenie w około 75%, a u pacjentów z ES w około 50% chorych z procesem zlokalizowanym.

Nadal dużym problemem pozostaje leczenie pacjentów, u których stwierdza się przerzuty odległe, najczęściej do płuc i/lub kości. Stosując różne programy CTH, leczenie operacyjne i/lub napromienianie, uzyskuje się 5-letnie przeżycie u 20% leczonych chorych z OS.

Obecnie terapię pacjentów z nowotworami kości zawsze powinny prowadzić: wielodyscyplinarny zespół w ośrodku onkologicznym, zajmujący się diagnostyką (patolog, cytogenetyk, radiolog), zespół odpowiedzialny za leczenie chorego (onkolodzy, chirurdzy onkolodzy, wykwalifikowany zespół pielęgniarstwa) oraz zespół zajmujący się terapią wspomagającą (rehabilitanci, psycholog, osoby zapewniające pomoc socjalną oraz zajmujące się edukacją chorego).

Leki chemioterapeutyczne zwykle są podawane przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej (typu Hickman lub port naczyniowy). W trakcie leczenia za pomocą badań obrazowych (KT lub MR) ocenia się odpowiedź guza pierwotnego oraz ewentualnych odległych ognisk przerzutowych. W powtarzanych badaniach wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz w badaniu echokardiograficznym (ECHO) ocenia się toksyczny wpływ leków na czynność nerek i serca. Ze względu na stały postęp w terapii chorych na nowotwory kości, obecnie standardowe postępowanie polega na włączeniu pacjenta do odpowiedniego badania klinicznego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami, leczenie rozpoczyna się od wstępnej CTH wielolekowej, a dopiero w drugim etapie przystępuje się do leczenia ogniska pierwotnego. Składa się ono z 3 etapów, które omówiono poniżej:

Etap I — chemioterapia wstępna, stosowana w celu ograniczenia ogniska pierwotnego procesu nowotworowego oraz likwidacji mikroprzerzutów.

Leczenie to, stosowane według współcześnie zalecanych protokołów, składa się najczęściej:

- u pacjentów z OS: z adriamycyny, cisplatyny oraz metotreksatu w wysokich dawkach, ifosfamid, wepesidu [Protokół EURAMOS 1 (*The European and American Osteosarcoma Study Group*)];
- u pacjentów z ES: z doksorubicyny, etopozydu, winkrystyny, aktynomycyny D, cyklofosfamid i ifosfamid [Protokół (EURO — E.W.I.N.G.99; *European Ewing Sarcoma Working Initiative of National Groups*)]. Zaleca się, aby leczenie było stosowane przez okres 18 tygodni.

Etap II — leczenie ogniska pierwotnego procesu nowotworowego.

Stosuje się tu postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie, w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku pacjenta.

Zgodnie z obowiązującą zasadą, zaleca się usunięcie guza z marginesem niezmiennych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej). Jeżeli jest to możliwe, należy dążyć do zachowania kończyny, uzupełniając powstały ubytek przeszczepem kostnym, endoprotezą lub inną formą rekonstrukcji. Do określenia stadium zaawansowania procesu nowotworowego należy stosować klasyfikację według Ennekinga.

Zakres leczenia chirurgicznego jest uzależniony od stwierdzonego stadium zaawansowania.

Przy zastosowaniu intensywnej terapii skojarzonej w Polsce w około 50% przypadków istnieje możliwość oszczędzającego leczenia chirurgicznego, pozwalającego na uratowanie kończyny dziecku — dla porównania, w wiodących placówkach zachodnich dotyczy to około 80–90% pacjentów. Ze względu na wysoki koszt takiego postępowania (ok. 40 000 zł na 1 pacjenta), wskazane jest, aby było ono stosowane w placówkach mających największe doświadczenie, wyszkolony personel medyczny oraz odpowiednie zaplecze operacyjne.

W ES, w leczeniu ogniska pierwotnego stosuje się postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. Napromienianie powinno być prowadzone w warunkach terapii megawoltowej. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym okresie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań. Podana dawka waha się w zakresie 40–65 cGy, w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz od wieku pacjenta.

Etap III — chemioterapia pooperacyjna mająca na celu zwiększenie szans na wyleczenie.

To postępowanie planuje się na okres 4–8 miesięcy, w zależności od rodzaju procesu nowotworowego. Rodzaj stosowanego leczenia zależy od reakcji guza na wstępną CTH. Oceny dokonuje się na podstawie reakcji klinicznej oraz określenia stopnia martwicy w usuniętym guzie — w OS stosuje się ocenę histopatologiczną według Huvosa. Przy reakcji korzystnej (wysoki stopień martwicy) stosuje się te same leki, natomiast w wypadku reakcji niekorzystnej należy podać nowe leki, zgodnie z innymi programami. Wykazano, że dobra odpowiedź na CTH przedoperacyjną (zdefiniowana jako < 10% żywych komórek w materiale pobranym z guza) wiąże się z większym odsetkiem 5-letnich przeżyć (75–80%), w porównaniu z chorymi, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przedoperacyjne (≥ 10% żywych komórek — 5-letnie przeżycie: 35–40%).

W przypadku progresji procesu nowotworowego należy zmienić program CTH i/lub wcześniej ustalić wskazania do leczenia ogniska pierwotnego.

Mifamurtyd to nowy lek o właściwościach immunomodulujących, który wkrótce może być dostępny w rutynowym leczeniu OS. Niedawno opublikowane wyniki dużego randomizowanego amerykańskiego badania wskazują, że mifamurtyd w połączeniu z dotychczasowym schematem leczenia chemioterapeutycznego i chirurgicznego może zwiększyć odsetek odległych przeżyć chorych na OS bez przerzutów.

Niestety, nawrót ES u większości pacjentów prowadzi do zgonu. Obecnie trwają badania, których celem jest opracowanie właściwej CTH dla tej grupy chorych. Według ostatnich doniesień zastosowanie irynotekanu, w skojarzeniu z temozolamidem, indukuje odpowiedź u 65% pacjentów.

Pewne nadzieje w leczeniu ES i OS wiąże się również z nowymi substancjami, takimi jak przeciwciała skierowane przeciw receptorowi dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, leki małocząsteczkowe, inhibitory mTOR. Dotąd jednak nie oceniono ich skuteczności w badaniach z randomizacją.

W czasie całej terapii należy prowadzić intensywną rehabilitację umożliwiającą adaptację pacjenta do nowych warunków. Amputacja kończyny lub wszczepienie endoprotezy wywołują różne skutki kosmetyczne i czynnościowe. Ogromne znaczenie w minimalizowaniu upośledzenia sprawności ma fizjoterapia. Większość młodych ludzi leczonych z powodu nowotworów kości może prowadzić aktywne i satysfakcjonujące życie bez ograniczeń.

Pod koniec terapii konieczne jest wykonanie badań obrazowych wraz z oceną funkcji serca i nerek. Po zakończeniu leczenia pacjenci powinni się regularnie zgłaszać na badania kontrolne do lekarzy z odpowiednim doświadczeniem. Chorzy leczeni w dzieciństwie z powodu nowotworu kości wymagają przez całe życie monitorowania stanu zdrowia w poradni zajmującej się oceną odległych następstw terapii. Niezwykle istotne są wykrywanie oraz leczenie potencjalnych powikłań leczenia onkologicznego.

Wnioski

1. Do niepokojących objawów, które wymagają natychmiastowej diagnostyki u młodych osób, należą: nasilający się lub przewlekły ból kości bądź miejscowa tkliwość o niewyjaśnionej przyczynie, szczególnie ból spoczynkowy (zwłaszcza jeśli nie dotyczy stawów) albo utykanie bez wyraźnej przyczyny. W pierwszej kolejności należy zlecić przeglądowe badanie RTG.

W przypadku podejrzenia samoistnego złamania kości lub niepokojących zmian na zdjęciu RTG konieczne jest bezwzględne skierowanie pacjenta do ośrodka onkologicznego, ponieważ zarówno pobranie wycinka z kości, jak i późniejsza terapia oraz zabieg usunięcia guza muszą być przeprowadzone przez chirurga onkologa mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

2. Wprowadzony jednolity system badań diagnostycznych umożliwia precyzyjne określenie rozpoznania procesu nowotworowego, miejscowej rozległości guza, stadium zaawansowania procesu nowotworowego oraz ustalenie optymalnego leczenia skojarzonego.
3. Ustalone zasady terapii skojarzonej najczęstszych nowotworów złośliwych kości u dzieci i młodzieży umożliwiają uzyskanie korzystnych rezultatów u około 75% chorych i zalecają stosowanie CTH wstępnej (wg aktualnych programów), chirurgiczne leczenie ogniska pierwotnego przy zastosowaniu operacji okaleczających, oszczędzających i/lub napromieniania oraz chemioterapii uzupełniającej.
4. Leczenie nowotworów kości u dzieci i młodych dorosłych powinien prowadzić wielodyscyplinarny zespół w ośrodku onkologicznym. Standardem jest terapia prowadzona w ramach badań klinicznych, dlatego należy ją rozważyć u wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzi dorośli leczeni z powodu nowotworów kości wymagają monitorowania stanu zdrowia przez całe życie w celu wykrycia i leczenia potencjalnych późnych działań niepożądanych związanych z terapią.

Zalecane piśmiennictwo

- Aljubran A.H., Griffin A., Pintilie M. i wsp. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1136–1141.
- Bacci G., Briccoli A., Longhi A. i wsp. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 patients initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* 2005; 44: 748–755.
- Bacci G., Picci P., Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539–2553.
- Bacci G., Rocca M., Salone M. i wsp. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J. Surg. Oncol.* 2008; 98: 415–420.
- Bielack S., Carrle D., Casali G. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (supl. 4): iv137–iv139.
- Donati D., Giacomini S., Gozzi E. i wsp. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30: 332–340.
- Dorfman H.D., Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75: 203–210.
- Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M. i wsp. Late relapse in osteosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 28: 418–422.
- Feugeas O., Guriec N., Babin-Boilletot A. i wsp. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 467–472.
- Goldstein-Jackson S.Y., Gosheger G., Delling G. i wsp. Extraskeletal osteosarcoma has a favourable prognosis when treated like conventional osteosarcoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005; 131: 520–526.
- Gorlick R., Huvos A.G., Heller G. i wsp. Expression of HER2/erbB-2 correlates with survival in osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2781–2788.
- Goto A., Kanda H., Ishikawa Y. i wsp. Association of loss of heterozygosity at the p53 locus with chemoresistance in osteosarcomas. *Jpn J. Cancer Res.* 1998; 89: 539–547.
- Grier H.E. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr. Clin. North Am.* 1997; 44: 991–1004.
- Harris M.B., Cantor A.B., Goorin A.M. i wsp. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 24: 87–92.
- Harris M.B., Gieser P., Goorin A.M. i wsp. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3641–3648.
- Harting M.T., Blakely M.L. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin. Pediatr. Surg.* 2006; 15: 25–29.
- Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N. i wsp. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 194–199.
- Heinsohn S., Evermann U., Zur Stadt U. i wsp. Determination of the prognostic value of loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene in osteosarcoma.
- Hohendoorn P.C.W., on behalf of the ESMO/EUROBONET Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; (supl. 5): v204–v213.
- Hornicek F.J., Gebhardt M.C., Wolfe M.W. i wsp. P-glycoprotein levels predict poor outcome in patients with osteosarcoma. *Clin. Orthop.* 2000; 373: 11–17.
- Karwacki M.W., Woźniak W., Ługowska I., Rychłowska-Pruszyńska M. Wyniki pilotażowego, jednośrodkowego badania klinicznego z naprzemiennym stosowaniem wysokodawkowanego metotreksatu oraz doksorubicyny z cisplatyną w neoadiuwantowym leczeniu mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodocianych. *NOWOTWORY. J. Oncol.* 2010; 60: 425–432.
- Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H. i wsp. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 559–568.
- Kilpatrick S.E., Geisinger K.R., King T.S. i wsp. Clinicopathologic analysis of HER-2/neu immunoexpression among various histologic subtypes and grades of osteosarcoma. *Mod. Pathol.* 2001; 14: 1277–1283.

- Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna*, t. 1, 2. Borgis, Warszawa 2006.
- Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i wsp. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część I i II*. Via Medica, Gdańsk 2009.
- Ługowska I. Ocena przydatności badań immunohistochemicznych w mięsaku kościopochodnym u dzieci w korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Praca doktorska. Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2007.
- Marina N., Bielack S., Sydes M. i wsp. International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience. *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts) 2007; 25: 20501 <http://www.ctu.mrc.ac.uk/euramos>.
- Mora J., Cruz C.O., Parareda A. i wsp. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31: 723–729.
- Navid F., Willert J.R., McCarville B.M. i wsp. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 419–425.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Wersja 3.'10.
- O'Day K., Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Exp. Rev Anticancer. Ther.* 2009; 9: 511–523.
- Onda M., Matsuda S., Higaki S. i wsp. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer* 1996; 77: 71–78.
- Ozaki T., Flege S., Kevric M. i wsp. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 334–341.
- Ozaki T., Schaefer K.L., Wai D. i wsp. Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas. *Int. J. Cancer.* 2002; 102: 355–365.
- Pakos E.E., Ioannidis J.P. The association of P-glycoprotein with response to chemotherapy and clinical outcome in patients with osteosarcoma. a meta-analysis. *Cancer* 2003; 98: 581–589.
- Picci P., Bacci G., Ferrari S. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities: analogies and differences between the two tumors. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1107–1115
- Schwartz C.L., Gorlick R., Teot L. i wsp. Multiple drug resistance in osteogenic sarcoma: INT0133 from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2057–2062.
- Serra M., Maurici D., Scotlandi K. i wsp. Relationship between P-glycoprotein expression and p53 status in high-grade osteosarcoma. *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 301–307.
- Serra M., Pasello M., Manara M.C. i wsp. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group 1 treatment protocol. *Int. J. Oncol.* 2006; 29: 1459–1468.
- Spanier S., Shuster J., Vander Griend R. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J. Bone Joint Surg.* 1990; 72A: 643–653.
- Woźniak W. Pierwotne złośliwe nowotwory kości. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). *Onkologia i hematologia dziecięca*. PZWL, Warszawa 2008.
- Woźniak W., Rychłowska M., Izbiński T. i wsp. **Wyniki leczenia pacjentów z mięsakiem kościopochodnym z zastosowaniem chemioterapii z DXR i CDDP**. *Med. Wieku Rozwoj.* 2000; 4 (1 supl. 2): 97–102.
- Yasko A.W., Johnson M.E. Surgical management of primary bone sarcomas. *Hem. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 9: 719–731.
- Zak D., Styler M.J., Rosenbluth J.Z., Brodsky I. Combination of gemcitabine and irinotecan for recurrent metastatic osteogenic sarcoma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2005; 3: 297–299.