

Osteosarkom: současné možnosti diagnostiky a léčby

Hubert Mottl¹, Jarmila Kruseová¹, Jiří Schovanec²

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM, Praha

²Ortopedická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

Osteosarkom (OS) je nejčastější zhoubný nádor skeletu, představuje asi 35 % primárních kostních nádorů. Úspěšná léčba osteosarkomu vyžaduje úzkou spolupráci odborníků multidisciplinárního týmu, kam patří onkolog, chirurg, patolog a radiolog. Nejlepší péči zajišťují specializovaná centra s odpovídajícími zkušenostmi a možnostmi komplexní péče. Léčebný režim musí zahrnovat radikální odstranění primárního nádoru, případně metastáz v kombinaci se systémovou chemoterapií. Z cytostatik je to zejména doxorubicin, vysoko-dávkovaný metotrexát, cisplatina a ifosfamid. Cílem rozdělení chemoterapie na část předoperační a pooperační je redukce nádorové hmoty a lepší ohraničení tumoru vůči okolním strukturám. Tím je usnadněna chirurgická radikalita s možností náhrady postižené části skeletu bez mutilujícího výkonu. Důležitá je také znalost histopatologické odpovědi na předoperační chemoterapii, která ovlivňuje intenzitu pooperační léčby. Dosud není dostatečně vyřešena léčba metastatického onemocnění a případné recidivy. Zlepšení výsledků je možno očekávat až po zavedení nových léčebných přípravků a modalit.

Klíčová slova: osteosarkom, děti a dospívající.

Osteosarcoma: current options of diagnosis and treatment

Osteosarcoma (OS) is the most common malignant tumour of the skeleton accounting for approximately 35 % of primary bone tumours. Successful treatment of osteosarcoma requires a close cooperation between the specialists of a multidisciplinary team consisting of an oncologist, surgeon, pathologist and radiologist. The best care is provided by specialized centres with appropriate experience in which comprehensive care is available. The therapeutic regimen must include radical removal of the primary tumour and/or metastases in combination with systemic chemotherapy. The cytostatic drugs primarily used include doxorubicin, high-dose methotrexate, cisplatin and ifosfamide. The goal of dividing chemotherapy into preoperative and postoperative parts is a reduction in the tumour mass and improved delineation of the tumour from the surrounding structures. This improves the surgical radicality with the affected part of the skeleton being replaced without the need for a mutilating procedure. Also of importance is the knowledge of the histopathological response to preoperative chemotherapy which affects the intensity of postoperative treatment. The management of metastatic disease and possible recurrence has not been addressed adequately as yet. Improved results can be expected with the introduction of novel therapeutic agents and modalities.

Key words: osteosarcoma, children and adolescents.

Onkologie 2011; 5(2): 96–98

Úvod

Osteosarkom je maligní kostní nádor z mezenchymální tkáně. Onemocnění postihuje častěji chlapce než dívky a vyšší výskyt je u černé rasy než u bílé. Vrchol výskytu OS je v druhém desetiletí a je spojován s růstovou akcelerací. Zvýšené riziko výskytu OS je u pacientů s hereditárním retinoblastomem a syndromem Li-Fraumeni. Přibližně 3 % OS vznikají v důsledku ionizačního záření a jako sekundární nádor jsou v místě předchozího ozařování. Osteosarkom postihuje nejčastěji distální část femuru (40 %), proximální části tibie (20 %) a humeru (10 %) (1, 2, 3, 4). Asi 10 % postihuje osový skelet včetně pánve (5). V době před zahájením systémové chemoterapie umíralo 80–90 % pacientů, většinou na progresi plicních metastáz (6). Celkově je incidence osteosarkomu 2–3/1 milion/rok, vyšší frekvence 8–11/1 milion/rok je u dospívajících ve věku 15–19 let (7, 8).

Diagnostika, staging a klasifikace

Typickým klinickým příznakem je lokalizovaná bolest v místě postižení s následným otokem

a omezením hybnosti v oblasti postiženého kloubu. V současné době je vzácně prvním příznakem patologická zlomenina v místě rozsáhlé osteolytické léze (9). Přibližně 15 % pacientů má v době diagnózy osteosarkomu metastatické postižení, nejčastěji plic, případně v jiných částech skeletu či vzácně v lymfatických uzlinách (10). Základní zobrazovací metodou je prostý rentgenový snímek (11). Pro osteosarkom jsou typické změny osteolytické nebo osteoplastické či smíšené, často je patrná extraoseální propagace. Typickým obrazem pro osteosarkom je Codmanův trojúhelník, což je triangulární periostální kalcifikace v oblasti primárního postižení. Nejlepší zobrazení však poskytuje magnetická rezonance (MRI), která ukáže postižení jak kosti, tak měkkých tkání, cévních i nervových struktur a také rozsah patologických změn v kostní dřeni. Je také velmi senzitivní metodou pro odhalení skip metastáz (12, 13). V rámci stagingu je vhodnou metodou CT plic a scintigrafie skeletu. Na tomto místě je třeba zmínit FDG-PET vyšetření (pozitronová emisní tomografie), jehož výsledky mohou mít až prediktivní význam (14, 15).

Osteosarkom nemá specifické markery. Zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy jsou jen u některých pacientů a nemají diagnostický ani prognostický význam. Nedílnou součástí vstupních vyšetření, stejně jako pravidelných kontrol v průběhu léčby je krevní obraz, iontogram, testy jaterních a ledvinových funkcí, vyšetření echokardiografické a audiometrické (9).

Vzhledem k raritnímu výskytu osteosarkomu je nezbytné, aby byla biopsie prováděna na specializovaném pracovišti s odběrem adekvátního vzorku nádorové tkáně. Optimální je otevřená biopsie. Zcela nedostatečné množství tkáně poskytuje biopsie tenkou jehlou. Diagnóza osteosarkomu musí být vždy verifikována histopatologickým vyšetřením na patologickém pracovišti, které má dostatečné zkušenosti s diagnostikou kostních nádorů.

Současná WHO klasifikace (6) rozlišuje 3 hlavní podskupiny konvenčního typu osteosarkomu: osteoblastický, chondroblastický a fibroblastický, podle převažující složky matrix v nádorové tkáni.

Vedle klasického osteosarkomu WHO klasifikace rozlišuje další histologické podtypy: teleangiektatický, malobuněčný, parosteální, periosteální, low grade periferní typ (6). Klasické centrální podtypy jsou většinou grade III, zatímco povrchové podtypy jsou většinou grade I nebo II.

Léčebná strategie

Samotná lokální léčba je zcela nedostatečná. Bez doplňující systémové chemoterapie umíralo 80–90 % pacientů s primárně zdánlivě lokalizovaným onemocněním na progresi, většinou pro plicní metastázy (1). První studie s kombinovanou chemoterapií publikovali Rosen, a spol. v USA (16) a Winkler, a spol. v Evropě (17). Dvě randomizované studie v USA prokázaly pozitivní efekt chemoterapie (18, 19). Současná strategie léčebného režimu je založena na předoperační (neoadjuvantní) části chemoterapie s následným operačním výkonem a pooperační (adjuvantní) chemoterapií (4, 20). Celková délky léčby je 6–8 měsíců. V dlouhodobé remisi zůstanou přibližně 2/3 pacientů s lokalizovaným onemocněním bez prokázaných metastáz v době diagnózy (1, 9, 21).

Chirurgický výkon

Cílem chirurgického výkonu je radikální odstranění nádoru. Posouzení radikality je podle Ennekinových kritérií (22). Snahou je radikální odstranění tumoru bez mutilujícího výkonu, tedy resekce s náhradou postižené tkáně (1, 3, 23, 24, 25). Rekonstrukční výkony při zachovných operacích představují náhrady endoprotetické, biologické nebo jejich kombinace (24, 25, 26). Jedním z ortopedických výkonů v oblasti kolene je rotační plastika, která ale na českých pracovištích nezískala výrazné uplatnění. Důležitou podmínkou úspěšného chirurgického výkonu je radikalita, protože jiná možnost lokálního ošetření nemá zásadní význam pro prognózu onemocnění. Nový přístup v chirurgickém řešení nádorového postižení obratlů představuje např. „total en bloc spondylectomy“ (27) nebo „hip transposition“ u nádorů pánevní oblasti (28).

Radioterapie

Osteosarkom je považován za radiorezistentní nádor a zkušenosti s ozařováním jsou limitované (29). Recentní znalosti však ukazují, že radioterapie může mít příznivý efekt v kombinaci se systémovou chemoterapií tam, kde chirurgický výkon není možný nebo kde zůstává mikroskopické reziduum (30). Použití Samaria-153 k cílené radioterapii nemá zatím jasné vymezení. Probíhají však kontrolované klinické studie, jejichž výsledky

snad napomohou k vymezení skupiny pacientů indikovaných k této metodě (31, 32, 33).

Chemoterapie

Cisplatina (34), doxorubicin (35), vysokodávkový metotrexát (36) a ifosfamid (37) zůstávají nejúčinnějšími cytostaty v léčbě osteosarkomu. Současné léčebné protokoly zahrnují neoadjuvantní chemoterapii v délce 2,5 až 3 měsíců s následným operačním výkonem. Při histologickém vyšetření je důležité stanovení rozsahu nekrotických změn, což má prognostický význam (38). Prospektivní protokoly sledují, zda změna pooperační léčby u pacientů se špatnou odpovědí na předoperační chemoterapii (> 10 % vitálních buněk) zlepší léčebné výsledky. Je prokázáno, že vysokodávková chemoterapie s následnou autologní transplatací kmenových buněk však nevede k zlepšení prognózy u pacientů s osteosarkomem (39).

Imunomodulační léčba

Popisovaný příznivý léčebný efekt interferonu-alfa při léčbě osteosarkomu (40) je hodnocen v současně probíhající mezinárodní studii EURAMOS1. Interferon-alfa-2b je podáván v rámci randomizace jako udržovací léčba po ukončení pooperační chemoterapie (41).

Jinou látkou s imunomodulačními účinky je liposomální muramyl tripeptid fosfatidyl etanolamin (MTP), který při použití v pooperační části chemoterapie statisticky významně zvyšuje OS (overall survival) celkové přežití a nesignifikantně zvyšuje EFS (event free survival) u pacientů s osteosarkomem (42). Publikované výsledky však byly kritizovány a je třeba dalších studií k potvrzení získaných výsledků (43, 44).

Podpurná léčba

Společně s intenzivní polychemoterapií byly do léčby osteosarkomu implementovány přípravky, které snižují vedlejší toxické účinky intenzivní chemoterapie. S objevem serotoninových antagonistů (45) bylo zásadním způsobem redukováno zvracení. Zejména v kombinaci s dexametazonem jsou tyto přípravky standardní součástí vysoce emetogenní chemoterapie (zejména cisplatina). Dalšími přípravky v podpurné terapii jsou hematogenní růstové faktory, které snižují incidenci léčbou navozené závažné granulocytopenie (46).

Terapie metastatického onemocnění a relapsu

Princip léčby primárně metastatického onemocnění je stejný jako lokalizovaného osteosar-

komu, avšak s důrazem na chirurgické odstranění všech metastatických ložisek, a to včetně palpovatelných plicních metastáz. S primárně metastatickým postižením dlouhodobě přežívá asi 30 % pacientů (47).

Léčba relapsu onemocnění je primárně chirurgická. Prognóza je však nepříznivá a dlouhodobé přežití nedosahuje 20 %. Základní podmínkou úspěšné léčby je radikální chirurgický výkon. Jinak je navzdory použití ostatních léčebných modalit (chemoterapie, radioterapie) prognóza infaustní. Na druhou stranu dosáhne víc jak 30 % pacientů druhé kompletní remise po radikálním chirurgickém odstranění recidivy/relapsu osteosarkomu (48, 49, 50). Nutno poznamenat, že CT vyšetření plic není schopno odhalit všechny plicní metastázy, a to včetně kontralaterálních při podezření na jednostranné postižení (51). Někteří autoři v takové situaci doporučují bilaterální torakotomii s palpační verifikací případných metastáz v druhé plíci (4). Možnosti současné chemoterapie jsou při relapsu osteosarkomu velmi limitované. Mezi potenciálně účinná cytostatika patří ifosfamid, etoposid, případně karboplatina (48, 49, 50, 51).

Dispenzarizace

V rámci dispenzarizace pacientů s osteosarkomem jsou ve většině studií doporučovány kontroly do 2 let po ukončení léčby v intervalu 6 týdnů až 3 měsíců. Do 3–4 let po léčbě každé 4 měsíce, do 5–10 let každých 6 měsíců a dále 1–2× ročně. Podobně jako u jiných nádorových onemocnění dětského věku je třeba pacienty sledovat po celý život (52).

Důvodem je nejen relaps onemocnění, ale také vedlejší účinky polychemoterapie nebo sekundární malignity. Je třeba provádět zejména vyšetření kardiologické (53), nefrologické (54), audiometrické, stejně jako sledování reprodukčních obtíží anebo ortopedických komplikací (55).

Závěr

Chirurgické techniky dosáhly za posledních několik desetiletí výrazného pokroku, zejména v oblasti zachovných výkonů s náhradou. V chemoterapii jsou však používána stejná cytostatika jako v 80. letech minulého století a výsledky léčby odpovídají spektru užívaných přípravků. K dosažení lepších výsledků je třeba provádět další mezinárodní, multicentrické klinické studie s novými přípravky a zdokonalenými léčebnými modalitami jak chirurgickými, tak radioterapeutickými.

*Podporováno výzkumným záměrem
VZMZ 64203/6715.*

Literatura

1. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–352.
2. 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: 776–790.
3. Bielack SS, Jürgens H, Jundt G, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 289–308.
4. Mottl H. Ewingův sarkom a osteosarkom. *Sanquis* 2007; 51: 18–20.
5. Ozaki T, Flege S, Liljenquist U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002; 94: 1069–1077.
6. Fletcher CDM, Unni KK. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. In: Mertens F. editor. *World Health Organization Classification of Tumours*, Lyon, France: IARC Press; 2002-01-01.
7. Stiller CA, Craft AW, Corazzari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO-CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
8. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2124–2135.
9. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 320–325.
10. 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 protocol. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
11. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, 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: 163–170.
12. Wuisman P, Enneking WF. Prognosis of patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A: 60–68.
13. Kager L, Zoubek A, Kastner U, et al. Skip metastasis in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1535–1541.
14. Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE, et al. ¹⁸F-18-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response in association with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. *Cancer* 2009; 115(15): 3519–3525.
15. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, et al. ¹⁸-FDG-PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009; 50(3): 340–347.
16. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163–2177.
17. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative Germ/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 617–624.
18. Link MO, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314: 1600–1606.
19. Eilber F, Giuliano A, Eckhardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21–26.
20. Kruseová J, Mottl H, Kodet R, et al. Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 168–175.
21. Mottl H, Mališ J, Starý J. Chemoterapie osteosarkomu a Ewingova sarkomu u dospívajících a mladých dospělých. XII. Annual National Congress of the Czech Society for Orthopaedics and Traumatology. 15.–17. 5. 2008, Prague, Abstrakta.
22. Enneking WF, Soanier SS, Goodman MAS. A system for the staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthoped Relat Res* 1980; 153: 106–120.
23. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747–752.
24. Goshager G, Gebert C, Ahrens H, et al. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop* 2006; 450: 164–174.
25. Grimer RJ. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6: 85–92.
26. Kotz RI, Windhager R, Dominkus M, et al. A self-extending pediatric leg implant. *Nature* 2000; 406: 143–144.
27. Tomita K, Kawahara H, Murakami H, et al. Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* 2006; 11: 3–12.
28. Hoffmann C, Goshager G, Gebert C, et al. Functional results and quality of life after treatment of pelvic sarcoma involving the acetabulum. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 575–582.
29. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A, et al. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 147–165.
30. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2003; 21: 334–341.
31. Frenzius C, Bielack S, Flege F, et al. High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 215–220.
32. Franzius C, Schuck A, Bielack SS, et al. High-dose Samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1953–1954.
33. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010; 116(23): 5470–5478.
34. Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO, et al. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 239–245.
35. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Amputation and andriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 998–1000.
36. Jaffe N, Paed D, Farber S. Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973; 31: 1367–1373.
37. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology group study. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 87–92.
38. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G. Bestimmung des morphologischen Regressionsgrade nach Chemotherapie bei malignen Knochentumoren. *Pathologie* 1983; 4: 135–141.
39. Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, et al. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27: 933–937.
40. Strander H, Bauer HC, Brosjo O, et al. Long-term adjuvant interferon treatment of human osteosarcoma: a pilot study. *Acta Oncol* 1995; 34: 877–880.
41. Marina N, Bielack S, Whelan J, et al. International collaboration is feasible in trials for rare conditions: The EURAMOS experience. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 339–354.
42. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633–638.
43. Hunsberger S, Freidlin B, Smith MA. Complexities in interpretation of osteosarcoma clinical trial results (letter). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3103–3104.
44. Bielack S, Marina N, Ferrari S, et al. Osteosarcoma: the same old drugs or more? (letter). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3102–3103.
45. Alvarez O, Freeman A, Bedros A, et al. Randomized double-blind crossover ondansetron – dexamethasone versus ondansetron – placebo study for the treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 145–150.
46. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112–128.
47. Kager L, Zoubek A, Potschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011–2018.
48. 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: 710–715.
49. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 20: 559–568.
50. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 557–565.
51. Carrle D, Bielack SS. Osteosarcoma lung metastases detection and principles of multimodal therapy. *Cancer Treat Res* 2009; 152: 165–184.
52. Langer T, Stöhr W, Paulides M, et al. Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). *Klin Pediatr* 2005; 217: 176–181.
53. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factor for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738–1743.
54. Rossi R, Gödde A, Kleinebrand A, et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk-factors for ifosfamide-induced nephrotoxicity. Analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 159–165.
55. Aung L, Gurlick RG, Shi W, et al. Second malignant neoplasms in long-term survivors of osteosarcoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Cancer* 2002; 95: 1728–1734.

doc. MUDr. Hubert Mottl, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM
V úvalu 84, 150 06 Praha 5
hubert.mottl@fnmotol.cz