

Léčba kostních sarkomů z pohledu onkologa

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová^{1,2}

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Komise pro nádory měkkých tkání a skeletu (KMST), Brno

Kostní sarkomy patří svým výskytem mezi vzácné typy nádorů. Jejich léčba by měla být vedena na základě rozhodnutí multioborového týmu. Léčba konvenčního osteosarkomu 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, níže maligních osteosarkomů a chondrosarkomů je chirurgická léčba, v indikovaných případech doplněná radioterapií.

Klíčová slova: sarkomy kostí, multimodální léčba, přežití.

How are bone sarcomas seen by oncologists

Bone sarcomas are extremely rare neoplasms. Multidisciplinary treatments planning is mandatory in all cases of bone sarcoma. Multimodality therapy is needed in the 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, multimodal therapy, survival.

Úvod

Primární maligní kostní nádory jsou vzácnou skupinou nádorových onemocnění, tvoří méně než 1 % ze všech malignit.

V období dětského věku 0 – 14 let jde o 3 – 5 % nově diagnostikovaných nádorů, u adolescentů v rozmezí věku 15 – 19 let tvoří 7 – 8 %, u mladých dospělých do 29 let se incidence pozvolna snižuje, u starších dospělých je výskyt pod hranicí 1 % (1, 2, 3).

Je známo více než 20 subtypů kostních sarkomů, u dětí a mladých dospělých se nejčastěji vyskytuje osteosarkom (52 %) a Ewingův sarkom/PNET (34 %) (3). Jsou to 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 tvoří méně než 1 % ze všech kostních sarkomů.

Léčba všech typů primárních kostních nádorů by měla být vedena na specializovaném pracovišti s fungujícím multidisciplinárním týmem (ortoped, hrudní chirurg, patolog, klinický/dětský onkolog, radiační onkolog, radiolog, případně plastický chirurg, vaskulární chirurg, intervenční radiolog, 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 osteosarkomu a Ewingova sarkomu/PNET kombinací chirurgické intervence a systémové chemoterapie. Léčba zářením má svoje místo především u Ewingova sarkomu/PNET, kdy je radikální chirurgický výkon nemožný. V případě osteosarkomu je léčba zářením pouze metodou doplňkovou.

Standardní léčbou operabilního chondrosarkomu je chirurgický výkon, který může být v indikovaných případech doplněn pooperačním ozařováním (5). V případě nerezekabilního 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 níže 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 60 – 75 %. Výsledky léčby metastatických forem onemocnění jsou bohužel nadále neuspokojivé (1, 3, 4, 5).

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (2): 81–84

Příznaky onemocnění

Nejčastějším příznakem bývá lokalizovaná bolest, intermitentní, většinou noční, lokalizovaná do hloubky, postupně se zhoršující. Později otok, zarudnutí a hmatná bolestivá rezistence (obrázek 1), která může být v případě postižení dolních končetin spojena s poruchou chůze. Prvním příznakem může být až patologická zlomenina. Další možné symptomy mohou vyplývat z lokalizace postižení (neurologické příznaky, pleurální dráždění, akutní míšní komprese).

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

Obrázek 1. Ewingův sarkom lopatky u 22-leté pacientky – velikost nádoru v době diagnózy.



Diagnostika, staging

Specifické screeningové vyšetření neexistuje. Po úvodním zhodnocení anamnézy a klinickým vyšetřením je stále základním zobrazovacím vyšetřením prostý rtg snímek postižené oblasti. Typickým je nález kostní destrukce se špatně ohraničenými okraji a periostální reakce (např. paralelní „cibulovitá“ periostální lamelace až možné nadzvednutí periostu v podobě Codmanova trojúhelníku (obrázek 2). I zde může být již viditelné postižení měkkých tkání. S tímto nálezem by měl být pacient odeslán na specializované pracoviště, kde je provedena histologická verifikace. Většinou cestou probatorní 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 tumoru (obrázek 3), CT plic, scintigrafie skeletu, sonografie břicha, v případě ES/PNET trepanobiopsie na cytologické, cytogenetické vyšetření, vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET), další vyšetření pak s ohledem 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 nejjasnějším nálezem ověření CT, scintigrafie skeletu a CT nebo MR primárního nádoru.

Patologie

Kostní sarkomy zahrnují více než 20 subtypů. 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, větvenovitých buněk s velkými nepravidelnými jádry a mitotickými abnormalitami. Jeho vzácnější variantou je teleangiectatický osteosarkom s typickou vaskularizací. Parostální osteosarkom je typický pro vyšší věk, u mladých dospělých do 29. roku věku se vyskytuje vzácně, většinou nemetastazuje a má relativně příznivou prognózu po radikální chirurgické resekci. Pokud dochází k recidivě, většinou 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

Obrázek 2. RTG nález Codmanova trojúhelníku na podkladě osteosarkomu v oblasti epifyzy distálního lemuru (publikováno Bleyer WA, Barr RD. Cancer in Adolescents and Young Adults, Bone cancer. Springer – Verlag 2007, 206).



od Ewingova sarkomu/PNET, neuroblastomu a lymfomu, což při použití imunohistochemických metod není v současné době 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, modrými 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 chromozomu 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 brzké budoucnosti představovat cestu pro nové léčebné postupy u tohoto onemocnění. Na povrchu buněk lze detekovat i produkt MIC2 genu, antigen CD 99. Detekce tohoto proteinu není však specifická pouze pro Ewingův sarkom, může se vyskytovat u řady jiných nádorů a také u normálních buněk. Asi ve 30 % je detekován receptor pro tyrozin kinázu c-kit, který by připadal u úvahu jako potenciální cíl léčby malými molekulami [1]. PNET může produkovat inzulinu podobný růstový faktor (IGF-1).

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

Obrázek 3. MR – obraz osteosarkomu proximální tibie.



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, CNS, vzácněji lymfatické uzliny).

Prognostické faktory

Nejdůležitějším prognostickým faktorem obecně se jeví prodělaná léčba. U nízké 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 % nekrosis) jsou v případě osteosarkomů a ES/PNET spojovány s lepšími léčebnými výsledky (1). Rovněž 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, metastatické onemocnění v době stanovení diagnózy (1, 5).

Léčba

Standardním postupem léčby operabilních, **nízce maligních osteosarkomů a chondrosarkomů je radikální chirurgické řešení**, po kterém následuje sledování. V případě inoperabilního nádoru, intratumorózního výkonu nebo nedostatečně šíře resekčních okrajů (bez možnosti reresekce) je v indikovaných případech aplikováno pooperační ozáření.

Radioterapie má v těchto případech postavení metody doplňkové. Nízce maligní kostní

sarkomy jsou obecně považovány za radio-rezistentní, avšak dávky kolem 60, resp. až 70 Gy mohou hrát roli v případě inoperabilního nádoru osového skeletu, popř. v redukci 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.

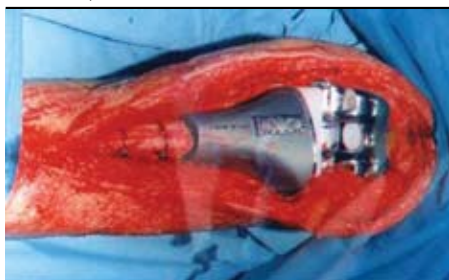
Léčba vysoce maligních kostních sarkomů je multimodální. Po indukční chemoterapii následuje léčba lokální (preferencie radikálního chirurgického řešení nad radioterapií) a léčba konzolidační.

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 a náhrada individuální endoprotézou, homoštěpem, autoštěpem na cévní stopce nebo vaskularizovaným muskulokutánním lalokem (obrázek 4). Žádoucí je neporušení pseudokapsuly. Ponechání alespoň 5 mm vrstvy zdravé tkáně nad fascií, 2 mm v resekcích procházejících tukovou nebo svalovou tkání. Alespoň 1cm, pokud však lze, tak 2 – 5 cm lem zdravé kosti.

Končetinu šetřící výkon je dnes na specializovaných pracovištích prováděn v 80 – 90 % případů. Na rozdíl od doby před 20 – 30 lety, kdy jednoznačně převládaly amputační výkony. I v případě patologických 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 nádoru. Tam, kde by následkem lokální chirurgické léčby nebyla možná uspokojivá funkce končetiny (například zápěstí, nárt, kotník),

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



stejně jako u lokální recidivy předtím lege artis léčeného nádoru.

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 konvenčního osteosarkomu

Zavedení systémové léčby cytostatiky v 70. letech minulého století zásadně ovlivnilo zlepšení celkového přežití u primárně lokalizovaného osteosarkomu z dřívějších 10 – 15 % na 55 – 65 % (1). Spektrum používaných cytostatik je poměrně úzké, základ standardní léčby tvoří různé kombinace vysokodávkovaného metotrexátu, cisplatinu a adriamycinu (1, 3, 4, 5, 6, 8, 10).

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 končetinu šetřícího výkonu a umožňuje také prediktivní hodnocení dle histopatologické odpovědi nádoru. Existuje korelace mezi stupněm nekrózy a celkovým přežitím (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 je 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 chemoterapie aplikována obvykle bez vysokodávkovaného metotrexátu z důvodu možné toxicity. Zůstává však snaha o maximálně agresivní přístup, v rámci možnosti a s ohledem na polymorbidity pacienta ve vyšším věku se v současné době

používají stejné nebo jen modifikované léčebné protokoly jako v onkologii dětské. Léčba osteosarkomu 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 dosud 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 (11). Publikovaná intenzifikace chemoterapie přidáním ifosfamidů samotného nebo v kombinaci s etoposidem nese slibné výsledky, u kterých je třeba další sledování (12).

Intraarteriální aplikace doxorubicinu a podobně cisplatinu sice 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 nekrózy nad 90 %.

Výsledky léčby pacientů s primární kostní generalizací jsou tristní.

Prognóza pacientů relabujících po ukončení léčby pro osteosarkom není dobrá. Horší prognózu mají pacienti s krátkou dobou do progresu (event free survival, EFS), větším počtem plicní metastáz bilaterálně, postižením lymfatických uzlin nebo skeletu ve srovnání s pacienty, u kterých dojde k relapsu pouze v plicích. S přihlédnutím na délku doby do progresu a v závislosti na předléčení je možný návrat k již používaným lékům nebo využití ifosfamidů samotného či v kombinaci s etoposidem, nebo 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 anebo radioterapie, činilo 5leté přežití u pacientů s lokalizovaným onemocněním 22 % (1). Počátek užití chemoterapie u Ewingova sarkomu se datuje do 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 % ado-

lescentů a mladých dospělých do 29 let (1, 2). S narůstajícím věkem jsou výsledky léčby bohužel nadále výrazně méně příznivé (1,19).

Od roku 2000 byla léčba lokalizovaného i metastatického Ewingova sarkomu/PNET v Evropě vedena dle protokolu EURO-E.W.I.N.G. 99 (13). 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, +/- high-dose chemoterapie). Indikace radioterapie včetně doporučených dávek, ozařovaných objemů a frakcionací je součástí protokolu.

Z tohoto protokolu vychází recentní protokol EWING 2008 (přidání zolendronové 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 (18).

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 (19), irinotekanu s temozolomidem (19), vysokodávkovaného ifosfamidů či cílená biologická léčba imatinibem, zatím bez průkazu benefitu v ukončené pediatrické klinické studii fáze II (20).

Pacienti s delší dobou do progresu mohou profitovat z intenzifikace již dříve aplikovaných cytostatik nebo podáním myeloablativní léčby, obojí vede k delšímu 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

dostatečné 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 nemocných.

Výsledky léčby metastatických a rekurentních forem jsou přes všechny dosažené pokroky nadále frustrující.

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, 18, 19, 21).

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

Literatura:

1. Bleyer WA, Barr RD. Cancer in Adolescents and Young Adults, Bone cancer. Springer – Verlag 2007, 203-215.
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.
3. National Cancer Institute, 2006, NIH Pub. No 06-5767, Bethesda MD, www.seer.cancer.gov/publications.
4. Martin M Malawer, Lee J Helman, and Brian O' Sullivan. Sarcomas of Bone. In De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA(eds.). Cancer Principles and Practise Of Oncology, (8. th. ed). Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2008, 1794-1812.
5. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 12th edition, edited by Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ, 2009, chapter 21, 569-583.
6. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology, Bone cancer, V. 2/2011.
7. Kovar H, Le Deley M, Delattre O, et al. Impact of EWS/FL11 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, Lonhgi 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. Harting ML, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. Semin Pediatr Surg 2006; 15(1): 25-29.

12. 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.

13. EURO-E.W.I.N.G 99 treatment manual <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>

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

15. www.mou.cz/pro odborniky/lecebne protokoly/sarkomy kosti

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

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

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

19. Pete Anderson, Lisa Kopp, Nicholas Anderson, 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.

20. 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.

21. Kieran M., Turner C, Rubin J, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 573-581.

Další literatura u autora.

MUDr. Dagmar Adámková Krákorová

*Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav, Brno
dadamkova@mou.cz*