

Az osteosarcoma kezelésének eredményei gyermekkorban - hazai adatok

Hegyi Márta¹, Félné Semsei Ágnes², Jakab Zsuzsanna¹, Antal Imre³, Kiss János³, Szendrői Miklós³, Csóka Monika¹, Kovács Gábor¹

Semmelweis Egyetem, ¹II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ²Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, ³Ortopédiai Klinika, Budapest

Tanulmányunk célja a gyermekkori osteosarcoma hosszú távú kimenetelének és prognosztikai tényezőinek felmérése volt. A II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 1988 és 2006 között diagnosztizált 122 osteosarcomás gyermek (65 fiú, 57 lány, átlagéletkor $13,8 \pm 3,6$ év) kórlapját néztük át, akiket műtéttel és polikemoterápiával kezeltünk. Vizsgáltuk az általános- (OS) és eseménymentes túlélést (EFS). Elemeztük az eredményeket a betegség kiterjedése, az életkor, a nem, a műtét típusa, a lokalizáció, diagnózis ideje, a szövettani altípus és a kemoterápiára adott válasz szerint. Az 5 éves OS 68%, az 5 éves EFS 61,5% volt. A metasztázis nélküli betegcsoport OS-e 79%, míg korai metasztázis esetén az OS 17% volt. Nem volt szignifikáns különbség az amputáción ($n=30$) és a végtagmegtartó műtéten átesett betegek túlélése között ($n=82$), míg radikális műtét nélkül minden beteget elveszítettünk. Nem volt prognosztikai jelentősége a betegek nemének és a tumor szövettani besorolásának. A végtagi tumorban szenvedő betegek túlélése szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint törzsi lokalizáció esetén ($p=0,013$). A neoadjuváns kemoterápiára adott rossz szövettani válasz (túlélő tumorsejtek aránya $>10\%$) alacsonyabb túléléssel járt ($p=0,018$). A 14 évnél fiatalabb betegek esetén az EFS magasabb volt, mint 14 évnél idősebbek esetén ($p=0,008$). Eredményeink azt mutatják, hogy a fiatalabb életkorban végtagmegtartó műtéttel és kemoterápiával kezelt, végtagra lokalizálódott, áttét nélküli osteosarcomás betegek túlélési esélyei kiválóak. Magyar Onkológia 56:30-37, 2012

Kulcsszavak: osteosarcoma, gyermekonkológia, kemoterápia, prognózis, túlélés

The objective of this report was to estimate long-term outcome and prognostic factors in children and adolescents with osteosarcoma. To evaluate the efficacy of surgery and multiagent chemotherapy for treating osteosarcoma, we reviewed 122 cases (65 males, 57 females, mean age 13.8 ± 3.6 years) treated at the Second Department of Pediatrics in Budapest between 1988 and 2006. Demographic parameters, tumor-related and treatment-related variables, response, overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were analyzed. The 5-year OS and EFS were 68% and 61.5%, respectively. OS of patients without metastasis was 79%, while OS with early metastasis was 17%. Survival of patients with amputation ($n=30$) was not significantly different from that of patients with limb-salvage surgery ($n=82$), but all patients without radical surgery died. Gender and histological classification had no prognostic significance. Patients with localized tumors in extremities had increased survival compared to those with axial skeleton tumors ($p=0.013$). Poor histological response to neoadjuvant chemotherapy (rate of survivor tumor cells $>10\%$) was associated with decreased survival ($p=0.018$). Patients under 14 years had better EFS than patients over 14 years ($p=0.008$). Our results demonstrate that younger patients with localized osteosarcoma of the extremities who receive limb-salvage surgery and chemotherapy have an excellent survival.

Hegyi M, Semsei AF, Jakab Z, Antal I, Kiss J, Szendrői M, Csóka M, Kovács G. Results of the treatment of pediatric osteosarcoma in the Hungarian population Hungarian. Oncology 56:30-37, 2012

Keywords: osteosarcoma, pediatric oncology, chemotherapy, prognosis, survival

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor, 1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9. Telefon: (06-20) 825-9265, E-mail: kovi@gyer2.sote.hu

BEVEZETÉS

Az osteosarcoma a leggyakoribb primer malignus csont-tumor gyermek- és adolescens korban, noha összességében a ritka betegségek közé tartozik. Az újonnan diagnosztizált esetek incidenciája a második életévtizedben éri el csúcspontját (15). Az osteosarcomás tumorsejtek különböző típusú extracelluláris mátrixot termelhetnek és eltérő differenciáltsági fokot érhetnek el, így a daganat szövettani mintázata igen nagy változékonyságot mutat. Az osteosarcomát leggyakrabban osteoblastos, chondroblastos és fibroblastos alcsoportokba sorolhatjuk a szövettani kép alapján (13).

A fiatalkori osteosarcoma etiológiája a mai napig tisztázatlan. Számos kémiai tényező (pl. berillium), vírusok (pl. FBJ murine osteosarcoma vírus, mely hordozza az src onkogént) és a besugárzás potenciálisan kiváltói lehetnek az osteosarcoma kialakulásának (10). Az osteosarcoma gyakorlatilag a differenciáció során előforduló bármely sejtalakból kialakulhat a humán mesenchymalis őssejtől kezdve az érett osteoblastig (14). A differenciáció meghibásodását genetikai és epigenetikai változások okozhatják, melyek megszakítják az osteoblastok kialakulását a mesenchymalis őssejtekből (20). A tumorszuppresszor génekre ható molekuláris defektusoknak fontos szerepe van a sarcomák eredetében. Hibás Rb vagy p53 gén öröklése hajlamosít az osteosarcoma kialakulására. Az MDM2 onkogén amplifikációja és overexpressziója emelkedett MDM2-p53 kötődéshez vezethet, ami a p53 fehérje funkciójának elvesztését okozhatja (16).

A csontsarcoma kezelésének célja a primer daganat és az összes mikrometasztázis eliminálása, miközben a lehető legnagyobb mértékben megőrizzük az adott végtag funkcióját, és lehetőleg elkerüljük a késői mellékhatásokat. Az osteosarcoma terápiája így szoros multidiszciplináris együttműködést kíván. A kezelés egy kezdeti neoadjuváns kemoterápiával indul, melyet a primer tumor (és ha van jelen, akkor a korai áttét) műtéti követés és végül az adjuváns kemoterápia zár (3). Az 1970-es években bevezetett adjuváns kemoterápia eredményképpen a túlélés 10–20%-ról 50–80%-ra emelkedett. Doxorubicin, cisplatin, ifosfamid és metotrexát a jelenleg leghatékonyabb citosztatikumok az osteosarcoma kezelésében (18).

A képképző eljárások, a protézisek anyagának és mechanikájának fejlődése a sebészeti eljárások pontosabb megtervezését és a műtéti alternatívák szélesebb választékát tette elérhetővé. A kemoterápiára adott választ, a tumor méretét és elhelyezkedését (a törzsi lokalizáció sokkal rosszabb túlélési időt jelent), az alkalikus foszfatáz szintjének emelkedését, a p-glikoprotein expresszióját és a metasztázis jelenlétét független prognosztikai tényezőként tartják számon osteosarcomában (6). A betegek 20%-ában már a diagnó-

ziskor jelen van távoli áttét. Az osteosarcoma a leggyakrabban a tüdőbe ad áttétet (18). A diagnóziskor már áttétben szenvedő, illetve recidívával visszatérő betegek prognózisa nagyon rossz. A tüdőáttéteket műtéti úton távolítják el (7).

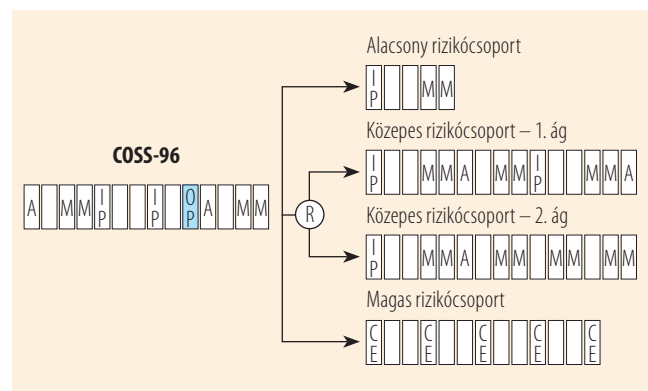
A nem reszekálható osteosarcomák esetében a lokális recidíva aránya sokkal magasabb, és a prognózisa sokkal rosszabb, mint a műthető betegeknél.

Retrospektív vizsgálatunkban feltérképeztük a Budapesten, a Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján kezelt osteosarcomás gyermekek adatait, és összehasonlítottuk a túlélési eredményeket az életkor, a nem, a tumor lokalizációja, a kemoterápiás protokoll, a szövettani mintázat, a műtét típusa és a kemoterápiára adott szövettani válasz alapján.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Magyarországon 1988 és 2006 között 172 gyermekekori osteosarcomát diagnosztizáltak (az adatok az Országos Tumorregiszterből származnak). A betegek 70%-át (122 gyermek) a II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán kezeltük. Róluk a kórlapokból retrospektív módon adatot gyűjtöttünk és elemeztük azokat. A 122 beteg közül 57 lány és 65 fiú volt, átlagéletkoruk $13,8 \pm 3,6$ év. A betegek kezelése a Cooperative Osteosarcoma Study Group által meghatározott COSS-86 illetve COSS-96 protokoll szerint történt, ami neoadjuváns és adjuváns kemoterápiát, valamint radikális műtétet foglal magába (1. ábra). A COSS-96 protokollban az alacsony rizikójú kezelési ág megrövidült a COSS-86-hoz képest, valamint bevezetésre került egy új standard rizikójú kezelési ág több metotrexáttal, de Magyarországon ezt az ágot nem alkalmaztuk. Így gyakorlatilag nincs lényeges különbség a két protokoll között.

1. ábra. COSS-96 protokoll. A: doxorubicin 90 mg/m^2 ; M: nagy dózisú metotrexát 12 g/m^2 ; I: ifosfamid $2 \times 3 \text{ g/m}^2$; P: cisplatin 120 mg/m^2 ; C: carboplatin $4 \times 150 \text{ mg/m}^2$; E: etoposid $4 \times 150 \text{ mg/m}^2$; OP: műtét dátuma



1. táblázat. Rizikócsoporthoz definíciója a COSS-96 protokoll szerint

Rizikócsoporthoz	Definíció
Alacsony rizikó	tumorvolumen ≤ 70 ml szövettani regressziótól függetlenül vagy tumorvolumen: 71–150 ml és a szövettani regresszió I/II
Standard rizikó	tumorvolumen: 71–150 ml és a szövettani regresszió III–IV vagy tumorvolumen ≥ 150 ml és a szövettani regresszió I–IV
Magas rizikó	tumorvolumen ≥ 150 ml és a szövettani regresszió V/VI

Neoadjuváns kemoterápia során egy alkalommal kaptak a betegek doxorubicint (90 mg/m²), két alkalommal nagy dózisu metotrexátot (12 g/m²) és két alkalommal ifosfamidot (2x3 g/m²) és cisplatin (120 mg/m²). A tumor műtéti kezelése után (amputáció vagy végtagmegtartó műtét) a betegeket különböző rizikócsoporthozba soroltuk és további 6–8 hónap kemoterápiás kezelés következett. A besorolás a kezdeti tumorvolumen és a tumorsejtek kemoterápiára adott válasza alapján történt (1. táblázat). A kemoterápiára adott szövettani választ a műtéti anyagból készült paraffinos metszet szövettani vizsgálata alapján értékeltük, melynek során meghatároztuk a túlélő daganatsejtek arányát (2. táblázat). A COSS protokollnak megfelelően jó kemoterápiás válasznak tekintettük, ha a túlélő tumorsejtek aránya kevesebb volt, mint 10%. A műtétet követően a magas rizikójú kezelési ágban két új gyógyszer jelent meg – carboplatin (4x150 mg/m²) és etoposid (4x150 mg/m²) –, míg a többi kezelési ágban a neoadjuváns kemoterápiában is használt gyógyszereket kapták a gyerekek, összesen 1–2 ifosfamid, 1–2 doxorubicin és 6–8 metotrexát blokkot.

2. táblázat. A szövettani regresszió fokozatai a neoadjuváns kemoterápia után osteosarcomás műtéti anyagban

Fokozat	Definíció
I.	nincsenek túlélő tumorsejtek
II.	sporadikusan egy-egy tumorsejt vagy egy túlélő tumorsejtsziget, ami kisebb, mint 0,5 cm
III.	a tumorsejtek aránya kisebb, mint 10%
IV.	a tumorsejtek aránya 10–50%
V.	a tumorsejtek aránya nagyobb mint 50%
VI.	hatástalan kemoterápia

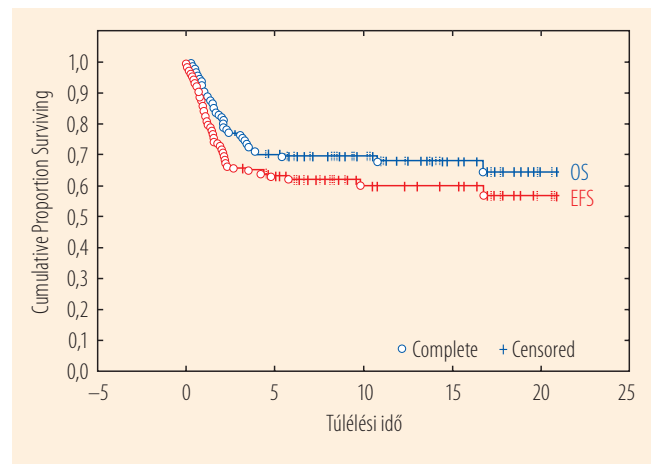
Vizsgáltuk az általános túlélést és az eseménymentes túlélést. A retrospektív adatfeldolgozás során elemeztük az adatokat a betegség kiterjedése, az életkor, a nem, a műtét típusa, a lokalizáció, a diagnózis ideje, a szövettani mintázat alapján, illetve a kemoterápiára adott szövettani válasz szerint.

A statisztikai feldolgozás során a Stat Soft STATISTICA 8.0 programot használtuk. A betegek átlagos túlélését Kaplan-Meier módszerrel analizáltuk. A független változók és a különböző szempontok közötti kapcsolatot a Cox proporcionális modell és log-rank teszt segítségével elemeztük.

EREDMÉNYEK

Az egész betegcsoportra vonatkozóan az 5 éves túlélés (OS) 68%, az eseménymentes túlélés (EFS) 61,5% (2. ábra). Eredményeinket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

2. ábra. Gyermekkori osteosarcoma általános túlélése (OS) és eseménymentes túlélése (EFS) Magyarországon



A 122 gyermek közül 37 esetben fordult elő metasztázis, lokális recidíva, vagy mindkettő (3. ábra). A 37 betegből 15 esetében volt jelen a diagnóziskor korai metasztázis, az ő általános túlélésük 16,7% volt. Közülük 11 metasztázis a tüdőre lokalizálódott, 3 esetben disszeminált csontmetasztázist észleltünk, és egy gyermeknél a vesében találtunk áttétet. E korai áttétes betegek közül sajnos csak három gyermek élte túl a betegséget. A mi betegcsoportunkban 13 gyermeknél fordult elő késői metasztázis, az ő általános túlélésük 41,7% volt. Valamennyi esetben az áttét a tüdőre lokalizálódott, 4 esetben a regionális nyirokcsomókban is megjelent, 8 esetben pedig lokális recidíva is kísért a tüdőfolyamatot. A késői tüdőáttétes betegeket thoracotomiával és posztoperatív kemoterápiával kezelték. A 13 beteg közül öten hosszú távú

3. táblázat. Osteosarcomás gyermekpopuláción elemzett prognosztikai tényezők áttekintése

Szempont	Csoportok	5 éves általános túlélés (OS) (%)	p(OS)	5 éves eseménymentes túlélés (EFS) (%)	p(EFS)
Általában	teljes populáció	68,03		61,48	
Metasztázis	nincs áttét	78,95	0,00002		
	korai áttét	16,66			
	késői áttét	41,66			
Műtét típusa	biopszia	0	<0,00005	0	0,00005
	amputáció	63,33		56,66	
	végtagmegtartó	76,82		68,29	
Diagnózis dátuma	1988–1995	62,04	0,3	56,9	0,6
	1996–2006	73,44		64,06	
Tumor lokalizációja	törzs	33,33	0,01626	22,22	0,0133
	felső végtag	68,75		56,25	
	alsó végtag	71,13		64,94	
Nem	fiú	66,15	0,6	56,92	0,48
	lány	70,18		64,91	
Szöveti altípus	osteoblastos	67,74	0,9	64,56	0,8
	chondroblastos	62,5		56,25	
	fibroblastos	73,33		60,00	
	egyéb	68,96		58,62	
Neoadjuváns kemoterápiára adott válasz	rossz válasz	55,26	0,00974	50,00	0,0182
	jó válasz	84,09		77,27	
Életkor a diagnóziskor	≤14 év	77,59	0,04383	74,14	0,0085
	>14 év	59,38		48,4	

túlélők. Az áttét nélküli betegcsoport általános túlélése 79%, eseménymentes túlélése 77% volt (4.A ábra). A metastázis megjelenésének ideje szignifikáns összefüggést mutatott a túléléssel ($p=0,00002$).

23 betegnél újult ki lokálisan a daganat, 18 beteg közülük elhunyt (3. ábra). A recidívák a primer tumor műtétje után alakultak ki. Tizenhat gyermek esett át végtagmegtartó műtéten a relapszus előtt. Hat esetben a recidíva mellett korai áttét is jelen volt, közülük ötöt elveszítettünk. Nyolc gyermeknél a recidíva és a késői áttét együtt alakult ki, hatan közülük exitáltak. Izolált daganatkiújulás 9 betegnél volt megfigyelhető, közülük ketten hosszú távú túlélők. A lokális recidíva felfedezése átlagosan a diagnózis után 16 hónappal történt (terjedelem 0,4 hónap – 118,3 hónap).

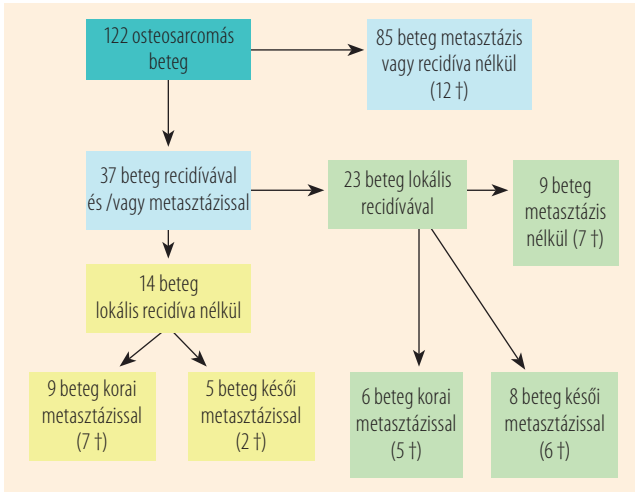
Vizsgáltuk a túlélést a műtét típusa szerint (4.B ábra). Azok a betegek, akiknél csak biopszia történt, mert a daganatot nem lehetett eltávolítani, valamennyien meghaltak. A radikális műtét lehet amputáció ill. végtagmegtartó műtét. Az elmúlt 10 évben 85% fölött volt a végtagmegtartó

műtétek száma. Az eseménymentes túlélés amputáció esetében 57%, végtagmegtartó műtét esetén 68% volt. Az amputáció utáni túlélési eredmények valamivel rosszabbak, mint a végtagmegtartó műtétek után, de manapság akkor választják az ortopéd sebészek az amputációt az osteosarcoma műtéti kezelésének, ha nagyon nagy a tumorvolumen, vagy a neoadjuváns kemoterápia elégtelennek bizonyul, és nem állítja meg a daganat növekedését, ami alapvetően rosszabb prognózist jelent. Statisztikailag nem találtunk szignifikáns különbséget a két különböző műtéti típusal kezelte betegek túlélésében ($p=0,3$).

Nem volt szignifikáns különbség az 1995 előtt (COSS-86 protokoll) és után (COSS-96 protokoll) kezelt betegek túlélésében sem (5.A ábra).

Vizsgáltuk az eseménymentes túlélést a daganat elhelyezkedése alapján is. A törzsi lokalizációjú tumoroknak rossz a prognózisa, az eseménymentes túlélés csupán 22,2% volt. Az alsó végtagon és a felső végtagon elhelyezkedő tumorok gyógyulási eredményeiben nem találtunk szignifi-

3. ábra. Folyamatábra a budapesti 2. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 1988 és 2006 között kezelt osteosarcomás gyermekekről



káns különbséget ($p=0,7$). Az eseménymentes túlélés felső végtagi tumor esetén 56,3%, alsó végtagi tumor esetén 65% volt (5.D ábra).

Nem volt szignifikáns különbség a fiúk és a lányok eseménymentes túlélésében sem ($p=0,48$) (5.B ábra). A fiúk esetében az eseménymentes túlélés 57%, a lányokéban pedig 65% volt. A szövettani altípusok tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,8$) (5.C ábra).

A neoadjuváns kemoterápiára adott válasz alapján szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,018$). A jól reagáló betegcsoport eseménymentes túlélése 77% volt, míg a rosszul reagáló betegcsoporté 50% (4.C ábra).

Az adatok életkor szerinti elemzésekor azt az eredményt kaptuk, hogy a fiatalabb gyermekek gyógyulási eredményei szignifikánsan jobbak ($p=0,008$). Míg a 14 évesnél idősebb gyermekek eseménymentes túlélése csak 48,4% volt, addig a 14 év alattiak eseménymentes túlélése 74,14% (4.D ábra).

A 39 haláleset okait vizsgálva azt találtuk, hogy 20 esetben metasztázis vagy disszeminált betegség, 7 esetben lokális recidíva, 6 esetben primeren nem operálható betegség, 4 esetben toxicitás és 2 esetben progresszív, a terápiára nem reagáló betegség volt.

MEGBESZÉLÉS

Adatainkat összefoglalva elmondhatjuk, hogy klinikánkon a COSS-86 és COSS-96 protokollokat alkalmazva a gyermekkorú osteosarcoma jól gyógyítható, a betegek 68%-a tartósan meggyógyul. A korábbi COSS protokolloknak rosszabb túlélési eredményei voltak. A COSS-77 protokoll esetében az általános túlélés csak 47% volt (5).

Eredményeink megfelelnek a legjobb nemzetközi adatoknak. A sebészet és a többféle gyógyszerből álló kemoterápia kombinálásának köszönhetően a végtagi osteosarcomák 5 éves eseménymentes túlélése 50–70% (3). Ferrari és munkatársainak tanulmányában a 40 év alatti, áttét nélküli, végtagon lokalizálódó osteosarcomás betegek várható túlélése 70%, mely metotrexáton, cisplatinon, doxorubicinen és ifosfamidon alapuló kemoterápiás kezeléssel érhető el. A gyógyszer dózisok emelésével nem lehet további javulást elérni, új terápiás stratégiákra van szükség az osteosarcoma kezelésében. Hosszú utánpótlás szükséges a késői mellékhatások, a második tumorok és a késői recidívák kialakulásának rizikója miatt (9).

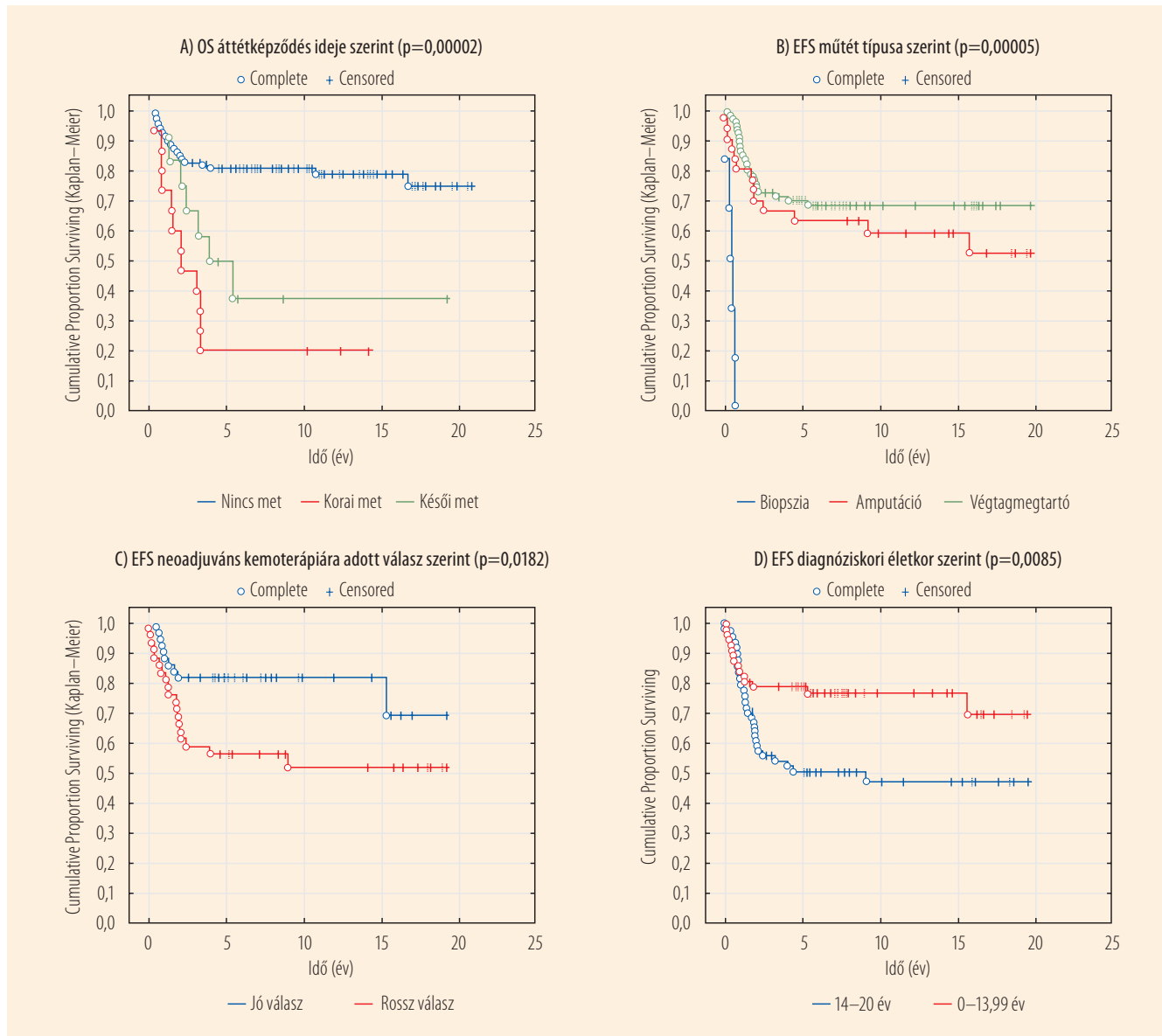
Az osteosarcoma legfontosabb rizikófaktorai a következők: a tumor reszekálhatósága, a betegség kiterjedése a diagnóziskor, kezdeti tumorvolumen, a preoperatív kemoterápiára adott szövettani válasz.

Az elmúlt évtizedekben a rekonstrukív műtéti technikák látványosan fejlődtek, ami különösen fontos a fiatal betegek esetében, akiknek csontozata még fejlődésben van. A diafizisre lokalizálódó tumorokat úgy operálják meg, hogy az érintett ízület funkcióját a lehető legnagyobb mértékben megőrizzék. Egy biológiai rekonstrukciós módszer során vaszkularizált fibulát ültetnek be. Nemzetközi tendencia gyermekek és fiatal felnőttek esetében, hogy az amputációs műtétek helyét átveszik a modern expandálható, vagy „növekedő” endoprotézisek. A végtagmegtartó műtétek után a lokális recidívák előfordulása (5–10%) magasabb, mint amputációk után (0,5–2%) (18). A mi adatbázisunkban a végtagmegtartó műtétek utáni lokális recidívák előfordulása enyhén magasabb (14%). A recidívák megjelenésének oka legtöbbször az, hogy a sebészi metszés nem elég radikális.

Az osteosarcomás betegek 30–40%-ánál jelenik meg metasztázis, melyeknek 80%-a a tüdőre lokalizálódik, 15%-a távoli csontáttét. A diagnózisokor felfedezhető léziók számának prognosztikai jelentősége van osteosarcomában. A tüdőmetasztázisokat agresszív kemoterápia és műtéti reszekció kombinálásával kezelik (1). Az átlagos túlélés tüdőáttéttel rendelkező osteosarcomás betegek esetében 10–30%. Az eseménymentes időintervallum a diagnózis után szintén fontos prognosztikai tényező. Korai áttét esetében majdnem az összes beteget elvesztítettük, míg tanulmányunkban a késői áttétes betegek általános túlélése 42% volt. Briccoli és munkatársai tanulmányában a tüdőműtéten átesett betegek 5 éves túlélése 36%, 10 éves túlélése 26% volt (7).

A kezdeti tumorvolumen egy fontos és könnyen hozzáférhető prognosztikai tényező. Nagyobb daganat esetén kiterjedtebb lehet a szomszédos szövetek érintettsége, a radikális műtét bonyolultabb, a távoli metasztázis esélye nagyobb, így a túlélés rosszabb. Bacci és munkatársai egy

4. ábra. Prognosztikai faktorok a magyar osteosarcomás gyermekeknél I. (OS: általános túlélés, EFS: eseménymentes túlélés)



tanulmányukban leírták, hogy a 200 ml-nél nagyobb daganatok esetében szignifikánsan magasabb volt a recidíva előfordulása (2). A St. Jude Kutató Gyermekkórház összefoglalójában szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a 8 cm-nél nagyobb tumorátmérő és a metasztázis megjelenése között ($p = 0,002$) (17).

A neoadjuváns kemoterápiára adott szövettani válasz szorosan korrelál a recidíva vagy áttét megjelenésének rizikójával. A jól reagálók esetében a túlélő tumorsejtek aránya kevesebb, mint 10%. Klinikánkon ennek a betegcsoportnak az 5 éves általános túlélése 84%, míg a rosszul reagálók általános túlélése csak 55,3% volt.

A törzsi lokalizációjú daganatok prognózisa rosszabb, mint a végtagi tumoroké. Ennek oka, hogy a törzsi tumorokat általában nem lehet teljesen eltávolítani, radikális műtét nélkül azonban az osteosarcoma prognózisa nagyon rossz.

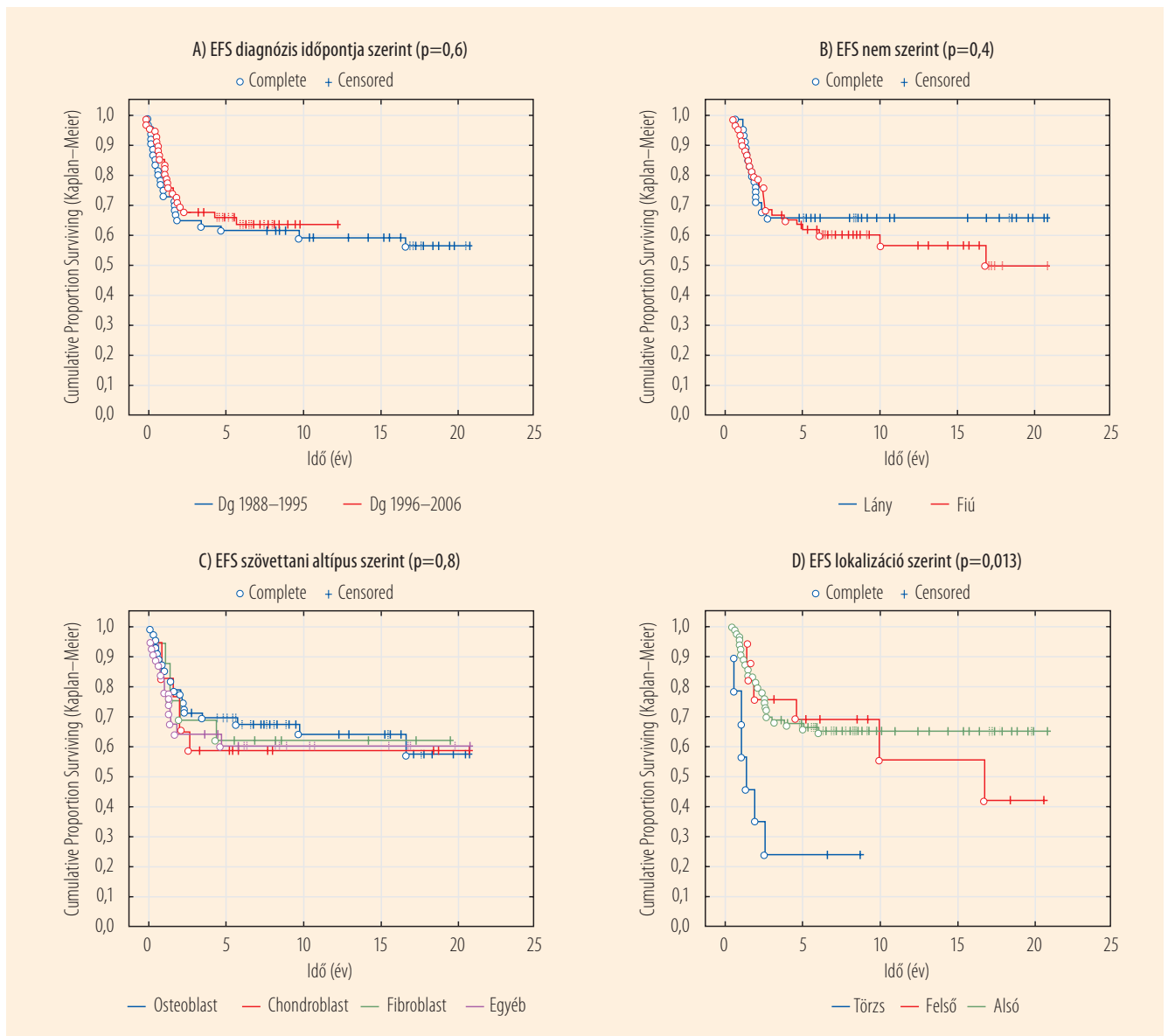
A nemzetközi irodalom nem egyértelmű abban a kérdésben, hogy az életkor a diagnóziskor fontos prognosztikai faktor-e osteosarcoma esetén. Az életkor prognosztikai értékét vizsgálva Bielack és munkatársai jobb gyógyulási eredményeket találtak fiatalabb betegek esetében (40 éves kor fölött a 10 éves túlélés 41,6%, míg 40 éves kor alatt 60,2%; $p=0,012$) (4). Harting és munkatársainak egy ku-

tatásában 438 osteosarcomás beteg vett részt mindenféle korosztályból, akiket 1980 és 2000 között diagnosztizáltak, és akik a kezelési protokolljuk nagy részét megkapták. Egyváltozós elemzésük során a 40 év fölötti életkort rossz prognosztikai faktornak találták (11). Szendrői és munkatársai egy retrospektív elemzés során azt találták, hogy a 30 év feletti életkornak indirekt negatív hatása van az osteosarcoma kimenetelére, mivel az idősebb betegek kevésbé képesek tolerálni a nagy dózisú kemoterápiás kezeléseket és a kooperáció is nehezebb orvos és beteg között idősebb életkorban (19). Bacci és munkatársai azt találták,

hogy a 14 éves, vagy annál fiatalabb gyermekek gyógyulási eredményei rosszabbak, mint az idősebb betegeké (2). Ezzel ellentétben a mi tanulmányunkban szignifikánsan jobb az 5 éves általános és eseménymentes túlélés a 14 évesnél fiatalabb betegcsoportban, mint a 14 éves és annál idősebb páciensek között.

Osteosarcomás betegek felmérésének és kezelésének speciális onkológiai centrumokban kell megvalósulnia multidiszciplináris sarcoma program keretében, melynek során a beteget gyermekgyógyász, onkológus, radiológus, onkológiára szakosodott ortopéd sebész és patológus

5. ábra. Prognosztikai faktorok a magyar osteosarcomás gyermekeknél II. (OS: általános túlélés, EFS: eseménymentes túlélés, Dg: diagnózis)



egyaránt követi. Ezen kívül pszichológusok, gyógytor-nászok és pedagógusok segítik a gyermek rehabilitációját, lelki, szellemi fejlődését. A sikeres kezelés pontos diagnózist, neoadjuváns és adjuváns polikemoterápiát, valamint radikális műtéti terápiát foglal magába, egyre nagyobb hangsúlyt fektetve a végtagmegtartó műtétekre. Az osteosarcomával kezelt betegek szoros utánkövetést igényelnek mind a kemoterápia okozta késői mellékhatások, mind a betegség kiújulásának korai észrevétele és kezelése érdekében (8).

Az osteosarcoma radiorezisztens tumor. A sugárkezelést palliatív célból alkalmazzák azon osteosarcomás betegek esetében, akiknek a daganata radikálisan nem operálható (12). Két beteg esetében alkalmaztunk palliatív sugárterápiát.

Saját adatainkat összefoglalva azt mondhatjuk, hogy ma Magyarországon az osteosarcomás betegek kétharmada tartósan meggyógyítható intenzív kemoterápia és radikális műtét segítségével. Az esetek nagy részében az érintett végtag is megtartható és így a betegek életminőségében jelentős javulást lehet elérni. Nagyon rossz azon betegek prognózisa, akiknél primeren tüdőmetasztázis vagy multiplex csonttáttét igazolható, illetve akiknél radikális tumoreltávolítás nem kivitelezhető. Nincs szignifikáns különbség a nem, a szövettani altípus, a diagnózis felállításának ideje, az alkalmazott protokoll, illetve a műtét típusa szerint, bár a végtagmegtartó műtétek esetében valamivel magasabb a lokális recidíva aránya. Ugyanakkor a 14 év alatti, áttét nélküli, végtagi elhelyezkedésű osteosarcomás betegek túlélése eléri a 80%-ot. A magyarországi eredmények megegyeznek a legjobb nemzetközi adatokkal. A túlélés javítása szempontjából döntő jelentősége van a korai diagnózisnak, mert ezáltal lehet a primeren metasztatikus esetek számát csökkenteni. Hangsúlyosak a túlélés javításában a preklinikai alapú kutatások is, melyek segíthetnek az osteosarcoma kialakulásának megértésében, valamint új molekuláris célpontok felfedezésében, ami célzottabb terápiát tenne lehetővé. A farmakogenetikai kutatások pedig felvetik az egyéni gyógyszeradagolás jövőbeni hasznát. A maximálisan tolerálható dózis pontosabb meghatározásával javítani lehetne a túlélést és elkerülni az életveszélyes mellékhatásokat.

IRODALOM

1. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases: treatment with cisplatin, adriamycin and high dose of methotrexate and ifosfamide. *Oncol Rep* 7:339–346, 2000
2. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 106:1154–1161, 2006
3. Bielack SS, Carrle D, Hardes J, et al. Bone tumors in adolescents and young adults. *Curr Treat Options Oncol* 9:67–80, 2008
4. 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* 20:776–790, 2002
5. Bielack S, Kempf-Bielack B, Schwenzer D. Neoadjuvant therapy for localized osteosarcoma of the extremities. Results from the Cooperative Osteosarcoma Study Group COSS of 925 patients. *Klin Paediatr* 211:260–270, 1999
6. Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 35:1030–1036, 2009
7. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 104:1721–1725, 2005
8. Federman N, Bernthal N, Eilber FC, Tap WD. The multidisciplinary management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 10:82–93, 2009
9. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 19:341–346, 2007
10. Fusch B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 397:40–52, 2002
11. Harting MT, Lally KP, Andrassy RJ, et al. Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:561–570, 2010
12. Hundsdoerfer P, Albrecht M, Rühl U, et al. Long-term outcome after polychemotherapy and intensive local radiation therapy of high-grade osteosarcoma. *Eur J Cancer* 45:2447–2451, 2009
13. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 125:555–581, 2006
14. Li N, Yang R, Zhang W, et al. Genetically transforming human mesenchymal stem cells to sarcoma. *Cancer* 115:4795–4806, 2009
15. Messerschmitt PJ, Garcia RM, Abdul-Karim FW, et al. Osteosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg* 17:515–527, 2009
16. Miller CW, Aslo A, Won A, et al. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 122:559–565, 1996
17. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer* 110:375–384, 2007
18. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. *Int Orthop* 30:437–444, 2006
19. Szendroi M, Pápai Z, Koós R, Illés T. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J Surg Oncol* 73:87–94, 2000
20. Tang N, Song WX, Luo J, et al. Osteosarcoma development and stem cell differentiation. *Clin Orthop Relat Res* 466:2114–2130, 2008