

Některé aspekty ortopedické onkologie

Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav Brno

Komise pro nádory měkkých tkání a skeletu (KMST), Brno

Nádorová onemocnění pohybového aparátu jsou relativně vzácná. Přesto představují významný úsek v onkologii. Včas a kvalitně zjištěná diagnóza stejně jako účelná léčba jsou klíčem k léčebnému úspěchu. Vzhledem k úzké specializaci a nákladnosti celého procesu by léčba kostních sarkomů měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu, na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi. Léčba high-grade osteosarkomů a nádorů skupiny Ewingova sarkomu/primitivního periferního neuroektodermálního tumoru (PNET) je v zásadě multimodální. Zavedením agresivní systémové chemoterapie došlo k výraznému zlepšení přežití pacientů s lokalizovaným onemocněním. Standardní léčbou operabilních, nízké maligních osteosarkomů a chondrosarkomů je chirurgická léčba, v indikovaných případech doplněná radioterapií.

Klíčová slova: sarkomy kostí, multioborový tým, léčba, přežití.

Aspects of orthopedical oncology

Bone sarcomas are extremely rare neoplasms. Early diagnosis and effective treatment are significant for the therapy achievement. According to the high specialization, multidisciplinary treatments planning by an experienced team is mandatory in all cases of bone sarcoma. Multimodal therapy is needed in case of high grade osteosarcoma and Ewing's sarcoma/PNET, survival in patients with localised disease has improved dramatically due to the advent of effective multiagent chemotherapy regimens. Surgery is a standard treatment for patients with low grade osteosarcoma and chondrosarcoma, complemented by radiation therapy in selected cases.

Key words: bone sarcomas, multidisciplinary treatment, survival.

Onkologie 2012; 6(4): 190–194

Úvod

Primární zhoubné kostní nádory patří svým výskytem mezi nádory vzácné.

V období dětského věku 0–14 let jde o 3–5 %, u adolescentů mezi 15.–19. rokem o 7–8 % nově diagnostikovaných nádorů. U mladých dospělých do 29 let se incidence pozvolna snižuje.

U starších dospělých představují kostní sarkomy méně než 1 % ze všech neoplazií (1, 2, 3).

Současná WHO klasifikace popisuje více než 20 subtypů kostních sarkomů, u dětí a mladých dospělých se nejčastěji vyskytuje osteosarkom (52 %) a Ewingův sarkom/PNET (34 %) (3). Jde o nádory vysoce agresivní, časně metastazující, spojené s výraznou mortalitou a morbiditou (2).

Nejčastějším kostním nádorem pacientů dospělého věku je chondrosarkom (30 % všech kostních sarkomů) s incidencí podobnou osteosarkomu, 3 pacienti/milion obyvatel/ročně.

Tento typ nádoru je u dětí do 10 let raritní, mezi 10.–14. rokem tvoří asi 10 % kostních sarkomů, 15 % ve věku 15–19 let, nad 30 % ve věku 20–24 let (1).

Maligní fibrózní histiocytom kostního původu je velmi vzácný (méně než 1 % všech kostních sarkomů). Je pro něho typický časný hematogenní rozsev a nepříznivá prognóza.

Léčba všech typů kostních sarkomů by měla být vedena na specializovaném pracovišti s fun-

gujícím multidisciplinárním týmem (ortoped, hrudní chirurg, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, psycholog, další specializace), kam by měl být pacient odeslán již při prvním podezření na toto onemocnění (4). Cílem úzké spolupráce by mělo být další snížení morbidity a mortality spojené s těmito typy nádorů, byť se 5leté přežití za posledních 30 let výrazně zlepšilo (2).

Léčba je v zásadě multimodální, v případě high-grade osteosarkomu a Ewingova sarkomu/PNET jde o kombinaci chirurgické intervence a systémové chemoterapie. Léčba zářením má svoje místo především u Ewingova sarkomu/PNET, když je radikální chirurgický výkon nemožný. Svoje místo má i jako součást léčby konzolidací při špatné léčebné odpovědi na indukční chemoterapii, hodnocené nektrózou nádorové tkáně pod 90 %, stejně jako při nedostatečně šíři resekčních okrajů. V případě osteosarkomu je léčba zářením pouze metodou doplňkovou a má pouze paliativní charakter.

Standardní léčbou operabilního chondrosarkomu je léčba chirurgická, která může být v indikovaných případech doplněna pooperačním ozařováním (5). V případě neresekabilního postižení je metodou volby paliativní radioterapie. V některých případech je především

u asymptomatických pacientů možná taktika watch and wait. V případě vzácnějšího metastatického postižení u chondrosarkomu není standardní chemoterapie definována, i když většina pracovišť užívá chemoterapeutické režimy pro osteosarkom.

Dlouhodobé **přežití** pacientů s nízké maligními, adekvátně léčenými sarkomy, se blíží 90 %. Na rozdíl od agresivních forem vysoce maligních osteosarkomů a ES/PNET, u jejichž lokalizovaných forem došlo po začlenění agresivních kombinovaných chemoterapeutických režimů k výraznému zlepšení výsledků léčby z historicky méně než 20 % přežití do současných 65–70 %. Výsledky léčby metastatických či progredujících forem onemocnění jsou nadále neuspokojivé a za posledních dvacet let nebylo v tomto směru dosaženo žádného pokroku (1, 3, 4, 5).

Příznaky onemocnění

Nejčastějším symptomem bývá bolest, intermitentní, většinou noční, lokalizovaná do hloubky, postupně se zhoršující. Později otok, zarudnutí a hmatná bolestivá rezistence (obrázek 1), změna pohybového stereotypu. Prvním příznakem může být až patologická zlomenina. Další příznaky mohou vyplývat z lokalizace postižení (neurologické příznaky, pleurální dráždění, akutní míšní komprese).

Obrázek 1. Osteosarkom distálního femuru 40leté pacientky – velikost nádoru v době diagnózy (archiv MOU)



Nespecifické klinické příznaky (teploty, leukocytóza, zvýšená sedimentace, nechutenství, úbytek na váze) mohou být prvním příznakem onemocnění především u nádoru skupiny Ewingova sarkomu/PNET. Jejich prvopočátek lze často detekovat až několik měsíců před stanovením diagnózy.

Diagnostika, staging

Specifické screeningové vyšetření neexistuje.

Po úvodním zhodnocení anamnézy a klinickém vyšetření je stále základním zobrazovacím vyšetřením prostý rentgenový (rtg) snímek postižené oblasti. Typickým je nález kostní destrukce se špatně ohraničenými okraji a periostální reakce (např. paralelní „cibulovité“ periostální lamelace až možné nadzvednutí periostu v po-

době Codmanova trojúhelníku (obrázek 2). I zde může být již viditelné poškození měkkých tkání. S tímto nálezem by měl být pacient odeslán na specializované pracoviště, kde je provedena histologická verifikace. Preferována je otevřená excize s odběrem dostatečného množství materiálu k mikroskopickému, imunohistochemickému, případně, cytogenetickému a molekulárně biologickému vyšetření. V případě vysoce maligního konvenčního osteosarkomu a ES/PNET se standardně doplňuje v rámci stanovení rozsahu onemocnění CT, lépe MR primárního ložiska (obrázek 3), CT plic, scintigrafie skeletu, sonografie břicha, v případě ES/PNET trepanobiopsie na cytologické, cytogenetické vyšetření, fakultativně vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET), další vyšetření pak s ohledem

Obrázek 2. Rtg – obraz high-grade osteosarkomu distálního femuru (archiv MOU)



Obrázek 3. MR – obraz ES/PNET femuru s patologickou frakturou (archiv MOU)



na plánovanou léčbu (ALP, LD, NSE u ES/PNET, před plánovanou chemoterapií kryoprezervace spermatu u postpubertálních mužů, echokardiografie, funkční vyšetření ledvin, audiologie a další). V případě méně agresivního, pomalu rostoucího chondrosarkomu nebo low grade osteosarkomu se doplňuje pouze rtg plic, při nejasném nálezů pak ověření CT, scintigrafie skeletu a CT nebo MR primárního nádoru.

Patologie

Současná WHO klasifikace popisuje více než 20 subtypů kostních sarkomů.

Ve stručnosti je nejčastějším typem **osteosarkomu** u dětí a adolescentů **konvenční osteosarkom** s vysokou mitotickou aktivitou (osteo-, chondro-, fibroblastický osteosarkom). Je typický příměsí velkých, atypických, větvenitých buněk s velkými nepravidelnými jádry a mitotickými abnormalitami. Jeho vzácnější variantou je **teleangiektatický** osteosarkom s typickou vaskularizací. **Parostální** osteosarkom se vyskytuje spíše ve vyšším věku, u mladých dospělých do 29. roku věku je vzácný. Většinou nemetastazuje a má relativně příznivou prognózu po radikální chirurgické resekci. Pokud dochází k recidivě, obvykle pouze lokálně. **Periostální** osteosarkom je rovněž typický pro vyšší věk, častěji než parostální osteosarkom metastazuje a časté jsou také lokální recidivy. Má tedy méně příznivou prognózu. **Malobuněčný typ osteosarkomu** je velmi vzácný. Z diferenciálně diagnostického hlediska je nutné odlišení především od Ewingova sarkomu/PNET, neuroblastomu a lymfomu, což by v současné době při použití imunohistochemických metod nemělo činit zásadní problém.

Mezi **nádory skupiny Ewingova sarkomu** řadíme Ewingův sarkom, atypický Ewingův sarkom, primitivní periferní neuroektodermální tumor (PNET), tyto jednotky se od sebe liší různým stupněm neurální diferenciace. Histogeneze i biologické vlastnosti jsou stejné. Patří sem také některé vzácné typy, např. Askinův tumor hrudní stěny (typická lokalizace, biologické vlastnosti opět stejné, jde o historické označení). S ohledem na vlastnosti a molekulárně biologické nálezy hovoříme o rodině **nádorů skupiny Ewingova sarkomu/PNET, z anglického „Ewing sarcoma family of tumors“**.

Ewingův sarkom je nádor tvořený malými, kulatými, tmavými buňkami. Specifickým nálezem je průkaz translokace mezi chromozomy 11 a 22 (t(11;22)(q24;q12), vzácněji 21 a 22 či jinými (7/22, 17/22). Vede k juxtapozici genů EWS na chromozomu 22 a genu FLI-1 na chromo-

zomu 11, výsledkem je produkce chimerického proteinu s transkripčními vlastnostmi (1). Právě rodina genových fúzí EWS/ETS a jejich účinky v signálních drahách by mohly v budoucnosti představovat cestu pro nové léčebné postupy u tohoto onemocnění. Na povrchu buněk lze detekovat i produkt MIC2 genu, antigen CD99. Detekce tohoto proteinu není však specifická pouze pro ES/PNET, může se vyskytovat u řady jiných nádorů a také u normálních buněk. Asi ve 30 % je detekován receptor pro tyrozinkinázu c-kit, který by připadal v úvahu jako potenciální cíl léčby malými molekulami (1). PNET může produkovat inzulinu podobný růstový faktor (IGF-1), jde o další potenciální cílovou strukturu léčebného zásahu na buněčné úrovni.

Nejčastějším typem **chondrosarkomu** je centrální, „**klasický**“ typ, vznikající uvnitř kosti, dále **juxtakortikální** (periostální), **světlobuněčný** chondrosarkom s velmi dobrou prognózou, **dediferencovaný** s infaustní prognózou a **mezenchymová varianta** chondrosarkomu.

Konvenční osteosarkomy a nádory skupiny ES/PNET jsou typické agresivitou růstu a časným **metastazováním** (plic, skelet, kostní dřeň, mozek, vzácněji lymfatické uzliny).

Prognostické faktory

U nízce maligních sarkomů je signifikantním prediktorem dlouhodobého přežití adekvátní chirurgický výkon.

Velikost nádoru (< 200 ml u ES/PNET), lokalizace (periferní), absence metastáz v době stanovení diagnózy a dobrá histologická odpověď na indukční chemoterapii (> 90 % nekróz) jsou v případě osteosarkomů a ES/PNET spojovány s lepšími léčebnými výsledky (1, 6). Translokace t(11, 22) vedoucí k průkazu fúzního genu EWS-FLI1 u ES/PNET byla původně hodnocena jako pozitivní prognostický faktor. Analýza studie EURO EWING 99 tuto hypotézu nepotvrdila (7). K nepříznivým prognostickým faktorům patří elevace LD, ALP, lokalizace v oblasti axiálního skeletu, nemožnost dosažení chirurgické remise či metastatické onemocnění v době stanovení diagnózy (1, 5, 6).

Léčba

Standardním postupem léčby operabilních, **nízce maligních osteosarkomů a chondrosarkomů** je **radikální chirurgické řešení**, po kterém následuje sledování.

V případě inoperabilního nádoru, intratumorálního výkonu nebo nedostatečně šíři resekčních okrajů (bez možnosti reresekce) je ve většině případů indikováno ozáření. Radioterapie má v těchto případech postavení metody doplňkové.

Nízce maligní kostní sarkomy jsou obecně považovány za radiorezistentní, avšak dávky kolem 60, resp. až 70 Gy mohou hrát roli v případě inoperabilního nádoru osového skeletu, případně v redukcí rizika vzniku lokální recidivy. Léčba zářením má svoje místo i v léčbě kraniofaciálního osteosarkomu, který obvykle ohrožuje pacienta spíše lokální recidivou než vzdálenou diseminací. Svoji roli má radioterapie i v léčbě paliativní.

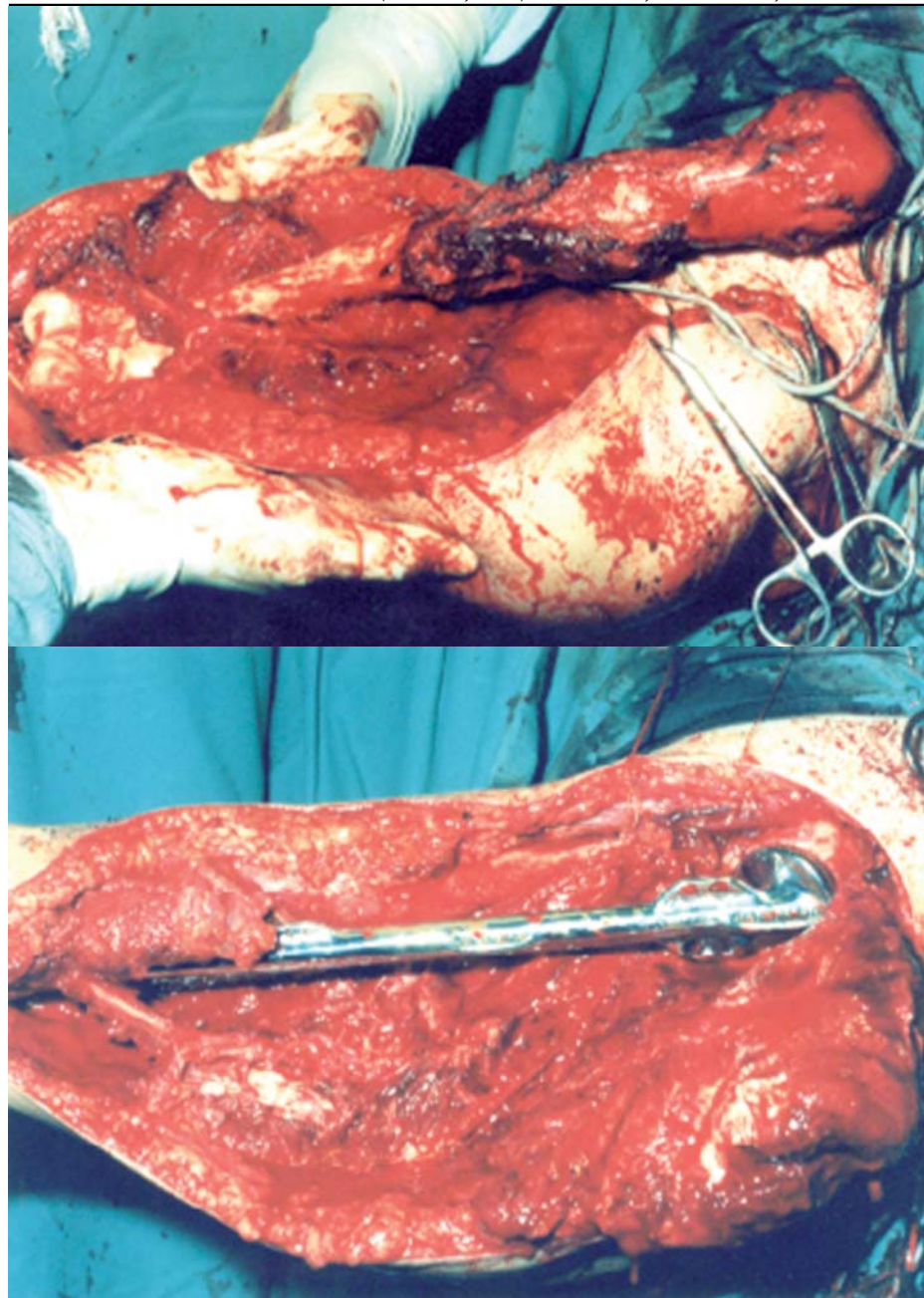
Léčba **vysoce maligních kostních sarkomů** je **multimodální**. Po indukční chemoterapii následuje léčba lokální (preferenční radikálního chirurgického řešení před radioterapií) a léčba konzolidační.

Strategie chirurgické léčby obecně zahrnuje požadavek široké resekce. Ideální se jeví en-block

resekce s odstraněním i místa incize, kde byla provedena probatorní excize. Tedy odstranění celého kompartmentu, celé kosti, odkud nádor vychází, případně měkkých tkání. Resekované místo je nahrazeno individuální endoprotézou, homoštěpem, autoštěpem na cévní stopce nebo vaskularizovaným muskulokutánním lalokem (obrázky 4, 5). Žádoucí je neporušení pseudokapsuly. Ponechání alespoň 5 mm vrstvy zdravé tkáně nad fascií, 2 mm v resekčních procházejících tukovou nebo svalovou tkání. Alespoň 1 cm, pokud však lze, tak 2–5 cm lem zdravé kosti (3, 4, 6).

Končetinu šetřící výkon je dnes na specializovaných pracovištích prováděn v 80–90 % případů, na rozdíl od doby před 30 lety, kdy jednoznačně převládaly amputační výkony. I v případě pato-

Obrázek 4, 5. Současné možnosti rekonstrukční chirurgie (totální endoprotéza humeru, zapůjčeno z archivu doc. MUDr. Pavla Janíčka, CSc., přednosta ortopedické kliniky FN u sv. Anny v Brně)



logických zlomenin dlouhých kostí (tibie, femur) a při dobrém efektu indukční chemoterapie převažuje snaha o zachování končetiny.

Specifitou onkologické ortopedie jsou výkony u mladých pacientů s předpokladem dalšího růstu (1).

Amputační zákroky jsou zvažovány u rozsáhlých nádorů s progresí po indukční chemoterapii, při infiltraci nervově-cévního svazku, při exulceraci s hrozícím rozpadem nádorové léze. Dále v případech, kde by následkem lokální chirurgické léčby nebyla možná uspokojivá funkce končetiny (zápěstí, nárt, kotník), či v případě rozsáhlé lokální recidivy.

Pokud velikost tumoru a jeho uložení neumožňuje kompletní resekci (např. velká léze sakra, páteře, pánve), je operační zákrok velmi sporný, protože se prakticky omezí jen na pouhé zmenšení masy tumoru. Indikací paliativního zákroku může být i exulcerace kožního krytu.

Léčba high-grade osteosarkomu

Zavedení systémové léčby cytostatiky v 70. letech minulého století zásadně ovlivnilo zlepšení celkového přežití u primárně lokalizovaného osteosarkomu z dřívějších 10–15 % na 65–70 % (1). Spektrum používaných cytostatik je úzké, základ standardní léčby tvoří různé kombinace vysoko-dávkovaného metotrexátu, cisplatiny a adriamycinu (1, 3, 4, 5, 8, 10). V současné době je léčba celosvětově vedena skupinou EURAMOS (European and American Osteosarcoma Group). Byl vytvořen společný léčebný protokol, jehož cílem je mimo jiné zjistit přínos přidání etoposidu s ifosfamidem u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí či přínos přidání imunoterapie – PEG interferonu alfa 2b k adjuvantní chemoterapii (11). Do studie je celosvětově zapojeno 330 center ze 17 zemí, dosud bylo zařazeno 2 260 pacientů. Výsledky se očekávají v průběhu roku 2014.

Po podání indukční (předoperační, neoadjuvantní) chemoterapie následuje chirurgické řešení, ideálně široká resekce s následnou rekonstrukcí, případně exartikulace nebo modifikovaná amputace. Účinná neoadjuvantní chemoterapie může být základním předpokladem provedení končetiny šetřícího výkonu a umožňuje také prediktivní hodnocení dle histopatologické odpovědi nádoru. Existuje korelace mezi stupněm nekrózy a celkovým přežitím (6, 8), i když výsledky studií modifikujících adjuvantní chemoterapii dle výsledku nekrózy dosud další zlepšení přežití neprokázaly. Pouze v případě, kdy není radikální chirurgické řešení možné, např. z důvodu blízkosti rizikových struktur (páteřní kanál, aorta, jiné), po neoadjuvantní chemoterapii následuje léčba zářením, jejímž cílem je zajištění

lokální kontroly nádoru. Poté pokračuje léčba cytostatiky. I když je osteosarkom považován za relativně radiorezistentní nádor, v posledních letech publikované studie naznačují zlepšení přežití na 45–61 % po podání chemoterapie a následné radioterapie jako lokální kontroly nádoru (9). Radioterapie může být indikována také v případě pozitivních resekčních okrajů, když již není možná radikální reresekce.

Pacienti vyššího věku v některých případech profitují z primárně provedeného chirurgického výkonu, po kterém následuje adjuvantní chemoterapie většinou dvojkombinací cytostatik. Důvodem jsou většinou komorbidity pacienta a také fakt, že případná toxicita léčby by mohla oddálit chirurgický výkon (10).

U pacientů nad 50 let věku je obvykle chemoterapie pro možnou zvýšenou toxicitu aplikována bez vysokodávkovaného metotrexátu. Zůstává však snaha o maximálně agresivní přístup. V rámci možností a s ohledem na komorbidity pacienta ve vyšším věku se v současné době používají stejné nebo jen modifikované léčebné protokoly jako v onkologii dětské. Léčba osteosarkomu podobně jako ES/PNET pacientů dospělého věku je však obecně méně úspěšná (1, 10).

Výsledky léčby pacientů s metastatickým postižením v době stanovení diagnózy jsou nadále špatné, zařazení nových cytostatik ani úprava dávkové denzity nepřinesly zlepšení léčebných výsledků. V jedné z analýz přežívá 20 měsíců pouze 11 % pacientů (1). Pacienti s unilaterálním plicním postižením mají lepší prognózu než pacienti s bilaterálním postižením, metastazektomie plicní, a to i opakovaná, vede ke zlepšení přežití (12). Intenzifikace chemoterapie přidáním ifosfamidů samotného nebo v kombinaci s etoposidem jen mírně zlepšuje jinak tristní léčebné výsledky (13).

Intraarteriální aplikace doxorubicinu a podobně cisplatiny vede ke zvýšení procenta nekrózy nad 90 %, celkové přežití nezlepšuje. Stejně tak intenzifikace léčby zkrácením intervalů mezi cykly chemoterapie nevede ke zlepšení přežití, přestože lze opět pozorovat vyšší podíl nekróz nad 90 % (5).

Výsledky léčby pacientů s primární kostní generalizací jsou nadále špatné, k žádnému zásadnímu zlepšení prognózy těchto pacientů za posledních dvacet let nedošlo.

Stejně tak prognóza pacientů relabujících po ukončení léčby pro osteosarkom není dobrá. Horší prognózu mají pacienti s krátkou dobou do progresu, větším počtem plicních metastáz bilaterálně, postižením lymfatických uzlin nebo skeletu ve srovnání s pacienty, u kterých dojde

k relapsu pouze v plicích. S přihlédnutím k délce doby do progresu a v závislosti na předlčení je možný návrat k již používaným lékům nebo využít ifosfamid samotný či v kombinaci s etoposidem, či podobných kombinací cytostatik jako v případě relabujícího ES/PNET. Bez radikálního chirurgického odstranění však chemoterapie samotná nevede ke kompletní léčebné odpovědi (1). Cílem léčby pacientů v celkově nedobrému stavu a s velmi špatnou prognózou je pak důraz na kvalitu života.

Léčba nádorů skupiny Ewingova sarkomu/PNET

V historicky nedávné době, kdy léčba zahrnovala lokální kontrolu nádoru při použití operace a/nebo radioterapie, činilo 5leté přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním 22 % (1). Počátek užití chemoterapie u Ewingova sarkomu se datuje do konce 60. let 20. století. Přidáním systémové léčby cytostatiky v posledních třiceti letech došlo k výraznému zlepšení výsledků léčby, u lokalizovaného onemocnění přežívá až 70 % dětí do 15 let a přes 50 % adolescentů a mladých dospělých do 29 let (1, 2). S narůstajícím věkem jsou výsledky léčby bohužel nadále výrazně méně příznivé (1, 6, 10).

Od roku 2000 byla léčba lokalizovaného i metastatického Ewingova sarkomu/PNET v Evropě vedena dle protokolu EURO-E.W.I.N.G. 99. Po indukční chemoterapii VIDE (vinkristin, ifosfamid, adriamycin, etoposid) následovalo stanovení další léčby dle prognostických faktorů. Léčba lokální s preferencí léčby chirurgické a léčba konzolidační (chemoterapie, +/- radioterapie, +/- vysokodávkovaná chemoterapie). Indikace radioterapie včetně doporučených dávek, ozařovaných objemů a frakcionací je součástí protokolu.

Z tohoto protokolu vychází v současné době užívaný protokol EWING 2008 (přidání zoledronové kyseliny v rámci konzolidace, intenzifikace high-risk ramene (14)).

Současným standardem léčby v Severní Americe zůstává režim VDC-IE (vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid – ifosfamid, etoposid) každé dva týdny (16).

Léčba relabujícího onemocnění je obtížná. Pacienti progredující na agresivní léčbě nebo s krátkou dobou do progresu mají možnosti omezené, hodnotí se kombinace cyklofosfamidů s topotekanem (17), irinotekanu s temozolomidem (17), gemcitabinu s docetaxelem (18), vysokodávkovaného ifosfamidů či cílená biologická léčba imatinibem, zatím bez průkazu benefitu v ukončené pediatrické klinické studii fáze II (19).

Pacienti s delší dobou do progresu mohou profitovat z intenzifikace již dříve aplikovaných

cytostatik nebo podáním myeloablativní léčby, obojí vede k delším EFS i OS, nemění ale prognózu pacientů quod vitam. Na svoji chorobu nakonec umírají.

Závěr

Primární kostní sarkomy jsou nádory vzácné, jejich diagnostika a léčba by měla být soustředěna do center majících s léčbou těchto nádorů zkušenosti. V léčbě konvenčního osteosarkomu a ES/PNET došlo k výraznému zlepšení přežití při rutinním použití systémové chemoterapie v posledních třiceti letech. Nové metody širokých resekcí a rekonstrukcí znamenají zlepšení funkčního výsledku jdoucího ruku v ruce s psychologickým a sociálním aspektem a kvalitou života většinou velmi mladých nemocných.

Výsledky léčby metastatických a rekurentních forem se přes všechny dosažené pokroky za posledních dvacet let nezlepšily.

Pokračuje hledání prognostických faktorů, které by umožnily přesnější léčbu založenou na individuální míře rizika (tzv. risk adapted therapy), hledají se nové léčebné strategie včetně možnosti použití cílené biologické a antiangiogenní léčby (16, 17, 20–22).

Ortopedická onkologie dospělého věku se nadále snaží přiblížit výrazně lepším terapeutickým výsledkům mladší věkové kategorie adaptací jejich léčebných postupů.

Práce byla podpořena

*Evropským fondem pro regionální rozvoj
a státním rozpočtem České republiky
(OP VaVpl-RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).*

Literatura

1. Isakoff MF, Harris MJ, Beghart MC, Grier HE. Bone Sarcomas in: Cancer in Adolescents and Young Adults, editors Bleyer WA, Barr RD. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2007; 12: 203–218.
2. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries (eds). Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06–5767, Bethesda MD, www.seer.cancer.gov/publications.
3. Martin M Malawer, Lee J Helman, Brian O' Sullivan. Sarcomas of Bone. In De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, et al. Cancer Principles and Practice Of Oncology, (8. th. ed). Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2008: 1794–1812.
4. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009; 21: 569–583.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone cancer, V. 2/2012.
6. Bielack SS, Bielack KB, Delling G, et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol 2002; 20: 776–790.
7. 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; abstr 5680.
8. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. Curr Opin Oncol 2007; 19(4): 341–346.
9. De Laney TF, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. Int J radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 492–498.
10. Bacci G, Longhi A, Beroni F, et al. Primary high grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. Journal of Pediatr Hematol Oncology 2005; 27: 129–134.
11. EURAMOS. www.ctu.mrc.ac.uk/euramos.
12. Harting ML, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. Semin Pediatr Surg 2006; 15(1): 25–29.
13. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst 2007; 99(2): 112–128.

14. EWING 2008 treatment manual, version 1–010607, ewing@uni-muenster.de.

15. www.mou.cz/pro odborníky/léčebné protokoly/sarkomy kostí.

16. Naomi J Balamuth, Richard B Wormer. Ewing's sarcoma. The Lancet Oncology 2010; 11: 184–192.

17. Anderson P, Kopp L, Anderson N, et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcoma (Ewing's sarcoma and osteosarcoma), Expert Opin. Investig. Drugs 2008; 17(11): 1703–1715.

18. Mora J, Cruz CO, Parareda A, et al. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(10): 723–729.

19. Bond M, Bernstein M, Pappo A, et al. A phase II study of imanitib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 254–58.

20. Müller CR, Smeland S, Bauer HC, et al. Interferon-alpha as the only adjuvant treatment in high-grade osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl. Cancer Inst 2007; 99: 112–128.

21. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves survival – a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26(4): 633–638.

22. Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. Oncology 2012; 82(5): 249–260.

Další literatura u autora

Článek přijat redakcí: 26. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2012

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

dadamkova@mou.cz