

Mięsaki kości u dorosłych

Redakcja:
Włodzimierz Ruka

Zespół autorski:
**Włodzimierz Ruka, Sławomir Falkowski,
Zbigniew Nowecki, Piotr Rutkowski**

Spis treści

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe	359
Epidemiologia	359
Patomorfologia	359
Obraz kliniczny	360
Diagnostyka	360
Leczenie	362
Podsumowanie	364
Piśmiennictwo	364
Mięsaki drobnokomórkowe	365
Epidemiologia i etiologia	365
Patomorfologia	365
Obraz kliniczny	366
Diagnostyka	366
Leczenie	367
Podsumowanie	368
Piśmiennictwo	369

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe

Włodzimierz Ruka, Zbigniew Nowecki, Piotr Rutkowski

Epidemiologia

Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje mięsak kościopochodny (OSA). Jest jednocześnie najczęstszym typem pierwotnego nowotworu złośliwego kości u dorosłych. W Polsce pojawia się około 60-100 zachorowań rocznie na OSA (2-3 na 1 milion), częściej u mężczyzn (1,4: 1). U dorosłych obserwuje się 2 szczyty zachorowań: w trzeciej dekadzie życia (około 60%) i na przełomie szóstej i siódmej dekady (około 20%). Mediana wieku w całej grupie dorosłych chorych wynosi 26 lat.

Inne nowotwory wrzecionowatokomórkowe (*fibrosarcoma*, *fibrohistiocytoma malignum*, *sarcoma fusocellulare*) są znacznie rzadsze. Wszystkie zalecenia diagnostyczne i lecznicze dla OSA odnoszą się również do chorych na te rzadkie nowotwory złośliwe.

Patomorfologia

W większości (około 85%) występuje podtyp klasyczny OSA. Do rzadkich podtypów OSA zalicza się lepiej rokujące – *osteosarcoma parosteale* (10%), *osteosarcoma periosteale* (1%) i *osteosarcoma medullare* (1%) oraz gorzej rokujące (wysoka złośliwość) – *osteosarcoma microcellulare* (poniżej 1%), *osteosarcoma telangiectaticum* (1-2%) i mięsaki rozwijające się na podłożu choroby Pageta oraz w polu przedniego napromieniania (1%).

W postępowaniu diagnostycznym najważniejsze znaczenie ma prawidłowość pobrania materiału do badania histologicznego na drodze biopsji otwartej. Biopsja otwarta powinna być wykonana w każdym przypadku podejrzenia OSA i po przeprowadzeniu badań radiologicznych (RTG). Technika wykonania biopsji ma istotny wpływ na proces leczenia chorego i możliwości wykonania operacji oszczędzających. Preferowany jest dostęp boczny i unikanie strony przyśrodkowej kończyny, aby biopsję wykonać z dala od pęczków naczyniowo-nerwowych. Przy wyborze miejsca biopsji należy wykorzystać wyniki badań RTG (konsultacja z radiologiem), badania scyntygraficznego kośćca i stosować zasadę najkrótszej drogi między skórą a guzem. Cięcie, wystarczająco długie dla dotarcia do głęboko położonej zmiany, należy prowadzić równoległe do długiej osi kończyny. Podczas preparowania wskazane jest nieprzekraczanie 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 wycinamy okno kostne w najcieńszym miejscu, aby dodatkowo nie osłabiać kości i nie sprzyjać patologicznemu złamaniu. Podczas pobierania wycinka może wystąpić znaczne krwawienie z uszkodzonego nowotworu. Szczegółowa hemostaza w obrębie tkanek miękkich oraz kości (np. wosk) jest obowiązkowa, ponieważ krwiaki mogą być miejscem implantacji komórek mięsakowych. Ranę po pobraniu wycinka należy zamknąć dokładnie warstwowo (bez drenażu), aby nie pozostawiać martwych przestrzeni (zeszywanie np. kolejnych warstw mięśni, powięzi, tkanki podskórnej i skóry).

Obraz kliniczny

Najczęstszym umiejscowieniem OSA są kości stawu kolanowego (dalsza nasada kości udowej, bliższa nasada piszczeli, głowa strzałki), rzadziej bliższa nasada kości udowej, kość ramienna, kości miednicy i łopatka.

Pierwszym objawem choroby jest nieustanny ból, silniejszy w godzinach nocnych i stopniowo narastający w kolejnych miesiącach choroby (wszyscy chorzy zgłaszający się po raz pierwszy wymagają wysokich dawek leków przeciwbólowych). Drugim objawem (90% chorych) jest naciek (guz) tkanek miękkich w sąsiedztwie zmiany nowotworowej kości, powodujący zwiększenie obwodu kończyny i zniekształcenie jej zarysu. Ponadto pojawia się ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu i jego odruchowe oszczędzanie przez chorego. Mogą pojawiać się utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w zaawansowanych miejscowo mięsakach.

Diagnostyka

Rozpoznanie OSA opiera się na wykonaniu następujących procedur diagnostycznych:

- badania lekarskiego,
- badania RTG,
- biopsji i badania patologicznego.

Rozpoznanie wczesnych postaci (poniżej 100 cm³, nieprzekraczających warstwy korowej) jest wyjątkowo trudne. Jedynym wczesnym objawem jest ból miejscowy. Wczesne rozpoznania w bezobjawowej chorobie są zwykle przypadkowe.

W przypadkach klasycznego OSA objawy radiologiczne są typowe nawet na przeglądowych RTG. Nowotwór obejmuje jamę szpikową i niszczy kość z obrazem ubytku osteolitycznego. Naciek tkanek miękkich jest lepiej widoczny w badaniu tomografii komputerowej (TK), badaniu obrazowym z wyboru u chorych na OSA. Oprócz zmian osteolitycznych widoczne są pola patologicznej tkanki kostnawej w obrębie nowotworu. Po zniszczeniu warstwy korowej kości naciek nowotworowy unosi okostną tworząc trójkąt Codmana. Najczęstszym objawem odczynów okostnowych jest występowanie „spikulii” układających się prostopadle do długiej osi kości. W zaawansowanych przypadkach obserwuje się naciek płytki wzrostowej w przynasadzie i niszczenie chrząstki stawowej.

Rozległość nacieku miejscowego ma znaczenie rokownicze i praktyczne. Klasyfikacja miejscowego zaawansowania OSA wyróżnia 3 kategorie wczesne (E1-E3) bez przekraczania okostnej oraz 3 kategorie bardziej zaawansowane (E4-E6) z jej przekraczaniem i naciekaniem sąsiednich tkanek miękkich (Tabela I).

Tabela I. Kategorie zaawansowania miejscowego mięsaków kości

Stopień	Definicja zaawansowania
E1	Mięsak dotyka, ale nie unosi ani nie nacieka okostnej,
E2	Mięsak unosi okostną, ale jej nie nacieka,
E3	Mięsak nacieka okostną, ale jej nie przekracza,
E4	Minimalny naciek poza okostną, ale bez zajęcia innych struktur, widoczny jako guzek o średnicy poniżej 1 cm,
E5	Naciek jednej ze struktur: ścięgna, więzadła, torebki stawowej, chrząstki stawu (naciek śródstawowy), mięśnia, tkanki tłuszczowej dołu podkolanowego lub pachowego,
E6	Mięsak nacieka dwie lub więcej z w/w struktur

Spanier i wsp. J Bone Joint Surg 1990; 72A (5): 643-653

Ocena stopnia zaawansowania

Podstawą podziału na stopnie zaawansowania klinicznego (Tabela II) jest ocena zespołu najważniejszych czynników prognostycznych, do których należą: stopień złośliwości histologicznej (cecha G), przejście nacieku nowotworowego mięsaka przez warstwę korową kości (cecha T) oraz, łącznie, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i przerzuty do odległych narządów (cecha M). Z tego powodu stopień III (zarezerwowany w systemie TNM do zmian z przerzutami do węzłów chłonnych regionalnego spływu) jest niezdefiniowany.

Tabela II. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego złośliwych nowotworów kości

<u>Kategorie rokownicze</u>		
G1-niskozłośliwe, G2-wysokozłośliwe,	T1-wewnątrzędziałowe, T2-pozaprzędziałowe,	M0-bez przerzutów (w tym N0), M1-przerzuty (w tym N1),
<u>Stopnie zaawansowania</u>		
I		II
A – G1, T1, M0		A – G2, T1, M0
B – G1, T2, M0		B – G2, T2, M0
III		IV
niezdefiniowany		A – G1-2, T1, M1
		B – G1-2, T2, M1

Różnicowanie

Na podstawie badań RTG można z dużym prawdopodobieństwem różnicować pierwotne nowotwory złośliwe kości i zmiany łagodne. W różnicowaniu mięsaków kości znaczenie ma umiejscowienie – OSA lokalizują się w przynasadach, a złośliwe nowotwory drobnokomórkowe w trzonach kości. Należy jednak podkreślić, że fundamentalne znaczenie w różnicowaniu złośliwych nowotworów kości ma wykonanie biopsji otwartej i badania histopatologicznego.

Najtrudniejsze jest różnicowanie OSA z torbielą aneuryzmatyczną kości (zwłaszcza, że może ona być wtórną zmianą maskującą szybko progresujący nowotwór złośliwy kości).

Różnicowanie przyczyn złamań patologicznych przedstawia Tabela III. Ogólnie, u młodych dorosłych (poniżej 40 lat) złamania patologiczne są spowodowane najczęściej nowotworami pierwotnymi kości, natomiast u starszych dorosłych najczęstszą przyczyną są przerzuty do kości.

Tabela III. Różnicowanie przyczyn złamań patologicznych kości

wiek < 40 lat		wiek > 50 lat
	<u>nowotwory złośliwe</u>	
mięsak kościopochodny		przerzuty raków
mięsak Ewinga		szpiczak, chłoniak
guz olbrzymiokomórkowy		mięsaki kości inne
	<u>inne zmiany</u>	
torbiel aneuryzmatyczna		nadczynność przytarczyc
włókniak niekostniejący		
dysplasia włóknista		

Leczenie

Decyzje terapeutyczne

Podczas podejmowania decyzji odnośnie leczenia u chorych na OSA obowiązują następujące ogólne zasady:

1. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest weryfikacja histopatologiczna.
2. Wszystkie OSA wymagają leczenia skojarzonego, ponieważ są nowotworami o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki leczenia wyłącznie chirurgicznego są złe – poniżej 20% 5-letnich przeżyć). Wyjątkiem jest przykostny mięsak kościopochodny (*osteosarcoma parosteale*). Kontrowersyjne jest również stosowanie chemioterapii (CTH) okołooperacyjnej u chorych w wieku powyżej 50 lat.
3. Decyzję o zakresie leczenia operacyjnego należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. Na planowaną operację chorzy powinni wyrazić zgodę przed rozpoczęciem CTH przedoperacyjnej. Jej skuteczność może powodować nieuzasadnione nadzieje chorych na możliwość uniknięcia amputacji lub w ogóle leczenia operacyjnego. Brak wiedzy, zrozumienia i akceptacji przez chorego podjętych *a priori* decyzji operacyjnych prowadzi do konfliktu i w jego wyniku rezygnacji chorego z proponowanej operacji, będącej podstawą wyleczenia.
4. W leczeniu radykalnym OSA nie ma zastosowania radioterapia (RTH).

Schemat leczenia

Postępowanie terapeutyczne u dorosłych chorych na OSA rozpoczynają 3 kursy CTH przedoperacyjnej (najczęściej – doksorubicyna i cisplatyna) podawane co 3 tygodnie. Metotreksat nie znajduje zastosowania u dorosłych chorych na OSA ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć. Wskazane jest zachowanie ifosfamid, jako potencjalnie czynnego leku w leczeniu drugiej linii. Obecnie, niezastosowanie CTH przedoperacyjnej u chorych na OSA należy uznać za błąd.

W terminie czwartego kursu (3 tygodnie po trzecim kursie CTH) należy wykonać operację. Celem leczenia chirurgicznego jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego OSA. Ogólnie, nie należy się obawiać proponowania choremu wykonania amputacji. Dotyczy to umiejscowień OSA w obwodowych częściach kończyn i rozległych nacieków tkanek miękkich, wykluczających ich wykorzystanie do pokrycia rekonstruowanych fragmentów kośćca. Wykonanie operacji oszczędzających kończynę uniemożliwia również naciek OSA na główne pęczki naczyniowo-nerwowe kończyny, tkanki tłuszczowej dołu podkolanowego i pachowego oraz naciek nowotworowy przekraczający chrząstki stawowe. Względny przeciwwskazaniem do wykonania operacji oszczędzającej jest złamanie patologiczne.

Do podstawowych warunków wykonania operacji oszczędzającej kończynę należą:

- zastosowanie CTH przedoperacyjnej,
- niewielki naciek tkanek miękkich (E3-E4),
- możliwość uzyskania dobrej sprawności kończyny (brak bólu, zachowanie czucia głębokiego i powierzchownego oraz funkcjonalność kończyny – dla kończyny górnej oznacza to zachowanie przynajmniej funkcji chwytnej ręki, dla kończyny dolnej oznacza to zachowanie jej funkcji podporowej i możliwości chodzenia).

Zachowanie kończyny można zapewnić przez zastosowanie allo-przeszczepów, przeszczepów unaczynionych kości i modularnych protez onkologicznych. Możliwości zastosowania

protezy onkologicznych (w tym, przez zachowanie funkcjonalnie sprawnej kończyny) są przeceniane zarówno przez chorych i ich rodziny, jak i przez lekarzy innych specjalności. Podstawowym problemem jest utrzymanie sprawności mechanicznej protezy i zapobieganie zanikowi kości w sąsiedztwie protezy. Dlatego, paradoksalnie, najchętniej powinny być stosowane u chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego lub z grupy wysokiego ryzyka rozsiewu (IIB).

Leczenie uzupełniające

Wybór CTH pooperacyjnej powinien optymalnie wynikać z histologicznej oceny odpowiedzi w preparacie operacyjnym – w przypadku dobrej odpowiedzi należy kontynuować leczenie według początkowo stosowanego programu (2-12 kursów), natomiast w razie stwierdzenia niezadowolającej odpowiedzi patologicznej, należy rozważyć zastosowanie innych leków (np. z udziałem ifosfamid i karboplatyny po wcześniejszym stosowaniu dokso-rubicyny i cisplatin).

Leczenie paliatywne

Leczenie nawrotów OSA powinno polegać na kojarzeniu CTH i chirurgicznego leczenia przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów do płuc niejednokrotnie uzasadnione jest wycinanie mnogich, policzalnych przerzutów oraz wielokrotne torakotomie. Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów do płuc są dość dobre (około 25% przeżyć 5-letnich) pod warunkiem wykonania ich całkowitej resekcji. Wybór programu drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia – często wykorzystywany jest ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym, szczególnie u młodych chorych).

Rehabilitacja

Rehabilitacja towarzyszy leczeniu od chwili jego rozpoczęcia:

- okres stosowania CTH przedoperacyjnej: zapobieganie zanikom mięśniowym w wyniku oszczędzania chorej kończyny (większa masa zdrowych tkanek sprzyja gojeniu rany pooperacyjnej niezależnie od zakresu wykonanej operacji, co jest istotne w świetle stosowania CTH przedoperacyjnej),
- w okresie pooperacyjnym: ćwiczenia oddechowe i bierne operowanej kończyny od pierwszej doby pooperacyjnej, a rozszerzenie zakresu ćwiczeń po usunięciu drenów ssących zakres,
- w okresie CTH pooperacyjnej: ćwiczenia w domu i ocena postępów w trakcie pobytu na oddziale podczas kolejnych kursów oraz wiele miesięcy po zakończeniu leczenia (czasami – konieczność okresowych intensywnych ćwiczeń w warunkach stacjonarnych, z czego wynika niezbędność udziału rehabilitanta w wielospecjalistycznym zespole diagnostyczno-terapeutycznym).

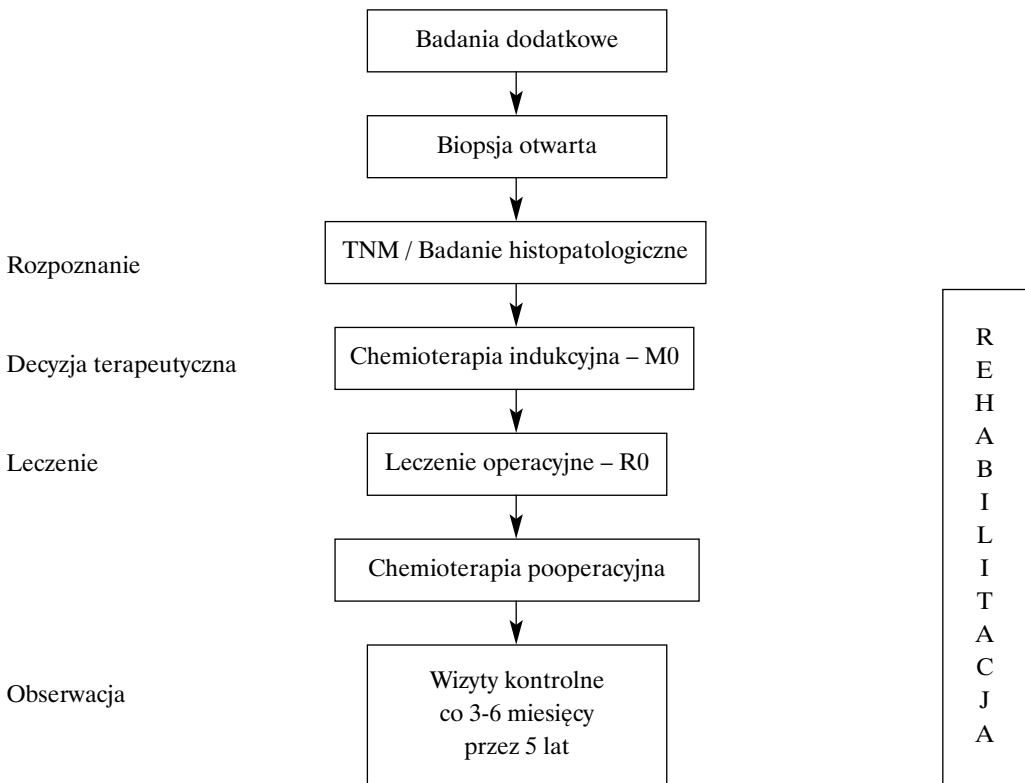
Obserwacja po leczeniu

Prowadzenie obserwacji po zakończeniu skojarzonego leczenia jest nieodłącznym obowiązkiem zespołów prowadzących leczenie radykalne ogniska pierwotnego. Zespoły te ponoszą odpowiedzialność za prowadzenie wieloletnich obserwacji po leczeniu i za prowadzenie prawidłowego leczenia niepowodzeń.

Podsumowanie

U młodych, dorosłych chorych na klasyczne, wysokozłośliwe postacie OSA, dzięki wprowadzeniu radiologicznych metod obrazowania i leczenia skojarzonego z udziałem agresywnej CTH przed i pooperacyjnej, zwiększono odsetek 5-letnich wyleczeń blisko 5-krotnie (z około 17% do ponad 70%). Zwiększył się odsetek chorych, u których można zachować kończynę. Oba te zjawiska oznaczają dla chorych lepszą jakość życia w trakcie i po zakończeniu leczenia. Wyniki takie wydają się możliwe dzięki przestrzeganiu zasad, które przedstawia Rycina 1. Lepiej rokują postacie *osteosarcoma parosteale*, *osteosarcoma periosteale* i *osteosarcoma medullare*, a gorzej rzadkie postacie: *osteosarcoma microcellulare*, *osteosarcoma telangiectaticum* oraz mięsaki wrzecionowatokomórkowe rozwijające się na podłożu choroby Pageta lub w polu uprzedniego napromieniania.

Rycina 1. Schemat postępowania w mięsakach wrzecionowatych kości



Piśmiennictwo

- Bacci G, Picci P, Ruggieri P i wsp. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990; 65: 2539-2553.
- Bacci G, Briccoli A, Mercuri M i wsp. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases. *J Chemother* 1998; 10: 69-76.

- Bramwell V, i wsp. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992, 10: 1579.
- Bramwell VH. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncol* 1997; 24: 561-571.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75 (supl 1): 203-210.
- Link MP i Eibler F. Osteosarcoma. W: Pizzo PA i Poplack DG (red.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (wyd. 3). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 889-920.
- Ruka W. Mięsaki kości. W: Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 405-436.
- Saeter G, Hoic J, Stenwig AE i wsp. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma: prognostic factors for long-term survival. *Cancer* 1995; 75: 1084-1093.

Mięsaki drobnokomórkowe

Włodzimierz Ruka, Zbigniew Nowecki, Piotr Rutkowski, Sławomir Falkowski

Epidemiologia i etiologia

Mięsaki drobnokomórkowe (MDK) zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Liczba nowych zachorowań rocznie w Polsce nie jest znana – można szacować ją na kilkadziesiąt przypadków rocznie (około 40). U dorosłych, najczęściej występują na przełomie drugiej i trzeciej dekady życia. Mediana wieku (21 lat) jest najniższa wśród mięsaków kości (np. kościopochodne – 26 lat, chrząstniakomięsaki – 43 lata). Chorują prawie wyłącznie przedstawiciele białej rasy, częściej mężczyźni niż kobiety (1,5: 1). Prawie nigdy nie występują jako nowotwory wtórne (indukowane) i nie jest znane ich występowanie w zespołach nowotworów uwarunkowanych rodzinnie lub dziedzicznych.

Patomorfologia

Najprawdopodobniej MDK wywodzą się z pierwotnych komórek mesenchymalnych cewy nerwowej (neuroektodermy). Badania cytogenetyczne wskazują, że stanowią jedną grupę („rodzinę”) kilku różnych morfologicznie nowotworów złośliwych kości i tkanek miękkich. Najczęstszym nowotworem tej grupy jest mięsak Ewinga, a ponadto zaliczają się: prymitywny guz neuroektodermalny (ang. *primitive neuroectodermal tumor*; PNET) łącznie z obwodowym neuroepitelioma (ang. *peripheral neuroepithelioma*) tkanek miękkich, złośliwy nowotwór drobnokomórkowy ściany klatki piersiowej (guz Askina), mesenchymalny chrząstniakomięsak (ang. *mesenchymal chondrosarcoma*), desmoplastyczny nowotwór drobno-okrągłokomórkowy (ang. *desmoplastic small round cell tumor*; DSRCT) i *neuroblastoma* dorosłych (rzadko występujący).

Obraz kliniczny

Podstawowymi objawami klinicznymi MDK są: stały ból (84-96% chorych) i guz tkanek miękkich (około 60% chorych). W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium mogą występować objawy ogólne: osłabienie, niedokrwistość, gorączka. Objawy te oraz podwyższony poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) są uznawane za złe czynniki rokownicze.

W ponad połowie przypadków (60%) MDK rozwijają się w obrębie kończyn: kość udowa (30%), kości podudzia (20%) i kość ramienna (10%). W pozostałych (40%) przypadkach umiejscawiają się pośrodkowo (centralnie): w kościach miednicy, ścianie klatki piersiowej i w obrębie kręgosłupa.

Diagnostyka

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym dominują obrazy rozległego nacieku tkanek miękkich, przeważnie bolesnego palpacyjnie i nadmiernie ucieplonego.

Badania dodatkowe

W pierwszej kolejności należy wykonać rentgenogram (RTG) przeglądowy zmiany (z tzw. kratką) w celu oceny charakteru i rozległości zmian kostnych oraz RTG klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów. Dalsze badania powinny być wykonane w referencyjnym ośrodku onkologicznym.

Część chorych zgłasza się na konsultację w wiele miesięcy po pojawieniu się pierwszych objawów i dalsze postępowanie diagnostyczne powinno być przyspieszone. W trybie pilnym konieczne jest wykonanie badań w następującej kolejności: a) komputerowa tomografia (KT), b) scyntygrafia kośćca, c) biopsja otwarta. Komplet tych badań można z powodzeniem wykonać w ciągu tygodnia. Badania KT i scyntygraficzne określają rozległość nacieku zajętej kości (możliwość operacji oszczędzającej kończynę) i ujawniają ewentualne zmiany przerzutowe.

Wykonanie biopsji powinno spełnić kilka podstawowych zasad, podobnie jak w innych mięsakiach kości. Cięcie do biopsji nie powinno: kolidować z późniejszą operacją, być przyczyną niekorzystnego rozszerzenia pól napromieniania i nie powinno zwiększać ryzyka patologicznego złamania. W wyborze najlepszego miejsca do pobrania wycinka można wykorzystać resztkową aktywność izotopu (⁹⁹Tcchnet) podanego przy wykonywaniu scyntyigrafii i wyznaczyć je śródoperacyjnie przy zastosowaniu ręcznej (jałowej) gamma-kamery. Dobrą praktyką jest również śródoperacyjne wykonanie rozmazu na szkiełku podstawowym z pobranego wycinka w celu wykonania badania cytologicznego. Wynik tego badania pozwala na wcześniejsze rozpoczęcie chemioterapii (CTH), które kontynuujemy po otrzymaniu ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.

Różnicowanie

We wszystkich przypadkach MDK różnicowanie jest bardzo trudne. W codziennej praktyce opiera się na podstawie ostatecznego rozpoznania histopatologicznego pobranego wycinka. W pierwszym etapie różnicowania wykluczamy nowotwory łagodne i torbiel anery-

zmatyczną. W kolejnym etapie różnicujemy MDK z mięsakami wrzecionowatokomórkowymi, które są niewrażliwe na napromienianie. Następnie wyłączamy chłoniaki kości, które nie wymagają leczenia operacyjnego.

Leczenie

Decyzje terapeutyczne

Wyniki badania histologicznego oraz badań RTG i scyntygrafii umożliwiają ocenę stopnia zaawansowania i rozległości nacieku miejscowego oraz podjęcie szczegółowych decyzji odnośnie leczenia miejscowego.

Akceptacja przez chorych proponowanego rodzaju i przebiegu leczenia wraz z jego wszystkimi skutkami jest istotnym warunkiem powodzenia. Chorych należy informować o czasie trwania leczenia (blisko 12 miesięcy), działaniach niepożądanych CTH i radioterapii (RTH) oraz kalectwie czynnościowym w wyniku leczenia operacyjnego (zarówno oszczędzającego kończynę, jak i amputacji).

Z uwagi na względnie niewielką liczbę chorych na MDK oraz znaczne trudności w uzyskaniu długoletnich przeżyć, wskazane jest prowadzenie leczenia w wyznaczonych ośrodkach onkologicznych. Dodatkowym argumentem jest promieniowrażliwość MTD (w odróżnieniu od postaci wrzecionowatokomórkowych) i istotna rola RTH w leczeniu skojarzonym.

W odróżnieniu od innych nowotworów, u chorych na MDK nie ma wartościowych kryteriów rokowniczych możliwych do zastosowania w klasyfikacji TNM. W przypadku cechy T, uznaje się za korzystną wielkość nowotworu o pojemności 100 ml lub większej, co w odniesieniu do kośćca dorosłych oznacza przypadkowe wykrycie MDK tej wielkości. Prawdopodobnie tłumaczy to lepsze rokowanie chorych poniżej 12 lat niż starszych. Ocena cechy N nie ma zastosowania, ponieważ u chorych na MDK nie spotyka się przerzutów do węzłów chłonnych. Przerzuty odległe są trudne do klinicznego wykrycia i ocena cechy M ma nieistotne znaczenie. Inne ważne czynniki (np. podwyższenie aktywności LDH i gorączka) nie mieszczą się w kryteriach TNM.

Leczenie skojarzone

Z uwagi na chemiowrażliwość MDK leczenie rozpoczynamy od CTH (Rycina 2) niezależnie od stopnia klinicznego zaawansowania (M0 lub M1). Do aktywnych leków zaliczamy: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiających się w trakcie leczenia toksyczności. Po czterech kursach (w terminie piątego) wdramy miejscowe leczenie chirurgiczne i RTH pooperacyjną. Zdecydowanie pierwsze powinno być stosowane leczenie chirurgiczne z późniejszą RTH, co istotnie zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych oraz zmniejsza liczbę powikłań w gojeniu rany operacyjnej. Klasycznie, powinno obowiązywać pooperacyjne napromienianie całej kości, ale można stosować RTH według zasady: +5 cm od granic marginesów operacyjnych. Niejednokrotnie pozwala to na zmniejszenie pola napromieniania i związanych z tym powikłań przy zachowanej skuteczności leczenia miejscowego. Konieczne jest podanie dawki całkowitej 55-65 Gy (zależnie od lokalizacji) we frakcjach 1,8-2,0 Gy/dziennie.

Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów.

Po leczeniu miejscowym kontynuujemy CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce, przynajmniej 6 miesięcy) lub wystąpienia objawów toksyczności 3 i 4 stopnia.

Rehabilitacja i obserwacja po leczeniu

Zasady rehabilitacji i obserwacji po leczeniu nie różnią się od stosowanych u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe kości. Na podkreślenie zasługuje fakt, że odmienną i najpoważniejszą konsekwencją tego intensywnego leczenia skojarzonego jest występowanie wtórnych nowotworów, które występują u 7-10% wyleczonych pacjentów chorych na MDK. Spostrzeżenie to sugeruje konieczność wieloletniej obserwacji chorych.

Leczenie paliatywne

CTH chorych z pierwotnym uogólnieniem polega na stosowaniu identycznych programów jak w leczeniu skojarzonym wczesnych postaci MDK (programy złożone z ifosfamidem lub cyklofosfamidem, doksorubicyną, etopozydem i winkrystyną). U chorych z przerzutami do płuc, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po CTH można rozważyć napromienianie całej objętości płucnej, a w przypadku częściowej odpowiedzi wskazana jest resekcja przetrwałych zmian.

W ramach leczenia paliatywnego istotną rolę odgrywa RTH przerzutów do kości.

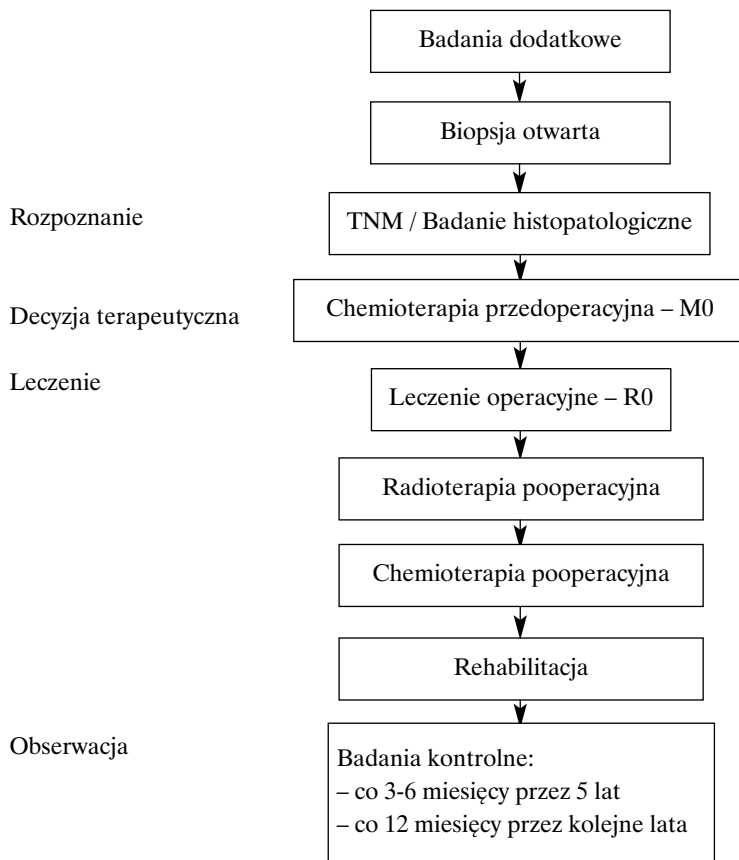
Podsumowanie

Wdrożenie koncepcji leczenia skojarzonego z wstępną CTH i odroczonym leczeniem miejscowym (Rycina 2) znacznie poprawiło wieloletnie wyniki leczenia MDK u dorosłych. Przeżycia 5-letnie wzrosły z 5-10% do około 40%. Obecność przerzutów do odległych narządów w chwili rozpoczęcia intensywnego leczenia skojarzonego, obniża odsetek wyleczonych do 30%. Pomimo tego, rokowanie dorosłych chorych na MDK jest gorsze niż u dzieci, z powodu częstego występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, do których należą: obecność przerzutów do odległych narządów, najdłuższy wymiar guza powyżej 8 cm (lub powyżej 100 cm³ objętości), wiek powyżej 17 lat i podwyższona aktywność LDH. Gorsze rokowanie dotyczy umiejscowienia w obrębie miednicy i kręgosłupa oraz postaci pozakostnych. Wyjątkowo źle rokują chorzy z nawrotem choroby.

W postępowaniu u chorych na MDK istotne znaczenie mają, często poważne, powikłania zarówno wczesne (toksyczność 3 i 4 stopnia w czasie długotrwałej CTH), jak też późne (w tym, u około 10% chorych) wtórne nowotwory. To ostatnie niebezpieczeństwo powoduje, że chorzy na MDK wymagają corocznych obserwacji po leczeniu przez całe życie.

Większość chorych w Polsce zgłaszających się na konsultację i zakwalifikowanych do leczenia, znajduje się w okresie rozsiewu choroby, mimo, że u niektórych, nie możemy tego uwidocznić w badaniach wykonanych przed leczeniem.

Rycina 2. Schemat prawidłowego postępowania w mięsakach drobnokomórkowych kości



Piśmiennictwo

- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M i wsp. 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: 3108-3114.
- Dehner P. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1.
- Donaldson SS. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG8346. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125-132.
- Dunst J, Jurgens H, Sauer R. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919-930.
- Givens SS. Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol* 1999; 14: 1039-1046.
- Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991-1004.
- Ruka W. Mięsaki kości. W: Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis – Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 405-436.

