

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na mięsaki kości

Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹, Hanna Koseła-Paterczyk, Daniel Kotrych⁴, Tomasz Goryń¹, Tomasz Mazurkiewicz², Jacek Fijuth³, Urszula Grzesiakowska¹, Aneta Borkowska¹, Mateusz Spałek¹, Janusz Rys⁵, Iwona Ługowska¹, Anna Raciborska⁶, Andrzej Pieńkowski¹, Bartłomiej Szostakowski¹, Kamil Dolecki⁷, Michał Wągradzki¹, Urszula Grzesiakowska¹, Tomasz Mandat¹, Ewa Chmielik⁸, Marek Dedecjus¹, Szymon Dragan⁹, Hanna Tchórzewska-Korba¹

¹Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (specjalista chirurgii onkologicznej – PR, TG, AP, onkologii klinicznej – TŚ, HKP, radioterapii – AB, PS, patomorfologii – MW, radiologii – UG, neurochirurgii – TM, medycyny nuklearnej – MD, rehabilitacji – HTK, ortopedii i traumatologii – BS)

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie 9 (specjalista ortopedii – TM)

³Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (specjalista radioterapii onkologicznej – JF)

⁴Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (specjalista ortopedii i traumatologii – DK)

⁵Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie (specjalista patomorfologii – JR)

⁶Instytut Matki i Dziecka w Warszawie (specjalista onkologii i hematologii dziecięcej – AR)

⁷Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki SARCOMA (przedstawiciel pacjentów)

⁸Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach (specjalista patomorfologii – EC)

⁹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (specjalista ortopedii i traumatologii – SD)

Recenzent: dr hab. Konrad Ptaszyński (specjalista patomorfolog zajmujący się diagnostyką mięsaków kości)

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 i jest to opisane w tekście. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według kryteriów zawartych w tabelach A i B.

Tabela A. Jakość naukowych dowodów

I	Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności
II	Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Tabela B. Siła zaleceń

1	Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
3	Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Zakres i cel wytycznych

Niniejsze wytyczne zawierają zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia mięsaków kości. Adresowane są do osób odpowiedzialnych za organizację i sprawujących opiekę nad chorymi na pierwotne nowotwory kości na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej, w tym lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów. Celem wytycznych jest usystematyzowanie oraz ujednolicenie praktyki klinicznej w oparciu o dostępne dowody naukowe, a tym samym zapewnienie jak najlepszej opieki chorym.

W dokumencie przedstawiono szereg opcji diagnostyczno-terapeutycznych, które pozwalają klinicytom na wybór najodpowiedniejszej dla każdego pacjenta metody postępowania. Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być preferowane w oparciu o profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi, ze wskazaniem technologii finansowanych ze środków publicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej. Ponadto, zawierają analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nie refundowanych).

Metodologia

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej.

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach kości opublikowane w językach polskim, angielskim i niemieckim w latach 2016–2022. Do przeglądu włączono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (European Society of Medical Oncology, ESMO), Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO), Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (American Society for Radiation Oncology, ASTRO), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Surgical Oncology, ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Cancer Council Australia (CCA), oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. W przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne II i

III fazy opublikowane w latach 1990–2022 zawierające hasło mięsak/guz i kość (sarcoma/tumor and bone) oraz guz olbrzymiokomórkowy kości, struniak, mięsak kościopochodny, chrzęstniakomięsak, mięsak Ewinga (giant cell tumor of bone, chordoma, osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing sarcoma).

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem wielodyscyplinarnego panelu specjalistów. Zalecenia sformułowane zostały zgodnie z zasadami formułowania i przyjmowania zaleceń opisanymi w dokumencie Konsensusu w zakresie metodyki opracowywania wytycznych praktyki klinicznej w onkologii pod auspicjami Narodowego Instytutu Onkologii i Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. (Jan Walewski, Dominik Dziurda, Mariusz Bidziński, Barbara Bobek-Bilewicz, Marek Dedecjus, Iwona Hus, Beata Jagielska, Jacek Jassem, Andrzej Kawecki, Dariusz Kowalski, Magdalena Krasztel, Maciej Krzakowski, Tomasz Kubiowski, Piotr Potemski, Radosław Mądry, Piotr Rutkowski, Anna Rychert, Janusz Ryś, Krzysztof Składowski, Rafał Tarnawski, Hanna Tchórzewska-Korba, Andrzej Tysarowski, Piotr J. Wysocki, Roman Topór-Mądry. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2022;72(1):44-50), ostateczną wersję dokumentu zamknięto 30 sierpnia 2022 roku

Członkowie panelu reprezentowali swoje specjalizacje we wszystkich przeglądach i obradach panelu. W celu zapewnienia multidyscyplinarnej reprezentacji panel wytycznych w zakresie mięsaków kości składał się z przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalizacji medycznych, tj. onkologia kliniczna, radioterapia, chirurgia onkologiczna, diagnostyka molekularna, radiologia, patomorfologia, fizjoterapia. Panel specjalistów pracował wspólnie nad końcowym dokumentem w formie konsensusu (nie zgłoszono zdań odrębnych) i przez cały czas dokument był dostępny dla wszystkich członków panelu (również dla przedstawiciela organizacji pacjenckiej), który również był zaangażowany w ten dokument od momentu przedstawienia pierwszej wersji roboczej i zgłaszał uwagi przede wszystkim do części dotyczącej badań kontrolnych po leczeniu oraz diagnostyki mięsaków).

Ostateczną wersję dokumentu poddano recenzji zewnętrznej jednego recenzenta i uwzględniono jego uwagi.

Wszyscy paneliści wypełnili deklaracje ujawnienia konfliktu interesów, przedstawiono potencjalne konflikty interesów, nie stwierdzono istotnych konfliktów interesu wpływających na ewentualną treść wytycznych.

Wytyczne zostały stworzone w ramach umowy z Ministerstwem Zdrowia w kontekście zadania 19.1 Narodowej Strategii Onkologicznej i będą wdrażane w ramach regulacji prawnych Narodowej Strategii Onkologicznej i Krajowej Sieci Onkologicznej. Dokument poza tym nie był w żaden inny sposób finansowany a instytucja finansująca nie miała wpływu na treść wytycznych.

Podsumowanie

1. Wszystkie pierwotne, złośliwe nowotwory kości powinny być leczone w wyspecjalizowanych zespołach wielodyscyplinarnych, gdyż ponad 70% występujących mięsaków kości wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i mięsaki drobnokomórkowe) głównie za pomocą chirurgii i chemioterapii. Podstawowym elementem terapii pozostaje zapewnienie miejscowej kontroli mięsaka poprzez właściwe radykalne postępowanie chirurgiczne. Decyzję o zakresie leczenia operacyjnego należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. W każdym przypadku należy ustalić plan leczenia w ramach konsylium wielodyscyplinarnego [III, 1].
2. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histopatologicznego zgodnie z klasyfikacją WHO [IV, 1]
3. W przypadku podejrzenia mięsaka kości każdy chory winien mieć wykonane: a. badanie RTG kości – zakres w zależności od lokalizacji nowotworu; b. badanie MR uzupełnione ewentualnie o badanie TK guza – zakres w zależności od lokalizacji nowotworu); c. RTG lub TK klatki piersiowej; d. Scyntyografię kości; e. Biopsję otwartą lub gruboigłową/trepanobiosję pod kontrolą USG/TK.
4. Wszystkie mięsaki kościopochodne i mięsaki Ewinga (niezależnie od lokalizacji) wymagają leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej okołoperacyjnej w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są nowotworami o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki leczenia wyłącznie chirurgicznego są złe – poniżej 20% 5-letnich przeżyć) [I, 1]. Wyjątkiem jest przykostny mięsak kościopochodny (parosteal osteosarcoma) i mięsak kościopochodny centralny o niskim stopniu złośliwości leczone wyłącznie chirurgicznie [IV, 2A]. Postępowanie u chorych z rzadko wstępującymi pierwotnymi pleomorficznymi mięsakami kości o dużej złośliwości jest na ogół podobne jak u chorych z mięsakiem kościopochodnym i wykorzystywane są zarówno chemioterapia jak i chirurgia. Należy pamiętać, że schematy chemioterapii okołoperacyjnej były ocenione przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych z mięsakiem kościopochodnym, dlatego leczenie osób powyżej 40-50 roku życia może wymagać indywidualizacji postępowania i ostrożności w doborze schematu chemioterapii. Jeżeli jest to możliwe należy włączać wszystkich tych chorych do prospektywnych badań klinicznych.

5. W leczeniu radykalnym mięsaka kościopochodnego standardowo nie ma zastosowania radioterapia (RT) choć protonoterapia znajduje zastosowanie w terapii zaawansowanych miejscowo mięsaków w lokalizacji osiowej [IV, 2A]. RT okołoperacyjna znajduje zastosowanie w leczeniu miejscowo zaawansowanych mięsaków Ewinga [II, 1] oraz stanowi metodę miejscowego leczenia radykalnego w przypadkach nieresekcyjnych [II, 1]. Dla struniaków i chrzęstniakomięsaków w lokalizacji osiowej RT (w tym protonoterapia) jest metodą, którą należy rozważyć w ocenie konsylium [III, 2A].
6. Chorzy z resekcyjnymi przerzutami są leczeni wg podobnych zasad jak chorzy ze zlokalizowanym nowotworem, choć rokowanie jest istotnie gorsze. W planie leczenia w miarę możliwości należy uwzględnić metastazektomię [II, 2A], zaś u chorych, u których nie jest wykonywana metastazektomia rozległe resekcje pierwotnego nowotworu nie są właściwym postępowaniem.
7. Atypowe guzy chrzęstne mogą być leczone za pomocą wyłyżeczkowania, zaś w przypadku chrzęstniakomięsaków o wyższym stopniu złośliwości oraz wszystkich zlokalizowanych w obrębie miednicy i szkieletu osiowego należy zastosować szerokie radykalne wycięcie [IV,2A].
8. Guzy olbrzymiokomórkowe kości powinny być leczone za pomocą szerokiego wycięcia [IV, 2A] lub wyłyżeczkowania [IV, 2B] – leczenie powinno być indywidualizowane.
9. W leczeniu zaawansowanych miejscowo nieresekcyjnych oraz przerzutowych guzów olbrzymiokomórkowych kości lekiem z wyboru jest denosumab [II, 2A]
10. Badania kontrolne po leczeniu zależne są od ryzyka nawrotu i lokalizacji ogniska pierwotnego – z reguły obejmują ocenę miejsca po leczeniu ogniska pierwotnego mięsaka i badania obrazowe klatki piersiowej co 3-6 miesięcy przez pierwsze 5 lat [V,2B].

Wstęp

Prawidłowe rozpoznanie i skuteczne leczenie skojarzone pierwotnych nowotworów złośliwych kości (mięszaki 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, 1) [51, 52, 53]. Zaleca się współpracę wielośrodkową w ramach Polskiej Grupy Mięsakowej. Wprowadzenie leczenia skojarzonego pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia u około 60–70% chorych oraz zwiększyć odsetek chorych, u których można zachować kończynę.

Epidemiologia i etiologia

Mięszaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych (około 350 zachorowań rocznie w Polsce) [54]. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana.

Najczęstszym mięszakiem kości jest kostniakomięsak — w Polsce rozpoznawany rocznie u około 80–100 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 mięszaków kości u osób dorosłych jest chrzęstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub niezróżnicowany mięsak pleomorficzny) są znacznie rzadsze. Mięszaki 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 mięszaków wrzecionowatokomórkowych występuje na podłożu chorób predysponujących (np. choroba Pageta, zespół Li-Fraumeni lub wrodzony siatkówczak — kostniakomięsak, mnogie wyrośla chrzęstno-kostne — chrzęstniakomięsak) lub może być związanych z wcześniejszym napromienianiem. Mięszaki 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 może występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny — objawy są wiązane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu). W około 40% mięsaków drobnokomórkowych występuje tak zwana maska zapalna (objawy stanu zapalnego i gorączka), co utrudnia właściwe rozpoznanie. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek miękkich. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu z odruchowym oszczędzaniem) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania.

Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm³ i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium mięsaków drobnokomórkowych kości mogą występować objawy ogólne (gorączka, niedokrwistość, osłabienie), które — poza zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, 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 rosnącej 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).

Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. osteochondroma lub enchondroma). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Badania obrazowe

Pierwszym i podstawowym badaniem jest przeglądowa rentgenografia (RTG) całej kości w dwóch projekcjach wraz z sąsiednim stawem (klasyczne postacie mięsaków kości 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 naciek 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 otaczających 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 TK klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach występują u 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 niezmiennym martwiczo. Miejsce pobrania materiału powinno być usunięte w trakcie ostatecznego wycięcia przez jedną grupę lekarzy. W mięsakach Ewinga u dorosłych można 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) [III, 1]. Cięcie do biopsji nie powinno kolidować z późniejszą operacją i być przyczyną niekorzystnego rozszerzenia pól napromieniania oraz zwiększać ryzyka patologicznego złamania. W wyborze najlepszego miejsca można wykorzystać resztkową aktywność izotopu (^{99}Tc) podanego przy wykonywaniu scyntygrafii i wyznaczyć je śródoperacyjnie przy zastosowaniu ręcznej (jałowej) gamma-kamery.

Cięcia do biopsji otwartej i późniejszego wycięcia radykalnego muszą się pokrywać (blizna po otwartej biopsji — nierozzerwalny fragment preparatu patologicznego). Biopsję należy wykonać z dala od pęczków naczyniowo-nerwowych. Przy wyborze miejsca biopsji trzeba wykorzystać wyniki badań RTG i scyntygrafii kości oraz stosować zasadę najkrótszej drogi między skórą a guzem. Cięcie — wystarczająco długie, by dotrzeć do głęboko położonej zmiany — należy prowadzić 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 krwawiących zmianach nowotworowych główną masę materiału pobranego przez chirurga może stanowić martwicza część nowotworu. Materiał z nowotworu kości powinien być przekazany do opracowania patomorfologicznego bez utrwalenia, niezbędne jest zabezpieczenie materiału do badań molekularnych. Należy również rozważyć pobranie materiału do badania mikrobiologicznego w celu wykluczenia zapalenia kości. Właściwe odwapnienie jest kluczowym punktem w rutynowej diagnostyce histopatologicznej mięsaków kości. Antygenowość tkanek może ulegać zmianom pod wpływem środków odwapniających i tym samym nie jest możliwa odpowiednia interpretacja odczynów immunohistochemicznych służących do określenia histopatologicznego typu nowotworu. Ponadto procedury odwapniania wpływają na jakość DNA i RNA. Obecnie, badania molekularne m.in. hybrydyzacja fluorescencyjna in situ i sekwencjonowanie nowej generacji, mają coraz większy wpływ na ostateczną diagnozę i leczenie. EDTA [ethylenediaminetetraacetic acid, kwas wersenowy, kwas edetynowy], który jest czynnikiem chelatującym o neutralnym pH, wymaga dłuższego czasu do całkowitego usunięcia soli wapnia a także początkowego utrwalenia w formalinie, ale jest lepszy w zachowaniu morfologii i właściwości tkanek dla większości metod molekularnych.

Raport z badania patomorfologicznego powinien się opierać na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) (tab. 1) [8, 55, 70], a przy diagnostyce różnicowej nowotworów kości niezbędna jest dostępność badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych/molekularnych dla oceny charakterystycznych translokacji [V,2A].

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) [56]

Tabela 1. Klasyfikacja WHO pierwotnych złośliwych nowotworów, edycja 5 [8]

Mięsaki kościopochodne

Kostniakomięsak (osteosarcoma)

Postać konwencjonalna (klasyczna)

- podtyp chondroblastyczny

- podtyp fibroblastyczny

- podtyp osteoblastyczny twardniejący/

Postać teleangiektatyczna

Postać drobnokomórkowa

Postać centralna o niskim stopniu złośliwości

Wtórny

Przykostny (parostealny)

Okolokostny (periostealny, okostnowy)

Powierzchnowy o wysokim stopniu złośliwości

Nowotwory wywodzące się z chrząstki

Chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma) 1, 2, stopień złośliwości histologicznej,

Periostealny,

Odróżnicowany

Mezenchymalny

Jasnokomórkowy

Nowotwory z tkanki łącznej włóknistej

Włókniakomięsak (fibrosarcoma)

Nowotwory układu krwiotwórczego

Szpiczak plazmatycznokomórkowy*

Chłoniak złośliwy NOS*

Guz olbrzymiokomórkowy kości (giant cell tumor of bone)

Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy

Nowotwory ze struny grzbietowej

Struniak (chordoma), nisko zróżnicowany struniak, odróżnicowany struniak

Nowotwory naczyńpochodne

Naczyniakomięsak (angiosarcoma)

Śródbłoniak nabłonkowy (epithelioid haemangioendothelioma)

Mięsak Ewinga

Inne nowotwory

Niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy kości

Szkliviak (adamantinoma)

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma)

*Szpiczak i pierwotny chłoniak kości nie są przedmiotem omówienia w niniejszym rozdziale, NOS – not otherwise specified

Różnicowanie

Pierwszy etap różnicowania — z wykorzystaniem badań RTG — obejmuje wykluczenie nowotworów łagodnych oraz dysplazji włóknistej i zmian w przebiegu chorób metabolicznych (np. nadczynność przytarczyc).

Różnicowanie torbieli aneuryzmatycznej (tętniakowatej) jest trudne, ponieważ zmiana może być wtórna do szybko rosnącego nowotworu złośliwego kości.

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

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

Ocena zaawansowania

Podstawą klasyfikacji zaawansowania klinicznego jest ocena 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 2017 roku, edycja 8 (tab. 2, 3) z oceną złośliwości histologicznej (G1–G3), stanu pierwotnego guza (T1–T3/T4) i regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz odległych narządów (M) [9]. Sklasyfikowano w niej odrębnie mięsaki kości

zlokalizowane w kościach miednicy i w kręgosłupie.

Tabela 2. Raport patomorfologiczny nowotworu kości (zmodyfikowany według *College of American Pathologists* i *Royal College of Pathologists*) [6,7]

-
- Nazwa anatomiczna kości, z której pochodzi materiał do badania i wymiary materiału.
 - Rodzaj otrzymanego materiału do badania (biopsja: gruboigłowa, otwarta, wycinająca; wycięcie: częściowe, szerokie, radykalne, oszczędzające, amputacja kończyny)
 - Lokalizacja zmiany w obrębie kości: nasada, przynasada, trzon kości, część korowa, część rdzenna, okostna, powierzchnia kości.
 - Naciekanie okolicznych struktur: guz naciekający okoliczne tkanki miękkie i struktury stawu.
 - Zmiana jednoogniskowa lub wielogniskowa.
 - Wymiary guza: 3 wymiary.
 - **Typ nowotworu wg klasyfikacji histogenetycznej WHO** (Nazwa w języku polskim i angielskim) [5].
 - **Stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM (AJCC/UICC)** [9].
 - Martwica i aktywność mitotyczna .
 - **Stopień histologicznej złośliwości (*grade*) G1, G2, G3** (WHO i FNCLCC) [8].
 - Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych, żylnych.
 - Marginesy chirurgiczne oceniane w materiale po chirurgicznym usunięciu nowotworu z oceną wymiaru największego marginesu: ujemne (R0), mikroskopowo dodatnie (R1), makroskopowo dodatnie (R2).
 - Wynik badania immunohistochemicznego.
 - Wynik diagnostycznego badania cytogenetycznego i molekularnego.
 - Wynik badania radiologicznego lub/i obrazowego i korelacja z wynikiem badania histopatologicznego.
 - Rodzaj leczenia poprzedzającego resekcję i zmiany morfologiczne guza określane, jako skutek tego leczenia, w postaci odsetka powierzchni przekroju guza zajętego przez martwicę.
-

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego w mięsakach kości według AJCC 2017 [9]

Guz pierwotny [T], lokalizacja: kończyny, tułów, czaszka (wraz z twarzoczaszką)	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz o wielkości 8 cm lub poniżej w największym wymiarze
T2	Guz o wielkości ponad 8 cm w największym wymiarze
T3	Oddzielne ogniska nowotworowe w obrębie pierwotnej kości (przerzuty „skaczące”)
Guz pierwotny [T], lokalizacja: kręgosłup	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz ograniczony do jednego segmentu kręgosłupa lub dwóch sąsiednich segmentów
T2	Guz obejmujący trzy sąsiednie segmenty kręgosłupa
T3	Guz obejmujący cztery i więcej sąsiednich segmentów kręgosłupa bądź co najmniej dwa niesąsiadujące segmenty
T4	Guz szerzący się do kanału kręgowego lub naciekający duże naczynia krwionośne
T4a	Makroskopowe naciekanie dużych naczyń lub zatory nowotworowe w dużych naczyniach
T4b	Szerzenie się do kanału kręgowego
Guz pierwotny [T], lokalizacja: miednica	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz ograniczony do jednego segmentu miednicy bez nacieku pozakostnego
T1a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T2	Guz obejmujący jeden segment miednicy z naciekiem pozakostnym lub guz obejmujący dwa segmenty bez nacieku pozakostnego
T2a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T2b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T3	Guz zajmujący dwa segmenty miednicy i obecny naciek pozakostny
T3a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T3b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T4	Guz zajmujący trzy segmenty miednicy lub przekraczający staw krzyżowo-biodrowy
T4a	Guz naciekający staw krzyżowo-biodrowy, krzyżowo-biodrowy, szerzący się przyśrodkowo od otworów (brzuszných) kości krzyżowej
T4b	Guz obejmujący naczynia biodrowe zewnętrzne lub obecność makroskopowych zatorów nowotworowych w dużych naczyniach miednicy
Regionalne węzły chłonne [N]	
NX*	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
Przerzuty odległe [M]	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów do narządów odległych
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Przerzuty do płuc
M1b	Przerzuty do kości lub innych narządów odległych

*Z powodu rzadkości przerzutów mięsaków kości do węzłów chłonnych należy unikać stosowania kategorii NX i zastępować ją kategorią N0, chyba że istnieją kliniczne dowody na zajęcie węzłów chłonnych.

Dodatkowe oznaczenia TNM:

- Dodatkowe oznaczenie pT(m)NM; oznaczenie „m” określa obecność kilku ognisk nowo tworzących w jednej lokalizacji.
- Dodatkowe oznaczenie rTNM; „r” określa materiał, który został oceniony jako wznowa wcześniej diagnozowanego nowotworu, po okresie remisji.
- Dodatkowe oznaczenie ypTNM; oznaczenie „y” określa materiał, który został oceniany po lub w trakcie leczenia chemioterapeutycznego, radioterapeutycznego lub oboma metodami.

Stopień złośliwości histologicznej [G]

GX	Nie można ocenić stopnia złośliwości histologicznej
G1	Dobrze zróżnicowany nowotwór — niski stopień złośliwości histologicznej
G2	Pośredniozróżnicowany nowotwór — wysoki stopień złośliwości histologicznej
G3	Niskozróżnicowany nowotwór — wysoki stopień złośliwości histologicznej

Grupy prognostyczne według 8. edycji TNM AJCC (uwaga: dotyczy tylko lokalizacji w obrębie kończyn, tułowia i czaszki, brak jest grup prognostycznych dla nowotworów w obrębie kręgosłupa i miednicy)

Zaawansowanie	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień G
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2–T3	N0	M0	G1 GX
IIA	T1	N0	M0	G2, G3
IIB	T2	N0	M0	G2, G3
III	T3	N0	M0	G2, G3
IVA	Każde T	N0	M1a	Każde G
IVB	Każde T	N1	Każde M	Każde G
IVB	Każde T	Każde N	M1b	Każde G

G (grade)— stopień; TNM (tumor, nodus, metastases)— guz, węzeł, przerzuty

Stopień złośliwości histologicznej**Typ histologiczny mięsaka kości**

G2 (niski)	Kostniakomięsak okolokostny (periostealny)
	Chrzęstniakomięsak G1
	Chrzęstniakomięsak jasnokomórkowy
	Kostniakomięsak — postać centralna o niskim stopniu złośliwości
G2 (wysoki)	Kostniakomięsak okolokostny (periostealny)
	Chrzęstniakomięsak G2
	Klasyczna postać szkliwiaka (<i>adamantinoma</i>)
	Struniak
G3 (wysoki)	Kostniakomięsak (postać konwencjonalna, teleangiektatyczna, drobnokomórkowa, powierzchowny o wysokim stopniu złośliwości, wtórny)
	Niezróżnicowany mięsak pleomorficzny o wysokim stopniu złośliwości
	Mięsak Ewinga
	Chrzęstniakomięsak G3
	Chrzęstniakomięsak odróżnicowany
	Chrzęstniakomięsak mezenchymalny
	Odróżnicowany struniak
	Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy kości
	Mięsaki typu mięsaków tkanek miękkich (np. <i>leiomyosarcoma</i> — mięśniakomięsak gładkokomórkowy kości)

Leczenie

Wszystkie pierwotne nowotwory złośliwe kości powinny być leczone w zespołach wielospecjalistycznych (III, 1), ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego [zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe (I, 1)] z udziałem — przede wszystkim — leczenia chirurgicznego i chemioterapii (tab. 4) [1, 2, 4, 6, 7, 10, 71, 72]. 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.

Tabela 4. Zasady standardowego leczenia w poszczególnych podtypach mięsaków kości

	Indukcyjna CHEMIOTERAPIA	CHIRURGIA	RADIOTERAPIA	Uzupełniająca CHEMIOTERAPIA
Mięsak kościopochodny i rzadsze mięsaki wrzecionowato-komórkowe	Tak	tak	nie	tak
Chrzęstniakomięsak*	nie	tak	nie	nie
Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	tak	tak	tak	tak
Guz olbrzymiokomórkowy	Nie**	tak	tak	nie

* Z wyłączeniem podtypu mezenchymalnego i odróżnicowanego, dla których stosuje się, odpowiednio, schematy jak w mięsakach drobnokomórkowych i mięsaku kościopochodnym;

** Ewentualnie leczenie ukierunkowane molekularnie denosumabem

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 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 [IV, 1];
- stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych (I, 1), ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego są złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (dyskusyjne może być 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;
- Chemioterapia nie jest stosowana w leczeniu chrzęstniakomięsaków – wyjątek stanowią podtypy chrzęstniakomięsaka mezenchymalnego- gdzie stosowane są zwykle protokoły znane z leczenia mięsaka Ewinga, oraz chrzęstniakomięsaka odróżnicowany, gdzie można rozważyć leczenie skojarzone z chemioterapia jak w mięsaka kościopochodnym.[57]
- 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 może prowadzić do konfliktu i rezygnacji z proponowanej operacji, będącej podstawą leczenia i wyleczenia chorego);
- standardowo nieuwzględnianie radioterapii (RT) w radykalnym leczeniu kostniakomięsaka (II, 2A);
- 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 lub inne metody leczenia miejscowego, takie jak wysokodawkowa RT stereotaktyczna[73, 74];
- 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 kostniakomięśaku i EWING 2008 w mięśaku 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 z wykorzystaniem technik wysokokonformalnych lub radioterapii hadronowej (możliwość zastosowania wyższych dawek całkowitych oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań — dawka całkowita w ekwiwalentach dawki frakcyjnej 2 Gy pomiędzy 40–76 Gy w zależności od rozpoznania, lokalizacji anatomicznej i sytuacji klinicznej);
- etap III — CTH pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia [4–8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu]; w mięśaku 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), oraz musi powodować uzyskanie efektów czynnościowych lepszych niż po amputacji i protezowaniu zewnętrznym bez pogorszenia jakości życia. Zabiegi oszczędzające należy planować jedynie w przypadku uzyskania stabilizacji lub częściowej odpowiedzi po wstępnej CTH. Możliwości zachowania dobrej sprawności kończyny obejmują: nieobecność bólu, zachowanie czucia głębokiego i powierzchownego oraz funkcjonalność kończyny (kończyna górna —

zachowanie przynajmniej chwytnej funkcji ręki, kończyna dolna — zachowanie funkcji podporowej i możliwość chodzenia). Wskazania do chirurgicznego leczenia oszczędzającego u dzieci i młodzieży są ustalane przy uwzględnieniu rodzaju nowotworu (rozpoznanie histologiczne), odpowiedzi na wstępną CTH, anatomicznej lokalizacji zmiany, lokalizacji blizny po biopsji guza, stosunku do otaczających tkanek i struktur (naczynia krwionośne i nerwy) oraz wieku i stylu życia. Postępowanie chirurgiczne składa się z 3 elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej, pokrycia ubytku tkankami miękkimi.

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

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

Tabela 5. Przeciwwskazania do operacji oszczędzających kończynę w mięsakach kości[1,12]

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Niezastosowanie chemioterapii indukcyjnej (przedoperacyjnej) w przypadkach mięsaka kościopochodnego/mięsaków drobnokomórkowych2. Rozległy naciek tkanek miękkich i struktur naczyniowo-nerwowych3. Złamanie patologiczne kości (przeciwwskazanie względne)4. Złe umiejscowienie biopsji otwartej5. Brak możliwości obserwacji po leczeniu6. Niekiedy w przypadkach powikłań po implantacji protezy wewnętrznej |
|--|

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

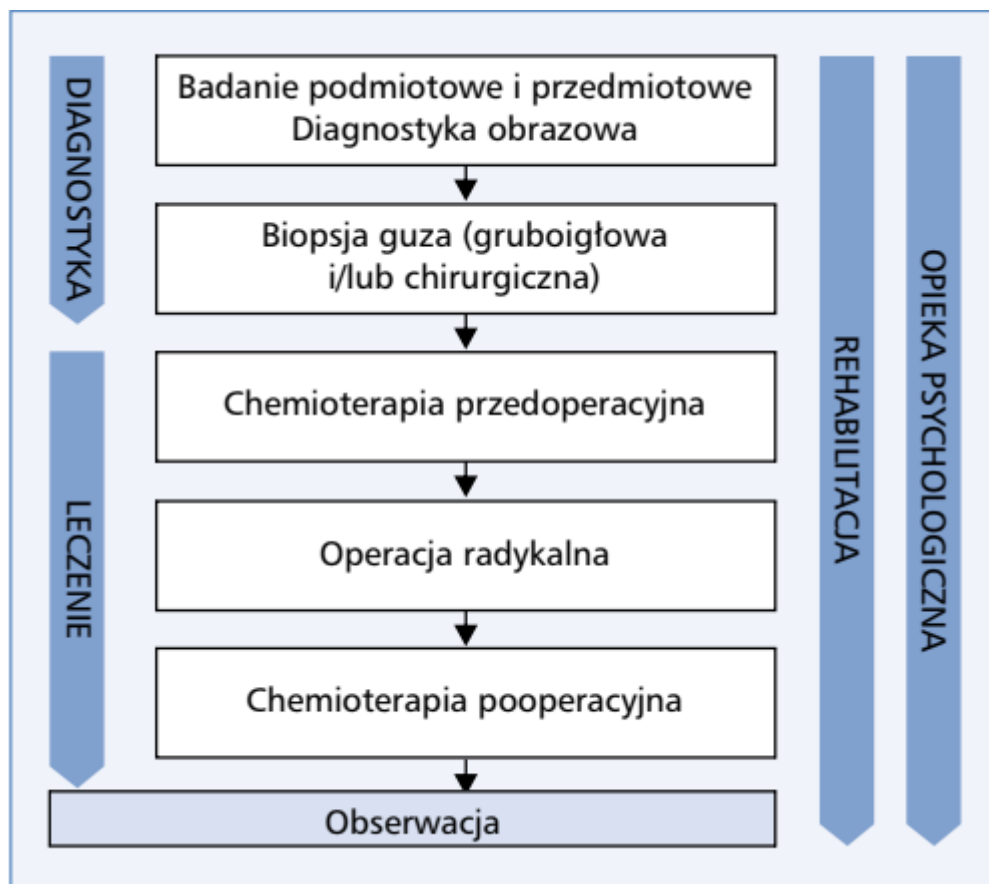
Leczenie skojarzone

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) wymagają przede wszystkim leczenia chirurgicznego w celu miejscowego opanowania choroby. W przypadkach mięsaka kościopochodnego (jak i rzadko występujących mięsaków o wysokim stopniu złośliwości, np. niezrożnicowanego mięsaka wielopostaciowego kości oraz włókniakomięsaka), niezależnie od lokalizacji, konieczne jest dołączenie uzupełniającej CTH przed i po operacji (I, 1) [schematy z udziałem doksorubicyny, cisplatyny, ifosfamid i metotreksatu (I, 1)] 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. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest weryfikacja histologiczna. Ob Do najważniejszych czynników prognostycznych w chwili rozpoznania należą: wielkość i lokalizacja guza, stopień złośliwości histologicznej oraz obecność lub brak przerzutów. Wielkość guza koreluje z aktywnością LDH oraz fosfatazy zasadowej, a stwierdzenie wartości stężeń tych enzymów stanowiących wielokrotność normy stanowi czynnik złego rokowania (podobnie jak znaczna wielkość guza) [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 często 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.

Ryc 1. Schemat postępowania w kostniakomięsakach



Postępowanie u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego rozpoczynają 3–4 cykle CTH przedoperacyjnej (najczęściej dokсорubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek, jakim jest wysokodawkowany metotreksat) stosowane w rytmie 3-tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych chorych (zwłaszcza >40 roku życia) na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak ewidentnego wpływu na poprawę przeżycia [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 ifosfamid do wykorzystania w drugiej linii leczenia. Obecnie niezastosowanie CTH przedoperacyjnej u chorych na mięsaka kościopochodnego należy uznać za błąd. W przypadku lokalizacji w obrębie twarzoczaszki należy ściśle monitorować odpowiedź na CHT

przedoperacyjną dla utrzymania operacyjności nowotworu [IV. B] [58, 59]. 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 niezadowalającej odpowiedzi patologicznej rozważano zastosowanie innych leków, np. ifosfamid i etopozydu po wcześniejszym stosowaniu dokсорubicyny i cisplatyny). Wyniki badań prowadzonych w ramach EURAMOS-1 wykazały, że dodanie ifosfamid oraz etopozydu do CTH pooperacyjnej u chorych z gorszym rokowaniem (brak odpowiedzi) nie poprawia przeżyć (brak korzyści z intensyfikacji/zmiany schematu leczenia) [21]. Jedynie w przypadku wariantu przykostnego mięsaka kościopochodnego o niskim stopniu złośliwości podstawą leczenia jest radykalne usunięcie zmiany bez CHT okołoperacyjnej. 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, nie jest on refundowany w Polsce.

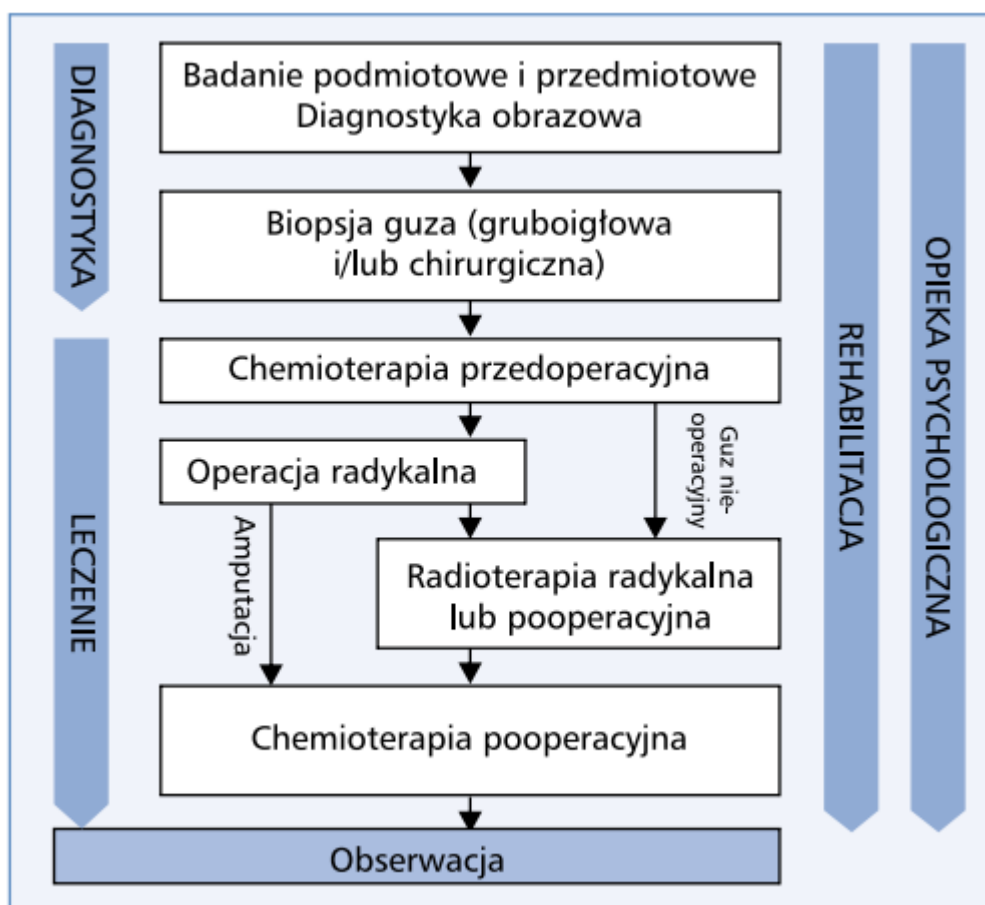
Mięsaki drobnokomórkowe

Mięsaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga [75], jak również postać mezenchymalna chrzęstniakomięsaka) są nowotworami niskozróżnicowanymi 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, 1). Rokowanie jest gorsze niż w mięsakach wrzecionowatokomórkowych, a przeżycia 5-letnie u dorosłych wynoszą 30–40%, zaś u dzieci i młodzieży stanowią 56–65%. 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. Poza niezbędnym doświadczeniem w leczeniu operacyjnym i systemowym, dodatkowym argumentem jest promieniowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych kości (w odróżnieniu od postaci wrzecionowatokomórkowych) i istotna rola odpowiednio przeprowadzonej RTH w leczeniu skojarzonym.

Rycina 2. Schemat postępowania w mięsakiach drobnokomórkowych.



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, 1) [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 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 jest porównanie dwóch najpopularniejszych programów leczenia (schemat leczenia indukcyjnego VIDE + leczenie pooperacyjne VAC/VAI ze schematem VCD/IE). Wstępne wyniki wykazały, że intensywny schemat VCD/IE był skuteczniejszy niż VIDE w odniesieniu do EFS i OS przy porównywalnej toksyczności i obecnie jest preferowanym postępowaniem w I linii zlokalizowanych mięsaków Ewinga [I,B] [60]. Po CTH indukcyjnej (3–6 cykli) powinny być stosowane miejscowe leczenie chirurgiczne i RT okołoperacyjna (III, 2A) [10, 28–30]. W przypadku gdy przy kwalifikacji wielkość guza przekracza 8 cm, a uzyskanie negatywnych marginesów chirurgicznych jest wątpliwe, zawsze należy rozważyć przedoperacyjną radiochemioterapię, co daje szansę na przeprowadzenie radykalnej resekcji, a obszar i dawka napromieniania będzie znacznie mniejsza niż w przypadku leczenia pooperacyjnego (III, 2A). 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 RT na wyjściową objętość mięsaka z marginesem 2–3 cm, co niejednokrotnie umożliwia zmniejszenie napromienianej objętości 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 RT, która — zamiast okaleczających operacji — jest zalecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1 lub miejscowo zaawansowanych guzów zlokalizowanych w miednicy [IV, 2A]. 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 RT. Nie przeprowadzono badania III fazy z losowym doбором chorych, które porównywałyby radykalną RT z doszczętną resekcją. Wyniki niektórych badań wskazują na lepszą kontrolę miejscową bez

wpływu na przeżycia odległe po leczeniu operacyjnym z lub bez RT niż po wyłącznym napromienianiu, jednakże wyniki tych badań są obarczone błędem selekcji [29, 32]. Po leczeniu miejscowym kontynuuje się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy, łącznie 48–52 tygodni).

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 zmniejsza 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 (lokalizacja osiowa). Wyjątkowo źle rokują chorzy z nawrotem choroby.

U dzieci i młodzieży z mięsakiem 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. 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] [II,2B].

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 RT 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, 2A).

Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów w płucach są dość dobre pod warunkiem wykonania doszczętej resekcji wszystkich zmian [34, 35]. U chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego postępowaniem przy policzalnych przerzutach do płuc alternatywą może być stereotaktyczna RT [IV,2B] [61]. 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), ewentualnie gemcytabinę z docetakselem. Coraz więcej jest dostępnych doniesień o skuteczności leczenia antyangiogennego inhibitorami kinazy tyrozynowych w leczeniu paliatywnym nawrotowego kostniakomięsaka, terapia ta nie jest refundowana w Polsce. [62, 63, 76] (III, 2B) Chemioterapia drugiej linii ma niewielki wpływ na przeżycia chorych [64,65, 66].

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 dzieci w leczeniu drugiej linii (progresja choroby, wznowa) zastosowanie mają topotekan, irynotekan i temozolamid [33]. U chorych z przerzutami w płucach, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po CTH, można rozważyć napromienianie całej objętości płucnej do niskiej dawki całkowitej, tj. 15-20 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,5-2,0 Gy (III, 2B) [36], a w przypadku częściowej odpowiedzi jest wskazana resekcja przetrwałych zmian [37]. W ramach leczenia paliatywnego istotną rolę odgrywa RT przerzutów do kości.

Inne pierwotne nowotwory kości

Chrzęstniakomięsaki

Postępowaniem leczniczym z wyboru w chrzęstniakomięsakach jest radykalny zabieg chirurgiczny z szerokimi marginesami bez leczenia okołoperacyjnego (atypowe guzy chrzęstne zlokalizowane centralnie w kościach długich kończyn mogą być leczone za pomocą szerokiego wyłyżeczkowania)[77], gdyż w większości (wyjątek stanowią postaci mezenchymalna i

odróżnicowana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RT. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można rozważyć zastosowanie RT (zwłaszcza protonoterapii lub eksperymentalnej radioterapii ciężkimi jonami) (III, 2A) [2, 6, 7, 10, 38, 78, 79].

Struniaki

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, preferowana głównie poniżej odcinka S3 kości krzyżowej) [IV, 2A], a obecnie porównywalne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu RT protonowej lub jonami węgla. Uzupełniająca RT 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 okolicy krzyżowej [III, 2A] [67, 80] i uznana jako świadczenie gwarantowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [46].

Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w leczeniu zaawansowanych/nieresekcyjnych lub przerzutowych struniaków. W takich przypadkach do rozważenia jest zastosowanie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych np imatynibem (w monoterapii czy , w przypadku progresji, w kombinacji z inhibitorem mTOR) [V,2B]. [68]

Guz olbrzymiokomórkowy kości

Guz olbrzymiokomórkowy kości jest nowotworem miejscowo agresywnym, rzadko przerzutującym (głównie do płuc) i charakteryzuje się obecnością mutacji genu H3F3A (użyteczne w diagnostyce różnicowej). Na ogół jest leczony chirurgicznie (wyłyżeczkowanie lub resekcja en bloc) [IV, 2A], a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RT, jednakże obecnie rzadko stosowanej z uwagi na dostępność skutecznego i bezpiecznego leczenia systemowego [47]. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (> 95%) przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości [48, 69] — denosumab stanowi standard leczenia w przypadkach nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych, u części chorych leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny (II, 2A) [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,);

— okres pooperacyjny — prowadzenie ćwiczeń oddechowych i biernych operowanej kończyny od 1. 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 i Czerniaki „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 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).

Tabela 6. Rekomendowane badania kontrolne u chorych na mięsaki kości

	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniu IA-IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1/G2)	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 6 miesięcy przez pierwsze 2-3 lata, potem raz w roku.</p> <p>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — co 6-12 miesięcy, TK klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG.</p> <p>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)</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli</p>	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)	<p>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolice blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych.</p> <p>RTG lub TK klatki piersiowej.</p> <p>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.</p> <p>Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli.</p>	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

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 (V, 2B). Z kolei w mięsakach o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, konieczne jest wykonywanie cyklicznej oceny badań obrazowych 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	Badania 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 przesiewowe hormonów tarczycy (TSH, ft4)	Kontrola miejsca po ognisku pierwotnym		KT klatki piersiowej	Scyntygrafia kości, PET oraz badania obrazowe w przypadku wątpliwości
						RTG (w razie wątpliwości MR/KT)	USG		
1. i 2. rok									
0	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1,5	X					X			
3	X	X					X	X	
4,5	X					X			
6	X	X	X	X			X	X	X
7,5	X					X			
9	X	X					X	X	
10,5	X					X			
12	X	X	X	X	X		X	X	X
3. rok									
3	X					X		X	
6	X	X					X	X	X
9	X					X		X	
12	X	X	X	X	X		X	X	X
4. rok									
6	X	X				X	X	X	
12	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5. i kolejne lata									
	X	X	X	X	X	X	X		

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

Wprowadzenie skutecznego, agresywnego leczenia skojarzonego (chemioterapia przed- i pooperacyjna) u młodych, dorosłych chorych na mięsaki kości pozwoliło znacząco zwiększyć odsetek 5-letnich wyleczeń (do około 60-70%). Zwiększył się również odsetek chorych, u których można zachować kończynę. Chorzy na mięsaki kości muszą być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych.

Potencjalne konflikty interesów

- P. Rutkowski otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Amgen, Philogen, Astra Zeneca, Blueprint Medicines, co nie miało wpływu na treść wytycznych.
- H. Koseła-Paterczyk otrzymywała honoraria za wykłady od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, co nie miało wpływu na treść wytycznych
- M. Spalek uczestniczył w badaniach klinicznych jako badacz w NIO-PIB oraz jako współbadacz Nanobiotix

Pozostałe osoby zaangażowane w opracowania nie wskazały potencjalnych konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

1. Lin PP, Patel S. Bone sarcoma. Springer 2013.
2. Świtaj T, Nowecki ZI. Mięsaaki kości. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K. ed. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015.
3. Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. In: Kowalczyk J. ed. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej, CMKP, Warszawa 2011.
4. Rutkowski P., Świtaj T., Mazurkiewicz T. i wsp.. Bone sarcomas. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14: 115–128
5. Grzesiakowska U. Radiologiczny atlas guzów kości. Medipage 2011. 6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016.
7. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Garcia Del Muro X, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Gronchi A, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, López Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Ladenstein R, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN, GENTURIS and ERN PaedCan. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1520-1536. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34500044.
8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours., 5th edition 2020.
9. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: American Joint Committee on Cancer; 2017.
10. 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.
11. Huvos AG. Bone Tumours. Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edition, 1991. Bone-forming tumours: malignant.
12. Bacci G, Picci P, Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer.* 1990; 65: 2539–2553.
13. 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.

14. 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.
15. 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: 3543236.138 *OnkOIlogia w Praktyce klinicznej - edukacja 2018, tom 4, nr 3*
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. *Intl 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, Bilaska 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: 2260988
51. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110:94-105
52. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, Grimer R, Judson I, Morland B, Peake D, Seddon B, Whelan J; British Sarcoma Group. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2016 May 4;6:7. doi: 10.1186/s13569-016-0047-1. eCollection 2016,
53. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv79-iv95. doi: 10.1093/annonc/mdy310.].
54. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia 27/03/2021
55. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Soft Tissue and Bone Tumours. Lyon IARC 2020
56. <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

57. Jeremy S. Whelan and Lara E. Davis. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma
Journal of Clinical Oncology 2018 36:2, 188-193.
58. Jasna S, Meyer U, Potratz J et al. Craniofacial osteosarcoma Experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol* 2008; 44 (3): 286-294.
59. Frezza AM, Beale T, Bomanji J et al. Is [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neo-adjuvant treatment? *BMC Cancer* 2014; 14: 23.
60. Brennan B KL, Marec-Berard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 11500-11500.
61. Spałek MJ, Poleszczuk J, Czarnecka AM, Dudzisz-Śledź M, Napieralska A, Matysiakiewicz J, Chojnacka M, Raciborska A, Sztuder A, Maciejczyk A, Szulc A, Skóra T, Cybulska-Stopa B, Winiecki T, Kaźmierska J, Tomasik B, Fijuth J, Rutkowski P. Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis. *Cells*. 2021 Feb 10;10(2):366. doi: 10.3390/cells10020366. PMID: 33578676; PMCID: PMC7916348.
62. Grignani G.,Palmerini E.,Ferraresi V. et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 98-107
63. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, Agulnik M, Livingston MB, Reed D, Keedy V, Rushing D, Okuno S, Reinke DK, Riedel RF, Attia S, Mascarenhas L, Maki RG. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1424-1431. doi: 10.1200/JCO.18.02374. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31013172; PMCID: PMC7799443.
64. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 710-715.
65. Palmerini E, Torricelli E, Cascinu S et al. Is there a role for chemotherapy after local relapse in high-grade osteosarcoma? *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (8): e27792.
66. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016; 16: 280.
67. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014; 110 (2): 115-122.
68. Frezza AM, Botta L, Trama A, Dei Tos AP, Stacchiotti S. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol*. 2019 Mar;31(2):114-120. doi: 10.1097/CCO.0000000000000502. PMID: 30585858.
69. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, Palmerini E, Casali P, Gronchi A, Parry M, Campanacci DA, Scoccianti G, Wagrodzki M, Ferrari S, Dijkstra S, Pieńkowski A, Grimer R. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Sep;44(9):1384-1390. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29650420.

70. Bovee J AF, Baumhoer D, Bloem JL, Bridge J, Cates J, de Alava E, Dei Tos AP, Jones K, Mahar A, Nielsen GP, Righi A, Wagner A, Yoshida A, Hemmings C, Fletcher C. Primary Tumour in Bone Histopathology Reporting Guide Biopsy Specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissue-bone>. 2021.
71. Blay JY, Soibinet P, Penel N et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017; 28 (11): 2852-2859.
72. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer v 1.2022.
73. Spalek MJ, Teterycz P, Borkowska A, Poleszczuk J, Rutkowski P. Stereotactic radiotherapy for soft tissue and bone sarcomas: real-world evidence. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022;14. doi:10.1177/17588359211070646
74. Spalek MJ, Poleszczuk J, Czarnicka AM, Dudzisz-Sledz M, Napieralska A, Matysiakiewicz J, Chojnacka M, Raciborska A, Sztuder A, Maciejczyk A, Szulc A, Skóra T, Cybulska-Stopa B, Winiecki T, Kazmierska J, Tomasik B, Fijuth J, Rutkowski P. Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis. *Cells*. 2021 Feb 10;10(2):366. doi: 10.3390/cells10020366. PMID: 33578676; PMCID: PMC7916348.
75. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (2): 154-164.
76. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (1): 120-133.
77. Dierselhuis EF, Goulding KA, Stevens M et al. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD010778.
78. Imai R, Kamada T, Araki N; WORKING GROUP FOR BONE and SOFT-TISSUE SARCOMAS. Clinical Efficacy of Carbon Ion Radiotherapy for Unresectable Chondrosarcomas. *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):6959-6964. doi: 10.21873/anticancer.12162. PMID: 29187480.
79. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014; 110 (2): 115-122.
80. Demizu Y, Imai R, Kiyohara H et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: A retrospective nationwide multicentre study in Japan. *Radiother Oncol* 2020; 154: 1-5.