

Mięsaki kości

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Tomasz Mazurkiewicz

Zespół autorski:

**Piotr Rutkowski, Tomasz Mazurkiewicz, Jacek Fijuth,
Urszula Grzesiakowska, Zbigniew I. Nowecki, Janusz Ryś,
Andrzej Szafrąski, Sławomir Falkowski, Konrad Ptaszyński**

Aktualizacja na dzień 23.06.2014

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	441
Diagnostyka	441
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	441
Badania obrazowe	442
Ocena patomorfologiczna	443
Różnicowanie	445
Ocena zaawansowania	445
Leczenie	445
Leczenie chirurgiczne	448
Leczenie skojarzone	450
Mięsaki wrzecionowatokomórkowe	450
Mięsaki drobnokomórkowe	451
Leczenie paliatywne	454
Inne pierwotne nowotwory kości	454
Rehabilitacja	454
Obserwacja po leczeniu	456

Prawidłowe rozpoznanie i skuteczne leczenie skojarzone pierwotnych nowotworów złośliwych kości (mięsaki kości) zależą od współpracy radiologów i specjalistów medycyny nuklearnej, patologów, chirurgów onkologów i ortopedów, onkologów klinicznych, radioterapeutów oraz rehabilitantów. Wielospecjalistyczne postępowanie powinno być bezwzględnie prowadzone w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu. Zaleca się współpracę wielośrodkową w ramach Polskiego Rejestru Nowotworów Kości (<http://www.polskirejestruguzowkosci.pl>). Wprowadzenie skojarzonego leczenia pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia u około 60–70% chorych oraz zwiększyć odsetek chorych, u których można zachować kończynę.

Epidemiologia i etiologia

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana.

Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak — w Polsce rozpoznawany rocznie u około 60–100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (około 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia). Drugim pod względem częstości występowania wśród wrzecionowatokomórkowych mięsaków kości u osób dorosłych jest chrzęstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub mięsak włókniasto-histiocytny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrzęstniakomięsak mezenchymalny) zajmują 3. miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — około 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u około połowy chorych między 10. a 20. rż., dzieci poniżej 5. rż. rzadko, chłopcy częściej).

Niewielka część mięsaków wrzecionowatokomórkowych występuje na podłożu chorób predysponujących (np. choroba Pageta lub wrodzony siatkówczak — kostniakomięsak, mnogie wyrośla chrzęstno-kostne — chrzęstniakomięsak) lub może być indukowanych wcześniejszym napromienianiem. Mięsaki drobnokomórkowe kości nie rozwijają się wtórnie wobec innych stanów oraz nie występują w zespołach nowotworów uwarunkowanych rodzinnie lub dziedzicznych.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek — większość chrzęstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby mogą występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny — objawy są wiązane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu). W około 40% mięsaków drobnokomórkowych występuje tak zwana maska zapalna (objawy stanu zapalnego i gorączka), co utrudnia właściwe rozpoznanie. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek

miękkich. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu z odruchowym oszczędzaniem) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania. Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm³ i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium mięsaków drobnokomórkowych kości mogą występować objawy ogólne (gorączka, niedokrwistość, osłabienie), które — poza zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) — są negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — około 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włókniasta, zawał kostny lub — u osób w starszym wieku — choroba Pageta). Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. kostniakochrzęstniak). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Badania obrazowe

Pierwszym i podstawowym badaniem jest przeglądowa rentgenografia (RTG) całej kości w dwóch projekcjach wraz z sąsiednim stawem (klasyczne postacie mięsaków kości — objawy charakterystyczne dla każdego typu mięsaka).

W grupie nowotworów drobnokomórkowych obrazy RTG często są nietypowe, zwłaszcza w początkowym okresie choroby i u małych dzieci. Nowotwór najczęściej niszczy zdrową kość przez ubytki osteolityczne lub naciekanie. Niekiedy występują objawy nowotworzenia patologicznej tkanki uwapnionej (kostnej lub chrzęstnej) oraz złośliwe odczyny okostnowe (np. trójkąt Codmana lub spikule). U dzieci i młodzieży w mięsaku Ewinga są widoczne ogniska osteolizy i niekiedy współistnieją zmiany sklerotyczne. Bardzo typowe są odczyny okostnej, które mogą przebiegać równoległe do kości (obraz „łuski cebuli”). Nierzadko współistnieje złamanie kości (około 15%). W zależności od rodzaju mięsaka oraz szybkości wzrostu guza nacieki może przechodzić na płytkę wzrostową, a także może dochodzić do niszczenia chrząstki stawowej.

W dalszej diagnostyce (ocena miejscowego zaawansowania nowotworu poprzez określenie rozległości zmian w tkankach miękkich i zajęcia warstwy zbitej oraz gąbczastej kości) pomocne jest badanie magnetycznego rezonansu (MR) pozwalające na wizualizację zajęcia szpiku kostnego, stawów i stosunku do struktur otaczających oraz komputerowej tomografii (KT). Scyntygrafia kości umożliwia wykluczenie zmian w innych częściach układu kostnego. W ocenie zaawansowania drobnokomórkowych mięsaków pomocne może być wykonanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) łącznie z badaniem KT (PET-KT). Konieczne jest zawsze wykonanie badania RTG/KT klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach — 20% chorych w chwili rozpoznania mięsaków kości).

Ocena patomorfologiczna

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji. Istotny jest wybór miejsca pobrania materiału (oparty na ocenie chirurga i patologa dokonanej na podstawie pełnego postępowania diagnostycznego), które powinno zawierać komórki nowotworu niezmiennione martwiczo. Miejsce pobrania materiału powinno być usunięte w trakcie ostatecznego wycięcia przez jedną grupę lekarzy. W mięsakach Ewinga należy rozważyć pobranie szpiku kostnego do badania histologicznego, który u około 15% chorych zawiera komórki nowotworowe.

Podstawową metodą biopsji w mięsakach kości jest biopsja otwarta, a jedynie część doświadczonych ośrodków opiera się na badaniu materiału uzyskanego drogą trepanobiopsji lub biopsji gruboigłowej. Cięcie do biopsji nie powinno kolidować z późniejszą operacją i być przyczyną niekorzystnego rozszerzenia pól napromieniania oraz zwiększać ryzyka patologicznego złamania. W wyborze najlepszego miejsca można wykorzystać resztkową aktywność izotopu (^{99}Tc) podanego przy wykonywaniu scyntygrafii i wyznaczyć je śródoperacyjnie przy zastosowaniu ręcznej (jałowej) gamma-kamery. Cięcia do biopsji otwartej i późniejszego wycięcia radykalnego muszą się pokrywać (blizna po otwartej biopsji — nierozzerwalny fragment preparatu patologicznego). Biopsję należy wykonać z dala od pęczków naczyniowo-nerwowych. Przy wyborze miejsca biopsji trzeba wykorzystać wyniki badań RTG i scyntygrafii kości oraz stosować zasadę najkrótszej drogi między skórą a guzem. Cięcie — wystarczająco długie, by dotrzeć do głęboko położonej zmiany — należy prowadzić równolegle do długiej osi kończyny. Podczas preparowania nie należy przekraczać granic przedziału mięśniowego. Wycinek z nacieku nowotworowego należy pobierać „na ostro” z obwodu (największa proliferacja i najmniejsza martwica). W nowotworach bez przekraczania warstwy korowej kości długich należy wycinać „okno kostne” w najcieńszym miejscu, aby dodatkowo nie osłabiać kości i nie sprzyjać patologicznemu złamaniu. Podczas pobierania wycinka może dojść do znacznego krwawienia z nowotworu. Należy wykonać staranną hemostazę w obrębie tkanek miękkich oraz kości (np. wosk). Ranę po pobraniu wycinka należy dokładnie warstwowo zamknąć (bez drenażu lub z drenażem — przy czym dren należy wyprowadzić w bezpośrednim sąsiedztwie rany biopsyjnej), aby nie pozostawiać martwych przestrzeni (zszywanie kolejnych warstw mięśni, powięzi, tkanki podskórnej i skóry). Dobrą praktyką jest również wykonanie rozmazu na szkiełku podstawowym z pobranego wycinka w celu wykonania badania cytologicznego lub odcisku tkankowego wałeczka uzyskanego podczas gruboigłowej biopsji w celu przeprowadzenia przez patologa śródoperacyjnej oceny materiału pod względem „diagnostyczności” i zawartości odpowiedniej objętości dla wykonania prawidłowego badania — przy krwawiących zmianach nowotworowych główną masę materiału pobranego przez chirurga może stanowić martwicza część nowotworu. Materiał z nowotworu kości powinien być przekazany do opracowania patomorfologicznego bez utrwalenia, natomiast w przypadku planowanego badania metodami molekularnymi z izolacją kwasów nukleinowych materiał powinno się zamrozić w temperaturze przynajmniej -70°C . Należy również rozważyć pobranie materiału do badania mikrobiologicznego w celu wykluczenia zapalenia kości.

Raport badania patomorfologicznego powinien się opierać na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO; tab. 1), a przy diagnostyce różnicowej nowotworów drobnokomórkowych niezbędna jest dostępność badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych dla oceny charakterystycznych translokacji.

Tabela 1. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów złośliwych kości według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Nowotwory kościopochodne	
Kostniakomięsak (<i>osteosarcoma</i>)	9180/3
Postać konwencjonalna (klasyczna)	9180/3
Postać chondroblastyczna	9181/3
Postać fibroblastyczna	9182/3
Postać osteoblastyczna	9180/3
Postać teleangiektatyczna	9183/3
Postać drobnokomórkowa	9185/3
Postać centralna o niskim stopniu złośliwości	9187/3
Wtórny	9180/3
Przykostny (parostealny)	9192/3
Okółokostny (periostealny)	9193/3
Powierzchnowy o wysokim stopniu złośliwości	9194/3
Mięsak Ewinga/prymitywny guz neuroektodermalny (<i>Ewing sarcoma/PNET</i>)	
Mięsak Ewinga	9260/3
Nowotwory wywodzące się z chrząstki	
Chrzęstniakomięsak (<i>chondrosarcoma</i>)	9220/3
Centralny, pierwotny i wtórny	9220/3
Obwodowy	9221/3
Odróżnicowany	9243/3
Mezenchymalny	9240/3
Jasnokomórkowy	9242/3
Nowotwory z tkanki łącznej włóknistej	
Włókniakomięsak (<i>fibrosarcoma</i>)	8810/3
Nowotwory fibrohistiocytarne (pleomorficzne)	
Mięsak włóknisto-histiocytny (<i>malignant fibrous histiocytoma</i>)	8830/3
Nowotwory układu krwiotwórczego	
Szpiczak plazmatycznokomórkowy	9732/3*
Chłoniak złośliwy NOS	9590/3*
Guz olbrzymiokomórkowy kości (<i>giant cell tumor of bone</i>)	
Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy	9250/3
Nowotwory ze struny grzbietowej	
Struniak (<i>chordoma</i>)	9370/3
Nowotwory naczyniopochodne	
Naczyniakomięsak (<i>angiosarcoma</i>)	9120/3
Nowotwory z mięśniówki gładkiej	
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (<i>leiomyosarcoma</i>)	8890/3
Nowotwory z tkanki tłuszczowej	
Tłuszczakomięsak (<i>liposarcoma</i>)	8850/3
Inne nowotwory	
Szkliwiak (<i>adamantinoma</i>)	9261/3

W każdym przypadku — w celu zaplanowania leczenia — niezbędne jest uzyskanie informacji na temat rozpoznania histologicznego, miejscowego zasięgu oraz stadium zaawansowania nowotworu (ograniczony lub uogólniony).

Różnicowanie

Pierwszy etap różnicowania — z wykorzystaniem badań RTG — obejmuje wykluczenie nowotworów łagodnych oraz dysplazji włóknistej i zmian w przebiegu chorób metabolicznych (np. nadczynność przytarczyc). Różnicowanie torbieli aneuryzmatycznej (tętniakowatej) jest trudne, ponieważ zmiana może być wtórna do szybko rosnącego nowotworu złośliwego kości.

Kolejny etap polega na histologicznym różnicowaniu mięsaka kości na podstawie badania materiału uzyskanego drogą otwartej biopsji. W różnicowaniu mięsaków kości pomocniczą wartość ma umiejscowienie (najczęściej — okolice przynasadowe w mięsakach wrzecionowatokomórkowych i trzony kości w mięsakach drobnokomórkowych). Znaczenie różnicowania mięsaków wynika z faktu, że wrzecionowatokomórkowe nowotwory są niewrażliwe na napromienianie. Wykluczenie chłoniaków kości jest istotne, ponieważ nie wymagają chirurgicznego leczenia. Przerzuty innych nowotworów złośliwych do kości występują znacznie częściej niż pierwotne mięsaki, a w różnicowaniu dodatkowe znaczenie ma wiek chorych (mięsaki występują znacznie częściej u młodszych osób). U dzieci i młodzieży w różnicowaniu należy uwzględnić wszystkie nowotwory drobnookrągłokomórkowe wieku dziecięcego (zarodkowy zwojak współczulny, chłoniak, zarodkowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, prymitywny guz neuroektodermalny i drobnokomórkowa postać kostniakomięsaka).

W przypadkach kostniakomięsaków i mięsaków Ewinga materiał po resekcji guza lub amputacji wymaga oceny odsetka powierzchni przekroju tkanki guza objętej martwicą. Rokowanie jest lepsze, jeżeli martwica stanowi 90% lub więcej utkania nowotworu.

Ocena zaawansowania

Podstawą klasyfikacji zaawansowania klinicznego jest ocena zespołu najważniejszych czynników prognostycznych, do których należą: histologiczny stopień złośliwości, nowotworowy naciek przez warstwę korową kości, wielkość guza pierwotnego oraz stan (przerzuty) w odległych narządach (głównie płucach) i regionalnych węzłach chłonnych.

Określenie stopnia zaawansowania mięsaków kości wykorzystuje klasyfikację TNM według *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* z 2010 roku (tab. 2, 3) z oceną złośliwości histologicznej (G1–G4), stanu pierwotnego guza (T1–T3) i regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz odległych narządów (M).

Leczenie

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych, ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe) z udziałem — przede wszystkim — leczenia chirurgicznego i chemioterapii (tab. 4). Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym. Decyzję o zakresie tego typu terapii należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, a chorzy powinni wyrazić zgodę na planowane wycięcie przed rozpoczęciem wstępnej chemioterapii (CTH). W przypadku złamania patologicznego kości przed leczeniem

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków kości według klasyfikacji TNM

Guz pierwotny [T]	
TX	Niemożliwy do oceny
T0	Nieobecny
T1	Największy wymiar poniżej lub równy 8 cm
T2	Największy wymiar powyżej 8 cm
T3	Oddzielne ogniska nowotworowe w kości (przerzuty „skaczące”)
Regionalne węzły chłonne — przerzuty [N]	
NX	Niemożliwe do oceny
N0	Nieobecne
N1	Obecne
Odległe narządy [M]	
MX	Niemożliwe do oceny
M0	Nieobecne
M1	Obecne
M1a	Płuca
M1b	Inne narządy odległe
Dodatkowe oznaczenia w klasyfikacji TNM — pT(m)NM — „m” określa obecność kilku ognisk nowotworu w jednej lokalizacji — rTNM — „r” określa materiał, który stanowi wznowę wcześniej rozpoznanego nowotworu (po okresie remisji) — ypTNM — „y” określa materiał, który oceniano po lub w trakcie chemioterapii, radioterapii lub w czasie stosowania obu metod	
Stopień histologicznej złośliwości [G]	
GX	Niemożliwy do oceny
G1	Niski — nowotwór dobrze zróżnicowany
G2	Niski — nowotwór pośrednio zróżnicowany
G3	Wysoki — nowotwór nisko zróżnicowany
G4*	Wysoki — nowotwór niezróżnicowany

*Mięsak Ewinga — G4

przeciwwskazane jest wykonywanie zespołów wewnętrznych ze względu na ryzyko miejscowego rozsiewu komórek mięsaka i dyskwalifikacji od operacji oszczędzającej kończynę.

Pod względem strategii leczenia mięsaki kości można podzielić na 4 podstawowe grupy: mięsaki kościopochodne i inne, rzadsze, wrzecionowatokomórkowe, chrząstniakomięsaki, mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Podczas podejmowania decyzji odnośnie do leczenia u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsaka) i drobnokomórkowe obowiązują następujące zasady:

Tabela 3. Zaawansowanie kliniczne mięsaków kości według klasyfikacji AJCC 2010

	T	N	M	G
IA IB	T1 T2, T3	NO	M0	G1, G2 (niski stopień złośliwości)
IIA IIB	T1 T2	NO	M0	G3, G4 (wysoki stopień złośliwości)
III	T3	NO	M0	G3, G4
IVA IVB	Każdy T Każdy T	NO N1 Każdy N	M1a Każdy M M1b	GX–G4 (każdy stopień złośliwości)

Tabela 4. Zasady leczenia poszczególnych typów mięsaków kości

	Przedoperacyjna chemioterapia	Chirurgiczne leczenie	Radioterapia	Pooperacyjna chemioterapia
Kostniakomięsak i rzadsze mięsaki wrzecionowatomórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak
Chrzęstniakomięsak	Nie	Tak	Nie	Nie
Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak?	Tak	Tak
Guz olbrzymiokomórkowy	Nie	Tak	Tak	Nie

- uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego przed rozpoczęciem leczenia;
- stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (przedmiot dyskusji — stosowanie CTH okołoperacyjnej u chorych na mięsaki wrzecionowatomórkowe wieku powyżej 50 lat) — w miarę możliwości należy proponować chorym leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;
- podejmowanie decyzji o zakresie wycięcia przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego — na planowaną operację chorzy powinni wyrazić zgodę przed rozpoczęciem CTH przedoperacyjnej, ponieważ skuteczność wstępnego leczenia może powodować nieuzasadnione nadzieje na możliwość uniknięcia amputacji lub w ogóle leczenia chirurgicznego (brak wiedzy, zrozumienia i akceptacji przez chorego podjętych pierwotnie decyzji operacyjnych prowadzi do konfliktu i rezygnacji z proponowanej operacji, będącej podstawą leczenia i wyleczenia chorego);
- nieuwzględnianie — standardowo — radioterapii (RTH) w radykalnym leczeniu kostniakomięsaka;
- stosowanie 3-etapowego postępowania w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:
 - etap I — CTH wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów (4–16 tygodni w zależności od stosowanego schematu

CTH oraz odpowiedzi na leczenie — schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i EWING 2008 w mięsaku Ewinga);

- etap II — leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) — obowiązuje zasada usunięcia guza z marginesem niezmiennych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej z dążeniem do zachowania kończyny — o ile to możliwe — i uzupełnienia powstałego ubytku przeszczepem kostnym, endoprotezą lub inną formą rekonstrukcji) oraz stosowania napromieniania w warunkach RTH megawoltowej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań — dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego);
- etap III — CTH pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia [4–8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu — schemat leczenia uzależniony od odpowiedzi na wstępną CTH z uwzględnieniem klinicznej reakcji oraz stopnia martwicy w wyciętym nowotworze — przy korzystnej odpowiedzi (wysoki stopień martwicy) stosuje się leki z etapu I, natomiast w przypadku niekorzystnej należy stosować nowe schematy CTH z zastosowaniem innych leków, a w przypadku progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego].

Leczenie chirurgiczne

Większa skuteczność diagnostyki, wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego i postęp technologiczny spowodowały rozszerzenie wskazań do stosowania leczenia z możliwością zaoszczędzenia kończyn. Chirurgiczne leczenie oszczędzające musi zapewniać radykalne miejscowo wycięcie nowotworu (RO — mikroskopowo bez nacieku w linii cięcia chirurgicznego), nie może skracać czasu wolnego od nawrotu choroby oraz musi powodować uzyskanie efektów czynnościowych lepszych niż po amputacji i protezowaniu zewnętrznym bez pogorszenia jakości życia. Zabiegi oszczędzające należy planować jedynie w przypadku uzyskania stabilizacji lub częściowej odpowiedzi po wstępnej CTH. Możliwości zachowania dobrej sprawności kończyny obejmują: nieobecność bólu, zachowanie czucia głębokiego i powierzchownego oraz funkcjonalność kończyny (kończyna górna — zachowanie przynajmniej chwytnej funkcji ręki, kończyna dolna — zachowanie funkcji podporowej i możliwość chodzenia). Wskazania do chirurgicznego leczenia oszczędzającego u dzieci i młodzieży są ustalane przy uwzględnieniu rodzaju nowotworu (rozpoznanie histologiczne), odpowiedzi na wstępną CTH, anatomicznej lokalizacji zmiany, lokalizacji blizny po biopsji guza, stosunku do otaczających tkanek i struktur (naczynia krwionośne i nerwy) oraz wieku i stylu życia.

Postępowanie chirurgiczne składa się z 3 elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej, pokrycia ubytku tkankami miękkimi.

Nowotwór należy usuwać z obrzeżem całkowicie niezmiennych tkanek po wydzieleniu pęczków naczyniowo-nerwowych. Wraz z guzem należy usunąć bliznę po biopsji i — o ile to możliwe — wskazane jest usuwanie guza zewnątrzstawowo.

Najczęściej używanymi formami rekonstrukcji są:

- wycięcie guza z następowym unieruchomieniem stawu;
- wycięcie guza z wyluszczeniem w stawie i rekonstrukcją za pomocą endoprotezy lub kostnego przeszczepu;
- pozostawowe wycięcie guza z rekonstrukcją kostnym przeszczepem.

Tabela 5. Przeciwwskazania do operacji oszczędzających w mięsakach kości

Niezastosowanie wstępnej chemioterapii w mięsakach kościopochodnych i drobnokomórkowych
Brak właściwej reakcji na wstępną chemioterapię (stabilizacja i/lub częściowa odpowiedź)
Rozległy naciek tkanek miękkich i struktur naczyniowo-nerwowych
Złamanie patologiczne kości (przeciwwskazanie względne)
Złe umiejscowienie biopsji otwartej
Brak możliwości obserwacji po leczeniu
Powikłania po implantacji endoprotezy

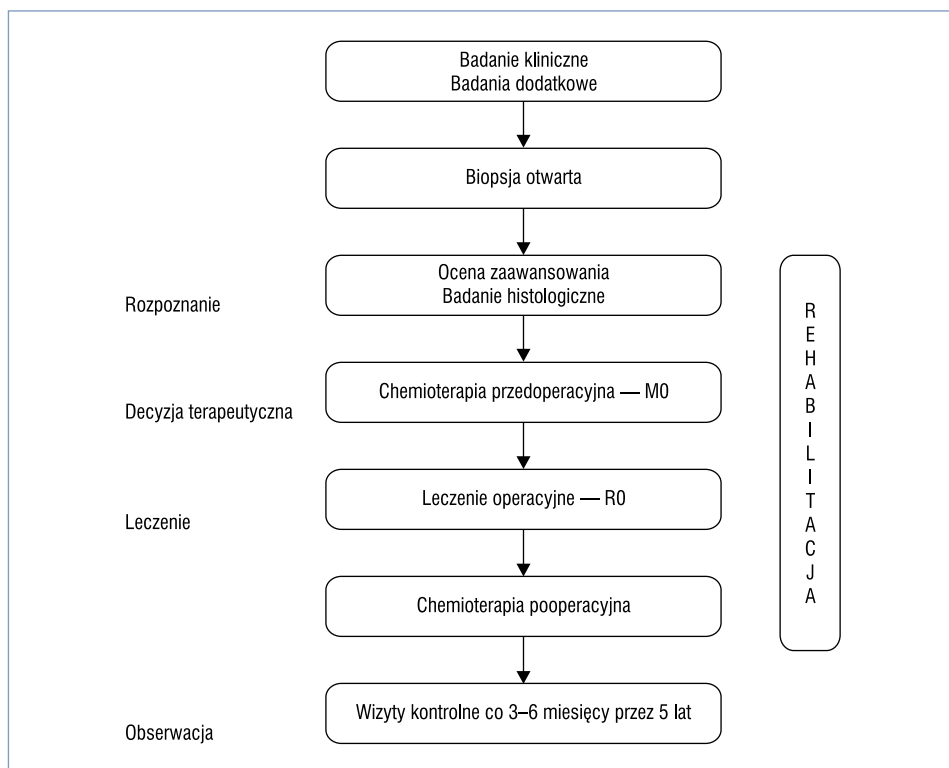
Ostatnim, najtrudniejszym etapem chirurgicznego leczenia jest uzupełnienie powstałego ubytku tkanek miękkich. Wykorzystuje się tu różne techniki rekonstrukcji i mikrochirurgii, umożliwiające przemieszczanie płatów mięśniowych lub skórno-mięśniowych (np. przemieszczenie brzośca mięśnia brzuchatego łydki), co jest szczególnie przydatne przy rozległych zmianach w zakresie bliższej części podudzia (kość piszczelowa).

Rodzaj wykonanej rekonstrukcji zależy od: wielkości i lokalizacji guza, wieku i aktywności chorego oraz wiedzy i doświadczenia zespołu operującego.

Analiza wyników badań oraz uzyskanej odpowiedzi na wstępną CTH umożliwia określenie maksymalnego zasięgu nowotworu oraz ustalenie planowanej rozległości wycięcia z niezbędnym marginesem prawidłowej kości. Jeżeli mimo rozległości wycięcia istnieje możliwość zachowania kończyny lub jej podstawowej funkcji, to należy ustalić typ rekonstrukcji z uwzględnieniem lokalizacji guza i wieku chorego (w tym trzeba porównać kalendarzowy wiek z wiekiem kostnym określanym w badaniu RTG nadgarstków). Jeżeli istnieje duże prawdopodobieństwo dalszego wzrostu chorego i z tabel predykcji wzrostu oraz siatki centylowej wysokości ciała wynika, że chory urośnie więcej niż 4 cm, ustala się wskazania do rekonstrukcji z wykorzystaniem endoprotez rosnących, umożliwiających wydłużanie kończyny. Ze względu na konieczność kontynuowania CTH w okresie pooperacyjnym, obniżoną odporność i możliwość wystąpienia powikłań infekcyjnych, preferuje się system nieinwazyjny, elektromagnetyczny, niewymagający interwencji operacyjnej. U pozostałych chorych stosowany jest system modułarny (bezcementowy).

Implantacja endoprotezy onkologicznej wiąże się z możliwością powikłań w ciągu całego życia chorego, prowadzących nawet do konieczności amputacji kończyny. Podstawowe problemy to utrzymanie sprawności mechanicznej endoprotez i zapobieganie zanikowi kości w sąsiedztwie endoprotezy. W niektórych przypadkach nie ma konieczności zastępowania wyciętego fragmentu kości (np. operacje miednicy lub obręczy barkowej). Niekiedy oprócz rekonstrukcji fragmentów kości niezbędne są rekonstrukcje w zakresie struktur mięśniowo-więzadłowych, a czasem również naczyniowych. W przypadku braku możliwości radykalnego wycięcia przy zastosowaniu metod oszczędzających kończynę konieczne jest wykonanie amputacji (tab. 5) na prawidłowym poziomie (powyżej stawu i dogłowo od zajętej nowotworem kości). Leczenie chirurgiczne pozostaje jedyną metodą postępowania w chrzęstniakomięsakach (wyjątek — postaci mezenchymalne i niezróżnicowane).

Niektórzy chorzy na mięsaki kości w stadium uogólnienia (głównie — M1a) mają szanse na wyleczenie pod warunkiem właściwego skojarzenia CTH z radykalnym leczeniem chirurgicznym przerzutów pod warunkiem uzyskania właściwej kontroli miejscowej nowotworu.



Rycina 1. Schemat postępowania w mięsakach wrzecionowatych kości

Leczenie skojarzone

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) wymagają przede wszystkim leczenia chirurgicznego w celu miejscowego opanowania choroby. W przypadkach mięsaka kościopochodnego, niezależnie od lokalizacji, konieczne jest dołączenie uzupełniającej CTH przed i po operacji (schematy z udziałem doksorubicyny, cisplasty, ifosfamidu i metotreksatu) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach (ryc. 1), a w leczeniu kolejnych linii stosuje się ifosfamid z etopozydem lub gemcytabinę z docetakselem. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na napromienianie. Rokowanie chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na wstępną CTH, ale ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Wysoki stopień złośliwości histologicznej mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodych dorosłych powoduje konieczność stosowania skojarzonego postępowania z zastosowaniem CTH przed- i pooperacyjnej oraz chirurgicznego leczenia (RTH nie znajduje zastosowania w leczeniu radykalnym i jest wykorzystywana jedynie w grupie młodych chorych w ramach postępowania paliatywnego). Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest weryfikacja histologiczna. Obecnie nie dąży się do pierwotnego wycięcia nowotworu, które najczęściej wiąże się z koniecznością przeprowadzenia zabiegu okaleczającego (amputacje lub wyłuszczenie kończyny

w stawie) i nie poprawia odległych wyników. Do najważniejszych czynników prognostycznych w chwili rozpoznania należą: wielkość i lokalizacja guza, stopień złośliwości histologicznej oraz obecność lub brak przerzutów. Wielkość guza koreluje z aktywnością LDH oraz fosfatazy zasadowej, a stwierdzenie wartości stężeń tych enzymów stanowiących wielokrotność normy stanowi czynnik złego rokowania (podobnie jak znaczna wielkość). Najlepiej rokują chorzy z lokalizacją kończynową i umiejscowieniem dystalnym guza. Najgorsze rokowanie cechuje chorych z mięsakami zlokalizowanymi w kręgosłupie oraz w kościach miednicy (praktycznie brak możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji). Obecność przerzutów w chwili rozpoznania mięsaka kościopochodnego stanowi kolejny czynnik złego rokowania, a szansa na uzyskanie całkowitego wyleczenia zależy od umiejscowienia i liczby oraz możliwości radykalnej resekcji przerzutów (pojedynczy przerzut — rokowanie lepsze, mnogie i obustronne przerzuty — rokowanie gorsze). Najgorzej rokują chorzy z rozsiewem w kościach (rzadko w chwili rozpoznania) i mózgu (wyjątkowo w początkowym okresie choroby, częściej przy kolejnych nawrotach). Obecnie największe znaczenie rokownicze mają czynniki ustalane po wycięciu guza — nieradykalność resekcji i niski stopień martwicy guza po wstępnej CTH (ponad 90% komórek zmienionych martwiczo — lepsze rokowanie wobec 10% lub więcej „żywych” komórek — złe rokowanie). Szansa 5-letniego przeżycia dla grupy o korzystnym rokowaniu wynosi 75–80% w odróżnieniu do grupy złego rokowania, w której 45–55% chorych przeżywa 5 lat.

Postępowanie u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego rozpoczynają 3 cykle CTH przedoperacyjnej (najczęściej dokсорubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek) stosowane w rytmie 3-tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć, ale jest standardowo wykorzystywany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży. Wskazane jest zachowanie ifosfamidu do wykorzystania w drugiej linii leczenia. Obecnie niezastosowanie CTH przedoperacyjnej u chorych na mięsaka kościopochodnego należy uznać za błąd. W terminie 4. cyklu (3 tygodnie po trzecim cyklu CTH) należy przeprowadzić operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka. Wybór schematu pooperacyjnej CTH powinien — optymalnie — wynikać z histologicznej oceny odpowiedzi w preparacie operacyjnym (w przypadku dobrej odpowiedzi należy kontynuować leczenie według początkowo stosowanego programu przez okres 2–12 cykli, natomiast w razie stwierdzenia niezadowalającej odpowiedzi patologicznej konieczne jest rozważenie zastosowania innych leków, np. ifosfamidu, etopozydu i karboplatyny po wcześniejszym stosowaniu dokсорubicyny i cisplatyny).

Muramylotriptyd jest lekiem immunostymulującym zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z wielolekową CTH u chorych w wieku poniżej 30 lat po radykalnej resekcji mięsaka kościopochodnego bez przerzutów w narządach odległych na podstawie jednego badania klinicznego, w którym wykazano poprawę przeżyć całkowitych (względne zmniejszenie ryzyka zgonu o 28%, wydłużenie 6-letnich przeżyć ogółem z 70% do 78%), jednak właściwe umiejscowienie leku w schemacie postępowania wymaga dalszych badań.

Mięsaki drobnokomórkowe

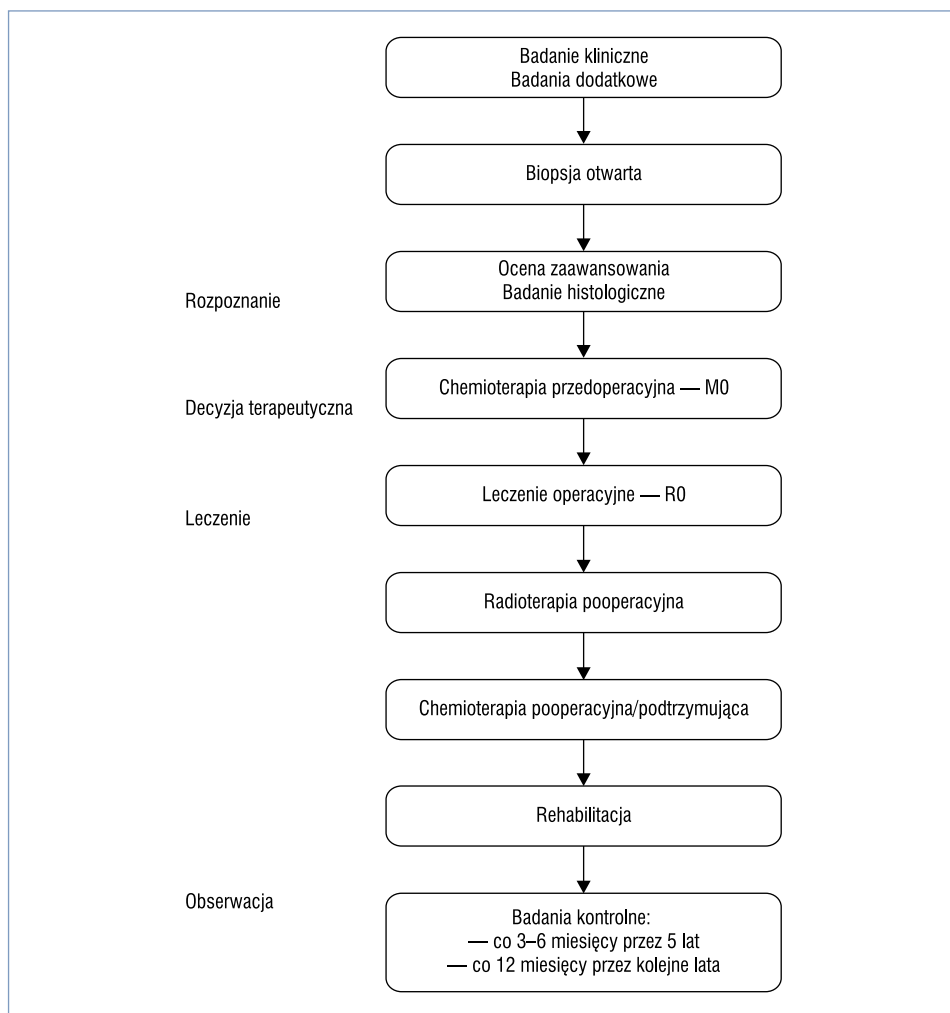
Mięsaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga i prymitywne nowotwory neuroektodermalne, jak również postać mezenchymalna chrzęstniakomięsaka) są nowotworami niskodróżnicowanymi i wrażliwymi na napromienianie (wykorzystywane w leczeniu ogniska pierwotnego) oraz cechują się wysokim odsetkiem odpowiedzi na wielolekową CTH. Wymagają długotrwałego leczenia skojarzonego (rozpoczynanego od CTH), ale rokowanie jest gorsze

niż w mięsakach wrzecionowatokomórkowych, a przeżycia 5-letnie u dorosłych wynoszą 30–40%. Akceptacja przez chorych proponowanego rodzaju i przebiegu leczenia wraz ze wszystkimi skutkami jest istotnym warunkiem powodzenia. Chorych należy informować o czasie trwania leczenia (blisko 12 miesięcy), działaniach niepożądanych CTH i RTH (bezpośrednich i odległych) oraz kalectwie czynnościowym w wyniku leczenia operacyjnego (zarówno oszczędzającego kończynę, jak i amputacji). Biorąc pod uwagę względnie niewielką liczbę chorych na mięsaki drobnokomórkowe oraz znaczne trudności w uzyskaniu długoletnich przeżyć, wskazane jest prowadzenie leczenia w ośrodkach onkologicznych z dużym doświadczeniem. Dodatkowymi argumentami są promieniowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych kości (w odróżnieniu od postaci wrzecionowatokomórkowych) i istotna rola RTH w leczeniu skojarzonym.

Ze względu na chemiowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych leczenie rozpoczyna się od CTH (ryc. 2) niezależnie od stopnia klinicznego zaawansowania (M0 lub M1). Do aktywnych leków zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności. Po CTH (3–5 cykli) powinny być stosowane miejscowe leczenie chirurgiczne i RTH pooperacyjna. Zdecydowanie najpierw powinno się stosować leczenie chirurgiczne z późniejszą RTH, co istotnie zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych oraz zmniejsza liczbę powikłań w gojeniu rany operacyjnej. Klasycznie, powinno obowiązywać pooperacyjne napromienianie całej kości, ale można stosować RTH według zasady „+5 cm od granic marginesów operacyjnych”, co niejednokrotnie umożliwia zmniejszenie pola napromieniania i powikłań przy zachowanej skuteczności leczenia miejscowego. Konieczne jest podanie dawki całkowitej 55–65 Gy (zależnie od lokalizacji) we frakcjach 1,8–2,0 Gy/dziennie. W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną RTH, która, zamiast okaleczających operacji, jest polecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. Po leczeniu miejscowym kontynuuje się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy) lub wystąpienia objawów toksyczności 3. i 4. stopnia.

Wdrożenie koncepcji leczenia skojarzonego z wstępną CTH i odroczonym leczeniem miejscowym (ryc. 2) znacznie poprawiło odległe wyniki leczenia mięsaków drobnokomórkowych kości u dorosłych. Przeżycia 5-letnie wzrosły z 5–10% do około 40%. Pierwotna obecność przerzutów w odległych narządach obniża odsetek wyleczonych do 30%. Rokowanie dorosłych chorych na mięsaki drobnokomórkowe jest gorsze niż u dzieci z powodu częstego występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, którymi są: obecność przerzutów do odległych narządów, najdłuższy wymiar guza powyżej 8 cm lub objętość guza powyżej 100 cm³, wiek powyżej 17 lat i podwyższona aktywność LDH. Gorsze rokowanie dotyczy umiejscowienia w obrębie miednicy i kręgosłupa oraz postaci pozakostnych. Wyjątkowo źle rokują chorzy z nawrotem choroby.

U dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie CTH według schematu EWING 2008, a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych lub po nieradykalnym wycięciu. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach RTH megawoltowej. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie



Rycina 2. Schemat postępowania w mięsakach drobnokomórkowych kości

oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań (dawka 40–65 Gy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku). U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek w ramach badawczych protokołów. Wprowadzenie leczenia skojarzonego wpłynęło w istotny sposób na poprawę wyników — obecnie w przypadku zlokalizowanego nowotworu uzyskuje się wyleczenie u około 65% chorych. Natomiast u chorych z przerzutami w odległych narządach (płuca i/lub kości) po zastosowaniu CTH oraz chirurgicznego leczenia i/lub RTH w pojedynczych przypadkach uzyskuje się przeżycie 5-letnie.

W postępowaniu u chorych na mięsaki drobnokomórkowe istotne znaczenie mają powikłania wczesne (toksyczność 3. i 4. stopnia w czasie długotrwałej CTH) i późne (w tym — u około 10% chorych wtórne nowotwory), co uzasadnia coroczną obserwację przez całe życie po przebytym leczeniu.

Leczenie paliatywne

Leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego powinno polegać na kojarzeniu CTH i wycięcia przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów w płucach niejednokrotnie uzasadnione jest wycinanie mnogich przerzutów oraz wielokrotne torakotomie. Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów w płucach są dość dobre pod warunkiem wykonania doszczętniej resekcji wszystkich zmian. Wybór schematu CTH drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia — często wykorzystuje się ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym, co dotyczy szczególnie młodych chorych).

Chemioterapia chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem polega na stosowaniu schematów identycznych do wykorzystywanych we wczesnym stadium (ifosfamid lub cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd i winkrystyna). U chorych z przerzutami w płucach, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po CTH, można rozważyć napromienianie całej objętości płucnej, a w przypadku częściowej odpowiedzi jest wskazana resekcja przetrwałych zmian.

W ramach leczenia paliatywnego istotną rolę odgrywa RTH przerzutów w kościach.

Inne pierwotne nowotwory kości

Postępowaniem leczniczym z wyboru w chrzęstniakomięsakach jest radykalny zabieg chirurgiczny bez leczenia okołoperacyjnego, gdyż w większości (wyjątek stanowią postacie mezenchymalna i odróżnicowana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RTH. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RTH (zwłaszcza prototerapię w nowotworach podstawy czaszki).

Struniaki są bardzo rzadkimi pierwotnymi nowotworami kości rozwijającymi się z reguły w obrębie kości krzyżowej lub podstawy czaszki. Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja chirurgiczna (rzadko możliwa), a obecnie lepsze wyniki wiążą się z zastosowaniem RTH protonowej lub jonami węgla.

Olbryziokomórkowy nowotwór kości na ogół jest leczony chirurgicznie, a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (> 85%) przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbryziokomórkowych kości, u części chorych leczenie denosumabem umożliwiło przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny.

Rehabilitacja

Rehabilitacja jest koniecznym elementem postępowania u chorych na mięsaki kości od chwili rozpoczęcia leczenia i dzieli się na:

- okres CTH przedoperacyjnej — zapobieganie zanikom mięśniowym w wyniku oszczędzania chorej kończyny (większa masa zdrowych tkanek sprzyja gojeniu rany pooperacyjnej niezależnie od zakresu wykonanej operacji, co jest istotne w odniesieniu do stosowania CTH przedoperacyjnej);
- okres pooperacyjny — prowadzenie ćwiczeń oddechowych i biernych operowanej kończyny od 1. doby po operacji z rozszerzeniem zakresu ćwiczeń po usunięciu drenów ssących;

Tabela 6. Schemat obserwacji po leczeniu pierwotnych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży

Miesiące	Badanie kliniczne	Morfologia krwi Jonogram z Ca/PO4 Aminotransferazy Kreatynina Mocz — badanie ogólne Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej	EKG; ECHO; RR; HR	Spirometria (gazometria)	Hormon wzrostu Profil hormonów pciowych Badanie przesiewowe hormonów tarczycy (TSH, fT4)	Kontrola miejsca po ognisku pierwotnym		KT klatki piersiowej	Scyntygrafia kości oraz badania obrazowe w przypadku wątpliwości
						RTG (w razie wątpli- wości MR/KT)	USG		
1. i 2. rok									
0	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1,5	X					X			
3	X	X					X	X	
4,5	X					X			
6	X	X	X	X			X	X	X
7,5	X					X			
9	X	X					X	X	
10,5	X					X			
12	X	X	X	X	X		X	X	X
3. rok									
3	X					X		X	
6	X	X					X	X	X
9	X					X		X	
12	X	X	X	X	X		X	X	X
4. rok									
6	X	X				X	X	X	
12	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5. i kolejne lata									
	X	X	X	X	X	X	X	RTG KLP	

EKG — elektrokardiografia; ECHO — echokardiografia; RR — ciśnienie tętnicze; HR — czynność serca; RTG — rentgenografia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia; KLP — klatka piersiowa

— okres CTH pooperacyjnej — wykorzystanie ćwiczeń w domu i ocena postępów w trakcie pobytu na oddziale podczas kolejnych cykli CTH oraz wiele miesięcy po zakończeniu leczenia (czasami konieczne są okresowe intensywne ćwiczenia w warunkach stacjonar-

nych, z czego wynika niezbędność udziału rehabilitanta w wielospecjalistycznym zespole diagnostyczno-terapeutycznym).

Istotne dla chorego jest wsparcie psychologiczne, którego formą są grupy wsparcia chorych [np. Stowarzyszenie Chorych na Mięsaki „Sarcoma” (www.sarcoma.pl), Fundacja Spełnionych Marzeń, Fundacja Herosi, Fundacja Dla Dzieci z Chorobą Nowotworową i inne].

Obserwacja po leczeniu

Prowadzenie obserwacji po zakończeniu skojarzonego leczenia jest nieodłącznym obowiązkiem zespołów prowadzących leczenie radykalne. Zespoły ponoszą odpowiedzialność za prowadzenie wieloletnich obserwacji i prawidłowe leczenie niepowodzeń. Większość nawrotów u chorych na mięsaki kości występuje w ciągu 2–3 lat po zakończeniu leczenia, co uzasadnia częstsze (rytm 3 miesiące) wizyty kontrolne. W czasie wizyt należy wykonać badanie RTG okolicy operowanej kości oraz klatki piersiowej. W kolejnych latach badania kontrolne mogą być rzadsze (rytm 6–12 miesięcy). Następstwem intensywnego leczenia skojarzonego chorych na mięsaki kości może być wystąpienie wtórnych nowotworów (7–10% chorych leczonych z powodu mięsaków drobnokomórkowych). Istotne są również inne późne powikłania leczenia skojarzonego (np. niewydolność sercowo-naczyniowa, nieplodność, powikłania endoprotezoplastyki), co uzasadnia konieczność wieloletniej obserwacji chorych.

Obserwacja dzieci i młodzieży z pierwotnymi nowotworami złośliwymi kości powinna być prowadzona w 1. i 2. roku co 6 tygodni, w 3. roku co 3 miesiące, w 4. roku co 6 miesięcy, a od 5. roku po zakończeniu leczenia i w latach kolejnych co 12 miesięcy (tab. 6).

Zalecane piśmiennictwo

- Bacci G., Picci P., Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539–2553.
- Benz M.R., Tchekmedyan N., Eibler F.C. i wsp. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2009; 21: 345–351.
- Bramer J.A., van Linge J.H., Grimer R.J. i wsp. Prognostic factors in localised extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 1030–1036.
- Carrle D., Bielack S.S. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int. Orthop.* 2006; 30: 445–451.
- Chawla S., Henshaw R., Seeger L. i wsp. 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: 901–908.
- Dorfman H.D., Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75: 203–210.
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): vii100–vii109.
- Leavey P.J., Collier A.B. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Exp. Rev. Anti-cancer. Treat.* 2008; 8: 617–624.
- Lin P.P., Patel S. (red.). Bone sarcoma. Springer, New York 2013.
- Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M.D. i wsp. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival — a report from the Children’s Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 633–638.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Wersja 3.10.
- Ruka W. Pierwotne nowotwory złośliwe kości u dorosłych. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2006; 1221–1250.
- Rutkowski P., Mazurkiewicz T., Krzakowski M. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dorosłych chorych na pierwotne nowotwory złośliwe kości. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 355–369.
- Spanier S., Shuster J., Vander Griend R. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J. Bone Joint. Surg.* 1990; 72: 643–653.
- Woźniak W. Nowotwory lite u dzieci. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2006; 1387–1422.
- Yasko A.W., Johnson M.E. Surgical management of primary bone sarcomas. *Hem. Oncol. Clin. N. Am.* 1995; 9: 719–731.