

Mięsaki kości

Bone sarcomas

Redakcja:

Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj

Zespół autorski:

Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹, Tomasz Mazurkiewicz², Jacek Fijuth³, Daniel Kotrych⁴, Urszula Grzesiakowska¹, Zbigniew I. Nowecki¹, Aneta Borkowska¹, Janusz Rys⁵, Iwona Ługowska¹, Anna Raciborska⁶, Andrzej Pieńkowski¹, Andrzej Szafranski⁶, Sławomir Falkowski¹, Kamil Dolecki⁷, Michał Wągradzki¹, Anna Szumera-Ciećkiewicz¹, Konrad Ptaszyński⁸

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁵Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁶Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

⁷Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięsaki SARCOMA

⁸Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rutkowski P, Świtaj T, Mazurkiewicz T et al. Bone sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 115–128. DOI: 10.5603/OCP.2018.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: mięsak, kości, chrząstniakomięsak, mięsak Ewinga, mięsak kościopochodny, guz olbrzymiokomórkowy kości, diagnostyka, terapia, rekomendacje

Key words: sarcoma, bone, chondrosarcoma, Ewing sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, diagnostics, therapy, recommendations

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	126
Diagnostyka	126
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	126
Badania obrazowe	127
Ocena patomorfologiczna.....	127
Różnicowanie.....	128
Ocena zaawansowania.....	129
Leczenie	129
Leczenie chirurgiczne	131
Leczenie skojarzone.....	132
Leczenie paliatywne.....	135
Inne pierwotne nowotwory kości	135
Rehabilitacja	135
Obserwacja po leczeniu	136
Piśmiennictwo	137

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

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 (III, A). Zaleca się współpracę wieloośrodkową w ramach Polskiego Rejestru Nowotworów Kości (prnk@coi.waw.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 dzieli się na 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 niezróżnicowany mięsak pleomorficzny) 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 ok. 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 [1, 2].

Mięsaki kości u dzieci i młodzieży stanowią 7–8,2% wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej. Rocznie w Polsce stwierdza się około 75 nowych zachorowań. Najczęściej rozpoznawany jest mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) — 56% wszystkich guzów kości u dzieci i młodzieży (ok. 40 nowych zachorowań rocznie), kolejno mięsak Ewinga 34% (ok. 25 nowych zachorowań rocznie). Pozostałe, dużo rzadziej występujące złośliwe guzy kości u dzieci, to chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma*) i włókniakomięsak (*fibrosarcoma*). W nielicznych przypadkach układ kostny może być również miejscem pierwotnej lokalizacji chłoniaka [3, 4]. Pierwotny chłoniak kości nie jest przedmiotem omówienia w niniejszym opracowaniu.

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 związane 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, *lactate dehydrogenase*) — są negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — ok. 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko-rośnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub — u osób w starszym wieku — choroba Pageta). Chrzęstniakomięsaaki 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. *osteochondroma* lub *enchondroma*). Mięsaaki 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 dają 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 (ok. 15%). W zależności od rodzaju mięsaka oraz tempa 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 rezonansu magnetycznego (MR) pozwalające na wizualizację zajęcia szpiku kostnego, stawów i stosunku do struktur otacza-

jących oraz tomografii komputerowej (TK). 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 TK (PET-TK). Konieczne jest zawsze wykonanie badania RTG/TK klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach — ok. 20% chorych w chwili rozpoznania mięsaków kości) [5–7].

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 u dorosłych należy rozważyć pobranie szpiku kostnego do badania histologicznego, który u około 15% chorych zawiera komórki nowotworowe; u dzieci badanie szpiku wchodzi w skład obowiązkowych badań przed rozpoczęciem leczenia.

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 (u dzieci i młodzieży metodą z wyboru jest biopsja otwarta). 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 (⁹⁹Tc) 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 równoległe 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 krwawących zmianach nowotworowych główną masę materiału pobranego przez chirurga może stanowić martwica 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. Zabezpieczenie materiału do badań molekularnych jest obecnie obowiązujące u dzieci i młodzieży z guzami kości.

Raport z badania patomorfologicznego powinien się opierać na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 1) [8], a przy diagnostyce różnicowej nowotworów drobnokomórkowych niezbędna jest dostępność badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych dla oceny charakterystycznych translokacji.

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

Standardy raportów patomorfologicznych uwzględniających dane z badań morfologicznych, immunohistochemicznych i molekularnych zostały opracowane przez *College of American Pathologists* (CAP) oraz *Royal College of Pathologists* (RCPATH) (<https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reports-on-primary-bone-tumours.html>; *Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone*. *Cancer protocol templates*: www.cap.org).

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.

Tabela 1. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów złośliwych kości według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

Mięsaki kościopochodne
Kostniakomięsak (<i>osteosarcoma</i>)
Postać konwencjonalna (klasyczna)
Podtyp chondroblastyczny
Podtyp fibroblastyczny
Podtyp osteoblastyczny twardniejący
Postać teleangiektatyczna
Postać drobnokomórkowa
Postać centralna o niskim stopniu złośliwości
Wtórny
Przykostny (parostealny)
Okółkostny (periostealny, okostnowy)
Powierzchnowy o wysokim stopniu złośliwości
Nowotwory wywodzące się z chrząstki
Chrzęstniakomięsak (<i>chondrosarcoma</i>)
Centralny, pierwotny i wtórny
Obwodowy
Odróżnicowany
Mezenchymalny
Jasnokomórkowy
Nowotwory z tkanki łącznej włóknistej
Włókniakomięsak (<i>fibrosarcoma</i>)
Nowotwory układu krwiotwórczego
Szpiczak plazmatycznokomórkowy*
Chłoniak złośliwy NOS*
Guz olbrzymiokomórkowy kości (<i>giant cell tumor of bone</i>)
Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy
Nowotwory ze struny grzbietowej
Struniak (<i>chordoma</i>)
Nowotwory naczyńpochodne
Naczyniakomięsak (<i>angiosarcoma</i>)
Śródłoniak nabłonkowy (<i>epithelioid haemangi endothelioma</i>)
Nowotwory z mięśniówki gładkiej
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (<i>leiomyosarcoma</i>)
Nowotwory z tkanki tłuszczowej
Tłuszczakomięsak (<i>liposarcoma</i>)
Inne nowotwory
Mięsak Ewinga
Niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy kości
Szklwiak (<i>adamantinoma</i>)

*Szpiczak i pierwotny chłoniak kości nie są przedmiotem omówienia w niniejszym opracowaniu

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 (mięśaki występują znacznie częściej u młodszych osób). U dzieci i młodzieży w różnicowaniu należy uwzględnić wszystkie nowotwory drobnokomórkowe 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) [9]. W 2018 roku wprowadzana jest edycja 8 klasyfikacji stopni zaawansowania wg UICC-AJCC, w której odrębnie sklasyfikowano mięsaki kości zlokalizowane w kościach miednicy i w kręgosłupie.

Leczenie

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków kości według klasyfikacji TNM

Guz pierwotny [T]	
TX	Nieвозмоliwy 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	Nieвозмоliwe do oceny
N0	Nieobecne
N1	Obecne
Odległe narządy [M]	
MX	Nieвозмоliwe 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	Nieвозмоliwy do oceny
G1	Niski — nowotwór dobrze zróżnicowany
G2	Niski — nowotwór pośrednio zróżnicowany
G3	Wysoki — nowotwór nisko zróżnicowany
G4*	Wysoki — nowotwór niezróżnicowany

*Mięśak Ewinga — G4

Tabela 3. Zaawansowanie kliniczne mięsaków kości według klasyfikacji AJCC 2010

	T	N	M	G
IA	T1	N0	M0	G1, G2 (niski stopień złośliwości)
IB	T2,T3			
IIA	T1	N0	M0	G3, G4 (wysoki stopień złośliwości)
IIB	T2			
III	T3	N0	M0	G3, G4
IVA	Każdy T	N0	M1a	GX–G4 (każdy stopień złośliwości)
IVB	Każdy T	N1	Każdy M	
		Każdy N	M1b	

Tabela 4. Ogólne zasady leczenia poszczególnych typów mięsaków kości

	Przedoperacyjna chemioterapia	Chirurgiczne leczenie	Radioterapia	Pooperacyjna chemioterapia
Kostniakomięsaki rzadsze mięsaki wrzecionowatokomórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak
Chrzęstniakomięsaki*	Nie	Tak	Nie	Nie
Mięsak Ewinga (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak	Tak	Tak
Guz olbrzymiokomórkowy kości	Nie**	Tak	Tak	Nie

*Z wyłączeniem podtypu mezenchymalnego i odróżnicowanego, dla których stosuje się, odpowiednio, schematy jak w mięsakiach drobnokomórkowych i mięsaku kościopochodnym;**z wyjątkiem denosumabu stosowanego w celu optymalizacji resekcji

nych (IV, A), ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego [zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe (I, A)] z udziałem — przede wszystkim — leczenia chirurgicznego i chemioterapii (tab. 4) [1, 2, 6, 7, 10]. 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 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, chrzęstniakomięsaki, mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Podczas podejmowania decyzji odnośnie do leczenia u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsaka) i drobnokomórkowe obowiązują następujące zasady [1, 2, 6, 7, 10]:

- uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego przed rozpoczęciem leczenia;
- stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych (I, A), ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego są złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (przedmiot dyskusji — stosowanie CTH okołoperacyjnej u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe w 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 (II, A);
- chorzy z resekcyjnymi przerzutami są leczeni według podobnych zasad jak chorzy ze zlokalizowanym nowotworem, choć rokowanie jest istotnie gorsze. W planie leczenia w miarę możliwości należy uwzględnić wycięcie przerzutów;
- 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 planowanej trójwymiarowo RTH konformalnej (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 [11]) stosuje się leki z etapu I, natomiast w przypadku niekorzystnej — należy stosować nowe schematy CTH z zastosowaniem innych leków; w mięsaku Ewinga u dzieci i młodzieży w przypadku złej odpowiedzi na wstępną CTH lub w przypadku wyjściowo licznych ognisk przerzutowych choroby można zastosować konsolidację leczenia poprzez wysokodawkowaną CTH z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych pobranych od chorego w trakcie I etapu leczenia; 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 (R0 — 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 niezmienionych 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 stosowanymi formami rekonstrukcji są:

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

— pozastawowe wycięcie guza z rekonstrukcją kostnym przeszczepem.

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 endoprotezy 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 nieodróżnicowane).

Niektórzy chorzy na mięśaki 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.

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

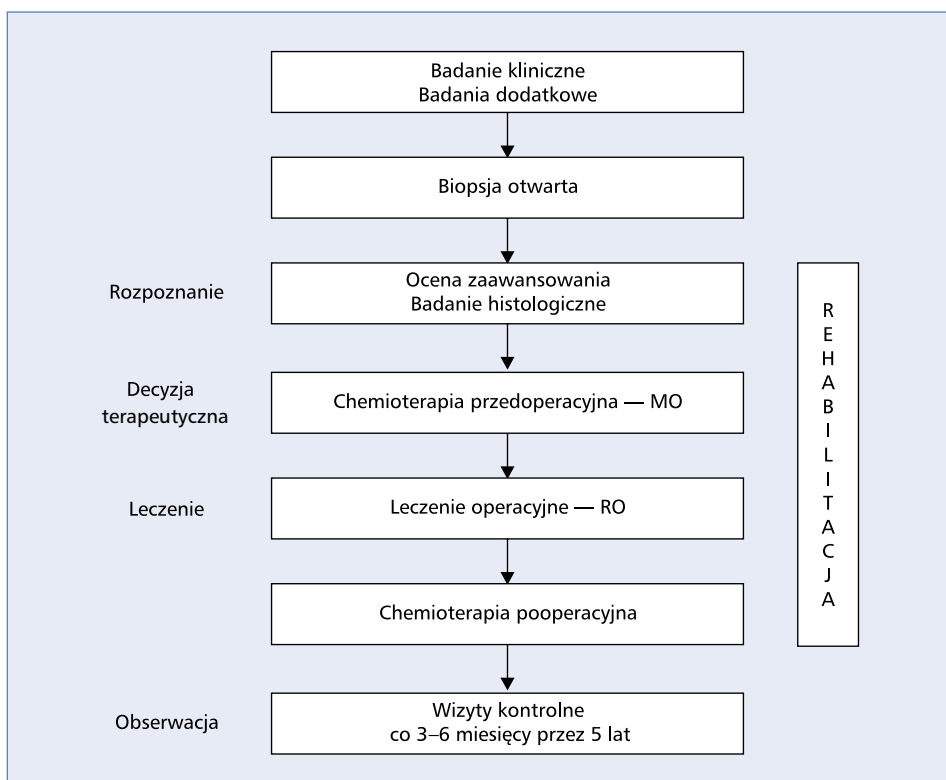
Leczenie skojarzone

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrząstniakomięsak) 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 (I, B) [schematy z udziałem doksorubicyny, cisplatyny, ifosfamidu i metotreksatu (I, A)] w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach i przeżyć całkowitych (ryc. 1) [1, 2, 5–7, 10, 12–17], a w leczeniu kolejnych linii

stosuje się ifosfamid z etopozydem lub gemcytabiną z docetakselem (II, A) [18, 19]. 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 wyluszczenie 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



Rycina 1. Schemat postępowania w resekcyjnych mięsakach kościopochodnych

znaczna wielkość) [1, 10, 17]. Najlepiej rokują chorzy z lokalizacją kończynową i umiejscowieniem dystalnym guza. Gorsze rokowanie dotyczy chorych z mięsakami zlokalizowanymi w kręgach oraz w kościach miednicy, gdzie praktycznie nie ma możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji i obecnie podejmowane są próby stosowania protonoterapii). Obecność przerzutów w chwili rozpoznania mięsaka kościopochodnego stanowi kolejny czynnik złego rokowania. Szansa na uzyskanie całkowitego wyleczenia zależy u tych chorych między innymi od umiejscowienia i liczby zmian, a także od możliwości ich radykalnej resekcji (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 od grupy złego rokowania, w której 45–55% chorych przeżywa 5 lat.

Postępowanie u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego rozpoczynają 3–4 cykle CTH przedoperacyjnej (najczęściej doksorubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek, jakim jest metotreksat) stosowane w rytmie 3-tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć [20], ale jest standardowo wykorzystywany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży. Obecnie wiadomo, iż eskalacja CTH w pierwszej linii leczenia nie poprawia przeżyć i 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.–5. cyklu (3 tygodnie po 3. cyklu CTH) należy przeprowadzić operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka. Do niedawna wybór schematu pooperacyjnej CTH opierał się na ocenie odpowiedzi histopatologicznej w preparacie operacyjnym (w przypadku dobrej odpowiedzi kontynuowano leczenie według początkowo stosowanego programu przez okres 2–12 cykli, natomiast w razie stwierdzenia niezadowolającej odpowiedzi patologicznej rozważano zastosowanie innych leków, np. ifosfamidu i etopozydu po wcześniejszym stosowaniu doksorubicyny i cisplatyny). Wyniki badań prowadzonych w ramach EURAMOS-1 wykazały, że dodanie ifosfamidu oraz etopozydu do CTH pooperacyjnej (brak korzyści z intensyfikacji/zmiany schematu leczenia) u chorych z gorszym rokowaniem (brak odpowiedzi) nie poprawia przeżyć

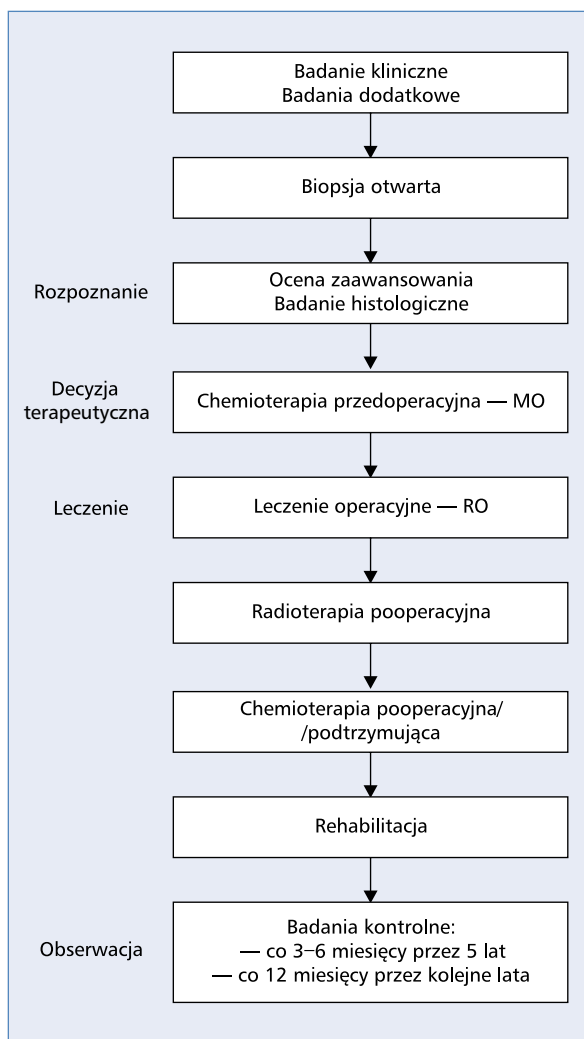
[21]. Jedyne w przypadku wariantu przykostnego mięsaka kościopochodnego o niskim stopniu złośliwości podstawą leczenia jest radykalne usunięcie zmiany. Chemioterapia stosowana jest pooperacyjnie w przypadku stwierdzenia ognisk odróżnicowanych o wysokim stopniu złośliwości.

Muramylotripeptyd 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%) [22] (II, C), jednak właściwe umiejscowienie leku w schemacie postępowania wymaga dalszych badań.

Mięśaki drobnokomórkowe

Mięśaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga, jak również postać mezenchymalna chrzęstniakomięsaka) są nowotworami niskorzóżnicowanymi i wrażliwymi na napromienianie (wykorzystywane w leczeniu ogniska pierwotnego) oraz cechują się wysokim odsetkiem odpowiedzi na wielolekową CTH [1, 2]. Wymagają długotrwałego leczenia skojarzonego (rozpoczynanego od CTH) (I, A), ale rokowanie jest gorsze niż w mięsakach wrzecionowatokomórkowych, a przeżycia 5-letnie u dorosłych wynoszą 30–40%, zaś u dzieci i młodzieży stanowią 56–65%. 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 (I, A) [1, 2, 6, 7, 10, 23–27]. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności. Dołączenie ifosfamidu i etopozydu do standardowego



Rycina 2. Schemat postępowania w resekcyjnych mięśniakach drobnokomórkowych kości

leczenia (schemat VCD) u chorych bez przerzutów wydłuża czas przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycie całkowite (I, A) [25]. Przedmiotem randomizowanego badania III fazy Euro Ewing 2012, do którego obecnie trwa rekrutacja chorych, jest porównanie dwóch najpopularniejszych programów leczenia (schemat leczenia indukcyjnego VIDE + leczenie pooperacyjne VAC/VAI ze schematem VCD/IE). Po CTH indukcyjnej (3–5 cykli) powinny być stosowane miejscowe leczenie chirurgiczne i RTH okołoperacyjna (III, A) [10, 28–30]. W przypadku gdy przy kwalifikacji wielkość guza przekracza 8 cm, a uzyskanie negatywnych marginesów chirurgicznych jest wątpliwe, zawsze należy rozważyć przedoperacyjną RTH lub RTH i CTH, co daje szansę na przeprowadzenie radykalnej resekcji, a obszar i dawka napromieniania będzie znacznie mniejsza niż w przypadku leczenia pooperacyjnego (III, B). W badaniach klinicznych nie udowodniono, aby napromienianie całej kości wiązało

się z poprawą kontroli miejscowej, a także nie wykazano istotnej przewagi stosowania dawek powyżej 60 Gy na przeżycie chorych w porównaniu z dawkami standardowymi, można stosować RTH na wyjściową objętość mięsaka z marginesem 2–3 cm, co niejednokrotnie umożliwia zmniejszenie pola napromieniania i powikłań przy zachowanej skuteczności leczenia miejscowego. Konieczne jest podanie dawki całkowitej 40–60 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 zalecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1. W badaniu EURO-EWING99 u chorych z pierwotnie uogólnioną postacią choroby, którzy otrzymali leczenie miejscowe, 3-letni czas przeżycia wolnego od nawrotu był istotnie dłuższy w porównaniu z osobami, które nie otrzymały takiego leczenia [31]. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. W przypadku nowotworów kości o wielkości poniżej 8 cm i przy dobrej odpowiedzi na wstępną CTH można po radykalnej resekcji odstąpić od uzupełniającej RTH. Nie przeprowadzono badania III fazy z losowym doбором chorych, które porównywałoby radykalną RTH z doszczętną resekcją. Wyniki niektórych badań wskazują na lepszą kontrolę miejscową bez wpływu na przeżycia odległe po leczeniu operacyjnym z lub bez RTH niż po wyłącznym napromienianiu [29, 32]. Po leczeniu miejscowym kontynuuje się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy, łącznie 48–52 tygodni) 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 mięśniakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie CTH według schematu EWING2008, 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, po nieradykalnym wycięciu i lokalizacji osiowych. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach planowanej trójwymiarowo RTH. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań (dawka 40–60 Gy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku). U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach badawczych protokołów; procedura ta poprawia wyniki leczenia u chorych z czynnikami ryzyka [50]. U dzieci w leczeniu drugiej linii (progresja choroby, wznowa) zastosowanie mają topotekan i irynotekan [33]. Wprowadzenie leczenia skojarzonego wpłynęło w istotny sposób na poprawę wyników — obecnie w przypadku zlokalizowanego nowotworu uzyskuje się wyleczenie u około 65% chorych (dotyczy dzieci). 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 ok. 10% chorych wtórne nowotwory, trwała niepłodność), co uzasadnia coroczną obserwację przez całe życie po przebytych 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 (III, B). Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów w płucach są dość dobre pod warunkiem wykonania doszczętnej resekcji wszystkich zmian [34, 35]. 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 (III, B) [36], a w przypadku częściowej odpowiedzi jest wskazana resekcja przetrwałych zmian [37].

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 postaci mezenchymalna i odróżnicowana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RTH. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RTH (zwłaszcza protonoterapię w nowotworach podstawy czaszki) (III, B) [2, 6, 7, 10, 38].

Struniaki są bardzo rzadkimi pierwotnymi nowotworami kości rozwijającymi się z reguły w obrębie kości krzyżowej lub podstawy czaszki. Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja (rzadko możliwa), a obecnie porównywalne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu RTH protonowej lub jonami węgla. Uzupełniająca RTH jest wskazana po resekcji R1 (z zajęciem marginesów przez nowotwór w badaniu mikroskopowym) (III, B) [38–45]. Pomimo braku badań z randomizacją protonoterapia jest metodą z wyboru w leczeniu pooperacyjnym lub samodzielnym w przypadkach nieresekcyjnych struniaków podstawy czaszki i uznana jako świadczenie gwarantowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [46].

Guz olbrzymiokomórkowy kości na ogół jest leczony chirurgicznie, a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH [47]. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (> 95%) przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości [48] — denosumab stanowi standard leczenia w przypadkach nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych, u części chorych leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny (II, B) [49].

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.

Tabela 6. Rekomendowane badania kontrolne u dorosłych chorych na mięsaki kości

	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniu IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1/G2)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku Zdjęcie RTG klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy, TK klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG Ocena miejsca po resekcji za pomocą badań obrazowych (RTG, MR lub TK) — regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniu II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G3/G4)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych RTG lub TK klatki piersiowej Ocena miejsca po resekcji za pomocą badań obrazowych (RTG, MR lub TK) regularne kontrole co 3–4 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem co 6–12 miesięcy), w przypadku chorych po leczeniu radykalnym mięsaka Ewinga można rozważyć wykonanie kontrolnej scyntygrafii kości Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od leczenia radykalnego, następnie raz w roku
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

doby po operacji z rozszerzeniem zakresu ćwiczeń po usunięciu drenów ssących;

- 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 stacjonarnych, z czego wynika niezbędny udział 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 (co 3 miesiące) wizyty kontrolne [6, 7, 10]. W czasie wizyt należy wykonać badanie RTG okolicy operowanej kości oraz klatki piersiowej. W kolejnych latach badania

kontrolne mogą być rzadsze (co 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, niepłodność, powikłania endoprotezoplastyki), co uzasadnia konieczność wieloletniej obserwacji chorych. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego mięsaka, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu od leczenia pierwotnego mięsaka. Wiadomo, że w mięsakach kości o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo małe, tak więc w ich przypadku wystarczające jest często wykonanie badania RTG co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrola co rok. Z kolei w mięsakach o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, konieczne jest wykonywanie cyklicznej oceny RTG klatki piersiowej oraz oprócz starannego badania przedmiotowego badania obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym (tab. 6).

Obserwacja dzieci i młodzieży z pierwotnym i nowotworami złośliwymi kości powinna być prowadzona w 1. roku co 6 tygodni, w 2. i 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. 7).

Tabela 7. 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 płciowych Badanie przesiwowe hormonów tarczycy (TSH, fT4)	Kontrola miejsca po ognisku pierwotnym		TK klatki piersiowej	Scyntygrafia kości, PET oraz badania obrazowe w przypadku wątpliwości
						RTG (w razie wątpliwości MR/TK)	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; TK — tomografia komputerowa; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia; KLP — klatka piersiowa, PET — pozytonowa emisyjna tomografia

Piśmiennictwo

- Lin PP, Patel S. Bone sarcoma. Springer 2013.
- Świtaj T, Nowecki ZI. Mięsaaki kości. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. ed. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015.
- Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. In: Kowalczyk J. ed. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, CMKP, Warszawa 2011.
- Woźniak W. Pierwotne złośliwe nowotwory kości. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K. ed. Onkologia i Hematologia Dziecięca. PZWL, Warszawa 2008.
- Grzesiakowska U. Radiologiczny atlas guzów kości. Medipage 2011.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016.
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25 Suppl 3: iii113–iii123, doi: 10.1093/annonc/mdu256, indexed in Pubmed: 25210081.
- Fletcher CD, Bridge JA. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon 2013.
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Springer. 2011.
- Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. British Sarcoma Group. UK guidelines for the management of bone sarcomas. Clin Sarcoma Res. 2016; 4(6–7), doi: 10.1186/s13569-016-0047-1, indexed in Pubmed: 27148438.
- Huvos AG. Bone Tumours. Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edition, 1991. Bone-forming tumours: malignant.
- Bacci G, Picci P, Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. Cancer. 1990; 65: 2539–2553.
- Collins M, Wilhelm M, Conyers R, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. J Clin Oncol. 2013; 31(18): 2303–2312, doi: 10.1200/JCO.2012.43.8598, indexed in Pubmed: 23669227.
- Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? Eur J Cancer. 2011; 47(16): 2431–2445, doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.030, indexed in Pubmed: 21703851.
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol. 1987; 5(1): 21–26, doi: 10.1200/JCO.1987.5.1.21, indexed in Pubmed: 3543236.

16. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8845–8852, doi: 10.1200/JCO.2004.00.5785, indexed in Pubmed: 16246977.
17. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3): 776–790, doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.776, indexed in Pubmed: 11821461.
18. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(2): 426–433, doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.426, indexed in Pubmed: 11786570.
19. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer.* 2008; 113(2): 419–425, doi: 10.1002/cncr.23586, indexed in Pubmed: 18484657.
20. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet.* 1997; 350(9082): 911–917, doi: 10.1016/S0140-6736(97)02307-6, indexed in Pubmed: 9314869.
21. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10): 1396–1408, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5, indexed in Pubmed: 27569442.
22. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival — a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 633–638, doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095, indexed in Pubmed: 18235123.
23. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17): 3108–3114, doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108, indexed in Pubmed: 10963639.
24. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol.* 1990; 8(10): 1664–1674, doi: 10.1200/JCO.1990.8.10.1664, indexed in Pubmed: 2213103.
25. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003; 348(8): 694–701, doi: 10.1056/NEJMoa020890, indexed in Pubmed: 12594313.
26. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment — cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26(27): 4385–4393, doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720, indexed in Pubmed: 18802150.
27. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(23): 2440–2448, doi: 10.1200/JCO.2013.54.4833, indexed in Pubmed: 24982464.
28. Denbo JW, Shannon Orr W, Wu Y, et al. Timing of surgery and the role of adjuvant radiotherapy in ewing sarcoma of the chest wall: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(12): 3809–3815, doi: 10.1245/s10434-012-2449-5, indexed in Pubmed: 22752372.
29. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(1): 168–177, doi: 10.1016/s0360-3016(02)03797-5.
30. Bacci G, Palmerini E, Staals EL, et al. Ewing's sarcoma family tumors of the humerus: outcome of patients treated with radiotherapy, surgery or surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009; 93(2): 383–387, doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.009, indexed in Pubmed: 19576648.
31. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3284–3291, doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864, indexed in Pubmed: 20547982.
32. Schuck A, Hofmann J, Rube C, et al. Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42(5): 1001–1006, indexed in Pubmed: 9869222.
33. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(10): 1621–1625, doi: 10.1002/pbc.24621, indexed in Pubmed: 23776128.
34. Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(5): 1780–6; discussion 1786, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.081, indexed in Pubmed: 22051274.
35. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol.* 2010; 19(4): 193–199, doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.002, indexed in Pubmed: 19515554.
36. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol.* 2002; 13(1): 23–30, doi: 10.1093/annonc/mdf047, indexed in Pubmed: 11863105.
37. Raciborska A, Bilska K, Rychłowska-Pruszyńska M, et al. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(7): 1067–1071, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.012, indexed in Pubmed: 26707423.
38. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, et al. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(2): 401–409, doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.023, indexed in Pubmed: 16168833.
39. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(4): 1120–1126, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.064, indexed in Pubmed: 15519783.
40. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol.* 2005; 44(7): 700–708, doi: 10.1080/02841860500326257, indexed in Pubmed: 16227160.
41. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(4): 1111–1118, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.055, indexed in Pubmed: 19386442.
42. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74(3): 732–739, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.058, indexed in Pubmed: 19095372.
43. Rutz HP, Weber DC, Sugahara S, et al. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2): 512–520, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.052, indexed in Pubmed: 17084540.
44. Zabel-du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol.* 2010; 97(3): 408–412, doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.008, indexed in Pubmed: 21056488.
45. Stacchiotti S, Sommer J. Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): e71–e83, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8, indexed in Pubmed: 25638683.
46. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. www.aotmit.gov.pl.
47. Ruka W, Rutkowski P, Morysiński T, et al. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(2): 494–498, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1704, indexed in Pubmed: 20004531.
48. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. 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(9): 901–908, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8, indexed in Pubmed: 23867211.
49. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(9): 2860–2868, doi: 10.1245/s10434-015-4634-9, indexed in Pubmed: 26033180.
50. Drabko K, Raciborska A, Bilska K, et al. Consolidation of first-line therapy with busulphan and melphalan, and autologous stem cell rescue in children with Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(12): 1530–1534, doi: 10.1038/bmt.2012.78, indexed in Pubmed: 22609883.