

Pregledni članek / Review article

PRIMARNI MALIGNI TUMORJI KOSTI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

PRIMARY MALIGNANT BONE TUMOURS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

O. Velikonja

*Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Primarni maligni tumorji kosti so redke maligne bolezni pri otrocih in mladostnikih, ki zahtevajo multimodalno in multidisciplinarno zdravljenje. Najpogostejša maligna tumorja kosti v tej starostni skupini sta osteosarkom in Ewingov sarkom. V prispevku podajamo splošen pregled obravnave in zdravljenja malignih tumorjev kosti pri otrocih ter opisujemo zdravljenje v Sloveniji.

Ključne besede: kost, tumor, osteosarkom, Ewingov sarkom.

ABSTRACT

Primary malignant bone tumours are rare malignant diseases in children and adolescents requiring multimodal and multidisciplinary treatment. The most common malignant bone tumours in this age group are osteosarcoma and Ewing's sarcoma. The article presents a general overview of the management and treatment of malignant bone tumours in children and a review of treatment in Slovenia.

Key words: bone, tumour, osteosarcoma, Ewing's sarcoma.

UVOD

Primarni maligni tumorji kosti (PMTK) so redke maligne bolezni, ki predstavljajo približno 5–8 % malignih bolezni pri otrocih in mladostnikih. V tem starostnem obdobju sta najpogostejša PMTK osteosarkom in Ewingov sarkom. Hondrosarkom je najpogostejši sarkom kosti pri odraslih (vrh pojavnosti med 30. in 60. letom), medtem ko se pri otrocih pojavlja izjemno redko. Med maligne kostne tumorje uvrščamo tudi hordom, ki je z letno pojavnostjo približno 0,5 na milijon prebivalcev najredkejši izmed omenjenih tumorjev (1).

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

PMTK pri otrocih in mladostnikih so redki in predstavljajo približno 5–8 % vseh otroških malignih bolezni. Pojavnost v Evropi je pri otrocih v starosti 0–14 let 5,5 na milijon, pri mladostnikih v starosti 15–19 let pa 15,1 na milijon (2, 3). V Sloveniji tako za primarnimi malignimi kostnimi tumorji zbolijo približno 3–6 otrok na leto, najpogosteje najstniki.

Pojavnost PMTK se s starostjo povečuje. Pri Ewingovem sarkomu doseže vrh v zgodnjem obdobju pubertete, pri osteosarkomu pa v poznem obdobju pubertete. Pred petim letom starosti so PMTK izjemno redki. Pogostost PMTK med spoloma je pri otrocih (0–12 let) enaka, medtem ko se v mladostništvu pogosteje pojavljajo pri moških v razmerju 1,5:1 (1, 2).

Osteosarkom in Ewingov sarkom imata različna predilekcijska mesta. Osteosarkom se najpogosteje pojavlja v metafazah dolgih kosti, predvsem spodnjih udov (distalna stegnenica v 80 %), medtem ko je porazdelitev Ewingovega sarkoma bolj raznolika. Na spodnjih udih se pojavi v 40 % primerov, v preostalih primerih pa v medenici (25 %), zgornjih udih, prsnem košu oz. rebrih (13 %), vretencih ter zunajskeletnih mestih, ki pa so pri otrocih zelo redka (1, 4).

O etiologiji PMTK pri otrocih in mladostnikih ne vemo veliko, delno tudi zaradi nizke pojavnosti bolezni in pomanjkanja kakovostnih epidemioloških raziskav. K pojavu PMTK nedvomno prispevajo tako genetski dejavniki kot dejavniki okolja. Ker se osteosarkom in Ewingov sarkom pojavljata najpogosteje med puberteto in najbolj intenzivno rastjo kosti, je povezanost med nadzornimi mehanizmi celične rasti in apoptotskimi potmi pri tumorogenezi kostnih tumorjev pogosto raziskovalno vprašanje. Ruza je s sodelavci raziskoval povezanost med receptorji za vitamin D, estrogenskimi receptorji in geni za kolagen alfa 1 ter telesno višino pri bolnikih s kostnimi tumorji ter poročal o možni povezanosti med telesno višino in polimorfizmom gena VDR (varianta FOK1) pri razvoju kostnih tumorjev (5). Avtorji v epidemioloških raziskavah poročajo o večjem tveganju kostnih tumorjev pri posameznikih, ki zgodaj preidejo v pubertetni razvoj (6, 7).

Znani dejavniki tveganja osteosarkoma so predhodno zdravljenje z obsevanjem, Pagetova bolezen, genetski predispozicijski sindromi (npr. Li-Fraumenijev sindrom, Wernerjev sindrom, Rothmund-Thomsonov sindrom, Bloomov sindrom in dedni retinoblastom). Pri posameznikih z *germ-line* mutacijo RB1 je verjetnost pojava osteosarkoma večja za kar 500- do 1000-krat, pri nosilcih mutacije p53 (Li Fraumenijev sindrom) pa za 15-krat (2, 8). Ocenjujejo, da so približno 3 % bolnikov z osteosarkomom nosilci mutacije p53 (8).

Bennett poroča o povečani pojavnosti osteosarkoma pri otrocih bolnikov z rakom na prsni (9). Ugotovitev podpirajo tudi izsledki dveh večjih kohortnih raziskav (10, 11). Ali je povezanost le posredna in v povezavi s pojavnostjo Li Fraumenijevega sindroma v prizadetih družinah, ni jasno.

Za Ewingov sarkom je patognomonsko značilna kromosomska translokacija med dolgo ročico kromosoma 22 (gen EWS na mestu 22q12) in najpogosteje kromosoma 11 (85 %) ali kromosoma 21, kar služi kot diagnostična metoda in za razlikovanje

od drugih drobnoceličnih okrogloceličnih tumorjev v otroštvu (12, 13).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Najpogostejši klinični simptom, ki spremlja maligne tumorje kosti, je vztrajajoča bolečina, ki ni odvisna od gibanja in se pojavlja tudi ponoči. Oteklina se pojavi ob prisotnosti ekstraosalne komponente, ko tumor prerašča periost. Na mestu tumorja se lahko pojavljajo zlomi že ob nižjeenergijskih nezgodah (npr. zlom stegenice pri padcu na ravnini), kar je pogosto razlog prvega obiska pri zdravniku. Patološki zlom, ki je ob diagnozi prisoten pri 15–20 % primerov (14), lahko vodi v razsoj boleznin in pomeni večje tveganje ponovitve boleznin.

Pri sumu na tumor kosti je prva diagnostična preiskava rentgensko slikanje v dveh projekcijah, s katerim v večini primerov prikažemo tumorsko maso. Pri manjših tumorjih lahko ob hkratnem subakutnem zlomu tumor zamenjamo s kalusom, zato moramo ob vztrajanju težav bolnika slediti in opraviti kontrolne slikovne preiskave. Na rentgenski sliki lahko ocenimo intenzivnost rasti tumorja ter območje destrukcije kosti in osteoidne mineralizacije. Ko prevladuje destrukcija kosti in tumor ne tvori dovolj osteoida, je tumor videti kot osteolitična lezija, medtem ko je sicer tumor osteoplastnega videza (14). Zaradi ekspanzivne rasti tumorja pride do destrukcije korteksa kosti in privzdignjenja pokostnice (periosta), pod pokostnico pa do tvorbe nove kosti. Različne oblike periostalne reakcije vidimo na rentgenskem posnetku in jih opišemo kot »Codmanov trikotnik«, »znak krtače« oz. »znak žarkov« – vsi so odraz agresivnega obnašanja malignega tumorja.

Po priporočilih ESMO moramo bolnika z diagnozo maligna bolezen kosti za optimalno obravnavo po opravljenem kliničnem pregledu in rentgenskem slikanju napotiti v terciarni center, ki se ukvarja z

zdravljenjem malignih boleznin kosti – v Sloveniji na Ortopedsko kliniko v UKC Ljubljana in na Onkološki Inštitut, otroke in mladostnike pa na KO za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike UKC Ljubljana.

Natančnejša opredelitev razsežnosti in vraščanja primarnega tumorja zahteva skrbno oslikovno diagnosticiranje – magnetnoresonančno slikanje (MRI) primarnega tumorja s prikazom sosednjih sklepov. V redkih primerih se lahko poslužimo tudi slikanja z računalniško tomografijo (CT), ko želimo natančneje prikazati kalcifikacijo, periostalno kostnino oz. destrukcijo korteksa (15). S PET CT prikažemo presnovno aktivnost tumorja in prisotnost t. i. skip metastaz ali oddaljenih zasevkov.

Določitev obsežnosti tumorja (tumorsko breme) ter prisotnost zasevkov sta tudi osnovni vprašanji pri določitvi stadija boleznin. Najpogosteje se za opredelitev stadija poslužujemo klasifikacije TNM (16).

Napredovala bolezen z zasevki je pri osteosarkomu prisotna v 15–20 % že ob diagnozi. V več kot 85 % primerov zasevke ugotavljamo v pljučih, drugo najpogostejše mesto pa so kosti (17). Ewingov sarkom najpogosteje zaseva v bezgavke, pljuča, kosti in kostni mozeg. Razsejana oblika boleznin je v različnih oblikah prisotna pri približno 25 % primerov. Pri bolnikih, ki imajo zasevke samo v pljučih, je napoved izida boleznin nekoliko boljša kot pri ostalih bolnikih s primarno metastatsko boleznijo (18).

Za PMTK nimamo specifičnih laboratorijskih kazalnikov, ki bi jih lahko uporabili pri odkrivanju boleznin (t. i. tumorski označevalci). Za sledenje odziva na zdravljenje ter spremljanje po zaključenem zdravljenju so v pomoč nespecifični laboratorijski kazalniki, npr. vrednost alkalne fosfataze (AF) in vrednost laktatne dehidrogenaze (LDH).

Za dokončno histološko opredelitev tumorja je potrebna biopsija. Lahko je odprta in jo mora opraviti izkušen onkološki ortoped, ki kasneje tudi odstrani

tumor, ali biopsija z debelo iglo pod radiološkim nadzorom. Pri odvzemu tumorskega tkiva moramo izbrati pristop, ki ne onesnaži okolnega tkiva oz. puusti najmanjši bioptični kanal. Mesto biopsije vedno zabeležimo in zajamemo znotraj tkivnega preparata pri kasnejši odstranitvi tumorja (1).

ZDRAVLJENJE

PMTK tako kot ostale maligne bolezni v otroštvu uvrščamo med redke bolezni, zato sta njihovi obravnava in zdravljenje v pristojnosti specializiranih centrov, zdravljenje pa največkrat poteka v okviru mednarodnih kliničnih študijskih skupin. V Sloveniji otroke in mladostnike s PMTK zdravimo na KO za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike Ljubljana (KOOHO), ki je edini hemato-onkološki center za otroke v Sloveniji in del evropske mreže hemato-onkoloških centrov »The European Society of Paediatric Oncology« (SIOPe).

Osteosarkom

Zdravljenje konvencionalnega osteosarkoma visokega gradusa obsega predoperativno in pooperativno intenzivno kemoterapijo ter operativno zdravljenje. Zdravljenje z obsevanjem je prihranjeno za primere, ko radikalna operacija ni mogoča. Multimodalno zdravljenje s kemoterapijo je v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja močno povečalo preživetje bolnikov z osteosarkomom – z 20 % na kar 60–70 % (19). Kasnejša prizadevanja za izboljšanje preživetja in preskus različnih kombinacij visokodozne kemoterapije v sklopu multinacionalnih kliničnih raziskav ni prineslo večjih rezultatov. Trenutno sprejeto shemo kemoterapije sestavlja kombinacija visokodoznega metotreksata, doksorubicina in cisplatina. Poskusna vključitev ifosfamida in bioloških zdravil (npr. muranil tripeptida) v zdravljenje bolnikov, ki na konvencionalne načine zdravljenja ne odgovorijo zadovoljivo, ni dodatno izboljšala njihovega preživetja (20).

Dejavniki, ki kažejo na slabši izid bolezni, so prisotnost primarnih zasevkov, aksialna umeščenost primarnega tumorja, velikost tumorja, slab odziv na predoperativno kemoterapijo (ocena nekroze tumorja), visoko povišane vrednosti AF in LDH ter višja starost (21).

Zdravljenje osteogenega sarkoma v Sloveniji

V Sloveniji smo na KOOHO v letih 1993–2013 zdravili 37 bolnikov z osteosarkomom, starih 5–18 let. Mediana starosti je bila 13,5 leta (5,2–18,8). Najpogostejše primarno mesto tumorja je bila stegenica (48,6 %), sledijo golenica (18,9 %), nadlaktica (10,8 %), mečnica in zgornja čeljust (vsaka 5,4 %) ter druga mesta (10,8 %). Pri večini bolnikov je bila bolezen ob diagnosticiranju omejena na primarno mesto z infiltracijo v okolne strukture, 13,5 % bolnikov je imelo bolezen z zasevki. Bolnike smo zdravili po protokolu nemške študijske skupine COSS (*Cooperative OsteoSarcom Studiengruppe*). Kemoterapevtska shema je bila metotreksat, doksorubicin in cisplatin (MAP). Zdravljenje izbiere za lokalni nadzor nad boleznijo je bila popolna odstranitev, če popolna odstranitev ni bila možna, pa zdravljenje z radioterapijo. V sekundarni shemi zdravljenja (ob recidivu bolezni) smo v večini primerov uporabili ifosfamid in etopozid, v nekaterih primerih tudi daunorubicin ali ciklofosfamid, odvisno od primarne sheme zdravljenja. Ob ponovitvi bolezni samo na pljučih je bil osnovni terapevtski pristop popolna odstranitev zasevkov.

Odzivnost na zdravljenje s kemoterapijo smo opredelili z oceno deleža nekroze v odstranjenem primarnem tumorju. Dober odziv na predoperativno kemoterapijo (≥ 90 % nekroze v primarnem tumorju) smo ugotovili pri 56,9 % bolnikov. Skupno petletno preživetje v naši skupini bolnikov je bilo 74,6 % ($\pm 0,07$). Pri 16 bolnikih (45,9 %) se je med sledenjem bolezen ponovila (pri 6 bolnikih na primarnem mestu, pri 8 bolnikih na pljučih, pri enem bolniku z oddaljenimi zasevki na drugih organih in

pri enem bolniku s sekundarno maligno boleznijo). Izid, izražen z oceno 5-letnega preživetja brez bolezni (5-EFS) smo opazili pri skupini bolnikov, ki so se dobro odzvali na predoperativno kemoterapijo (60,1 % vs. 46,2 %, $p = 0,01$).

Ewingov sarkom

Zdravljenje Ewingovega sarkoma je multidisciplinarno. Združuje predoperativno kemoterapijo, operativno zdravljenje, radioterapijo za dodaten lokalni nadzor nad boleznijo in pooperativno kemoterapijo, ki je prilagojena stopnji tveganja ponovitve bolezni. Trenutna kemoterapevtska shema vključuje kombinacijo številnih kemoterapevtikov (doksirubicin, vinkristin, ciklofosamid, ifosfamid, etopozid in aktinomycin). Ocena petletnega preživetja v Evropi je približno 65–75 % za bolnike z lokalno boleznijo ter < 30 % za bolnike z metastatsko obliko bolezni (izjema so bolniki z izključno pljučnimi zasevki, ki imajo boljše preživetje – približno 50 %) (22). Učinkovitost zdravljenja z visokodozno kemoterapijo in nato z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s primarno večžariščno metastatsko boleznijo niso jasno dokazali, saj sta v ospredju predvsem večja toksičnost zdravljenja in neodzivnost na kemoterapijo. Kljub temu je po nekaterih ocenah preživetje brez bolezni (SEFS) do 43 % (23, 24). Pri obeh oblikah bolezni – lokalni in metastatski – je glavni dejavnik boljšega preživetja dober lokalni nadzor nad boleznijo, bodisi z radikalno odstranitvijo bodisi z dodatnim radioterapevtskih zdravljenjem.

V evropski raziskavi EE99 so pri primarni metastatski obliki bolezni opisali tudi dodatne negativne napovedne dejavnike (starost > 14 let, volumen tumorja > 200 ml, več kot en kostni zasevek in infiltracija kostnega mozga). Tako so opredelili podskupino bolnikov z metastatsko boleznijo, pri katerih je bil ob odsotnosti omenjenih dejavnikov izid bolezni v primerjavi s celotno skupino bistveno boljši (EFS 40 % vs. 25 %) (23).

Napovedni dejavnik pri lokalni obliki bolezni je velikost tumorja; maksimalni premer tumorja > 8 cm ali volumen tumorja > 200 ml je glede na rezultate nekaterih kliničnih raziskav slab napovedni dejavnik. Kot najpomembnejši prognostični dejavnik se je izkazal odziv na predoperativno kemoterapijo (25). Čeprav kot dejavnike tveganja slabšega izida bolezni omenjajo tudi starost > 12 let, visoko vrednost LDH, moški spol in tumorje v aksialni ravnini ipd., ti dejavniki ne vplivajo na prilagoditev pooperativnega zdravljenja (25–27).

Ob spoznavanju genetike Ewingovega sarkoma in opredelitvi vzročnih translokacij med genom EWS na kromosomu 22 in enemu od genov ETS ter tudi drugih pogostih molekularnogenetskih sprememb, raziskovalci posvečajo veliko pozornost razvoju tarčnih zdravil in opredelitvi bioloških napovednih dejavnikov. Delo na področju genetike Ewingovega sarkoma je močno napredovalo tudi z mednarodnim sodelovanjem in razvojem tumorskih bank, kjer shranjujejo in analizirajo tumorski genski material. Tako so opredelili podskupino tumorjev, podobnih Ewingovemu sarkomu, a z drugačnim genetskim profilom – fuzija drugih non-ETS genov (npr. *NFATc2*, *SMARCA5*, *PATZ1* in *SP3*) z genom EWS ali drugimi geni (*CIC-DUX4*, *BCOR-CCNB3*) (26, 27). Opredelitev novih molekularnogenetskih entitet Ewingovega sarkoma bo v prihodnosti spremenila tudi strategije zdravljenja bolezni.

Zdravljenje Ewingovega sarkoma v Sloveniji

V letih 2000–2016 smo na KOOHO zdravili 35 otrok in mladostnikov z Ewingovim sarkomom. Mediana starosti je bila 12,8 leta (0,8–22 let). Večina bolnikov je bila moškega spola (88,4 %). Najpogostejše mesto primarne bolezni so bili spodnji udi (45,7 % bolnikov) in prsni koš (25,7 %), ostala mesta pa medenica, obraz in pri enem bolniku ščitnica. Pri 6 bolnikih smo primarno bolezen ugotovili v mehkih tkivih. Metastatsko obliko bolezni smo ob postavitvi diagnoze odkrili pri 5 bolnikih.

Bolnike smo zdravili po protokolih evropske študijske skupine (EE99 in EuroEwing 2008). Kemoterapevtska shema je obsegala predoperativni del (cikli VIDE v sestavi vinkristin, ifosfamid, doksorubicin in etoposid) in pooperativni del, ki se je razlikoval glede na skupino tveganja (v osnovi cikli VAI v sestavi vinkristin, aktinomycin in ifosfamid).

Radikalna odstranitev je bila izvedljiva v 54,3 % primerov. Dober odziv na predoperativno kemoterapijo (≥ 90 % nekroze v primarnem tumorju) smo ugotovili pri 54,3 % bolnikov. Zdravljenje z obsevanjem je prejelo 45,7 % bolnikov.

Skupno petletno preživetje v naši skupini bolnikov je bilo 67,8 % ($\pm 0,084$). Pri 11 bolnikih (31,4 %) se je med sledenjem bolezen ponovila. Izid zdravljenja (tj. ocena 5-letnega celokupnega preživetja) je bil boljši pri skupini bolnikov, ki so dobro odgovorili na predoperativno kemoterapijo (94,1 % oz. 40 %; $p = 0,01$). V skupini desetih bolnikov s standardnim tveganjem (skupina R1 – lokalna bolezen z dobrim odgovorom na kemoterapijo) so preživeli vsi. V tej skupini tudi nismo zabeležili ponovitve bolezni.

LITERATURA

1. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 3): iii113-iii123.
2. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TOBB, McNally RJQ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(6): 941–52.
3. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–2013;1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2124–35.
4. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, Quinn MJ, Babb P, McNally RJQ. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979-1997. *Br J Cancer* 2002; 87(11): 1267–74.
5. Ruza E, Sotillo E, Sierrasesúмага L, Azcona C, Patiño-García A. Analysis of polymorphisms of the vitamin D receptor, estrogen receptor, and collagen Ialpha1 genes and their relationship with height in children with bone cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(10): 780–6.
6. Operskalski EA, Preston-Martin S, Henderson BE, Visscher BR. A case-control study of osteosarcoma in young persons. *Am J Epidemiol* 1987; 126(1): 118–26.
7. Valery PC, McWhirter W, Sleigh A, Williams G, Bain C. A national case-control study of Ewing's sarcoma family of tumours in Australia. *Int J cancer* 2003; 105(6): 825–30.
8. Hwang S-J, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 975–83.
9. Bennett KE, Howell A, Evans DGR, Birch JM. A follow-up study of breast and other cancers in families of an unselected series of breast cancer patients. *Br J Cancer* 2002; 86(5): 718–22.
10. Ji J, Hemminki K. Familial risk for histology-specific bone cancers: an updated study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2343–9.
11. Li X, Hemminki K. Parental cancer as a risk factor for bone cancer: a nation-wide study from Sweden. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(2): 111–4.
12. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmazes C, Melot T, Peter M et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* [Internet]. 1992 Sep 10 [cited 2018 Sep 4];359(6391):162–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/359162a0>

13. Ozaki T, Schaefer K-L, Wai D, Yokoyama R, Ahrens S, Diallo R et al. Population-based genetic alterations in Ewing's tumors from Japanese and European Caucasian patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2002; 13(10): 1656–64.
14. Eftekhari F. Imaging assessment of osteosarcoma in childhood and adolescence: diagnosis, staging, and evaluating response to chemotherapy. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 33–62.
15. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KLB, Eary JF et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 163–70.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
17. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K 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): 776–90.
18. Paulussen M, Bielack S, Jurgens H, Jost L, ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Supplement 2): ii97-ii98.
19. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49(6): 1221–30.
20. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol Am Soc Clin Oncol* 2015; 33(27): 3029–35.
21. Bramer JAM, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJPM. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(10): 1030–6.
22. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley M-C et al. Ewing Sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33(27): 3036–46.
23. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3284–91.
24. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Fagioli F, Picci P, Barbieri E et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012; 23(11): 2970–6.
25. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 4–4.
26. Gaspar N, Rey A, Bérard PM, Michon J, Genetet JC, Tabone MD et al. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study. *Eur J Cancer* 2012; 48(9): 1376–85.
27. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer* 1997; 33(7): 1061–9.
28. Cohen-Gogo S, Cellier C, Coindre J-M, Mosseri V, Pierron G, Guillemet C et al. Ewing-li-

- ke sarcomas with BCOR-CCNB3 fusion transcript: a clinical, radiological and pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de L'Enfant. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(12): 2191–8.
29. Specht K, Sung Y-S, Zhang L, Richter GHS, Fletcher CD, Antonescu CR. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of CIC-DUX4 fusion-positive round cell tumors compared to EWSR1-rearranged Ewing sarcomas: further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53(7): 622–33.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. Orjana Velikonja, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

Slovenija

E-pošta: orjana.velikonja@kclj.si

Prispelo/Received: 15. 8. 2018

Sprejeto/Accepted: 20. 8. 2018