

Trovremenska scintigrafija kosti u utvrđivanju lokalnog recidiva bolesti kod osteosarkoma i sarkoma Ewing donjih ekstremiteta

Balenović, Antonija

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:574452>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonija Balenović

**Trovremenska scintigrafija kosti u
utvrđivanju lokalnog recidiva bolesti kod
osteosarkoma i sarkoma Ewing donjih
ekstremiteta**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu
Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“
Voditelj rada: prof. dr. sc. Ksenija Kovačić

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru i učitelju Prof. dr. Kseniji Kovačić na odabiru teme, stručnoj pomoći pri izvođenju i pisanju ovog rada, kao i na sveukupnom dugogodišnjem poticaju da nuklearnoj medicini doprinosim stručno, ali i znanstveno.

Srdačno zahvaljujem Dr. Aniti Tabain koja je svojim osobnim angažmanom dala poticaj završetku ovog rada, također i svim djelatnicima Onkološkog odjela Klinike za dječje bolesti u Klaićevoj, a osobito Prof.dr. Jasminki Stepan-Giljević na njenoj svesrdnoj stručnoj pomoći i moralnoj podršci.

Osobitu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, ocu i majci za ljubav i vjeru na čijim temeljima počiva moj rad i strpljenje (i jedino vodi istinskom cilju), a Ninu, Ivanu i Anji za podršku, radosti života i sreću koje svakodnevno dijelimo.

POPIS OZNAKA I KRATICA

1. SAD - Sjedinjene Američke Države
2. p53 - naziv određenog gena na kromosomu 17
3. PHD - patohistološka dijagnoza
4. LDH - laktat dehidrogenaza
5. RTG - rentgen
6. CT - kompjuterizirana tomografija
7. MR - magnetska rezonanca
8. RF - radiofarmak
9. ^{99m}Tc – izotop tehnecija u tzv. »metastabilnom» stanju
10. Adr - citostatik adriamycin
11. CP - citostatik cisplatin
12. MTX - citostatik methotrexat
13. HDMTX - citostatik methotrexat u visokoj dozi
14. B - citostatik bleomycin
15. C - citostatik ciklofosfamid
16. A - citostatik aktinomicin D
17. PNET - primitivni periferni neuroektodermalni tumor
18. NSE - neuron specifična enolaza
19. Gy - Grey, jedinica za zračenje
20. cGy - centi Grey (stoti dio Greya)
21. V - vinkristin
22. ESMO - Europsko udruženje onkologa
23. ^{18}F -FDG - fluorodeoksiglukoza
24. PET - pozitronska emisijska tomografija
25. HMDP - hidroksimetilen difosfonat
26. CIS - naziv proizvođača radiofarmaka CIS Bio International, Francuska
27. SPECT - "single photon emission computed tomography"
28. IQR- interkvartilni raspon
29. LR - lokalni recidiv
30. KT – kemoterapija
31. PET/CT - pozitronska emisijska tomografija i kompjuterizirana tomografija

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| I UVOD | 1 |
| 1. Osteosarkom | 1 |
| 1.1. Epidemiologija..... | 1 |
| 1.2. Etiologija i genetika | 1 |
| 1.3. Patologija i klasifikacija | 3 |
| 1.4. Kliničke značajke i širenje bolesti..... | 5 |
| 1.5. Klinička procjena bolesti i dijagnostički postupci | 6 |
| 1.6. Slikovne metode..... | 7 |
| 1.7. Biopsija..... | 8 |
| 1.8. Liječenje..... | 9 |
| 1.8.1. Operacijsko liječenje primarnog tumora..... | 9 |
| 1.8.2. Radioterapija..... | 11 |
| 1.8.3. Sistemsko liječenje..... | 11 |
| 1.8.4. Liječenje metastatske bolesti..... | 13 |
| 1.9. Prognostički čimbenici..... | 14 |
| 2. Ewing-ov sarkom | 16 |
| 2.1. Epidemiologija..... | 16 |
| 2.2. Etiologija i genetika | 16 |
| 2.3. Patologija i klasifikacija | 17 |
| 2.4. Kliničke značajke i širenje bolesti..... | 18 |
| 2.5. Klinička procjena bolesti i dijagnostički postupci | 19 |
| 2.6. Slikovne metode..... | 19 |
| 2.7. Biopsija..... | 20 |
| 2.8. Liječenje..... | 20 |
| 2.8.1. Operacijsko liječenje primarnog tumora..... | 21 |
| 2.8.2. Radioterapija..... | 21 |
| 2.8.3. Sistemsko liječenje..... | 22 |
| 2.9. Prognostički čimbenici..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Slikovne metode u dijagnostici lokalnog recidiva i praćenju bolesnika..... | 24 |
| II HIPOTEZA..... | 27 |
| III CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 28 |
| IV BOLESNICI I METODE..... | 29 |
| 1. Bolesnici..... | 29 |
| 2. Metode..... | 32 |
| 2.1. Scintigrafija kosti s ^{99m} Tc-HMDP..... | 32 |
| 2.2. Ostale kliničke metode..... | 34 |
| 2.3. Statistička obrada podataka..... | 34 |
| V REZULTATI..... | 35 |
| 1. Epidemiološka analiza..... | 35 |
| 1.1. Analiza bolesnika prema spolu i dobi, vrsti i lokalizaciji tumora..... | 35 |
| 1.2. Analiza bolesnika obzirom na stupanj proširenosti bolesti | 37 |
| 1.3. Analiza bolesnika obzirom na vrstu operativnog zahvata i provedeno sistemsko liječenje..... | 37 |
| 2. Metastatska bolest..... | 40 |
| 2.1. Učestalost i lokalizacija metastatske bolesti..... | 40 |
| 2.2. Vrijeme pojave metastatske bolesti..... | 42 |
| 2.3. Metode dijagnosticiranja metastatske bolesti..... | 43 |
| 2.4. Scintigrafija kosti u detekciji metastatske bolesti..... | 44 |
| 3. Lokalni recidivi..... | 46 |
| 3.1. Učestalost i metode dijagnosticiranja lokalnog recidiva..... | 46 |
| 3.2. Vrijeme pojave i osobine bolesnika s lokalnim recidivom..... | 47 |
| 3.3. Lokalni recidivi i metastatska bolest..... | 52 |

| | |
|--|------------|
| 4. Konačni ishod liječenja u bolesnika..... | 56 |
| 5. Scintigrafija kosti u detekciji patoloških promjena lokalne regije..... | 60 |
| 5.1. Patološki nalaz scintigrafije kosti kao posljedica benignih promjena u lokalnoj regiji..... | 61 |
| 5.2. Patološki nalaz scintigrafije kosti bez utvrđenih benignih ili malignih promjena lokalne regije..... | 61 |
| 6. Trovremenski postupak snimanja u detekciji lokalnog recidiva..... | 65 |
| 6.1. Analiza pojedinih vremena snimanja (faza) scintigrafije kosti obzirom na etiologiju patoloških promjena u lokalnoj regiji..... | 65 |
| 6.2. Osjetljivost i specifičnost prva dva vremena snimanja u detekciji lokalnog recidiva..... | 69 |
| 6.3. Osjetljivost pojedinih faza scintigrafije kosti obzirom na zahvaćenost tkivnih struktura..... | 70 |
| VI RASPRAVA..... | 72 |
| VII ZAKLJUČCI..... | 81 |
| VIII SAŽETAK..... | 83 |
| IX SUMMARY..... | 85 |
| X LITERATURA..... | 87 |
| XI ŽIVOTOPIS..... | 101 |

I UVOD

1. Osteosarkom

1.1. Epidemiologija

Osteosarkom je primarni maligni tumor kosti koji potječe iz mezenhima, a karakteriziran je malignom proliferacijom stanica strome, te stvaranjem osteoida i nezrelog koštanog tkiva. Primarni tumori kosti rijetki su u dječjoj dobi: prema učestalosti zauzimaju šesto mjesto najčešćih malignih neoplazmi. Znatno su češći u adolescenata i mladih - na trećem mjestu iza leukemija i limfoma. [1] Incidencija malignih tumora kosti u SAD je 5.6 na milion djece mlađe od 15 godina. Oko polovica svih neoplazmi kosti je maligna, osteosarkom je najčešći (oko 60%), dok je Ewingom sarkom drugi po učestalosti, osim u djece mlađe od 10 godina, u kojih je češći od osteosarkoma. [2,3] Osteosarkom se najčešće javlja u drugom desetljeću života za vrijeme ubrzanog adolescentnog rasta, što sugerira povezanost između rasta skeleta i razvoja ovog tumora. Bolesnici s osteosarkomom u prosjeku su viši od svojih vršnjaka. U djevojčica se pojavljuje u mlađoj dobi, što je u vezi sa ranijim adolescentskim rastom i zrelijom koštanom dobi obzirom na dječake istog uzrasta. Osteosarkom ima predilekciju za metafizu (regiju najbržeg rasta kosti i najbolje opskrbljenosti krvlju) distalnog dijela femura, proksimalnoj tibiji i humerusu. Tumori u regiji humerusa javljaju se u mlađoj životnoj dobi nego tumori femura i tibije, što je u vezi sa ranijom aktivnosti zona rasta humerusa. Ova opažanja ukazuju da je pojava tumora vezana uz normalni proces rasta skeleta, kada su stanice koje se ubrzano množe osjetljive na potencijalne onkogene i ostale čimbenike koji mogu uzrokovati neoplastičnu transformaciju. [4,5]

1.2. Etiologija i genetika

Etiologija osteosarkoma nije poznata. Sedamdesetih godina rađene su studije na eksperimentalnim životinjama u kojima je osteosarkom izazvan virusima. [6,7]

Iako su u bolesnika sa sarkomom, kao i njihovih bliskih srodnika utvrđena protutijela specifična za sarkom, što je ukazivalo na infektivnog uzročnika, on nije utvrđen kasnijim studijama.

Jedini poznati čimbenik koji može izazvati osteosarkom je ionizirajuće zračenje. Oko 3% osteosarkoma povezano je sa ranijom izloženosti zračenju, međutim ipak je ova komplikacija nakon radioterapije, obzirom na današnju učestalu primjenu takvog liječenja, zapravo rijetka. [2,8-10] Vrijeme između radioterapije i pojave osteosarkoma varira između 4 i 40 godina (medijan oko 14 godina), a značajno je kraće u bolesnika koji su za vrijeme radioterapije primali kemoterapiju. [2,11-13]

Osteosarkom se može razviti i u nekim benignim koštanim lezijama. Primjerice u oko 2% bolesnika sa Pagetovom bolesti, uglavnom starijih od 40 godina dolazi do maligne transformacije i pojave osteosarkoma. Iako se u njih češće javljaju multipla mjesta maligne transformacije, njihova pojava ne ovisio o proširenosti Pagetove bolesti u skeletu. Osim kod Pagetove bolesti i neke druge benigne koštane lezije mogu biti predisponirajuće regije za pojavu osteosarkoma - multipli osteohondromi, enhondromi, hereditarne egzostoze, fibrozna displazija, kronični osteomijelitis i u regijama metalnih implantata. [2,9,14]

Utvrđena je i genetska predispozicija u bolesnika sa hereditarnim retinoblastomom. Ovi bolesnici imaju rizik za pojavu drugog tumora čak do 90%, a više od 50% su osteosarkomi, tako da se u bolesnika sa hereditarnim retinoblastomom osteosarkom javlja 500 puta češće nego se očekuje u općoj populaciji, nezavisno od terapije koju je bolesnik do tada primio radi primarnog tumora. [15,16] U bolesnika sa retinoblastomom utvrđene su recesivne mutacije na trinaestom kromosomu (RB lokus), a također na istom lokusu kromosoma 13 utvrđene su mutacije i kod stanica osteosarkoma, što ukazuje na zajednički mehanizam tumorogeneze. [17,18] Drugi onkogen koji se istražuje u etiologiji osteosarkoma je p53 na kromosomu 17. Inaktivacija produkta gena p53 dovodi do gubitka regulacije rasta stanica, te nekontrolirane proliferacije stanica osteosarkoma. Utvrđeno je da mutacija onkogeno p53 dovodi do povećane učestalosti pojave različitih tumora, pa i osteosarkoma.

1.3. Patologija i klasifikacija

Histološka dijagnoza osteosarkoma (PHD) temelji se na prisustvu maligne sarkomatozne strome, te prisustvu osteoida i kosti. Postoji značajna različitost između histoloških uzoraka ovog tumora, osobito prema zastupljenosti osteoida. Obzirom da osteosarkom potječe iz nezrelih mezenhimalnih stanica, koje se mogu diferencirati prema fibroznom, hrskavičnom ili koštanom tkivu, osteosarkomi dijele mnoge zajedničke osobine sa hondrosarkomima i fibrosarkomima, sa kojima se često zamijene. [19] Osnovna razlika je što kod hondro i fibrosarkoma nema proizvodnje osteoida, što je osnovni uvjet za dijagnozu osteosarkoma.

Na temelju kliničkih, radioloških i histoloških značajki razlikuje se nekoliko kliničko-patoloških oblika (varijanti) osteosarkoma. [3,8,9,19-27] Najveća skupina su *konvencionalni osteosarkomi* (više od 90%), koji se dijele na tri kategorije obzirom na predominantnu diferencijaciju tumorskih stanica, a svi su visokog stupnja malignosti: osteoblastični (više od 50% osteosarkoma), hondroblastični (oko 25%, predominantna diferencijacija je prema stvaranju hrskavice, uz prisustvo osteoida, što ih razlikuje od hondrosarkoma) i fibroblastični (oko 15%, dominira fibroblastična stroma, također uz prisustvo osteoida). Ova subklasifikacija je zapravo arbitrarna, jer nema značajnijih razlika u kliničkim značajkama i ishodu među ovim podvrstama konvencionalnih osteosarkoma.

Još nekoliko varijanti osteosarkoma se izdvaja obzirom na histološke značajke:

- *teleangiektatski osteosarkom*: Zastupljenost je oko 3%, visokog stupnja malignosti, a javlja se u dobi karakterističnoj za pojavu konvencionalnog tipa. Radiološki je karakteriziran litičkom lezijom, sa vrlo malo kalcifikacija i stvaranja kosti, glavnina tumora je cistična sa prostorima ispunjenim krvi i nekrotičnim tkivom, dok se tumorske stanice nalaze na periferiji lezije, a obzirom na takav izgled podsjeća na aneurizmatsku koštanu cistu i gigantocelularne tumore sa kojima se može zamijeniti.

- *osteosarkom malih stanica*: Vrlo rijetka varijanta, također visokog stupnja malignosti, a prisustvo malignog osteoidnog matriksa razlikuje ovaj tip osteosarkoma od Ewingova sarkoma sa kojim se najčešće zamijeni, osobito ako je osteoidna komponenta slabije i neravnomjerno izražena, a bioptički uzorak

malen, pa se u tom dijelu nije registriralo osteoida. Radiološki je najčešće vidljivo postojanje nove tumorske kosti, što isključuje dijagnozu Ewingova sarkoma, a ponekad je potrebna dodatna imunocitokemijska analiza, obzirom da je terapija ovih sarkoma različita.

-*parostealni (juktakortikalni) osteosarkom*: Manje od 5% svih osteosarkoma, a pojavljuje se nakon trećeg desetljeća života, najčešće u posteriornom dijelu distalnog femura, kod bolesnika sa dugotrajnom simptomatologijom. Osobitost mu je što nastaje na širokoj bazu u korteksu kosti i ne prodire u medularni kanal od kojeg je oštro ograničen, već tumorska lezija okružuje okolnu kost. Vidljiva je njena izražena osifikacija, a ovi tumori su niskog stupnja malignosti, klinički su indolentni, iznimno rijetko metastaziraju, a mogu lokalno recidivirati ukoliko je kirurška ekscizija bila neadekvatna.

- *periostealni osteosarkom*: Kao i parostealni tip, nastaje na površini kosti, ne invadira medularni kanal, međutim lezija je visokog stupnja malignosti, predominantno hondroblastičnog tipa, a javlja se najčešće na proksimalnoj metafizi tibije bolesnika svih dobnih skupina. Prognoza je nešto bolja nego kod konvencionalnog osteosarkoma, međutim lošija nego kod parostealnog tipa i oko 25% bolesnika umire od metastatske bolesti.

- *ekstraosealni osteosarkom*: Rijetka varijanta osteosarkoma koji nastaje izvan kosti, najčešće u mekim čestim donjih ekstremiteta, bolesnika srednje životne dobi. Lokalno kirurško liječenje nije dovoljno jer recidivira, osobito nakon neadekvatnog zahvata, a mogu nastati i udaljene metastaze.

Obzirom da klasični sistemi klasifikacije tumora nisu primjereni koštanim tumorima, oni se klasificiraju prema tzv. Enneking sistemu, koji također nije idealan, ali je prihvaćen, jer omogućava usporedbu različitih kliničkih studija.

[28]

Tumori se razlikuju prema stupnju malignosti:

stadij I (niski stupanj malignosti)

stadij II (visoki stupanj malignosti)

i prema lokalnoj proširenosti:

A (intramedularni)

B (ekstramedularni).

Bolesnici sa diseminiranom bolesti klasificiraju se u *stadij III*.

Glavnina osteosarkoma su tumori visokog stupnja malignosti koji probijaju korteks i šire se u okolno ekstramedularno tkivo (klinički stupanj IIB).

1.4. Kliničke značajke i širenje bolesti

Najveći broj bolesnika s osteosarkomom javlja se radi bolova u zahvaćenoj regiji, a simptomi obično traju 3 mjeseca, nerijetko i do 6 mjeseci (osim kod parostealnog tipa kod kojeg se povremeni bolovi mogu javljati i više godina prije utvrđivanja dijagnoze). Osteosarkom se najčešće javlja u dugačkim cjevastim kostima (80%), osobito u regiji koljena (distalni femur, proksimalna tibija), kuka (proksimalni femur) i ramena (proksimalni humerus). U ostalim kostima javlja se rijede (kosti aksijalnog skeleta, mandibula) i to obično u starijih bolesnika.

Prije uvođenja kemoterapije prognoza u ovih bolesnika bila je vrlo loša radi postojanja mikrometastaza u više od 80% oboljelih u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti, te diseminacije bolesti u ranoj fazi. Oko 10-20% bolesnika sa osteosarkomom ima u trenutku dijagnoze klinički manifestnu diseminiranu bolest, pa je ukupno preživljenje bilo oko 10-20%. [29] Unatrag 10 godina ukupno preživljenje i «disease-free» period su značajno porasli (na oko 60-80%) kao rezultat uvođenja sistemske kemoterapije, te naročito neoadjuvantne polikemoterapije. [30-39] Današnji standardni protokol za liječenje nemetastatskog osteosarkoma sastoji se od kombinacije kemoterapije i kirurškog liječenja, te po potrebi radioterapije. [32-38] Prije početka liječenja (nakon histološke verifikacije tumora) važno je utvrditi lokalni stupanj proširenosti bolesti, te postojanje udaljenih metastaza. Najčešća lokalizacija udaljenih metastaza osteosarkoma su pluća. [37-47], a oko 10-20% bolesnika ima metastaze u kostima.

Prije uvođenja kemoterapije udaljene metastaze pojavljivale su se samo u bolesnika kod kojih je već postojala i diseminacija bolesti u pluća. Najčešće drugo sjelo metastatske bolesti su kosti, dok su ostale lokalizacije (meke česti, limfni čvorovi, abdomen, mozak) bile sporadične. Kako u tih bolesnika nije bilo izlječenja, a preživljenje je bilo vrlo kratko, rutinski su se pratile samo promjene u plućnom parenhimu, ali ne i u drugim organima.

Primjena novih, uspješnijih protokola liječenja dovela je ne samo do veće stope izlječenja i duljeg preživljenja, nego i do promjene širenja metastaza. Unatrag 10 godina primjećen je veći broj bolesnika u kojih dolazi do pojave udaljenih metastaza, najčešće u kosti, ali bez zahvaćenosti pluća, te istovremene pojave metastaza u obje lokalizacije. Učestalije širenje bolesti primjećeno je i u druga ranije rijetka mjesta diseminacije (meke česti, mozak, pankreas, nadbubrežne žlijezde). [37,48-58] To je u skladu sa ranijom spoznajom da oko 80% tih bolesnika u trenutku dijagnoze ima okultne metastaze (uglavnom u plućima) koje nisu bile registrirane konvencionalnim metodama. Novi podaci govore o postojanju mikrometastaza u koštanoj srži u više od 60% bolesnika, a u 10-20% njih i cirkulirajućih tumorskih stanica u trenutku postavljanja dijagnoze, što opravdava rano sistemsko liječenje. [32,59-61] Postojanje udaljenih metastaza značajan je prognostički faktor, koji osim što utječe na ukupno preživljenje bolesnika, određuje i terapijski pristup, te izbor kemoterapijskog protokola. Stoga se sve više pažnje posvećuje i istraživanju «mikrodiseminacije» tumorske bolesti, te povezanosti ostalih aspekata tumora sa pojavom metastatske bolesti i ukupnim preživljenjem bolesnika. [62-68]

1.5. Klinička procjena bolesti i dijagnostički postupci

Osnovna klinička procjena bolesnika temelji se na anamnezi i fizikalnom pregledu. Obično se žale na bolove u određenoj regiji, a pri tom lokalni nalaz - otekline ne mora biti klinički osobito izražen. Najčešće se registrira blaži otok mekih česti, bez uvećanja regionalnih limfnih čvorova. Duljina trajanja simptoma je različita i može imati prognostički značaj. Ponekad su smetnje povezane sa traumom, ali traumatski događaj najčešće samo usmjeri pozornost na tumorom zahvaćenu regiju, a nekada može uzrokovati patološku frakturu u tumorom promijenjenoj kosti. Bolovi u ostalim regijama skeleta mogu biti posljedica metastaza. Metastaze u plućima, koje se najčešće javljaju, obično su asimptomatske (rijetko se javljaju respiratorne smetnje i to kod jako uznapredovale diseminacije bolesti ili popratne upale). Ostali opći simptomi

(temperatura, gubitak težine) također se javljaju vrlo rijetko (osim kod uznapredovalog stadija bolesti).

Ne postoje specifični laboratorijski pokazatelji bolesti, a serumske vrijednosti alkalne fosfataze i LDH povišene su u oko 30-40% bolesnika, međutim ne koreliraju sa stupnjem proširenosti bolesti.

1.6. Slikovne metode

Osnovni pregled je klasični rendgen (RTG) kojim se registrira promjena normalne građe kosti, koja je neoštih rubova i bez endostalne reakcije. Periostalno se registrira nova kost koja odiže korteks stvarajući tzv. *Codmanov trokut*. Često se vidi i zahvaćenost mekih česti tumorom koji prodire kroz korteks i širi se u susjedne strukture, uz osifikaciju mekih česti zrakastog oblika. U oko 45% osteosarkoma radiološki dominira osteosklerotska komponenta, u 30% osteolitička, a u 25% tumora vidljiva su mješana sklerotičko-litička područja. RTG karakteristike, zajedno sa karakterističnom lokalizacijom (metafiza duge kosti) i kliničkim podacima u oko dvije trećine bolesnika patognomonične su za dijagnozu osteosarkoma. Iako je RTG vrlo koristan u dijagnostici ovih tumora, nije dostatan za procjenu lokalne proširenosti tumora.

Daljnja obrada (CT i MR) je neophodna za planiranje liječenja bolesnika. Iako je CT lokalne regije superioran u detekciji koštanih promjena, obzirom na zahvaćenost mekih česti regije, a što je odlučujuće za odluku o vrsti kirurškog zahvata optimalnog za bolesnika, MR se nametnuo kao najosjetljivija metoda za procjenu lokalne proširenosti tumora. Visoko je pouzdan za detekciju zahvaćenosti kosti, okolnih mišića, masnog tkiva i krvožilnih struktura.

Scintigrafija kosti je zahvaljujući visokoj osjetljivosti više od 20 godina standardni postupak za procjenu stupnja proširenosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze i neposredno prije operativnog zahvata - detekcija lokalne proširenosti, prisutnost «skip» metastaza, udaljenih metastaza u kostima, ali i metastaza izvan skeleta, obzirom da metastaze osteosarkoma «stvaraju kost», te nakupljaju radiofarmak. [69-78] To je slikovna metoda u kojoj se služimo radiofarmacima (RF) koji se selektivno nakupljaju u koštanom tkivu, pojačano na mjestu koštane lezije i osteoblastične reakcije, a smanjeno na mjestu

afunkcije, odnosno osteolitičke lezije. [78] Radiofarmak je spoj radionuklida (obično ^{99m}Tc) i aktivne komponente koja se nakuplja u kostima (difosfonata). Snima se cijeli skelet, pa je zbog svoje neinvazivnosti, velike osjetljivosti i mogućnosti prikaza cijelog skeleta odjednom, još uvijek najvažnija slikovna metoda u evaluaciji koštanih metastaza. Kod primarnih koštanih tumora uvijek se radi tzv. trovremenska scintigrafija: snimanje se vrši odmah po injiciranju RF (angioscintigrafija), do 10 minuta po injiciranju (tzv. krvni prostor- «blood pool»), kada se registrira prokrvljenost samog tumora, kao i patološka akumulacija u mekim čestima koje mogu biti sastavni dio tumora i kasno statičko snimanje cijelog tijela (2-4 sata nakon injiciranja radiofarmaka), kada se registrira koštana pregradnja. Nalaz scintigrafije kosti koristi se i za preoperativnu procjenu opsega kosti koja se planira kirurški odstraniti, jer se scintigrafski mogu detektirati i tzv. «skip metastaze». Prije odluke o definitivnom liječenju bolesnika potrebno je isključiti i postojanje udaljenih metastaza. Stoga je RTG obrada pluća neizostavan dijagnostički postupak, a obzirom da je CT osjetljivija metoda za detekciju metastaza u plućima, također se preporuča za preoperativnu procjenu bolesnika.

1.7. Biopsija

Iako se iz nalaza radioloških studija može sa visokom pouzdanosti utvrditi dijagnoza malignog tumora kosti, biopsija je neophodna za potvrdu dijagnoze. Preporuča se otvorena biopsija radi uzimanja većeg uzorka tkiva kako bi patohistološka analiza bila što točnija (obzirom na različite varijante tumora iz porodica sarkoma), dok je zatvorena biopsija (aspiracija iglom) u većini slučajeva neadekvatan postupak za dobivanje reprezentativnog uzorka tkiva tumora. Potrebno je voditi računa da se cijeli postupak biopsije pažljivo planira uzimajući u obzir i vrstu konačnog operativnog zahvata, jer ga loše izvedena biopsija može ugroziti, naročito ako se radi o poštenom.

Poželjno je imati CT ili MR nalaz lokalne regije kako bi se odredio najkraći put između površine kože i tumora. Obzirom da je kliničkim studijama potvrđena sklonost tumora da se implantira uzduž bioptičkog reza, važno je da mjesto biopsije bude kasnije, prilikom definitivnog kirurškog zahvata, «u bloku»

operativno odstranjeno sa tumorom. Stoga se preporuča da, ukoliko je moguće, biopsiju kod malignih koštanih tumora radi iskusan kirurg ortoped, koji se inače bavi tom problematikom i isti onaj koji će raditi i definitivni kirurški zahvat. Radi pojave presadnica tumorskih stanica tijekom biopsije, razmatrana je opcija da se oba zahvata (biopsija i definitivni zahvat) rade u istom aktu, međutim to se pokazalo nepraktičnim iz više razloga: ponekad nije moguće napraviti potpunu histološku analizu za vrijeme operativnog zahvata, a odloženo kirurško liječenje nakon provedene neoadjuvantne kemoterapije olakšano je radi smanjenja volumena tumora i rjeđih perioperativnih komplikacija jer se zahvat preciznije planira, a nije niti dokazan «benefit» u bolesnika koji su odmah operirani. Stoga se biopsija preporuča za pouzdanu potvrdu dijagnoze, a konačni kirurški zahvat planira kasnije i izvodi kao poseban postupak.

1.8. Liječenje

1.8.1. Operacijsko liječenje primarnog tumora

Kirurška resekcija tumora preduvjet je izlječenja ovih bolesnika. Osnovni uvjet koji se nastoji zadovoljiti je resekcija tumora u bloku, zajedno sa mjestom biopsije kroz zdravo, nezahvaćeno tkivo. Operacijski zahvati dijele se u dvije glavne skupine - amputacija ili pošteđni zahvati. Danas se uglavnom rade pošteđni zahvati, tako da je amputacija ekstremiteta rijetka, međutim izbor operativnog zahvata ovisi o lokalizaciji i veličini tumora, te zahvaćenosti okolnih struktura.

Amputacija

Amputacija ekstremiteta je bila tradicionalni kirurški pristup jer je omogućavala u visokom postotku bolesnika odstranjenje tumora u cijelosti sa kirurški «čistim» rubovima. Međutim i kod ovih bolesnika javljaju se lokalno recidivi kao posljedica intramedularno proširene bolesti ili «skip» metastaza. Razvoj dijagnostičkih slikovnih metoda (scintigrafija kosti, CT i MR) omogućio je preciznije utvrđivanje lokalne proširenosti bolesti, te planiranje i određivanje sigurne granice za resekciju, tako da se danas amputacija znatno rijede izvodi. Radikalna amputacija rezultira značajnijim funkcionalnim i estetskim defektom,

a preživljenje u ovih bolesnika nije dulje prema onima u kojih je izveden pošten zahvat s preciznim planiranjem sigurnih kirurških rubova. Nakon učinjene amputacije važna je rana rehabilitacija i psihosocijalna podrška bolesnika. Iako danas moderna tehnologija omogućava izradu vrlo sofisticiranih protetskih nadomjestaka, funkcionalna sposobnost bolesnika ovisi o visini amputacije. Bolesnici sa potkoljeničnom amputacijom mogu ostvariti najbolju funkcionalnu osposobljenost, a također vrlo dobri rezultati postižu se i u slučaju amputacije donjeg dijela natkoljenice. Bolesnici sa visokom amputacijom natkoljenice, disartikulacijom kuka ili resekcijama zdjeličnih kostiju imaju trajne funkcionalne poremećaje. Amputacije u području gornjih ekstremiteta imaju za posljedicu trajno funkcionalno oštećenje.

Poštedni operacijski zahvati

Kako bi se smanjila funkcionalna oštećenja, a i zbog psihološke rehabilitacije u bolesnika sa osteosarkomom nastoji se izbjeći amputacija ekstremiteta. Za uspjeh poštenog zahvata važan je pravilan odabir bolesnika, kako se ne bi ugrozio osnovni postulat operativnog zahvata, a to je odstranjenje tumora u cijelosti tako da u proksimalnom i distalnom dijelu zahvaćene kosti, kao i okolnim mekim čestimima nema tumorskih stanica.

Sistemska terapija ne može kompenzirati neadekvatan kirurški zahvat, tako da je amputacija i nadalje neizbježan postupak u određenih bolesnika. Bolesnicima u kojih je došlo do patološke frakture u regiji tumora ne preporuča se pošten zahvat radi visoke stope lokalnih recidiva koja je registrirana u tih bolesnika. Neki tumori radi opsežne ekstramedularne proširenosti nisu pogodni za poštene zahvate, jer nije moguće osigurati «čiste» rubove u mekim čestimima. Također u mlađih bolesnika, kod kojih se još očekuje značajan rast, pojedini poštene zahvati nisu optimalni ukoliko može doći do oštećenja epifiza sa kasnijim nesrazmjerom u veličini ekstremiteta kao posljedicom.

Nakon resekcije tumora kod poštenih zahvata potrebna je rekonstrukcija s ciljem stvaranja stabilne osnove kako bi uslijedio proces stvaranja vlastite kosti. Rekonstrukcija se može raditi biološkim materijalima ili metalnim protetskim implantatima, a koji je najprikladniji materijal ovisi o individualnim okolnostima (veličini i anatomiji defekta koji se rekonstruira), kao i mogućnostima operatera. *Biološki materijali* mogu biti uzeti od donora (alograf) ili su dio zdrave kosti

istog pacijenta (autograft). Neantigenična svojstva kosti omogućavaju upotrebu alografta (nije potrebna tipizacija tkiva), tako da su relativno dostupni (SAD) i mogu se bolje uskladiti, obzirom na veličinu resecirane regije. Manji segmenti kosti se dobro inkorporiraju, dok je kod većih primjećeno da s vremenom dolazi do njihove razgradnje i fraktura. Autograftovi se rjeđe upotrebljavaju jer je vrlo teško osigurati potrebnu veličinu autolognog grafta, obzirom da su kod ovih bolesnika defekti nakon operacije značajni. Također i kod autolognog grafta javljaju se komplikacije kao što su nesjedinjenje (35%), frakture (45%) i infekcije, a proces rehabilitacije je dug i zahtjevan.

Metalni protetski nadomjesci danas su uglavnom zamijenili biološke materijale, osobito obzirom na mogućnost izrade i korekcije prema veličini defekta, te uspostavljanja funkcije zgloba. Proizvode se od različitih materijala (kobalt, krom, titan) i obično su individualno dizajnirani prema potrebama svakog bolesnika obzirom na veličinu resecirane kosti i njegovu visinu. Komplikacije koje se javljaju su fraktura, razlabavljenje i infekcija. Frakture i razlabavljenje proteza su danas rjeđe komplikacije obzirom na savršenije materijale od kojih se izrađuju, cementne tehnike pri implantiranju, kao i primjereniji fiziološki dizajn protetskih nadomjestaka. Novije proteze izrađuju se od poroznog titana koji dozvoljava prorastanje vlastitog koštanog tkiva uzduž metala i na taj način biološku fiksaciju proteze. Infekcije su i dalje značajan problem, osobito kod većih proteza koje predstavljaju strano tijelo. Liječenje infekcija može biti dugotrajno, a ponekad takve infekcije mogu dovesti i do odgođene amputacije ekstremiteta.

1.8.2. Radioterapija

Osteosarkomi su visoko rezistentni na radioterapiju radi visokog postotka hipoksičnih tumorskih stanica i izražene sposobnosti oporavka oštećenih stanica kod subletalne doze zračenja. Stoga radioterapija ima malu ulogu u liječenju ovih bolesnika, a indicirana je u neresektibilnih tumora ili u slučaju lokalizacije u aksijalnom skeletu, kada nije moguće njihovo kirurško odstranjenje u cijelosti.

1.8.3. Sistemsko liječenje

Brojne multicentrične studije pokazale su da je preživljenje i «disease-free» period u bolesnika značajno duži ukoliko se prije kirurškog liječenja započne

odmah sa kemoterapijom. [30-40] Svrha sistemske neoadjuvantne polikemoterapije je uništavanje potencijalnih mikrometastaza, smanjenje veličine primarnog tumora, njegova bolja ograničenost, te smanjenje potencijala širenja tumorskih stanica za vrijeme samog zahvata. Od 1980.g. rađene su brojne kliničke studije sa različitim kombinacijama citostatika, a većina protokola uključivala je adriamycin (Adr), cisplatin (CP) i methotrexate (MTX) u visokoj dozi (HDMTX), te dodatno i kombinacije sa bleomycinom (B), ciklofosamidom (C) i aktinomycinom D (A)

Napredak u liječenju doveo je do sve duljeg «disease-free» perioda, odložene pojave metastatske bolesti u kostima (nakon 5 i više godina), ali i porasta broja lokalnih recidiva koji se javljaju nakon dvije i više godina od postavljanja dijagnoze. [39-41,79,80] Razvoj adjuvantnih kemoterapijskih protokola je uglavnom empirijski, a noviji, agresivniji protokoli rezultiraju daljnjim poboljšanjem ishoda bolesnika s osteosarkomom. Stoga se obzirom na mali broj ovih bolesnika u populaciji, preporuča bolesnike liječiti u specificiranim pedijatrijsko-onkološkim centrima koji imaju iskustva i uključeni su u multicentrične studije.

Preoperativna kemoterapija

Primjena kemoterapije prije definitivnog operacijskog zahvata datira od sredine sedamdesetih godina prošlog stoljeća kada je u SAD (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre*) i započela strategija pošteđenih zahvata, te proizvodnja umjetnih protetskih nadomjestaka. Kako je za proizvodnju tumorskih endoproteza bilo potrebno nekoliko mjeseci, te je stoga i operacija bila odložena, u tom periodu je bolesnicima započeto davanje kemoterapije. [81] Tada je primjećeno da je takav pristup za bolesnike značio povoljniji ishod u odnosu na one u kojih je operativni zahvat izvršen odmah. Osim toga histološka evaluacija tumora nakon preoperativne kemoterapije pokazala se kao značajan prognostički čimbenik. Bolesnici koji nisu imali dobar odgovor na kemoterapiju imali su veću vjerojatnost da će razviti metastatsku bolest ili dobiti recidiv bolesti. [82] Kako bi se omogućila usporedba između različitih centara u interpretaciji i procjeni odgovora na preoperativnu kemoterapiju predloženo je nekoliko sistema za stupnjevanje odgovora, a najšire upotrebljavan je *Huvos sistem*, također razvijen u *Memorial Sloan-Kettering* centru. [82] Prema tom sistemu razlikuju se 4

stupnja odgovora: I i II označavaju minimalan odgovor na terapiju i prisustvo vijabilnog tumora, III stupanj u više od 90% tumora nema prisutnih vijabilnih tumorskih stanica, a IV stupanj označava uzorak tkiva bez vidljivih tumorskih stanica (100% učinak terapije). Ovo stupnjevanje je međutim djelomično podložno individualnoj procjeni, a ovisi i o samom uzorku tkiva. Stoga se velika pozornost posvećuje uzimanju višestrukih uzoraka adekvatnog tkiva za histološku analizu. Obzirom na stupanj odgovora na kemoterapiju mogu se identificirati pacijenti (Huvos I i II) koji su s povećanim rizikom za lošiji ishod bolesti i pojavu udaljenih metastaza. Strategija kemoterapije prije definitivnog operativnog zahvata uspješnija je i radi toga što omogućava ranije liječenje potencijalnih mikrometastaza, koje su prisutne u velikog broja ovih bolesnika, što je značajno, obzirom da je vrijeme podvostručenja broja tumorskih stanica osteosarkoma 1 mjesec. [83,84] Također se prema učinku preoperativne kemoterapije može odrediti osjetljivost tumorskih stanica na kemoterapijski protokol, što omogućava prilagodbu postoperativne kemoterapije. Ipak, rezistencija tumorskih stanica u primarnom tumoru ne mora predvidjeti kakav će učinak biti na mikrometastaze, a ti bolesnici bez obzira na promjenu postoperativnog kemoterapijskog protokola imaju lošiju prognozu. [85]

Upravo je primjena sistemske kemoterapije omogućila pošten zahvat u većem broju bolesnika, napredak u rekonstruktivnim tehnikama, a rezultirala je i boljom kontrolom mikrometastatske bolesti, te je zaslužna za ukupno bolji ishod u ovih bolesnika.

1.8.4. Liječenje metastatske bolesti

Prije uvođenja sistemske kemoterapije prognoza u bolesnika s udaljenim metastazama bila je vrlo loša, preživljenje je bilo oko godinu dana od pojave metastaza, te su bolesnici uglavnom liječeni palijativno. Najčešća lokalizacija udaljenih metastaza su i nadalje pluća, ali sada češće i druge regije (kosti, meke česti, mozak), a obzirom na bolje mogućnosti praćenja bolesnika danas se metastaze obično otkrivaju u ranijoj fazi.

Važno je u slučaju pojave metastaza, a prije odluke o liječenju bolesnika, učiniti kompletnu dijagnostičku obradu (CT pluća, scintigrafija kosti), te u slučaju kliničke indikacije obradu i drugih potencijalnih regija (MR mozga). Iako su analizirani različiti čimbenici koji utječu na kasnije preživljenje ovih bolesnika

(kao što su broj metastatskih lezija i vrijeme njihovog pojavljivanja od postavljanja dijagnoze bolesti), najvažniji je operabilnost metastatske lezije. Stoga, ukoliko se utvrdi solitarna metastaza koja je operabilna, preporuča se kirurško odstranjenje. U slučaju opsežne metastatske bolesti ili metastaza koje su neoperabilne (maligna pleuralna efuzija, hilarna lokalizacija) preporuča se palijativno liječenje radioterapijom i sistemskom kemoterapijom. Iako ova terapija rijetko može dovesti do potpunog odgovora, u nekih bolesnika ipak može doći do značajne regresije nalaza, a što onda omogućava odloženi operativni zahvat, koji pridonosi boljoj kontroli bolesti i duljem preživljenju ovih bolesnika.

Uloga kemoterapije nakon kirurške ekscizije operabilnih metastaza je i nadalje diskutabilna. Preporuča se u bolesnika nakon operacije multiplih metastaza u plućima (više od 3), ukoliko su se pojavile unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze bolesti, te ako je učinjena nepotpuna resekcija metastaze ili intraoperativno utvrđena zahvaćenost pleure tumorom. Takav pristup pridonio je da 30-40% bolesnika sa relapsom bolesti ima preživljnje dulje od 5 godina. [86-89]

1.9. Prognostički čimbenici

Iako liječenje značajno utječe na ishod bolesti, nekoliko kliničkih karakteristika se pokazalo prognostički značajnim nezavisno od terapijskog postupka. Najznačajniji prognostički faktor je *stupanj proširenosti bolesti* u trenutku postavljanja dijagnoze. Bolesnici sa diseminiranom bolesti (osobito ako je i izvan pluća) imaju vrlo lošu prognozu.

Kako je već navedeno, neke *histološke podvrste* imaju povoljniju prognozu (parostealni, a djelomice i periosealni), dok kod ostalih podvrsta nema razlike u ishodu. Što se tiče osteosarkoma koji nastaju iz neke već postojeće lezije ili kao posljedica radioterapije, obično su visokog stupnja malignosti i imaju tijekom bolesti kao klasični osteosarkomi.

Primarna lokalizacija je također važan čimbenik. Tumori koji se javljaju u aksijalnom skeletu imaju lošiju prognozu jer su lezije obično teže operabilne. Općenito, što su primarni tumori lokalizirani distalnije imaju bolju prognozu.

Što se tiče *veličine tumora* nema jasne povezanosti, a obično se velikim tumorima, koji imaju lošiju prognozu, smatraju oni veći od 15 cm, ali efekt volumena tumora korelira i sa lokalizacijom. [19,90]

Matra se da je značajniji faktor *lokalna proširenost* tumora, te zahvaćenost okolnih struktura. [91] U bolesnika sa intramedularnom proširenosti i prisustvom «skip» metastaza veća je vjerojatnost razvoja udaljenih metastaza. [92,93]

Trajanje simptoma je indirektni pokazatelj brzine rasta tumora i obično se u bolesnika sa duljim trajanjem simptoma dijagnosticiraju tumori nižeg stupnja malignosti (indolentni), pa oni imaju bolji ishod.

Bolesnici u kojih se tumor javlja prije 10. *godine života* imaju lošiji ishod od adolescenata, a stariji od 20 godina najpovoljniji. Nešto bolji ishod imaju djevojčice u odnosu na dječake. Značajan prognostički faktor je *odgovor na neoadjuvantnu preoperativnu kemoterapiju*. Bolesnici sa dobrim odgovorom na kemoterapiju (histološki vidljivo manje od 10% vijabilnog tumora u uzorku) imaju dobro prognozu, međutim kakav će biti taj odgovor ne može se procijeniti prije provođenja terapije, a samo na temelju ostalih nalaza.

2. Ewing-ov sarkom

2.1. Epidemiologija

Ewing-ov sarkom je nakon osteosarkoma najčešći maligni tumor kosti u djece. Opisao ga je još 1921.g. James Ewing kao tumor koji zahvaća dugačke kosti i za razliku od osteosarkoma osjetljiv je na radioterapiju. [94] Porijeklo ovog tumora objašnjeno je tek sredinom 1980-tih, kada je potvrđeno da se radi o slabo diferenciranom tumoru neuralnog porijekla, koji se zajedno sa bolje diferenciranim oblicima kao što su neuroepiteliom i primitivni periferni neuroektodermalni tumor (PNET), javlja kao primarni tumor kosti ili mekih česti (ekstraosealno). U novije vrijeme prihvaćena je razdioba Ewing-ova tumora kosti (87%) i ekstraosealnog Ewing sarkoma (8%) od primitivnog perifernog neuroektodermalnog tumora (5%), koji zajedno spadaju u skupinu Ewing-ovih sarkoma, tumora istog biološkog porijekla. [95-112] Iako je Ewing-ov sarkom kosti najčešći od ovih oblika tumora, patološki kriteriji za razlikovanje nisu bili ujednačeni tijekom zadnjih desetljeća tako da podaci nisu jedinstveni. Tumori iz ove skupine javljaju se najčešće u drugom desetljeću života (64%), nešto češće od osteosarkoma u prvom desetljeću (27%), a rijetko kasnije (9%). Nakon 30-te godine iznimno se rijetko javlja. Značajno češće se javlja kod bjelaca (96%), rijetko u crnačkoj populaciji (1.8%) i ostalim rasama (2.2%). [113-115] Ova skupina tumora nije uobičajeno povezana sa drugim tumorima ili kongenitalnim bolestima, a vrlo rijetko se javlja u djece s tumorima kao sekundarna neoplazma. [116-119]

2.2. Etiologija i genetika

U svih tumora iz skupine Ewing-ovih sarkoma registrirana je citogenetska anomalija, translokacija koja nastaje na specifičnim mjestima 11-og i 22-og kromosoma. Ova citogenetska osobina razlikuje ovu skupinu tumora od ostalih solidnih tumora malih stanica koji se javljaju u djetinjstvu, osobito neuroblastoma. Histogenetsko porijeklo Ewing-ova sarkoma je bilo godinama

kontroverzno, međutim morfološke, imunološke, citogenetske i biokemijske studije potvrdile su neuralno porijeklo ovog tumora, slično PNET-u. Tako danas prevladava hipoteza da ovi tumori potječu iz postganglijskih parasimpatičkih kolinergičnih neurona, za razliku od klasičnog neuroblastoma koji potječe od adrenergičnog ili miješano adrenergično-kolinergičnog sustava povezanog sa simpatičkim sustavom i nadbubrežnom žlijezdom.

2.3. Patologija i klasifikacija

Morfološki se Ewing-ov sarkom sastoji od primitivnih nediferenciranih stanica, dok kod PNET-a postoji jasna neuralna diferencijacija, stoga ova dva tumora predstavljaju suprotne krajeve spektra istog biološkog entiteta. Spektru Ewing-ovih sarkoma pripada *tipični Ewingov sarkom*, *atipični oblik Ewinga*, *PNET* i ostali *primitivni sarkomi vretenastih stanica* koji se javljaju u kostima i mekim čestima.

Ovisno o stupnju neuralne diferencijacije razlikuju se tipični Ewingov sarkom (nediferencirani tumor malih stanica s hiperkromatskom jezgrom, oskudne citoplazme i niskog stupnja mitotske aktivnosti) od atipične forme (srednje diferencirani tumor koji sadrži veće stanice visoke mitotske aktivnosti, koje invadiraju fibrovaskularna septa). Atipični oblik Ewing-ova sarkoma najvjerojatnije pripada skupini lošije diferenciranog PNET-a. PNET je nekada teško razlučiti od Ewingova tumora bez imunohistokemijske analize pozitivne neuron-specifične enolaze (NSE), koja je negativna kod tipičnog oblika Ewinga, a može se registrirati kod atipičnih formi. Osim toga, kod PNET-a se mogu vidjeti rozete ili pseudorozete, ali nema zrelih neuralnih elemenata kao što su ganglijske stanice ili nervna vlakna.

Ostali tumori koji diferencijalno dijagnostički pripadaju široj skupini Ewingovih sarkoma su i tumori vretenastih stanica, koji se od tipičnog Ewingova sarkoma razlikuju po visokoj mitotskoj aktivnosti stanica i izraženom ekstracelularnom matriksu nalik na vaskularni tumor (pseudohemangiopericitom).

2.4. Kliničke značajke i širenje bolesti

Ewingov sarkom se sa gotovo jednakom učestalosti javlja u ekstremitetima (53%) i aksijalnom skeletu (47%). Podjednako se često javlja u donjim i gornjim ekstremitetima, a od regija aksijalnog skeleta najzastupljenija je zdjelica (45%), torakalna stijenka (34%), a rjeđe kralježnica (12%), te glava i vrat (9%). Ekstraosealni Ewing-ov tumor javlja se u oko dvije trećine slučajeva u aksijalnom skeletu, a ostatak u području ekstremiteta.

Simptomi bolesti ovise o lokalizaciji. Za razliku od osteosarkoma često se javlja klinički palpabilan otok i bol u pogođenoj regiji, a u oko 16% oboljelih dolazi do patološke frakture. Oko petina bolesnika ima povišenu tjelesnu temperaturu, a često je temperatura i lokalno povišena, kao posljedica hemoragije i nekroze u tumoru, što zajedno sa bolnim otokom koji se javlja imitira upalu, posljedica čega je ponekad zakašnjelo postavljanje prave dijagnoze. Bolovi koji se javljaju u glavnine bolesnika su intermitentnog karaktera, pa je prosječno trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze 3 mjeseca, a može proći i više od 6 mjeseci, ukoliko nema klinički manifestnog otoka. [96,120,121]

Visoka stopa pojavnosti metastatske bolesti u bolesnika koji su liječeni samo lokalno (bez dodatne sistemske terapije) ukazuje da oko 80% njih u trenutku dijagnoze ima mikrodiseminaciju bolesti, a oko četvrtina bolesnika ima klinički manifeste metastaze, najčešće u plućima (38%), kostima (31%) i koštanoj srži (11%), dok su ostale lokalizacije rijetke (jetra, peritoneum, limfni čvorovi, centralni nervni sustav). [108,122] Plućne metastaze se često javljaju uz torakalnu stijenkiju i mogu se manifestirati kao maligni pleuralni izljevi, a u oko 12% izljeva citološkom analizom ne može se dokazati prisustvo malignih stanica.

Diferencijalna dijagnoza uključuje različite benigne i maligne promjene. Od benignih procesa najčešće se sumnja na osteomijelitis, osobito ako je bolesnik febrilan, a rjeđe dolazi u obzir eozinofilni granulom ili gigantocelularni tumor. Od malignih tumora na prvom je mjestu osteosarkom, zatim primarni limfom kosti, maligni fibrozni histiocitom i metastaze nekih tumora, kao što je npr. neuroblastom. Osobito kod neuroblastoma potrebno je imati na umu da primarni tumor u abdomenu ili toraksu može biti asimptomatski, a koštana metastaza

neuroblastoma često solitarna i histološki vrlo slična PNET-u, što može dovesti do zabune u dijagnozi.

2.5. Klinička procjena bolesti i dijagnostički postupci

Svrha kliničke procjene bolesnika, kao i kod osteosarkoma, jest nakon histološke dijagnoze tumora utvrditi točan lokalni stupanj proširenosti bolesti, te postojanje udaljenih metastaza, njihovu lokalizaciju i proširenost. Radi se biopsija koštane srži, najčešće u regiji ilijačnih kostiju. Nadalje, obzirom da se planira kemoterapija, kao i kirurško liječenje potrebna je kompletna evaluacija kardiovaskularnog sustava, funkcije pluća, bubrega i jetre. Radi se također i opća neurološka, muskuloskeletna i psihološka procjena stanja, kako bi se na vrijeme uočili svi eventulani problemi koji bi kasnije mogli utjecati na rehabilitaciju bolesnika.

Ne postoje specifični laboratorijski testovi za potvrdu Ewingova sarkoma. Povišene vrijednosti LDH su nepovoljan prognostički čimbenik, a u smislu diferencijalne dijagnoze neuroblastoma korisno je odrediti kateholamine u urinu, koji su u bolesnika sa sarkomom Ewing negativni.

2.6. Slikovne metode

Slikovne metode su najvažnije u procjeni ovih bolesnika, jer se, kao i kod osteosarkoma, bez njih ne može planirati terapijski pristup ni optimalno lokalno liječenje. Na konvencionalnom RTG-u najčešće se vidi destruktivna lezija u dijafizi kosti, erozija korteksa sa ili bez reakcije periosta, te širenje u okolne meke česti. Za razliku od osteosarkoma, kod Ewingova sarkoma obično je mekotkivna komponenta tumora značajno veća od koštane, međutim RTG-om nije moguće razlikovati ova dva tumora. Za procjenu proširenosti u kosti najbolja metoda je CT, koji vidi i zahvaćenost mekih česti, ali za točno utvrđivanje proširenosti bolesti u mekim čestima i koštanoj srži, te odnosa tumora prema okolnom neurovaskularnom sustavu i zoni rasta najpouzdaniji je MR. Stoga su ove dvije metode komplementarne. Scintigrafija kosti s ^{99m}Tc -

difosfonatima koristi se za procjenu lokalne proširenosti i za utvrđivanje postojanja metastaza u kostima. Potrebno je također usporediti nalaze različitih slikovnih metoda jer se kod lokalno prisutnog edema može MR-om precijeniti proširenost tumora, pa uvid u nalaze svih slikovnih metoda daje najrealniju sliku stanja.

2.7. Biopsija

Kao i kod osteosarkoma, biopsija je važan dijagnostički postupak koji bi trebao biti unaprijed dobro planiran i vješto izveden. Kod loše izvedene biopsije koštane lezije može doći do patološke frakture ili kontaminacije okolnog zdravog tkiva, što kasnije otežava izvođenje definitivnog operativnog zahvata, te pogoršava prognozu. Stoga se preporuča da se ovaj postupak radi u centrima sa većim iskustvom u liječenju ovih bolesnika, te kao i kod osteosarkoma, da ga izvodi ortoped-kirurg koji će kasnije izvršiti i definitivni operativni zahvat. Aspiracijska biopsija iglom nije zadovoljavajući dijagnostički postupak, jer je potrebno osigurati dovoljno materijala za analizu (histološku, imunohistokemijsku i citogenetsku, a također i rutinsku bakterijsku analizu).

2.8. Liječenje

Obzirom da se Ewingov sarkom smatra sistemskom bolesti, liječenje se sastoji od lokalnih i sistemskih mjera. Cilj liječenja je izlječenje bolesnika uz maksimalno očuvanje funkcije. Iako je stopa preživljenja od uvođenja sistemske kemoterapije značajno porasla, prije početka liječenja ne može se pouzdano reći u kojih će bolesnika kemoterapija biti učinkovita te kakav će biti konačni ishod liječenja. Ukoliko i ne dođe do izlječenja, poduzeti terapijski postupci svakako dovode do regresije tumora i produljenja života. Za optimalan ishod neophodna je bliska suradnja tima liječnika, po mogućnosti u ustanovi koja je specijalizirana za takve bolesti.

2.8.1. Operacijsko liječenje primarnog tumora

Obzirom da je Ewingov sarkom visoko radiosenzitivan tumor, te kako su ranijih godina operacijske mogućnosti bile ograničene, u liječenju se standardno upotrebljavala radioterapija, a od operacijskih zahvata vršila se uglavnom amputacija ekstremiteta. Danas se međutim sve češće primjenjuje operacijsko liječenje, a obzirom da se ovaj tumor često javlja u kostima aksijalnog skeleta (rebra, klavikula, zdjelica), njegova resekcija kod tih lokalizacija ne ostavlja za posljedicu značajniji funkcionalni poremećaj. Resekcija se preporuča i u bolesnika mlađih od 10 godina, ukoliko se tumor javlja u ekstremitetima, jer radioterapija može imati za posljedicu oštećenje zone rasta, zastoj u rastu i veliki funkcionalni deficit.

Operativni zahvat u glavnine bolesnika danas se izvodi nakon provedenog sistemskog liječenja (adjuvantne kemoterapije), što dovodi do značajne redukcije veličine tumora. Obzirom da su ovi tumori dobro vaskularizirani s velikim udjelom mekih česti, te zahvaćenosti krvnih žila lokalno, potrebno je dobro procijeniti operabilnost tumora, pa se preoperativno uvijek radi kontrolna dijagnostička obrada (scintigrafija kosti, CT ili MR). Tumori većeg volumena javljaju se uglavnom u području zdjelice, a takvi tumori često tek nakon provedene kemo-radioterapije postaju operabilni.

Kirurški pristup tumorima u području ekstremiteta je isti kao kod osteosarkoma: ukoliko je moguće izvode se poštediti operativni zahvati, te ugradnja endoproteze ili transplantata.

2.8.2. Radioterapija

Pozitivan učinak radioterapije na ovaj tumor opisao je još James Ewing 1921. godine. Tako je u čak 50-77% bolesnika liječenih samo radioterapijom bilo moguće postići kontrolu lokalne bolesti i to u okolnostima kada se nije radilo precizno određivanje volumena pod kontrolom CT-a i simulatora za pozicioniranje i planiranje liječenja. Razvoj tehnologije, te primjena radioterapije u kombinaciji sa sistemskom kemoterapijom prema novijim studijama dovode do lokalne kontrole bolesti u više od 90% bolesnika. [123-130] Danas se za procjenu volumena tumora standardno upotrebljava CT, čijom primjenom je omogućeno kompleksnije planiranje radioterapije s više polja, nadalje bolja raspodjela doze, a također i bolja poštedita zdravog okolnog tkiva, osobito zone

rasta, tetiva i zglobova. Učinak, ali i štetne nuspojave radioterapije ovise o tehnici zračenja i dozi. Značajna i česta nuspojava sekundarnih tumora koji se javljaju u djece liječenih zračenjem, dovela je do rjeđe primjene ove metode kao primarnog načina liječenja lokalne bolesti. Radioterapija se danas koristi najčešće dodatno postoperativno, ukoliko je kirurški zahvat bio neadekvatan, a odgovor na preoperativnu kemoterapiju slab. Radioterapijske doze se kreću u rasponu 45-50 Gy i raspodijeljene su u frakcije od oko 200 cGy. Analize povezanosti visine doze i odgovora pokazale su podjednaku stopu lokalnih recidiva u bolesnika koji su primili ukupnu dozu u rasponu od 40 – 60 Gy, te da nema značajnijeg poboljšanja ishoda za doze više od 60 Gy. Kod viših doza registrirana je veća stopa nuspojava (edem i fibroza lokalno, patološke frakture, sekundarni tumori), a nuspojave su izraženije i ukoliko se radioterapija i kemoterapija provode istovremeno.

2.8.3. Sistemska liječenje

Prije uvođenja sistemske kemoterapije petogodišnja stopa preživljenja bila je samo 10%, uglavno radi pojave udaljenih metastaza. Sistemska liječenje počinje od 1960. godine primjenom najprije ciklofosfamida (C), aktinomicina-D (A) i vinkristina (V), te kasnije Adriamicina (Adr) i drugih alkilirajućih agenasa, kao što su ifosfamid i melfalan. Objavljene su brojne studije u kojima je analizirana najučinkovitija kombinacija citostatika, koje su pokazale poboljšanje stope preživljenja u rasponu od 25-82% kod lokaliziranog oblika bolesti, te 30-50% kod metastatske bolesti.

2.9. Prognostički čimbenici

Slično kao i kod osteosarkoma, glavni prognostički čimbenik je postojanje klinički detektabilnih metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti. Prisutnost metastaza vidljivih slikovnim metodama već u ranoj fazi bolesti ukazuje na biološku raznolikost tumora, jer je preživljenje u tih bolesnika bez obzira na liječenje dvostruko slabije (niže od 30%). [106,122]

Nadalje, loši prognostički znakovi su: lokalizacija tumora u regiji zdjelice, volumen tumora veći od 100 ml, slab odgovor na adjuvantnu kemoterapiju i starija životna dob. [111,122,126,131]

3. Slikovne metode u dijagnostici lokalnog recidiva i praćenju bolesnika

Prije uvođenja sistemskog liječenja pojava lokalnog recidiva uglavnom je bila povezana sa već proširenom bolesti u druge organe, tako da nije niti predstavljala specifičan dijagnostički problem. Promjenom načina liječenja, djelomično i kao posljedica značajno većeg broja pošteđenih zahvata koji se sada izvode, registrirana je veća stopa lokalnog recidiviranja bolesti (5-15%), koji se javljaju kasnije, te često kao prvi znak povrata bolesti. [39-42,79,80,132]

Radi tih novih spoznaja smjernice za praćenje bolesnika sa osteosarkomom i sarkomom Ewing mijenjane su 2006. godine, kada je Europsko udruženje onkologa (ESMO) preporučilo aktivno praćenje bolesnika najmanje 10 godina od postavljanja dijagnoze, kao i rutinsku primjenu CT-a pluća. [133,134] MR i CT preporučene su kao osnovne metode za procjenu lokalne proširenosti bolesti, RTG za praćenje lokalne regije, a scintigrafija kosti za otkrivanje udaljenih metastaza. Izražena je međutim zabrinutost za sve veću primjenu CT-a radi mogućeg štetnog rizika od ionizirajućeg zračenja, koji je kod djece značajno veći u odnosu na odrasle. [135-139] Obzirom da se osteosarkom i sarkom Ewing javljaju u mlađim dobnim skupinama, dulje preživljenje dovodi do potrebe sve duljeg aktivnijeg praćenja tijekom bolesti. Rezultat toga je izlaganje većem broju radioloških ionizirajućih procedura, pa treba uzeti u obzir i moguće nuspojave navedenih pretraga. Stoga, iako je praćenje produljeno na minimalno 10 godina (preporuka i do 15 godina) od postavljanja dijagnoze bolesti, ne postoji konsenzus kakvo je optimalno praćenje ovih bolesnika obzirom na vrstu i učestalost primjene slikovnih metoda. [33-43,134,135]

Nakon završenog liječenja, tijekom praćenja bolesnika scintigrafija kosti koristi se za detekciju udaljenih metastaza, međutim nisu ujednačeni stavovi o tome koliko dugo scintigrafski pratiti bolesnike, kao i kako često ponavljati pretrage tijekom tog perioda. [72,140,141] Obzirom da se glavnina lokalnih recidiva bolesti, kao i udaljenih metastaza javlja tijekom prve dvije do tri godine od postavljanja dijagnoze, preporuka za rutinsko scintigrafsko praćenje bolesnika uglavnom se odnosi na taj period, a nakon četiri godine u ovisnosti o

simptomima bolesnika. Radi visoke osjetljivosti pretrage scintigrafski je moguće registrirati pojačanu lokalnu prokrvljenost i promjene koje bi ukazale na eventualnu pojavu recidiva ili metastaza i u mekim čestima lokalne ili drugih regija, što se vidi kao izražena vaskularizacija ili krvni prostor, a koje ne moraju biti vidljive kasnije na odloženom snimanju. U studiji «Rizzolijeve skupine» [79], objavljene u 6. mjesecu ove godine pokazano je na većoj seriji bolesnika sa lokalnim recidivom da je u 27% njih nalaz bio samo u mekim čestima, u 66% lokalni recidiv bio je kombinacija mekotkivnog i koštanog dijela, tako da je mekotkivna komponenta bila zastupljena u čak 93% slučajeva, a samo u 7% slučajeva lokalni recidiv bio je ograničen na koštani segment. Nadalje u 55% bolesnika sa lokalnim recidivom to je bio prvi znak relapsa bolesti, a u 79% njih nakon toga uslijedilo je daljnje širenje bolesti u pluća ili kosti u vremenu 3 do 28 mjeseci od pojave lokalnog recidiva (medijan 8 mjeseci). Također je registrirana 4 puta veća učestalost koštanih metastaza u bolesnika sa lokalnim relapsom, prema ostalim bolesnicima sa udaljenom bolesti.

Obzirom da scintigrafija kosti nije visoko specifična, pozitivan nalaz može biti posljedica i samog operativnog zahvata na kosti lokalne regije, stoga scintigrafija može biti lažno pozitivna 3-6 mjeseci nakon kirurškog liječenja. Mogu se javiti i druge, benigne komplikacije u lokalnoj regiji, kao što su upala, razlabavljenje ili mikrotrauma i periprotetički kalcifikati u regiji endoproteze, koji također mogu uzrokovati pojačanu akumulaciju radiofarmaka. Problem djelomice može riješiti dobro uzeta anamneza (podaci o traumi, aktivnosti, nošenju štaka, promjeni proteze, u slučaju amputacija) te mogućnost usporedbe sa ranijim scintigramom, kao i kontrolna scintigrafija ili dodatna obrada te usporedba nalaza RTG-a i scintigrama da bi se utvrdila prava priroda lezije. Benigne lezije obično na kontrolnom scintigramu pokazuju sklonost smanjenju ili kroz duži vremenski period ne pokazuju značajnije promjene.

Problem je što se takve nekada vrlo diskretne promjene, ne mogu jasno definirati niti drugim slikovnim metodama, kao što je MR koji iako ima visoku osjetljivost, također nije visoko specifičan za razlikovanje «vijabilnog» tumora od neovaskularizacije u nekrotičnoj regiji, vaskulariziranog granulacijskog tkiva ili reaktivne hiperemije, radi čega se za bolju specifičnost MR-a radi kontrastno-dinamičko snimanje krvnog prostora, kao kod trovremenske scintigrafije kosti. [142-144] Obzirom na sve veću zastupljenost bolesnika s tumorskim

endoprotezama javlja se problem interpretacije MR nalaza. Nažalost kolor Doppler ultrazvuk iako lako dostupna, neinvazivna, neionizirajuća i jeftina metoda, nije se pokazao dovoljno pouzdan za točnu procjenu učinka liječenja ili postojanja lokalnog recidiva. [143,145] RTG kosti još uvijek je preporučena metoda tijekom praćenja lokalne regije, međutim slabije je osjetljiv u odnosu na druge morfološke metode i njime nije moguće pratiti promjene u mekim čestima lokalno, koje su vrlo često zahvaćene primarnom bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze (osobito kod Ewing-ovog sarkoma) i u više od 90% bolesnika sa lokalnim recidivom. Osim što predstavlja značajno veće radijacijsko opterećenje [137,140], nalaz CT-a je ponekad teško interpretirati kod bolesnika sa endoprotezama radi artefakta koji se javljaju (potreban je i posebni program za analizu regija sa metalnim implantatima) i ne preporuča se učestalo rutinski raditi CT snimanja.

Unatrag nekoliko godina sve se više u praćenju bolesnika upotrebljava ^{18}F -FDG PET/CT radi svoje relativno visoke osjetljivosti za detekciju maligne proliferacije. Iako je pokazana korist kod sarkoma, osjetljivost za detekciju koštanih metastaza osteosarkoma je nešto lošija u odnosu na scintigrafiju kosti sa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP-om zbog prevladavajuće osteoplastične komponente. [76,146-148] Obzirom na relativno veliku dozu ozračenja (osobito kod ^{18}F -FDG-PET/CT-a koji je danas uobičajeni postupak) postoje oprečna mišljenja o primjeni ove metode u dječjoj populaciji i za sada se ne preporuča za rutinsko praćenje bolesnika. [149]

II HIPOTEZA

Trovremenska scintigrafija kosti bolje detektira lokalne recidive zbog uočavanja patološke vaskularizacije u kostima i mekim čestimima.

III CILJ ISTRAŽIVANJA

Iako su prva dva vremena snimanja kod scintigrafije kosti sastavni dio postupka (ne predstavljaju dodatno opterećenje zračenjem za bolesnika) korist od ovog dijela pretrage u praćenju bolesnika nije poznata, niti postoji standardna preporuka o snimanju u ranoj fazi pojedine regije ili cijelog tijela, što je također moguće. Obzirom da je i nakon evaluacije svih slikovnih metoda koje se koriste u dijagnostici ovih bolesnika scintigrafija kosti i prema najnovijim smjernicama ostala metoda preporučena za detekciju koštanih metastaza, moguće je postupak proširiti snimanjem lokalne regije i dopunskim projekcijama.

Obzirom na napredak u liječenju, te time i promjeni tijeka bolesti oboljelih sa osteogenim sarkomom i sarkomom Ewing, radi čega se učestalije registrira lokalni recidiv u periodu nakon 3 i više godina od početka liječenja, postoji potreba evaluacije načina praćenja tih bolesnika.

Stoga je cilj planiranog istraživanja bio slijedeći: utvrditi dijagnostičku primjenjivost nalaza dobivenih u prva dva vremena snimanja kod scintigrafije kosti u bolesnika sa osteogenim sarkomom i sarkomom Ewing u području donjih ekstremiteta u dijagnostičkom postupku tijekom praćenja bolesnika.

Istraživanjem se planira utvrditi klinički značaj tog dopunskog dijela pretrage tijekom praćenja bolesnika:

1. da li je potrebno raditi trovremenski scintigram kosti i nakon završenog liječenja, tijekom praćenja bolesnika
2. koji je bio značaj trovremenske scintigrafije kosti u otkrivanju lokalnog recidiva, obzirom na visoku zastupljenost mekih česti.

Ukoliko rezultati istraživanja pokažu korisnost od trovremenskog protokola, novi način pristupu metode će doprinijeti ranijoj detekciji lokalne bolesti i potrebi za ranijom proširenom dijagnostičkom obradom.

Dobiveni podaci mogu koristiti kao preporuka kakav je postupak optimalan (trovremenski ili samo odloženo snimanje) za rutinsku primjenu tijekom praćenja bolesnika sa osteogenim sarkomom i sarkomom Ewing.

IV BOLESNICI I METODE

1. Bolesnici

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 83 bolesnika sa osteogenim i Ewing-ovim sarkomom. Analizirani su bolesnici sa primarnim tumorom donjih ekstremiteta bedrene i goljениčne kosti, područja koja su zahvaćena u oko 80% svih oboljelih.

Studija je bila retrospektivna i obuhvatila je bolesnike koji su bili hospitalizirani radi liječenja i kontrolnih obrada na Onkološkom odjelu Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, u periodu od dvadeset godina (od 1990.g. do 2009. godine) te imali dostupnu kompletnu medicinsku dokumentaciju. Onkološki odjel Klinike za dječje bolesti je Referentni centar za solidne tumore dječje dobi Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, gdje se liječi glavnina oboljelih od koštanih sarkoma u Hrvatskoj. Sve scintigrafije skeleta u bolesničkoj skupini izvršene su u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice», a većina bolesnika operirana je u Klinici za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Uključni kriteriji:

- a) histološki potvrđena dijagnoza primarnog osteogenoga sarkoma kosti ili sarkoma Ewing
- b) primarni tumor lokaliziran u regiji donjih ekstremiteta (bedrena i goljениčna kost)
- c) dob mlađa od 40 godina
- d) negativna anamneza o prethodnom liječenju radi drugih tumora.

Isključni kriteriji:

- a) nepotpuna medicinska dokumentacija
- b) neadekvatno praćenje bolesnika (bez podataka o nalazima drugih dijagnostičkih pretraga).

Retrospektivno su prikupljeni slijedeći podaci: dob i spol bolesnika, lokalizacija primarnog tumora, stupanj proširenosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, kemoterapija (preoperativno i postoperativno), operativni zahvat, vrijeme pojave lokalnog recidiva ili udaljenih metastaza, lokalizacija diseminacije bolesti (pluća, kosti, meke česti, ostala tkiva), te vrsta slikovnih metoda koje su upotrebljavane za praćenje lokalne regije.

Za prikupljanje tih podataka korištene su informacije iz povijesti bolesti Onkološkog odjela Klinike za dječje bolesti Zagreb, tijekom praćenja bolesnika koje je rađeno prema standardnim protokolima za oboljele sa osteosarkomom i sarkomom Ewing.

Preoperativna evaluacija:

U svih bolesnika uz fizikalni onkološki pregled *učinjena je evaluacija primarnog tumora* koja se sastojala od RTG i CT (ili MR) nalaza i trovremenskog scintigrama kosti lokalne regije, kao i evaluacija *metastatske bolesti* u plućima (RTG ili CT pluća) i kostima (scintigram cijelog skeleta).

Postoperativno praćenje bolesnika:

Primarno praćenje sastojalo se od RTG-a pluća i RTG-a lokalne regije svaka dva mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 3 mjeseca tijekom treće godine, a nakon toga najmanje jednom u 6 mjeseci. Trovremenska scintigrafija kosti rađena je svaka 3-4 mjeseca prve dvije godine, tijekom 3. i 4. godine svakih 6 mjeseci, nakon toga jednom godišnje ili prema kliničkoj indikaciji.

U slučaju sumnje na lokalni recidiv na temelju RTG-a ili scintigrafskog nalaza radila se dodatno obrada (CT/MR) ili biopsija suspektne regije. Ukoliko su nalazi navedenih pretraga bili uredni bolesnik se smatrao «bez bolesti» («free of disease»).

«End point» studije smatrana je pojava lokalnog recidiva u bolesnika.

Kriterij za lokalni relaps bolesti:

Lokalni recidiv bolesti definiran je nalazima slikovnih metoda na osnovu kojih je kliničar posumnjao da se radi o recidivu koji zahtjeva novu aktivnu terapiju, a navedeni nalaz je bio potvrđen i dodatnom dijagnostičkom obradom (CT ili

MR), operativno (biopsijom i histološkim nalazom) ili na slijedećoj kontrolnoj obradi kao daljnja progresija bolesti.

Učinjena je reevaluacija kliničke potvrde lokalnog relapsa bolesti obzirom na nalaz prva dva vremena snimanja scintigrafije kosti na slijedeći način:

a. Učinjena je dijagnostička evaluacija lokalnog relapsa, a kao dijagnostički kriterij za pojavu lokalnog relapsa uzete su u obzir metode kojima je bila praćena lokalna regija u bolesnika (RTG i scintigrafija kosti), a na scintigramu kosti uzet je u obzir suspektan patološki nalaz registriran u sva tri vremena snimanja scintigrafije kosti.

b. Učinjena je reevaluacija, a kao dijagnostički kriterij za pojavu lokalnog relapsa *nije* korištena informacija dobivena u prva dva vremena scintigrafskog snimanja, nego je uzet u obzir samo suspektan patološki nalaz kasnog statičkog scintigrama.

c. Statistička analiza i analiza pojedinih dijagnostičkih doprinosa informacija dobivenih u prva dva vremena scintigrafskog snimanja učinjena je temeljem analize individualnih doprinosa u dijagnostičkom odlučivanju (eng. Case based reasoning).

Analizirana je:

1. učestalost i prosječno vrijeme pojave lokalnog recidiva
2. učestalost lokalnog recidiva u mekim čestima u odnosu na kost lokalne regije
3. stupanj proširenosti bolesti u trenutku pojave lokalnog recidiva
4. prosječno vrijeme pojave udaljenih metastaza i njihovu lokalizaciju
5. vrsta metastaza koje su utvrđene scintigrafijom kosti
6. prosječna duljina preživljenja nakon dijagnoze metastaza ili lokalnog relapsa
7. ukupno preživljenje bolesnika

2. Metode

2.1. Scintigrafija kosti s ^{99m}Tc -HMDP

Trovremenski scintigram kosti rađen je u sklopu onkološke obrade prema standardnom protokolu: nakon i.v. davanja radiofarmaka, odmah po injiciranju ^{99m}Tc -HMDP-a, vršeno je snimanje lokalne regije primarnog tumora tijekom jedne minute u vremenskim intervalima od po 3 sekunde (angioscintigrafija), zatim tijekom prvih 10 minuta (krvni prostor) područja lokalne regije, toraksa te u slučaju kliničke indikacije i drugih regija (ukoliko je bolesnik navodio smetnje ili bolove). Snimanje cijelog tijela (kasna statička snimka) vršeno je nakon 2-4 sata. Radiofarmak je pripravljan uvijek sa istim komercijalnim kitom (Osteocis, CIS Bio International, Francuska), a doza je bila prilagođena prema dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

SPECT («Single Photon Emission Computed Tomography») lokalne regije nije rađen, međutim u svih bolesnika snimane su dodatne polukose projekcije kako bi se jasno odredio položaj lezije u području lokalne regije, odnosno da bi se isključilo nakupljanje kao moguća posljedica kontaminacije radiofarmakom na kasnim statičkim scintigramima.

Korištene su Siemens Diacam gama kamera za cijelo tijelo spojena na računalo (Macintosh II fx, SAD), sa programskom podrškom za primjenu u nuklearnoj medicini (NucLear, Macintosh, SAD) i višenamjenski paralelni kolimator za niske energije γ -fotona i Siemens Multispect gama kamera spojena na računalo (Icon, Macintosh, SAD).

Evaluacija scintigrafskog nalaza:

Prvo vrijeme snimanja («angioscintigrafija» ili protok)

Pokazuje opskrbu lezije arterijskom krvi. Lokalna regija primarnog tumora snimana je tijekom 1. minute u vremenskim intervalima od 3 sekunde. Regije interesa (ROI) postavljene su: a) u području primarnog tumora; b) u istom dijelu suprotne (zdrave noge). Dobivene krivulje klasificirane su kao pozitivne i negativne.

Pozitivna krivulja smatrana je povećana prokrvljenost u regiji primarnog tumora prema zdravoj strani na račun arterijske i /ili venske faze, a nakon završenog liječenja nalaz simetrične krivulje prokrvljenosti bolesne prema zdravoj strani.

Negativna krivulja smatrana je smanjena prokrvljenost u području bolesne strane, prikazana kao niža krivulja dotoka (arterijska faza) i visine protoka (venska faza), jer je kod asimptomatskih bolesnika nakon završenog liječenja takav nalaz primjeren izvršenom operativnom zahvatu (kod amputiranih radi smanjene opće cirkulacije u nozi prema zdravoj strani, a kod pošteđenih zahvata i ugradnje tumorskih endoproteza radi ukupno manje količine normalnog, zdravog tkiva).

Drugo vrijeme snimanja («krvni prostor» ili rani statički scintigram)

Pokazuje ekstracelularnu i ekstravaskularnu distribuciju radiofarmaka određenu lokalnom prokrvljenosti i permeabilnosti krvnih žila.

Lokalna regija snimana je do 10 minuta po injiciranju radiofarmaka. Svako pojačano nakupljanje u regiji primarnog tumora smatrano je patološkim nalazom. Nakupljanje koje se registrira izvan regije kosti (ukoliko je kost resecirana, pa je niti nema ili ako je nalaz izvan poznatih kontura kosti) smatrano je kao patološko nakupljanje u mekim čestimima. Pozitivni nalazi razvrstani su u *tri skupine*:

- a) nakupljanje samo u kosti
- b) nakupljanje samo u mekim čestimima lokalne regije
- c) nakupljanje u području kosti i mekih česti.

Scintigrafski nalaz učinjen u periodu unutar tri mjeseca nakon izvršenih raznih operativnih zahvata u regiji smatran je *nespecifičan* («inconclusive»).

Treće vrijeme snimanja (kasni statički scintigrami)

Odraž je remodelacije/koštane pregradnje u leziji i njenim rubovima.

Snimani su statički scintigrami cijelog tijela i dodatne projekcije lokalne, a po potrebi i ostalih regija.

Patološki nalaz u lokalnoj regiji razvrstan je u tri skupine:

- a) nakupljanje samo u kosti
- b) nakupljanje samo u mekim čestimima lokalne regije
- c) nakupljanje u području kosti i mekih česti.

Scintigrafski nalaz učinjen u periodu tri mjeseca nakon izvršenog nekog operativnog zahvata u regiji smatran je *nespecifičan* («inconclusive»).

2.2. Ostale kliničke metode

Evaluacija bolesnika sastojala se od kliničkog pregleda liječnika onkologa, te rutinskih laboratorijskih pretraga koje se koriste u praćenju bolesnika, kao i drugih slikovnih metoda, kako bi se isključila odnosno potvrdila diseminacija bolesti (RTG pluća i lokalne regije, UZV abdomena i lokalne regije, CT, MR, biopsija sa histologijom ili citologijom).

2.3. Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani opisnom statistikom. Dijagnostički doprinos prva dva vremena scintigrafskog snimanja, obzirom na dijagnostički postupak tijekom praćenja bolesnika, evaluiran je statističkim metodama primjerenim za analizu malih uzoraka jer je obzirom na incidenciju i karakteristike ispitivane bolesti očekivan maleni uzorak. To podrazumijeva primjenu egzaktnih statističkih testova, kao npr. Fisherov egzaktni test.

Procijenjena je valjanost dijagnostičkog doprinosa prva dva vremena scintigrafskog snimanja u smislu njihove osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti, te lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza.

Obzirom da je dijagnostički problem zapravo individualni problem, osim statističkih metoda, primijenjena je i metoda analize odlučivanja temeljenim na pojedinim slučajevima (eng. Case based reasoning), kojima će se tražiti sličnosti, odnosno razlike pojedinih dijagnostičkih slučajeva. Tim postupkom omogućeno je izvođenje logičkih zaključaka koji se mogu primijeniti u smislu iskustva u provođenju dijagnostičkih postupaka tijekom praćenja bolesnika.

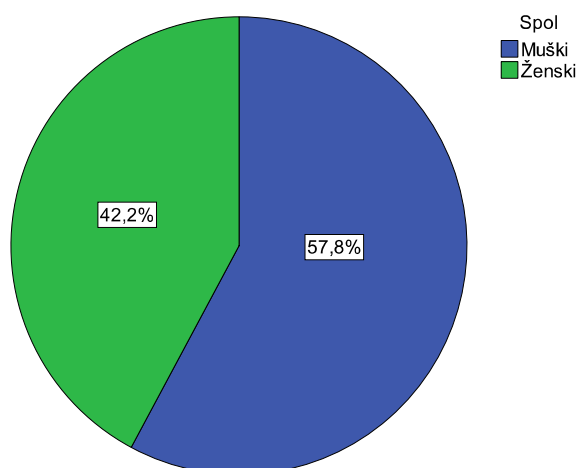
V REZULTATI

1. Epidemiološka analiza

1.1. Analiza bolesnika prema spolu i dobi, vrsti i lokalizaciji tumora

Od ukupno 83 bolesnika bilo je 35 (42,2%) bolesnica i 48 bolesnika (57,8%).
(Slika 1.)

Slika 1. Raspodjela bolesnika prema spolu

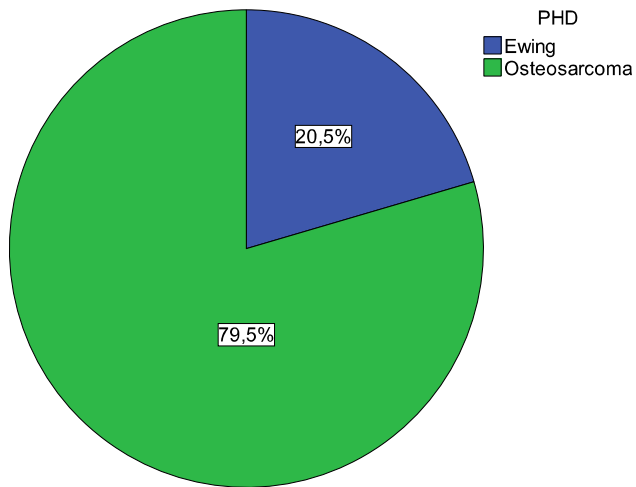


Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bilo je $73,8 \pm 50,4$ mjeseci (medijan 58,0 mjeseci, interkvartilni raspon 31,0 do 110,0 mjeseci).

Prosječna dob ispitivane bolesničke skupine bila je $13,8 \pm 4,1$ godina (medijan 13,0 godina, interkvartilni raspon 11,0 do 17,0 godina).

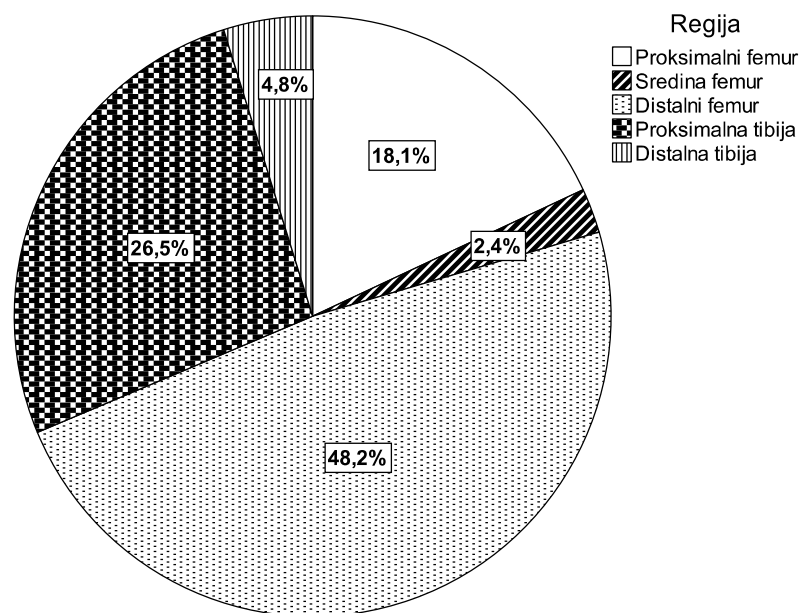
Obzirom na vrstu tumora u 66 bolesnika radilo se o osteosarkomu (79,5%), a u 17 bolesnika (20,5%) o Ewingovu sarkomu. (Slika 2.)

Slika 2. Raspodjela bolesnika prema PHD nalazu



Tumor se najčešće pojavljivao u regiji koljena (u području distalnog femura u 40 oboljelih, a u proksimalnoj tibiji u 22 bolesnika), zatim u regiji proksimalnog femura u 15 bolesnika, u 4 bolesnika u distalnoj tibiji i u 2 bolesnika u sredini femura. (Slika 3.)

Slika 3. Raspodjela bolesnika prema lokalizaciji tumora



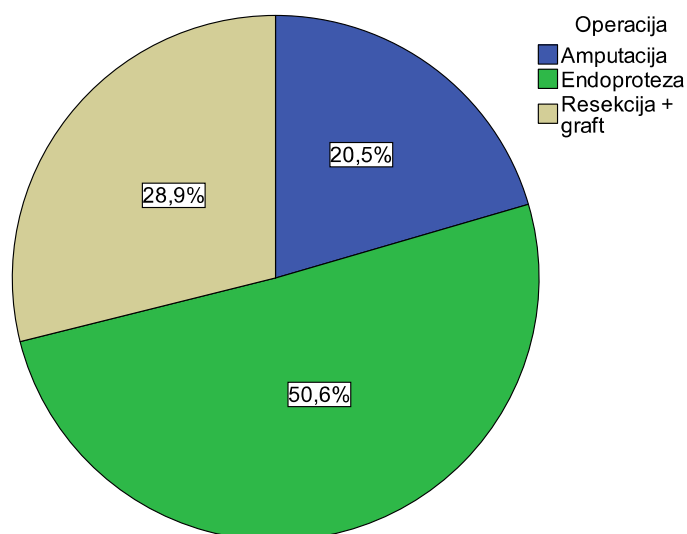
1.2. Analiza bolesnika obzirom na stupanj proširenosti bolesti

U trenutku postavljanja dijagnoze jedan bolesnik (1,2%) je imao utvrđenu metastatsku bolest u skeletu, a u još troje njih (3,6%) obradom učinjenom unutar mjesec dana od postavljanja dijagnoze bolesti potvrđena je proširena bolest (u dvoje bolesnika u pluća i jednog u skelet). Od 83 bolesnika kod postavljanja dijagnoze ukupno ih je četvero (4,8%) imalo stadij III bolesti (diseminiranu bolest), a u ostalih bolesnika radilo se o tumorima visokog stupnja malignosti, ali bez znakova udaljenih metastaza (stadij II).

1.3. Analiza bolesnika obzirom na vrstu operativnog zahvata i provedeno sistemsko liječenje

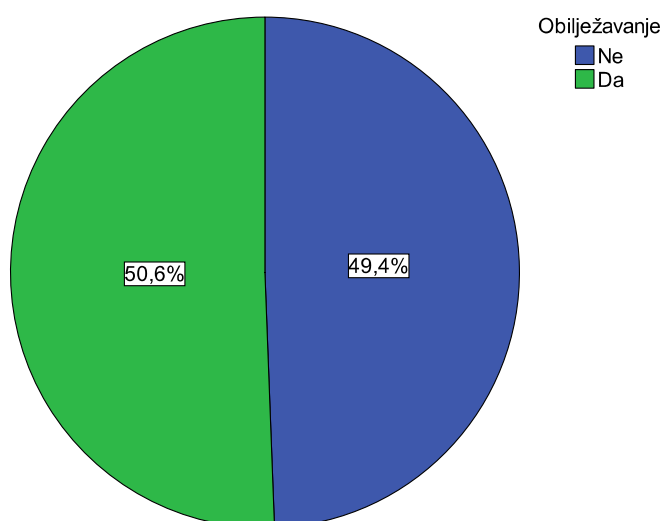
U svih bolesnika izvršen je operativni zahvat. U glavine oboljelih radilo se o poštednom zahvatu resekcije (79,5%), u 42 bolesnika sa ugradnjom endoproteze (50,1%), u 24 bolesnika sa ugradnjom cementa ili biološkog materijala-grafta (28,9%), dok je u preostalih 17 bolesnika (20,5%) učinjena amputacija ekstremiteta. (Slika 4.)

Slika 4. Raspodjela bolesnika prema vrsti operativnog zahvata



Prije operativnog zahvata u 42 bolesnika (50,6%) izvršeno je prema scintigrafskom nalazu obilježavanje lokalne proširenosti bolesti (markerom izvana na koži), kako bi planirani operativni zahvat resekcije bio pouzdaniji (do zdravog dijela kosti i uključivao eventualne «skip metastaze»), a ipak što je moguće manje radikalno. (Slika 5.)

Slika 5. Raspodjela bolesnika obzirom na preoperativno obilježavanje lokalne proširenosti bolesti



Prijeoperativna sistemska kemoterapija je provedena u većine bolesnika (89,2%). U 9 bolesnika (10,8%) operativni zahvat je izvršen bez prethodnog sistemskog liječenja: većinom se radilo o radikalnom zahvatu - amputaciji (5 bolesnika), u 2 bolesnika izvršena resekcija s ugradnjom endoproteze, a u preostala 2 resekcija sa ugradnjom grafta.

Nakon izvršenog operativnog zahvata u svih bolesnika nastavljeno je sa sistemskim liječenjem prema kemoterapijskom protokolu obzirom na vrstu tumora (Osteosarkom ili Ewingov sarkom), kao i na stupanj proširenosti bolesti.

Tablica 1. Raspodjela bolesnika obzirom na spol, dob, PHD nalaz, vrstu operativnog zahvata, te preoperativno i postoperativno sistemsko liječenje

| | | |
|-----------------------------|---------------------------|------------|
| Dob | U godinama: medijan (IQR) | 13 (11-17) |
| Spol | Muški: N (%) | 48 (57,8) |
| | Ženski: N (%) | 35 (42,2) |
| PHD | Ewingov sarkom: N (%) | 17 (20,5) |
| | Osteosarkom: N (%) | 66 (79,5) |
| Lokalizacija | Proksimalni femur: N (%) | 15 (18,1) |
| | Sredina femura: N (%) | 2 (2,4) |
| | Distalni femur: N (%) | 40 (48,2) |
| | Proksimalna tibija: N (%) | 22 (26,5) |
| | Distalna tibija: N (%) | 4 (4,8) |
| Operacija | Amputacija: N (%) | 17 (20,5) |
| | Endoproteza: N (%) | 42 (50,6) |
| | Resekcija + graft: N (%) | 24 (28,9) |
| Preoperativno obilježavanje | Da: N (%) | 42 (50,6) |
| | Ne: N (%) | 41 (49,4) |
| Preoperativna kemoterapija | Da: N (%) | 74 (89,2) |
| | Ne: N (%) | 9 (10,8) |

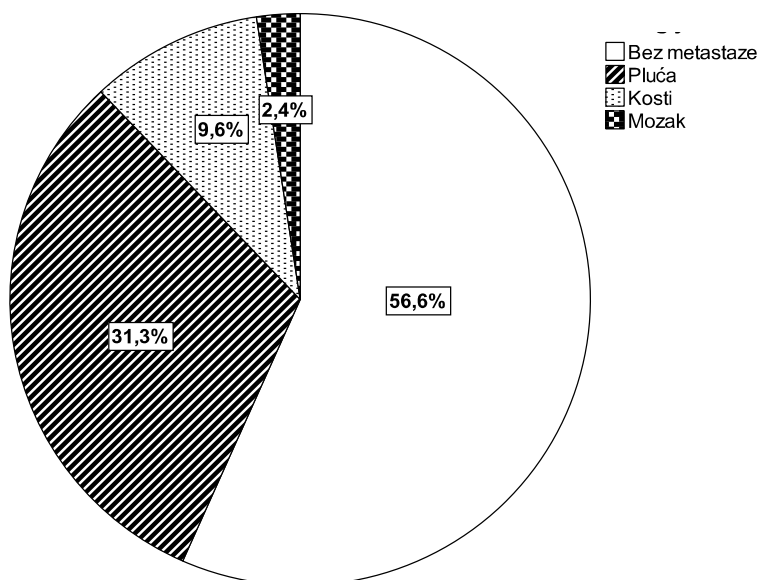
Legenda: IQR = interkvartilni raspon, PHD = patohistološka dijagnoza

2. Metastatska bolest

2.1. Učestalost i lokalizacija metastatske bolesti

Tijekom ukupnog perioda praćenja u 36 bolesnika (43,4%) došlo je do širenja bolesti u druge organe. Prva regija metastatske bolesti najčešće su bila pluća, 26/36 bolesnika (72,2%), zatim kosti u 8/36 bolesnika (22,2%) i mozak u 2/36 bolesnika (5,6%).

Slika 6. Lokalizacija prve regije metastatske bolesti



Od ukupno 36 bolesnika s metastatskom bolesti u njih 26 došlo je do daljnjeg širenja bolesti u druge regije (organske sustave). U 12 bolesnika u kojih su ranije utvrđene metastaze u plućima i jednog bolesnika s metastazom u mozgu bolest se dalje proširila u kosti. U 5 bolesnika s metastazama u kostima i kod jednog bolesnika s metastazom u mozgu bolest se dalje proširila u pluća. U 4 bolesnika s metastazama u plućima i jednom bolesnikom s koštanim metastazama, bolest se proširila u meke česti, a u dvoje bolesnika (jednom već utvrđene metastaze pluća, a drugom kosti) drugo metastatsko sjelo bio je mozak.

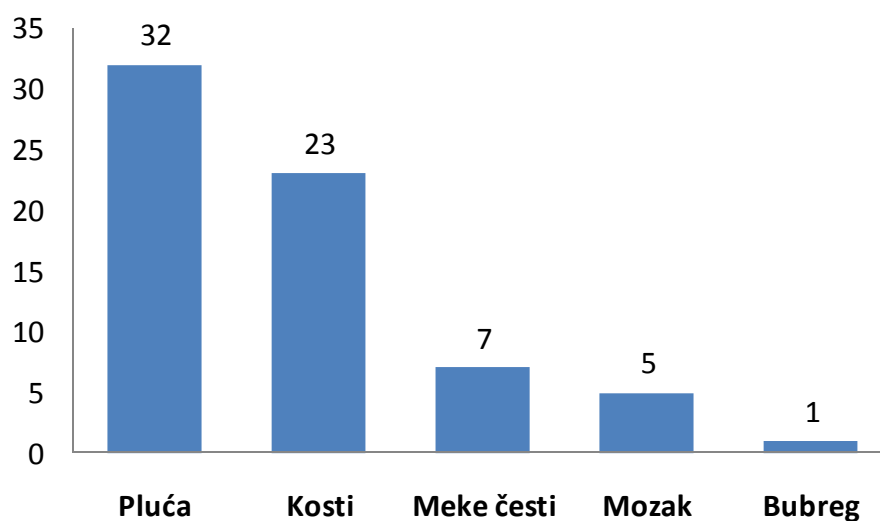
Četvero bolesnika imalo je daljnju progresiju bolesti u treće regije. U 2 bolesnika pojavile su se metastaze u mekim čestimima (ranije imali zahvaćena pluća i kosti, te pluća i mozak), u jednog bolesnika s metastazama u plućima i mekim čestimima pojavile su se metastaze u mozgu, a u četvrtog bolesnika su nakon metastaza pluća i mekih česti registrirane koštane metastaze.

Od četvero navedenih bolesnika dvoje je imalo i daljnju progresiju bolesti sa zahvaćanjem četvrtog organskog sustava. U jednog bolesnika zabilježeno je širenje u skelet (nakon mozga, pluća i mekih česti), a u drugog bolesnika nakon ranije proširene bolesti u pluća, meke česti i kosti, zabilježena je pojava metastaze u bubregu.

Od ukupno 36 bolesnika u kojih su se pojavile udaljene metastaze, s obzirom na zastupljenost organskih sustava u pojedinog bolesnika najčešće je registrirana metastatska bolest pluća, ukupno u 32/36 bolesnika (88,9%).

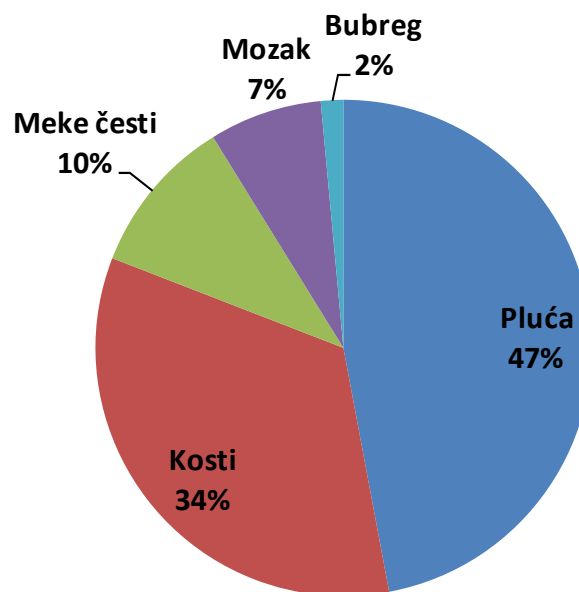
Druge po učestalosti bile su metastaze skeleta u 23/36 bolesnika (63,9%), zatim metastaze u mekim čestimima u 7/36 bolesnika (19,4%), metastaze u mozgu u 5/36 bolesnika (13,9%) i u jednog bolesnika metastaza u bubreg (2,8%). (Slika 7.)

Slika 7. Raspodjela metastaza prema zahvaćenosti organskih sustava u pojedinim bolesnika



U 36 bolesnika tijekom vremena njihova praćenja registrirano je ukupno 68 regija metastatske bolesti. Gotovo polovica svih lokalizacija gdje se bolest širila bila je regija pluća (47,1%), zatim kosti (33,8%), meke česti (10,3%), mozak (7,3%) i bubreg (1,5%). (Slika 8.)

Slika 8. Raspodjela metastaza prema ukupnoj zastupljenosti metastaza u pojedinim organskim sustavima

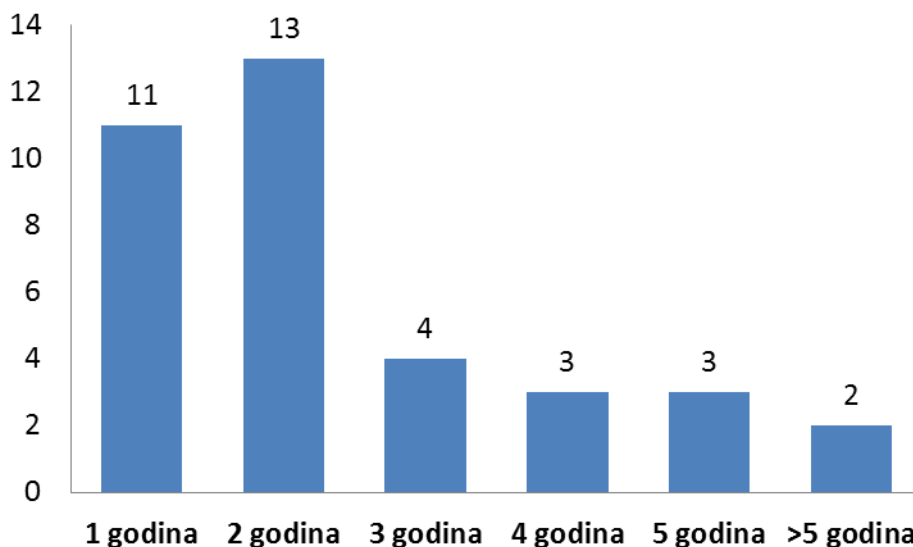


2.2. Vrijeme pojave metastatske bolesti

Prosječno vrijeme pojave metastatske bolesti od utvrđene dijagnoze bolesti bilo je $24,3 \pm 20,9$ mjeseci (medijan 20,0 mjeseci, interkvartilni raspon od 9,3 do 33,0 mjeseca). U 4 bolesnika metastatska bolest utvrđena je tijekom prvih mjesec dana od postavljanja dijagnoze, a u još 7 bolesnika metastaze su registrirane u prvoj godini od postavljanja dijagnoze (ukupno u prvoj godini 30,6% bolesnika), u 13 bolesnika (36,1%) tijekom druge godine, što je činilo oko dvije trećine

bolesnika s metastatskom bolesti (66,7%). U 4 bolesnika (11,1%) registrirane su tijekom treće, a u 3 bolesnika tijekom četvrte godine od pojave bolesti (8,3%). Tijekom pete i nakon više od 5 godina od postavljanja dijagnoze metastaze su se pojavile u 5 bolesnika (13,9%). (Slika 9.)

Slika 9. Raspodjela bolesnika prema vremenu pojave metastatske bolesti



2.3. Metode dijagnosticiranja metastatske bolesti

Analizirane su dijagnostičke metode kojima je prvi put registrirana metastatska bolest. U svih 36 bolesnika na metastatsku bolest posumnjalo se nekom od slikovnih metoda: scintigrafija kosti, RTG ili CT. (Tablica 2.)

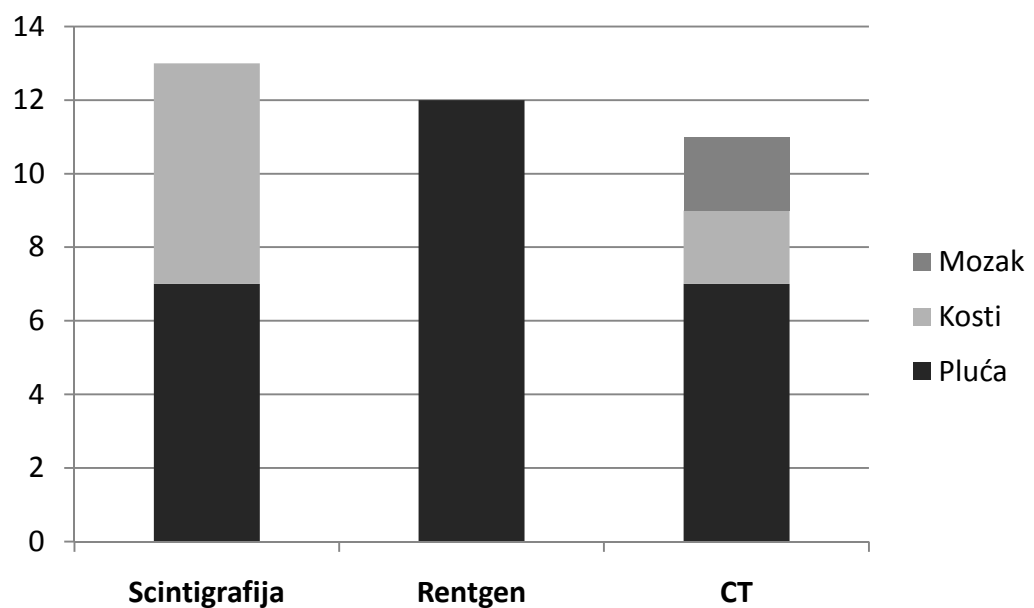
Tablica 2. Dijagnostičke metode kojima je prvi put registrirana kasnije potvrđena metastatska bolest

| | Scintigrafija kosti | | Rentgen | | CT | |
|---------------|---------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Pluća | 7 | 19,4% | 12 | 33,3% | 7 | 19,4% |
| Kosti | 6 | 16,7% | 0 | 0,0% | 2 | 5,6% |
| Mozak | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 2 | 5,6% |
| UKUPNO | 13 | 36,1% | 12 | 33,3% | 11 | 30,6% |

U 13 bolesnika (36,1%) na metastaze se posumnjalo učinjenom scintigrafijom skeleta (na koštane metastaze u 6 bolesnika i na plućne metastaze u 7 bolesnika). RTG-om pluća u 12 bolesnika (33,3%) postavljena je sumnja na kasnije dokazanu metastatsku bolest pluća.

U 11 bolesnika (30,6%) metastatska bolest najprije je registrirana CT-om (u 7 bolesnika radilo se o plućnim metastazama, u 2 bolesnika o koštanim metastazama i 2 bolesnika metastazama u mozgu). (Slika 10.)

Slika 10. Dijagnostičke metode kojima je registrirana metastatska bolest



2.4. Scintigrafija kosti u detekciji metastatske bolesti

Od ukupno 36 bolesnika koji su imali potvrđenu metastatsku bolest scintigrafija kosti rađena je u njih 34, te je bila pozitivna ukupno u 21 bolesnika (61,8%). U 13 njih je bila ujedno i prva metoda kojim se posumnjalo na proširenu bolest (pluća i kosti), a pozitivan scintigrafski nalaz registriran je u još 8 bolesnika (6 bolesnika s ranije RTG-om registriranim metastazama u plućima, u bolesnika s

CT-om utvrđenom metastazom u mozgu, te bolesnika s CT-om registriranom metastazom skeleta).

Obzirom na ukupni period praćenja bolesnika te ukupni broj regija gdje se širila bolest scintigrafija kosti bila je pozitivna u 70,6% metastatskih sijela i to u svih bolesnika sa koštanim metastazama, a također i u pojedinih bolesnika s metastazama u plućima, mekim čestima, mozgu i bubregu. (*Tablica 3.*)

Tablica 3. Nalaz scintigrafije kosti obzirom na pojavu metastatske bolesti

| | Scintigrafija kosti | | | |
|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| | N | Pozitivna | Negativna | Nema |
| Pluća | 32 | 19 | 12 | 1 |
| Kosti | 23 | 22 | 0 | 1 |
| Meke česti | 7 | 5 | 2 | 0 |
| Mozak | 5 | 1 | 3 | 1 |
| Bubreg | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Ukupno (%) | 68 | 48 (70,6%) | 17 (25,0%) | 3 (4,4%) |

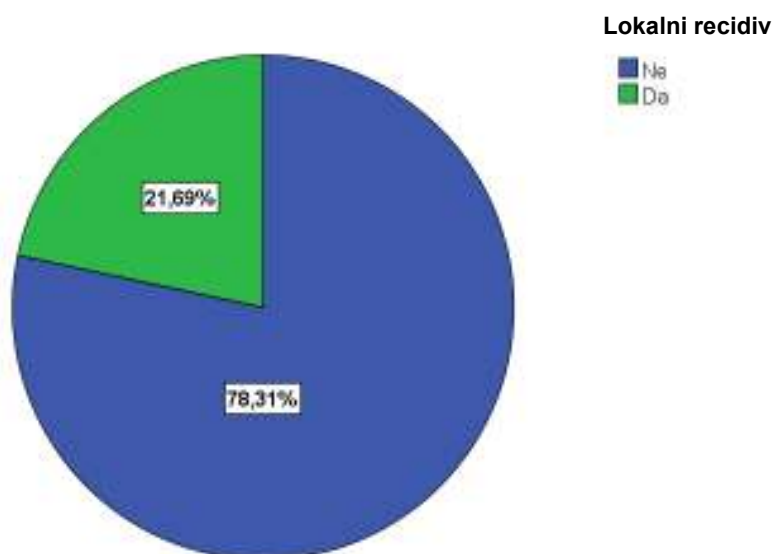
3. Lokalni recidivi

3.1. Učestalost i metode dijagnosticiranja lokalnog recidiva

U 18 od 83 bolesnika tijekom praćenja registriran je lokalni recidiv bolesti (21,7%). (*Slika 11.*)

Recidiv je bio potvrđen biopsijom u 12 bolesnika (66,7%), CT-om u 2 bolesnika (11,1%) i daljnjom progresijom scintigrafskog nalaza i kliničkom progresijom lokalne bolesti u 4 bolesnika (22,2%). U svih bolesnika je od pojave patološkog nalaza na scintigramu kosti do konačnog potvrđivanja suspektnog lokalnog recidiva drugim metodama bilo potrebno određeno vrijeme, prosječno $4,0 \pm 3,8$ mjeseci (medijan 3 mjeseca, interkvartilni raspon od 1 do 6 mjeseci).

Slika 11. Učestalost lokalnog recidiva u bolesnika



Učinjena je dijagnostička evaluacija lokalnog relapsa, a kao dijagnostički kriterij za sumnju na pojavu lokalnog relapsa uzete su u obzir sve metode kojima je bila praćena lokalna regija u bolesnika (RTG i scintigrafija kosti), a na scintigramu kosti uzet je u obzir suspektan patološki nalaz registriran u sva tri vremena snimanja scintigrafije kosti, kako je i bio uobičajeni postupak.

U svih bolesnika sa lokalnim recidivom na recidiv bolesti se posumnjalo učinjenom scintigrafijom skeleta, a istovremeno učinjena RTG obrada lokalne regije je bila uredna u svih bolesnika, osim u jednoga u kojega je kasnije potvrđen lokalni recidiv bolesti u području kosti, a bez zahvaćenosti mekih česti lokalne regije. (Tablica 4.)

Tablica 4. Rentgen lokalne regije obzirom na lokalni recidiv

| | | Rentgen | | | Ukupno | |
|-----------------|----|------------|--------|-----------|--------|--------|
| | | Nema nalaz | Uredan | Pozitivan | | |
| Lokalni recidiv | Ne | N | 2 | 63 | 0 | 65 |
| | | % | 3,1% | 96,9% | ,0% | 100,0% |
| Lokalni recidiv | Da | N | 0 | 17 | 1 | 18 |
| | | % | ,0% | 94,4% | 5,6% | 100,0% |
| Ukupno | | N | 2 | 80 | 1 | 83 |
| | | % | 2,4% | 96,4% | 1,2% | 100,0% |

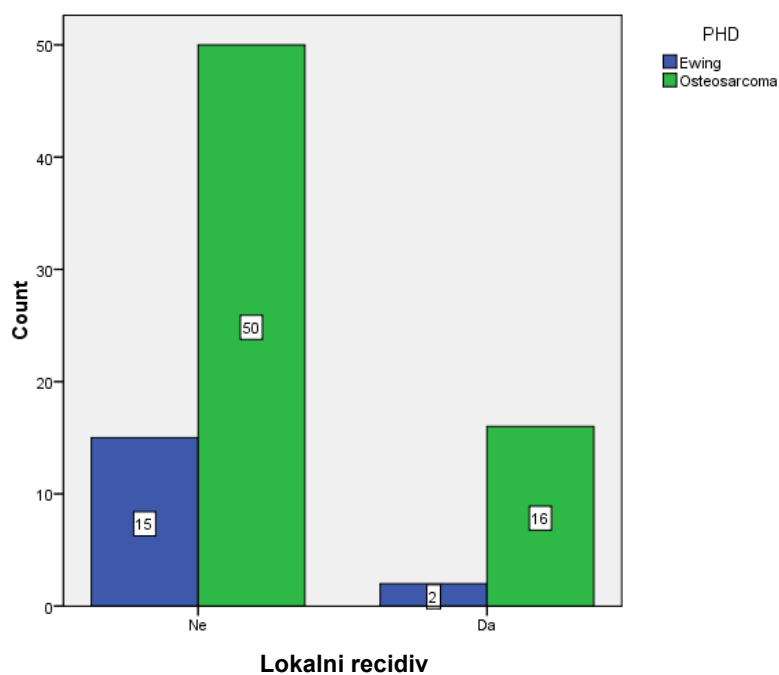
3.2. Vrijeme pojave i osobine bolesnika s lokalnim recidivom

Prosječna dob bolesnika u trenutku pojave lokalnog recidiva bila je $14,7 \pm 3,2$ godina (medijan 14,5 godina, interkvartilni raspon 12,0 do 17,0 godina).

Bolesnici s lokalnim recidivom praćeni su prosječno $50,9 \pm 32,9$ mjeseci (medijan 42,5 mjeseci, interkvartilni raspon 26,5 do 75,0 mjeseci).

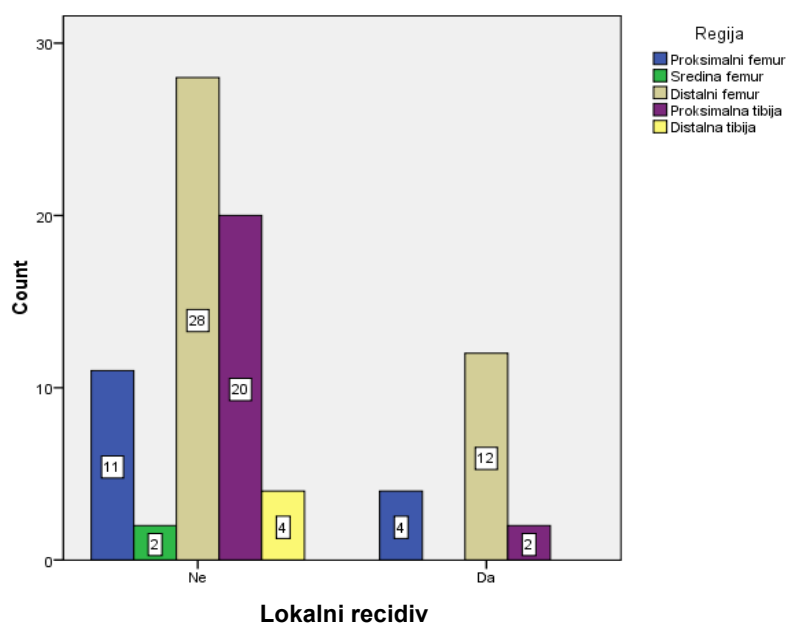
Obzirom na PHD nalaz osteosarkoma ili sarkoma Ewing nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti lokalnog recidiva u navedenim skupinama ($P=0,266$).

Slika 12. Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na PHD nalaz



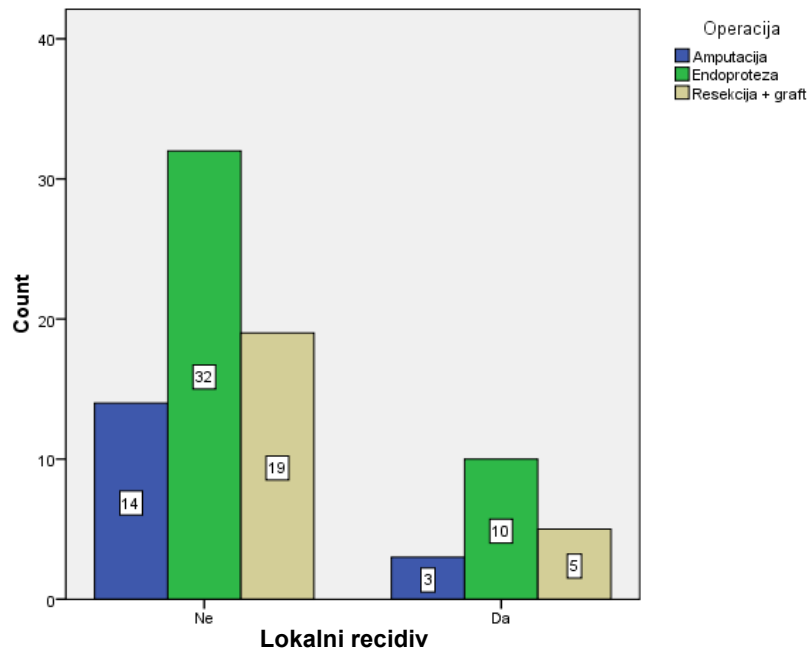
Analizirana je pojavnost lokalnog recidiva obzirom na lokalizaciju regije primarne maligne bolesti (proksimalni, središnji i distalni dio femura, proksimalni ili distalni dio tibije), a utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike prema navedenim regijama ($P=0,234$). (Slika 13.)

Slika 13 Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na lokalizaciju primarnog tumora

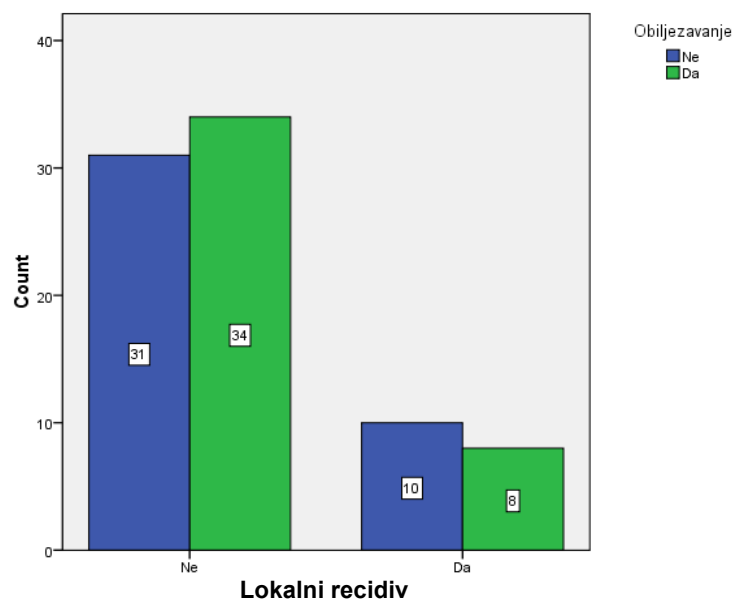


Također nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti lokalnog recidiva obzirom na vrstu izvršenog operativnog zahvata ($P= 0,867$), kao niti obzirom na preoperativno obilježavanje u bolesnika sa lokalnim recidivom prema ostalim bolesnicima bez pojave lokalnog recidiva ($P= 0,555$). (*Slika 14.* i *Slika 15.*)

Slika 14. Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na izvršen operativni zahvat

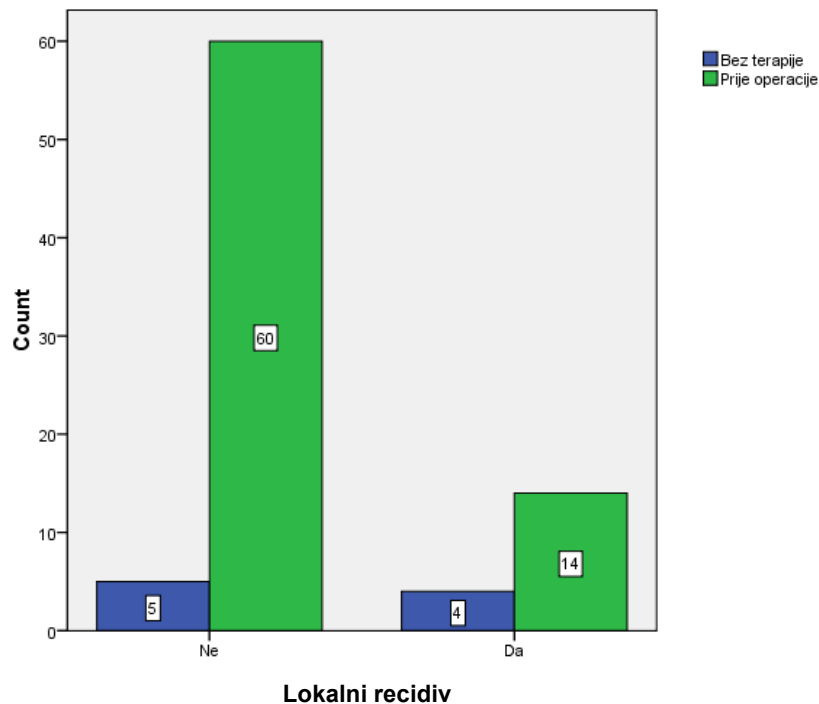


Slika 15. Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na preoperativno obilježavanje



Primjećeno je da se lokalni recidiv češće pojavljivao u bolesnika koji nisu primali preoperativnu kemoterapiju, međutim razlika među skupinama nije bila statistički značajna ($P=0,070$). (Slika 16.)

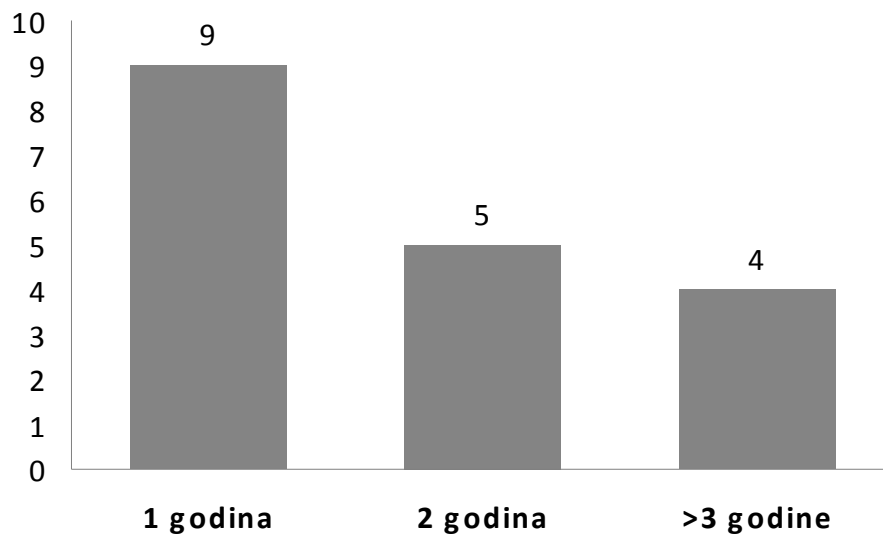
Slika 16. Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na preoperativnu kemoterapiju



U ispitivanoj populaciji vrijeme pojave lokalnog recidiva računato je od datuma izvršenog operativnog zahvata (a ne od datuma utvrđivanja dijagnoze bolesti), što znači da je od dijagnoze bolesti prošlo dodatno više mjeseci koliko je obično trajalo preoperativno sistemsko liječenje (broj ciklusa predviđene kemoterapije).

Prosječno vrijeme pojave lokalnog recidiva nakon izvršenog operativnog zahvata bilo je $19,4 \pm 23,7$ mjeseci (medijan 12,0 mjeseci, interkvartilni raspon od 4,5 do 22 mjeseca).

Slika 17. Vrijeme pojave lokalnih recidiva

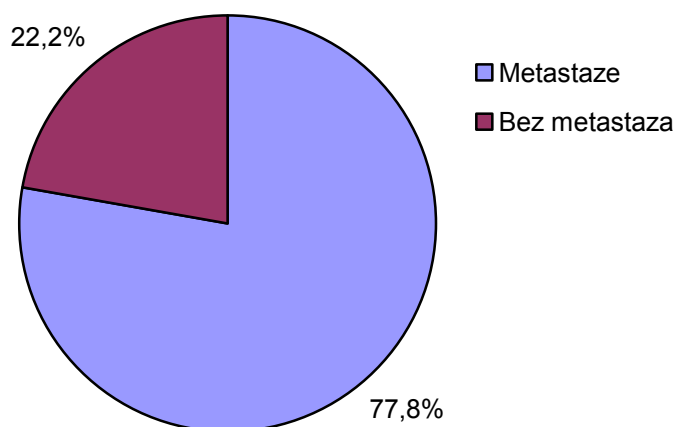


Najveći broj lokalnih recidiva pojavljivao se tijekom prve godine od izvršenog operativnog zahvata (50,0%) Registrirano je i troje bolesnika sa kasnom pojavom lokalnog povrata bolesti, nakon četiri i više godina (16,7%), a najdulji period do pojave lokalnog recidiva bio je 96 mjeseci. (Slika 17.)

3.3. Lokalni recidivi i metastatska bolest

U 14 bolesnika s lokalnim recidivom registrirana je i metastatska bolest u druge organe (77,8%). (Slika 18.)

Slika 18. Pojavnost metastatske bolesti u bolesnika s lokalnim recidivom

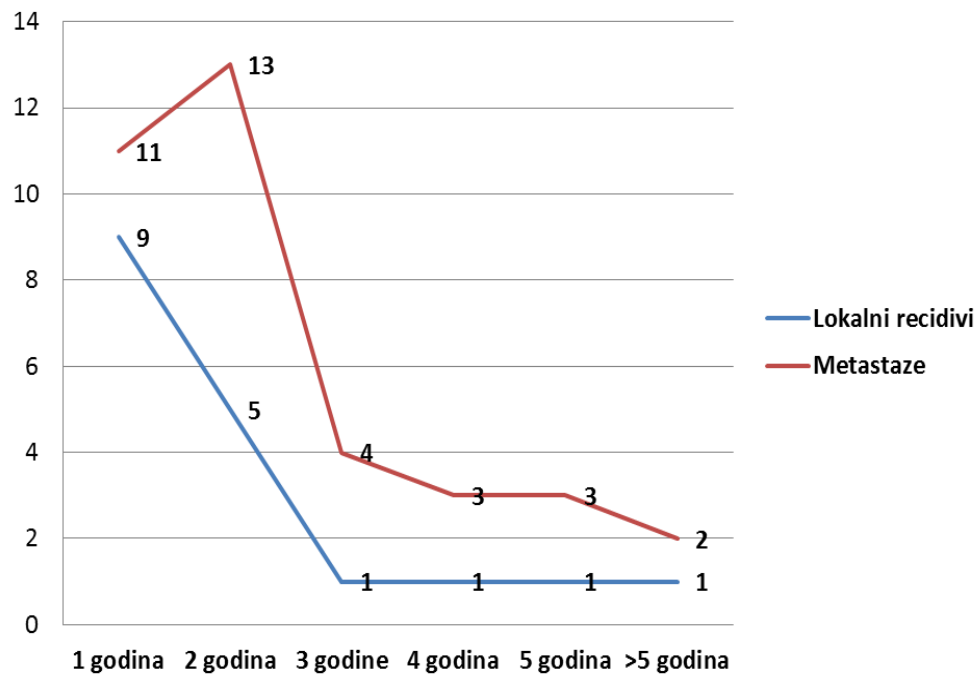


Obzirom na vrijeme pojave lokalnog recidiva i vrijeme pojave metastatske bolesti utvrđeno je da je u 4 bolesnika metastatska bolest prethodila lokalnom recidivu (28,6%), u 2 bolesnika lokalni recidiv registriran je istovremeno s pojavom metastaza (14,3%), dok je kod većine oboljelih (8 bolesnika) lokalni recidiv prethodio pojavi metastatske bolesti (57,1%).

U troje bolesnika s lokalnim recidivom metastaze u druge regije utvrđene su nakon više od godinu dana, a u jednog bolesnika nakon čak 33 mjeseca od pojave lokalnog recidiva.

Usporedbom krivulja pojavnosti lokalnog recidiva i metastatske bolesti utvrđeno je da su krivulje većim dijelom paralelne, osim u drugoj godini kada je registriran porast broja bolesnika s metastatskom bolesti i ujedno najveći broj novonastalih metastaza, a broj bolesnika s novonastalim lokalnim recidivom tijekom druge godine bio je u padu.

Slika 19. Odnos pojave metastaza u odnosu na pojavu lokalnih recidiva



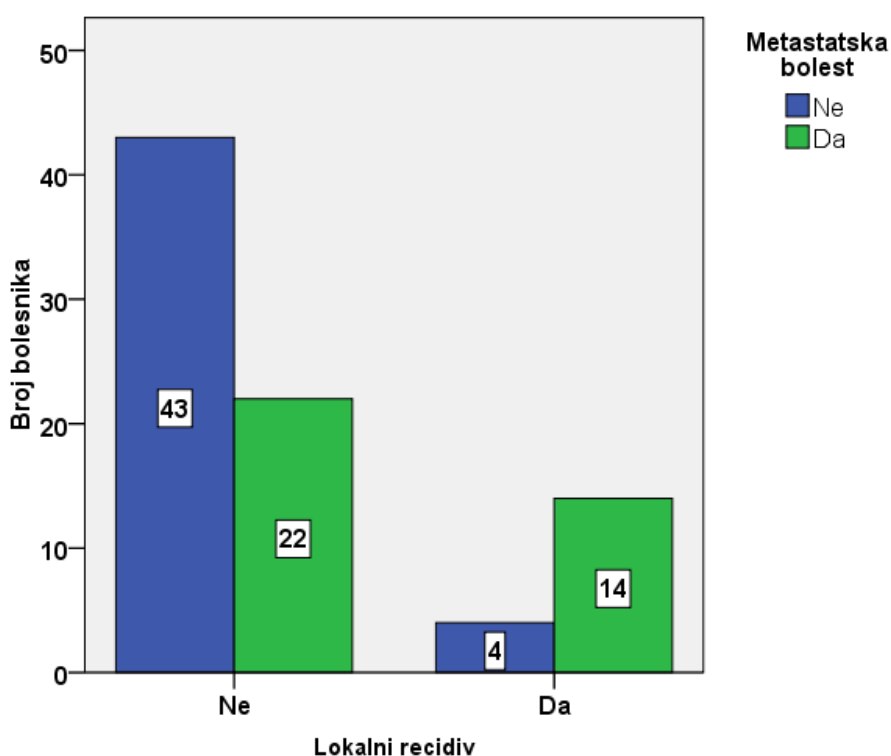
Analizom pojavnosti metastatske bolesti obzirom na postojanje lokalnog recidiva za cijelu ispitivanu skupinu utvrđeno je da je metastatska bolest bila značajno češća u bolesnika s lokalnim recidivom, nego u bolesnika koji nisu imali lokalni recidiv bolesti (77,8% vs. 33,8%; $P < 0,001$). (Tablica 5.)

Tablica 5. Odnos pojave lokalnih recidiva i metastatske bolesti

| | | Metastatska bolest | | Ukupno |
|-----------------|----|--------------------|-------|--------|
| | | Ne | Da | |
| Lokalni recidiv | Ne | N 43 | 22 | 65 |
| | | % 66,2% | 33,8% | 100,0% |
| Lokalni recidiv | Da | N 4 | 14 | 18 |
| | | % 22,2% | 77,8% | 100,0% |
| Ukupno | | N 47 | 36 | 83 |
| | | % 56,6% | 43,4% | 100,0% |

U većine bolesnika koji nisu imali lokalni recidiv tijekom praćenja nije registrirana metastatska bolest, dok je u bolesnika s lokalnim recidivom primjećeno suprotno, većina tih bolesnika ujedno je imala i metastatsku bolest. (Slika 20.)

Slika 20. Usporedba bolesnika sa i bez lokalnog recidiva u odnosu na pojavu metastatske bolesti



Osim toga u većine bolesnika s utvrđenim lokalnim recidivom metastatska bolest se širila dalje u dva ili više drugih organskih sustava (11 od 14 bolesnika s metastazama), dakle imali su težu kliničku sliku metastatske bolesti (78,6%). (Tablica 6.) U bolesnika sa lokalnim recidivom registrirana je viša stopa metastaza u kosti (71,4%) u odnosu na pojavnost koštanih metastaza u svih bolesnika (63,9%).

Tablica 6. Lokalni recidiv u odnosu na proširenost metastatske bolesti

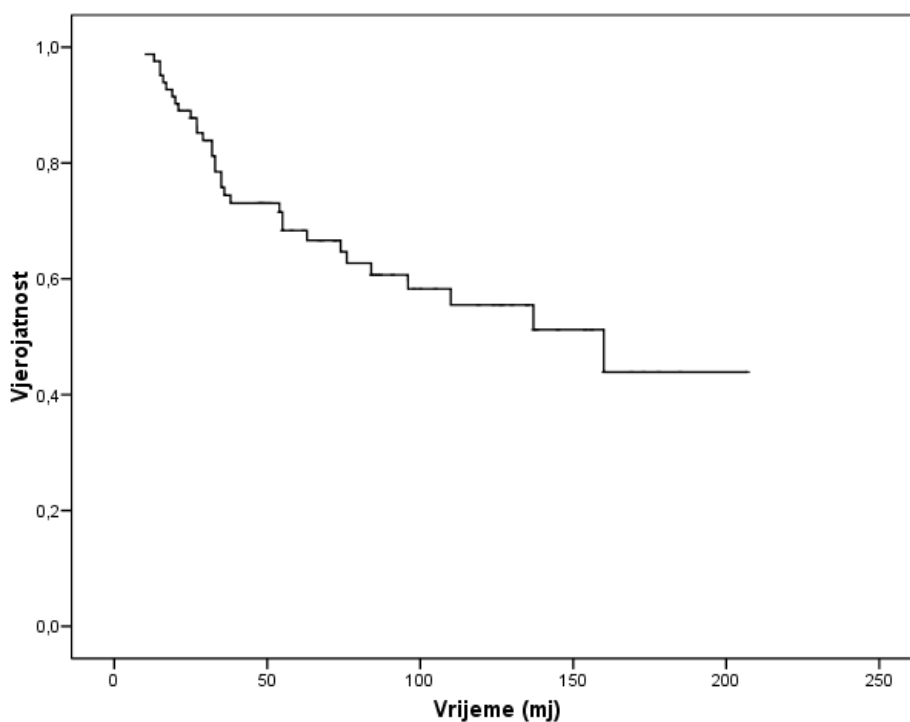
| | | Metastatska bolest | | Ukupno |
|--|----------------------|--------------------|-----------------------|-------------|
| | | Lokalni recidiv | Bez lokalnog recidiva | |
| Proširenost metastatske bolesti | Jedna regija: N (%) | 3 (21,4) | 7 (31,8) | 10 (27,7) |
| | Dvije regije: N (%) | 9 (64,3) | 13 (59,1) | 22 (61,1) |
| | Tri regije: N (%) | 1 (7,1) | 1 (4,5) | 2 (5,6) |
| | Četiri regije: N (%) | 1 (7,1) | 1 (4,5) | 2 (5,6) |
| Ukupno | | N | 22 | 36 |
| | | % | 100% | 100% |

4. Konačni ishod liječenja u bolesnika

Od ukupnog broja bolesnika praćenje je završilo smrtnim ishodom u 32 bolesnika (38,6%). 51 bolesnik je u praćenju (61,4%) od kojih deset nakon liječenja lokalnog recidiva ili metastatske bolesti.

Uzrok smrtnog ishoda bila je maligna bolest u 29/32 bolesnika (90,6%), drugi primarni tumor - limfom u 2/32 bolesnika (6,3%), a u jednog bolesnika smrt je bila uzrokovana neonkološkom komplikacijom liječenja radi zatajenja bubrega kao vj. posljedica kemoterapije (3,1%). U 13 bolesnika sa metastatskom bolesti i smrtnim ishodom registriran je ujedno i lokalni recidiv bolesti.

Slika 21. Ukupno preživljenje svih bolesnika

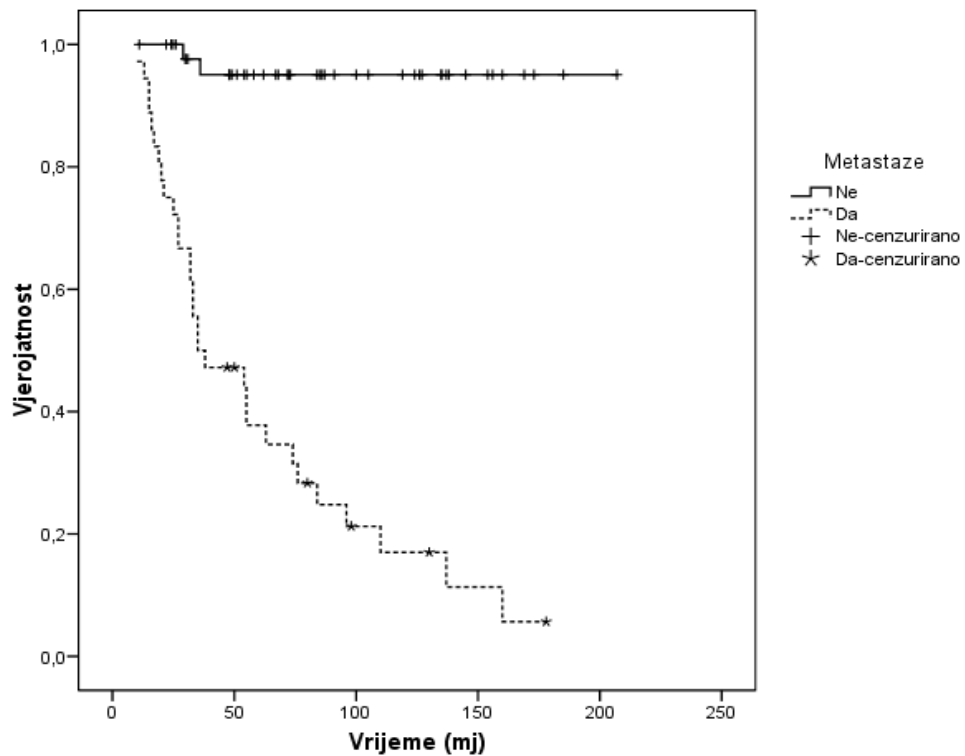


Ukupno preživljenje u skupini bolesnika sa metastazama bilo je 16,7%.

U bolesnika koji su umrli radi metastatske bolesti analizirano je vrijeme kada je uslijedio smrtni ishod od pojave metastaza (medijan 15 mjeseci, interkvartilni raspon od 9 do 26 mjeseci), te je primjećeno da je u skupini bolesnika koji su

ujedno imali metastaze i lokalni recidiv (13 bolesnika) smrtni ishod registriran u kraćem periodu (medijan 11 mjeseci, interkvartilni raspon od 7,5 do 15 mjeseci).

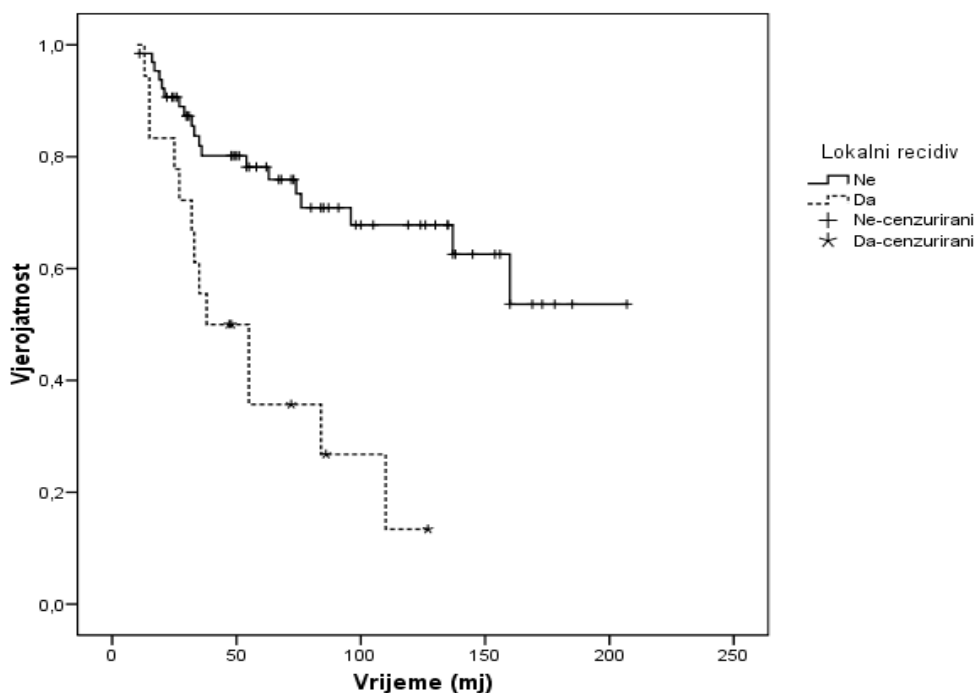
Slika 21. Preživljenje bolesnika obzirom na pojavnost metastatske bolesti



Ukupno preživljenje u skupini bolesnika sa lokalnim recidivom bilo je 27,8%, medijan preživljenja ovih bolesnika nakon utvrđivanja i liječenja lokalnog recidiva bio je 55 mjeseci (interkvartilni raspon od 21,0 do 96,5 mjeseci).

Od ukupno 18 bolesnika sa lokalnim recidivom preživilo ih je pet, od kojih je jedna bolesnica uz lokalni recidiv imala i metastaze u plućima, dok je ostalih četvero bilo bez udaljenih metastaza.

Slika 23. Preživljenje bolesnika obzirom na pojavnost lokalnog recidiva



Obzirom na provedeno liječenje nakon utvrđivanja lokalnog recidiva u 3/5 preživjelih bolesnika sa lokalnim recidivom učinjena je amputacija ekstremiteta i oni se prate dalje bez znakova lokalne ili sistemski proširene bolesti.

U preostala dva bolesnika kod kojih lokalni recidiv nije bio radikalno kirurški liječen (učinjena je samo ekscizija) uslijedila je pojava i drugog lokalnog recidiva.

U prve bolesnice od scintigrafski pozitivnog nalaza do verifikacije lokalnog recidiva prošlo je 11 mjeseci, kada je učinjena kirurška ekscizija recidiva mekih česti lokalne regije, nakon čega je bolesnica praćena 15 mjeseci. Tada je scintigrafijom kosti registriran ponovno lokalni recidiv bolesti koji je također bio ograničen samo na meke česti lokalne regije, nakon čega je provedena radioterapija lokalne regije, a bolesnica se dalje prati 41 mjesec bez znakova lokalne ili sistemski proširene bolesti.

U druge bolesnice utvrđen je istovremeno suspektan lokalni recidiv i multiple metastaze u plućima 31 mjesec od izvršenog operativnog zahvata, nakon čega je bolesnica prekinula liječenje u Klinici za dječje bolesti, te nastavila terapiju i

praćenje u vanjskoj ustanovi. Dva mjeseca nakon scintigrafskog nalaza učinjena je ekscizija recidiva (bez daljnje sistemske kemoterapije, obzirom na metastaze pluća), a 6 mjeseci nakon te resekcije došlo je do pojave novog recidiva u lokalnoj regiji (utvrđen je FDG-PET/CT-om u vanjskoj ustanovi), te registrirana daljnja diseminacija bolesti u plućima. Provedena je radioterapije lokalne regije, a bolesnica je praćena još pet mjeseci, kada je na zadnjoj kontrolnoj obradi (FDG-PET/CT u Hrvatskoj) utvrđena djelomična regresija lokalnog nalaza ali još uvijek aktivna lokalna maligna bolest, te progresija metastatske bolesti u plućima.

Osim bolesnice s metastazom u plućima i lokalnim recidivom, još 5 bolesnika s utvrđenom metastatskom bolesti preživjelo je i prate se nakon liječenja metastaza. Medijan preživljenja ovih bolesnika bio je 61 mjesec, interkvartilni raspon od 23,5 do 115,5 mjeseci). Svi bolesnici su bili kirurški liječeni, u četvero njih operirana je solitarna metastaza u plućima, a u jednog solitarna metastaza u skelet.

Tablica 7. Konačni ishod u bolesnika sa i bez lokalnog recidiva obzirom na postojanje metastatske bolesti

| ISHOD | | | Metastatska bolest | | Ukupno |
|---------------|-----------------------|----------|--------------------|--------------|---------------|
| | | | Ne | Da | |
| Živi | Sa lokalnim recidivom | N | 4 | 1 | 5 |
| | | % | 80,0% | 20,0% | 100,0% |
| | Bez lokalnog recidiva | N | 41 | 5 | 46 |
| | | % | 89,1% | 10,9% | 100,0% |
| Umrli | Sa lokalnim recidivom | N | 0 | 13 | 13 |
| | | % | ,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Bez lokalnog recidiva | N | 2 | 17 | 19 |
| | | % | 10,5% | 89,5% | 100,0% |
| Ukupno | | N | 47 | 36 | 83 |
| | | % | 56,6% | 43,4% | 100,0% |

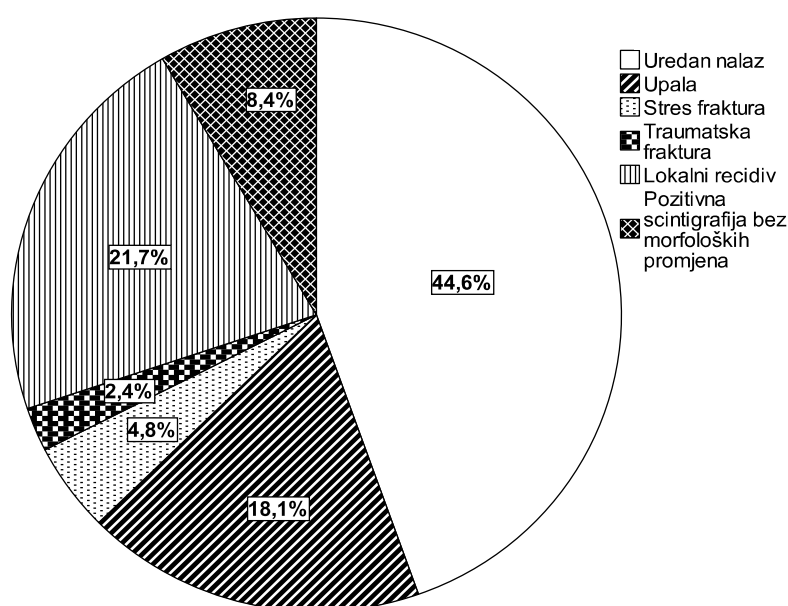
5. Scintigrafija kosti u detekciji patoloških promjena lokalne regije

Tijekom ukupnog perioda praćenja bolesnika učinjeno je 925 kontrolnih pregleda bolesnika koji su uključivali scintigrafiju skeleta cijelog tijela uz trovremensku scintigrafiju lokalne regije, te klinički pregled i RTG lokalne regije. Učinjeno je prosječno $11,1 \pm 5,2$ kontrolnih scintigrafija po bolesniku (medijan 12,0 snimanja, interkvartilni raspon od 6 do 14).

Uredni nalazi svih kontrolnih scintigrafija lokalne regije registrirani su u 37 bolesnika (44,6%). Ta skupina bolesnika praćena je prosječno $65,7 \pm 50,2$ mjeseci (medijan 49 mjeseci, interkvartilni raspon od 25 do 96) bez kliničkih ili drugih znakova patoloških promjena u lokalnoj regiji, kao i bez suspektih nalaza drugih slikovnih metoda lokalne regije.

Patološki nalazi scintigrafije lokalne regije registrirani su u 46 bolesnika (55,4%), u 21 bolesnika (25,3%) kao posljedica benignih promjena u lokalnoj regiji, u 18 bolesnika (21,7%) radi lokalnog recidiva, a u 7 bolesnika (8,4%) drugim metodama i praćenjem nije utvrđen razlog patološkog scintigrama u lokalnoj regiji. (Slika 24.)

Slika 24. Raspodjela bolesnika obzirom na nalaz trovremenske scintigrafije kosti lokalne regije



5.1. Patološki nalaz scintigrafije kosti kao posljedica benignih promjena u lokalnoj regiji

Najčešći uzrok pozitivnog nalaza scintigrafije lokalne regije bili su benigni poremećaji (25,3%). Dodatnom dijagnostičkom obradom i praćenjem potvrđena je benigna etiologija patološkog nalaza u 15 bolesnika (18,1%) kao posljedica upalne reakcije oko fiksatora ili endoproteze, u 4 bolesnika (4,8%) radilo se o stres frakturi, a u 2 bolesnika (2,4%) o pravoj frakturi regije oko protetskog nadomjestka. Bolesnici s benignim promjenama praćeni su ukupno prosječno $110 \pm 53,6$ mjeseci (medijan 105 mjeseci, interkvartilni raspon od 67 do 154), a patološki nalazi registrirani su najčešće tijekom druge i treće godine liječenja bolesnika, dakle po završenom sistemskom liječenju i izvršenim operativnim zahvatima (medijan 28 mjeseci, interkvartilni raspon od 22 do 36 mjeseci).

Nakon pozitivnog scintigrafskog nalaza bolesnici su prosječno praćeni još $70,6 \pm 41,0$ mjeseci (medijan 65 mjeseci, interkvartilni raspon od 43 do 110 mjeseci) bez znakova koji bi ukazivali na maligne promjene u lokalnoj regiji, a kontrolni scintigrafski nalazi bili su stacionarni (ukoliko je benigni poremećaj perzistirao), odnosno tijekom vremena pokazivali regresiju.

5.2. Patološki nalaz scintigrafije kosti bez utvrđenih benignih ili malignih promjena lokalne regije

U 7 bolesnika s patološkim nalazom scintigrafije skeleta dodatnom dijagnostičkom obradom kao niti daljnjim praćenjem nije utvrđeno nikakvih patoloških promjena. Ova bolesnička skupina praćena je prosječno $63,7 \pm 23,0$ mjeseci (medijan 72 mjeseca, interkvartilni raspon od 49,5 do 74,5). Patološki nalaz pojavljivao se prosječno $40,8 \pm 20,9$ mjeseci od operativnog zahvata (medijan 42 meseca, interkvartilni raspon 29 do 44), uz napomenu da je nakon registriranja suspektog patološkog scintigrama prosječno praćenje bilo još $13,6 \pm 8,7$ mjeseci (medijan 14 mjeseci, interkvartilni raspon od 7,5 do 20,5).

Bolesnici iz ove skupine, koji zapravo čine lažno pozitivne nalaze, prikazani su u *Tablici. 8.*

Tablica 8. Bolesnici sa pozitivnim nalazom istovremenske scintigrafije a bez potvrđenih patoloških promjena u lokalnoj regiji

| N | Dob | Operacija | Vrijeme od operacije do pojave patološkog nalaza (mj) | | Scintigrafija kosti | | Praćenje | | Kontrolni scintigrafski nalaz | Ukupno praćenje (mj) | Komentar |
|----|-----|-----------------|---|------|---------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------------------------------|---|----------|
| | | | Protok | Rana | Kasna | nakon patološkog scintigrama (mj) | | | | | |
| 1. | 13 | endoproteza | 43 | neg | + | + | 24 | stacionaran | 72 | Živ, bez LR i metastaza | |
| 2. | 17 | resekcija+graft | 31 | + | + | + | 14 | progresija, zatim regresija uz KT | 76 | Metastaze pluća utvrđene 10 mj nakon suspektnog lokalnog scint. nalaza, započeta KT; egzitus | |
| 3. | 15 | resekcija+graft | 27 | neg | + | + | 8 | djelomična regresija | 48 | Živ, bez LR i metastaza | |
| 4. | 11 | resekcija+graft | 42 | neg | + | + | 1 | nema | 51 | Živ, bez LR i metastaza | |
| 5. | 11 | endoproteza | 82 | neg | + | + | 17 | potpuna regresija | 98 | Metastaza pluća operirana 12 mj. od dijagnoze; živ bez LR i metastaza | |
| 6. | 20 | endoproteza | 45 | + | + | + | 24 | stacionaran | 73 | Živ, bez LR i metastaza | |
| 7. | 20 | endoproteza | 16 | + | + | neg | 7 | regresija uz KT | 28 | Metastaza pluća utvrđena 2 mj, nakon suspektnog lokalnog scint. nalaza; operirana pluća, praćen još 5 mj. | |

Legenda: KT= kemoterapija, LR= lokalni recidiv

U dva bolesnika (br. 1. i 6.) patološki nalaz scintigrafije kosti perzistirao je bez značajnijih promijenjena dvije godine (bez pojave znakova upale ili lokalnog recidiva), također i bez drugih znakova proširene maligne bolesti.

U bolesnika br. 3. patološki nalaz se pratio 8 mjeseci te je spontano regredirao, a bolesnik je također bez znakova lokalne ili diseminirane bolesti.

U bolesnice br. 5. (kod koje je 12 mjeseci od dijagnoze bolesti operirana solitarna metastaza u plućima) lokalni patološki nalaz je registriran 82 mjeseca nakon operativnog zahvata, a tijekom perioda praćenja od 17 mjeseci u potpunosti je spontano regredirao i bolesnica se prati dalje bez znakova lokalne ili diseminirane bolesti.

U bolesnika br. 4. suspektan lokalni patološki nalaz scintigrafije kosti utvrđen je na zadnjem kontrolnom scintigrafskom pregledu (42 mjeseca od operativnog zahvata), tako da nema podatka o daljnjem kontrolnom scintigrafskom praćenju tog nalaza, a kliničkom i laboratorijskom obradom, te RTG i UZV pregledom lokalne regije učinjenim neposredno nakon scintigrafije nije registrirano suspektih benignih ili malignih promjena.

U bolesnice br. 2 suspektan lokalni recidiv bolesti scintigrafski je registriran 31 mjesec nakon izvršenog operativnog zahvata, te je na kontrolnim scintigramima progredirao (a bez morfološke potvrde lokalnog recidiva) tijekom 10 mjeseci, kada je u bolesnice utvrđena metastatska bolest pluća te je započeta kemoterapija. Kontrolna scintigrafija kosti učinjena je 4 mjeseca nakon početka provođenja sistemskog liječenja te je registrirana regresija lokalnog patološkog nalaza, a što bi moglo biti potvrda da se ipak radilo o lokalnom recidivu. Bolesnica je nakon utvrđene metastatske bolesti pluća liječena i praćena još 23 mjeseca, međutim radi daljnje progresije metastatske bolesti uslijedio je egzitus.

Kod bolesnika br. 7. je 16 mjeseci od izvršenog operativnog zahvata registriran patološki nalaz na scintigramu kosti, ali samo u prva dva vremena snimanja koji nije bio potvrđen drugim metodama. Dva mjeseca nakon toga u bolesnika je utvrđena metastaza u plućima, radi čega je operiran i započeta je kemoterapija.

Nakon 7 mjeseci od patološkog scintigrama lokalne regije (5 mjeseci od dijagnoze plućne metastaze, te provođenja kemoterapije) učinjena je kontrolna scintigrafija i registrirana je umjerena regresija lokalnog nalaza, ali ostalom obradom progresija plućnih metastaza, nakon čega je bolesnik izgubljen iz daljnjeg praćenja.

6. Trovremenski postupak snimanja u detekciji lokalnog recidiva

6.1. Analiza pojedinih vremena snimanja (faza) scintigrafije kosti obzirom na etiologiju patoloških promjena u lokalnoj regiji

Utvrđeno je da su bolesnici sa benignim promjenama (upala ili fraktura) imali češće pozitivno prvo vrijeme snimanja (angioscintigrafija ili protok) koje ukazuje na prokrvljenost lezije, za razliku od skupine bolesnika sa lokalnim recidivom i skupine lažno pozitivnih bolesnika (bez jasno utvrđenih morfoloških promjena) kod kojih je prvo vrijeme snimanja bilo češće negativno (76% vs. 39% vs. 43%). (Tablica 9.)

Tablica 9. Trovremenska scintigrafija obzirom na patološke promjene u lokalnoj regiji

| | | Protok | | Krvni prostor | | Kasna faza | |
|--|----------|------------|------------|---------------|------------|------------|------------|
| | | Ne | Da | Ne | Da | Ne | Da |
| Uredan nalaz (N=37) | N | 37 | 0 | 37 | 0 | 37 | 0 |
| | % | 100% | 0% | 100% | 0% | 100% | 0% |
| Benigne promjene (N=21) | N | 5 | 16 | 0 | 21 | 6 | 15 |
| | % | 24% | 76% | 0% | 100% | 29% | 71% |
| Lokalni recidiv (N=18) | N | 11 | 7 | 1 | 17 | 2 | 16 |
| | % | 61% | 39% | 6% | 94% | 11% | 89% |
| Pozitivna scintigrafija bez morfoloških promjena (N=7) | N | 4 | 3 | 0 | 7 | 1 | 6 |
| | % | 57% | 43% | 0% | 100% | 14% | 86% |
| Ukupno | N | 57 | 26 | 38 | 45 | 46 | 37 |
| | % | 69% | 31% | 46% | 54% | 55% | 45% |

Učinjena je analiza osjetljivost i specifičnost pojedinih faza trovremenske scintigrafije lokalne regije za sposobnost utvrđivanja lokalnog recidiva obzirom na sve ispitanike, te analiza statističke značajnosti povezanosti pojedinih vremena snimanja obzirom na pojavu lokalnog recidiva (Fisherov egzaktni test).

Obzirom na obilježja dijagnostičkog postupka utvrđeno je da u prvom vremenu snimanja (protok) ne postoji statistički značajna povezanost između metode i pojave lokalnog recidiva ($P=0,566$), specifičnost je bila niska (70,8%), a osjetljivost vrlo niska i iznosila samo 38,9%. (Tablica 10.)

Tablica 10. Prvo vrijeme snimanja (protok) u bolesnika s lokalnim recidivom

| Protok | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivan | 7 | 19 | 26 |
| Negativan | 11 | 46 | 57 |
| Ukupno | 18 | 65 | 83 |

Osjetljivost **38,9%**; specifičnost **70,8%**; Fisherov egzaktni test: **P=0,566**

Obzirom na obilježja dijagnostičkog postupka u drugom vremenu scintigrafije kosti (krvni prostor) utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost metode i pojave lokalnog recidiva ($P<0,001$), uz vrlo dobru osjetljivost pretrage, međutim slabu specifičnost. (Tablica 11.)

Tablica 11. Drugo vrijeme snimanja (krvni prostor) u bolesnika s lokalnim recidivom

| Krvni prostor | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivni | 17 | 28 | 45 |
| Negativni | 1 | 37 | 38 |
| Ukupno | 18 | 65 | 83 |

Osjetljivost **94,4%**; specifičnost **56,9%**; Fisherov egzaktni test: **P<0,001**

Obzirom na obilježja dijagnostičkog postupka u trećem vremenu scintigrafije kosti (kasni statički scintigrami) utvrđeno je također da postoji statistički značajna povezanost metode i pojave lokalnog recidiva ($P<0,001$), uz vrlo dobru osjetljivost pretrage i slabu specifičnost. (Tablica 12.)

Tablica 12. Treće vrijeme snimanja (kasna faza) u bolesnika s lokalnim recidivom

| Kasna faza | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivna | 16 | 21 | 37 |
| Negativna | 2 | 44 | 46 |
| Ukupno | 18 | 65 | 83 |

Osjetljivost **88,9%**; specifičnost **67,7%**; Fisherov egzaktni test: **P < 0,001**

Utvrđena je očekivana visoka osjetljivost drugog i trećeg vremena snimanja scintigrafije kosti (rani i kasni statički scintigrami) u detekciji lokalnog recidiva, ali istovremeno i relativno slaba specifičnost ovih metoda za razlikovanje etiologije promjena.

Patološki nalaz na ranim i kasnim statičkim scintigramima smatran je malignom promjenom ako nije mogao biti objašnjen nekim drugim uzrokom (traumom, upalom ili stres frakturom). To međutim u kliničkoj praksi nije bilo uvijek moguće, pa su u pojedinim bolesnika lažno-pozitivni nalazi praćeni u duljem periodu.

Obzirom da je u interpretaciji scintigrama pozitivan nalaz kao posljedica takvih benignih poremećaja bio očekivan, bolesnici u kojih su dodatnom obradom ili daljnjim praćenjem benigne promjene potvrđene (N=21) nisu bili predmet interesa za daljnje analize, te su isključeni.

Analizirana je osjetljivost i specifičnost pojedinih vremena scintigrama kosti u detekciji lokalnih recidiva obzirom na preostale ispitanike, koji su praćeni kao uredni (N=37) i kao lažno-pozitivni bolesnici (N=7). Rezultati su prikazani u tablicama: *Tablica 13, Tablica 14, Tablica 15.*

U tom slučaju osjetljivost pojedinih vremena snimanja se naravno nije mijenjala, ali je porasla specifičnost obzirom na protok (93,2%), krvni prostor (84,1%) i kasne scintigrame (86,4%). Fisherovim egzaktnim testom sada je potvrđena značajna povezanost između sva tri vremena snimanja i pojave lokalnog recidiva (P<0,001).

Tablica 13. Prvo vrijeme snimanja (protok) nakon isključivanja bolesnika s benignim poremećajima lokalne regije

| Protok | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivan | 7 | 3 | 10 |
| Negativan | 11 | 41 | 52 |
| Ukupno | 18 | 44 | 62 |

Osjetljivost **38,9%**; specifičnost **93,2%**; Fisherov egzaktni test: **P < 0,001**

Tablica 14. Drugo vrijeme snimanja (krvni prostor) nakon isključivanja bolesnika s benignim poremećajima lokalne regije

| Krvni prostor | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivni | 17 | 7 | 24 |
| Negativni | 1 | 37 | 38 |
| Ukupno | 18 | 44 | 62 |

Osjetljivost **94,4%**; specifičnost **84,1%**; Fisherov egzaktni test: **P < 0,001**

Tablica 15. Treće vrijeme snimanja (kasna faza) nakon isključivanja bolesnika s benignim poremećajima lokalne regije

| Kasna faza | Lokalni recidiv | | Ukupno |
|---------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Da | Ne | |
| Pozitivna | 16 | 6 | 22 |
| Negativna | 2 | 38 | 40 |
| Ukupno | 18 | 44 | 62 |

Osjetljivost **88,9%**; specifičnost **86,4%**; Fisherov egzaktni test: **P < 0,001**

6.2. Osjetljivost i specifičnost prva dva vremena snimanja u detekciji lokalnog recidiva

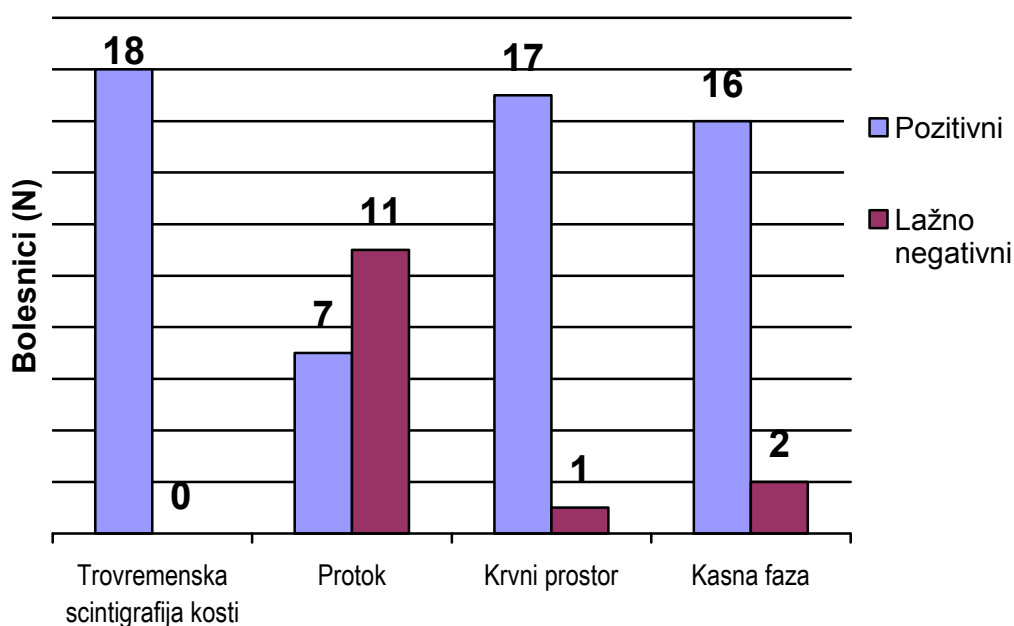
Analizirani su doprinosi pojedinih faza scintigrafije lokalne regije u bolesnika s lokalnim recidivom bolesti, te je učinjena reevaluacija dijagnostičkih informacija dobivenih u prva dva vremena scintigrafskog snimanja.

Obzirom na pojedinačna vremena scintigrafije kosti vidljivo je da je protok bio najmanje osjetljiv za detekciju lokalnog recidiva bolesti (38,9%), dok je druga faza (krvni prostor) bila najosjetljivija u detekciji lokalnog recidiva (94,4% bolesnika).

Osjetljivost kasne faze bila je 84,9%, a analizom pojedinih slučajeva utvrđeno je da ukoliko bi bio uzet u obzir samo suspektan patološki nalaz kasnog statičkog scintigrama (informacija dobivena u prva dva vremena isključena) lokalni recidiv ne bi bio registriran u dva od ukupno 18 bolesnika sa lokalnim recidivom (11,1%).

Niti jedna faza scintigrafije lokalne regije kao pojedinačni dijagnostički postupak nije imala osjetljivost 100%. Tek kombinacijom drugog i trećeg vremena snimanja postignuta je učinkovitost pretrage 100%. (Slika 25.)

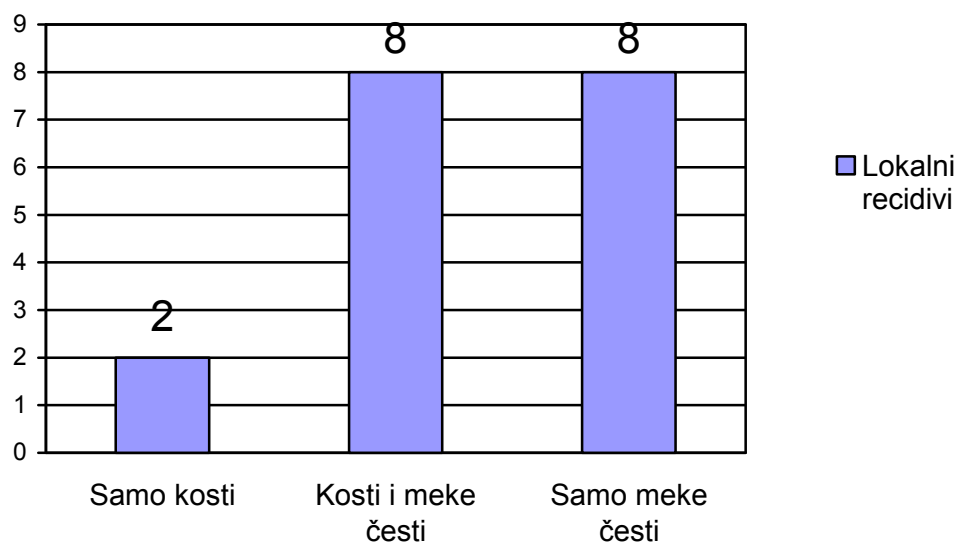
Slika 25. Usporedba trovremenske scintigrafije lokalne regije s pojedinim fazama scintigrafije u bolesnika s lokalnim recidivom



6.3 Osjetljivost pojedinih faza scintigrafije kosti obzirom na zahvaćenost tkivnih struktura

U glavnine bolesnika s lokalnim recidivom patološki proces je obuhvaćao područje mekih česti lokalne regije (16/18): osam bolesnika imalo zahvaćene meke česti i koštani segment (44,45%), a u osam bolesnika recidiv je bio lokaliziran isključivo u mekim čestima lokalne regije (44,45%). Samo je u dva bolesnika lokalni recidiv obuhvaćao isključivo koštani segment lokalne regije (11,1%). (Slika 26.)

Slika 26. Lokalni recidivi obzirom na zahvaćenost koštanog segmenta i mekih česti lokalne regije

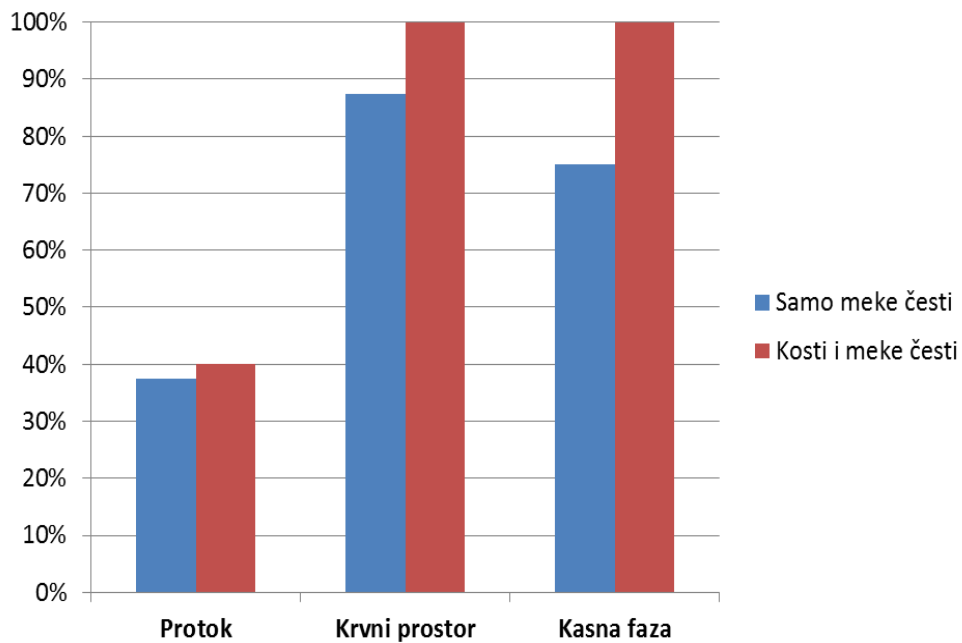


U bolesnika sa lokalnim recidivom koji je bio u koštanom segmentu lokalne regije (sa ili bez zahvaćenosti mekih česti) osjetljivosti rane i kasne faze bile su 100%, dok je osjetljivost protoka bila slaba (40%).

U bolesnika sa zahvaćenošću samo mekotkivnog segmenta lokalne regije osjetljivost svih pojedinačnih faza scintigrafije skeleta je bila niža, tako da niti jedna pojedinačna faza nije imala učinkovitost 100%, a usporedba između pojedinih faza ukazala je da je drugo vrijeme snimanja pojedinačno bilo najosjetljivije. (Slika 27.)

Analizirana je uspješnost kasne faze trovremenske scintigrafije kosti obzirom na pojavu lokalnog recidiva samo u mekim čestim i utvrđeno je da se u dvoje bolesnika lokalni recidiv ne bi registrirao da nije učinjena i rana faza scintigrafije skeleta. U tih bolesnika radilo se o nalazu u mekim čestim regije primarnog tumora, koji je bio manjeg opsega (početni lokalni recidiv mekih česti).

Slika 27. Uspješnost pojedinih vremena snimanja trovremenske scintigrafije kosti obzirom na zahvaćenost tkivnih struktura



VI RASPRAVA

Do sada su objavljivane mnoge studije koje su se bavile načinom praćenja bolesnika sa osteogenim sarkomom i sarkomom Ewing. Međutim ne postoje studije o tome kakva je korist od trovremenskog protokola u detekciji patoloških promjena lokalne regije nakon završenog aktivnog liječenja, a tijekom praćenja bolesnika. Jednostavnost i osjetljivost ovog dijagnostičkog postupka dovela je do toga da je scintigrafija kosti u praksi uobičajeni način praćenja diseminacije bolesti u kosti, a preporučena je kao standardni dijagnostički postupak i u najnovijim smjernicama Europskog udruženja onkologa (ESMO) iz 2009. godine. [150,151] U navedenim smjernicama preporučeni su dijagnostički postupci i dinamika praćenja bolesti, a obzirom na lokalnu regiju i nadalje je preporučeno samo RTG i to do 4. godine od dijagnoze bolesti. Nije postignut konsenzus o ukupnoj duljini praćenja ovih bolesnika, uz napomenu da se metastaze mogu pojaviti i deset godina od dijagnoze bolesti.

Kako je cilj ovog istraživanja bio utvrditi korisnost trovremenske scintigrafije kosti u detekciji lokalnog recidiva donjih ekstremiteta u mlađoj dobnoj skupini naša ispitivana skupina nije predstavljala cjelovitu bolesničku populaciju bolesnika sa osteosarkomom i sarkomom Ewing, stoga je učinjena epidemiološka analiza i ispitivana skupina uspoređena sa bolesnicima ostalih studija.

Obzirom na PHD nalaz, lokalizaciju tumora, dob bolesnika, stupanj proširenosti bolesti u trenutku dijagnoze, te na provedeno lokalno i sistemsko liječenje utvrđena je podudarnost sa podacima do sada objavljenih studija. U ispitivanom uzorku registrirana je veća učestalost bolesnika sa osteosarkomom (koji je i najčešći primarni maligni tumor kosti) u odnosu na Ewingov sarkom. Obzirom na lokalizaciju primarnog tumora registrirana je raspodjela koja odgovara učestalosti regija primarnog tumora i u ranije objavljenim studijama, dakle najčešće se pojavljivao u području koljena (distalnom dijelu femura ili proksimalnoj tibiji). [3,4,35,74]

Prosječna dob ispitanika bila je 13,8 godina (medijan 13 godina), što odgovara uobičajenoj pojavnosti u drugom desetljeću života. U glavine bolesnika provedeno je preoperativno sistemsko liječenje, operativni zahvat najčešće je bio poštediti, a postoperativno u svih bolesnika nastavljeno je sistemsko liječenje (kemoterapija prema protokolima obzirom na PHD nalaz), iz čega se vidi da je standard liječenja odgovarao uobičajenoj svjetskoj praksi. [30-40]

Medijan praćenja ispitivane skupine bio je gotovo 5 godina (58 mjeseci), a preživljenje 61,4% što također odgovara novijim objavljenim podacima o prosječnom petogodišnjem preživljenju bolesnika sa osteosarkomom i sarkomom Ewing. Poznato je da je ranije stopa preživljenja ovih bolesnika bila niska (oko 20%), a tek unazad deset godina kao rezultat uvođenja sistemske, a osobito preoperativne kemoterapije, preživljenje je poraslo na 60-80%. Iako se analiza ispitivane populacije bolesnika odnosila na protekli dvadesetogodišnji period (od 1990-2009) uspješnost liječenja naših bolesnika i prema ovom kriteriju odgovara zadovoljavajućim rezultatima prema svjetskim standardima. [35-40]

Metastatska bolest registrirana je u 43,4% bolesnika (u ostalim publikacijama zastupljenost je također oko 40-45%). Obzirom na lokalizaciju metastatske bolesti klinička slika se nije značajnije razlikovala prema podacima do sada objavljenih studija, tako da su najčešća prva regija metastatske bolesti bila pluća, čak 89% bolesnika sa proširenom bolesti. [39-57]

Na drugom mjestu po učestalosti bio je koštani sustav (64%), a pojavnost metastatske bolesti u kostima u ispitivanoj skupini bila je veća nego je pojavnost koštanih metastaza u do sada objavljenim studijama (20-40%). To se može objasniti različitom učestalosti primjene scintigrafije kosti kao metode za detekciju koštanih metastaza, pa time u slučaju češće primjene i većim brojem registriranih bolesnika sa metastatskom bolesti skeleta. Ovaj dijagnostički fenomen (porast učestalosti pojedinih tumora ili pojedinih metastatskih sjela radi učestalije primjene boljih i osjetljivijih dijagnostičkih postupaka) primjećen je i u drugim bolestima i stanjima, a upravo radi toga je i došlo do promjene u poimanju metastatske slike velikog broja tumora. Tako je u našoj ispitivanoj

skupini primjećena i veća učestalost metastaza registriranih u mekim čestima (19%) i mozgu (14%), koje su se ranije smatrale iznimno rijetke (sporadične) regije, a tek novije studije su pokazale da je u stvarnosti proširenost metastatske bolesti u tim regijama značajno veća (do oko 20%), čemu je doprinijela sve veća učestalost primjene CT-a, MR-a i PET-a. [48-57, 73-76]

Obzirom na vrijeme pojave metastatske bolesti u našoj ispitivanoj skupini primjećena je najveća učestalost pojave metastaza tijekom prve dvije godine, kako je i objavljeno u dosadašnjim studijama. U ispitivanoj skupini ovi bolesnici činili su oko dvije trećine bolesnika sa metastazama, međutim registriran je značajan broj bolesnika u kojih je metastatska bolest utvrđena nakon pet i više godina praćenja (14%). To je u skladu sa novijim objavljenim spoznajama o fenomenu odgođene pojave metastatske bolesti i preporuci aktivnog praćenja ovih bolesnika najmanje deset ili više godina. [35,133,134,150,151]

Analizirane su metode kojima je registrirana metastatska bolest te je utvrđena korist scintigrafije kosti za detekciju koštanih sekundarizama, a obzirom na histološki tip tumora (kod osteosarkoma stvaranje osteoida uz kalcifikate) potvrđena je mogućnost registriranja scintigrafijom kosti i metastatske bolesti u drugim tkivima (pluća, meke česti, mozak, bubreg), što zapravo potvrđuju i brojne objavljene «case report» studije. [48-57]

RTG pluća pokazala se kao izrazito korisna pretraga u detekciji plućnih metastaza. CT-om se također registrirao značajan broj plućnih metastaza, metastaze u kostima i u mozgu, uz napomenu da CT obrada nije bila rutinski standardni postupak u praćenju bolesnika, već je preporučivana sporadično obzirom na ostale kliničke parametre i postojanje simptoma. Stoga ova analiza ne predstavlja stvarnu osjetljivost i specifičnost pojedinih slikovnih metoda, nego uobičajenu kliničku praksu i pokazanu korist pojedinih dijagnostičkih postupaka. U studiji objavljenoj 1998.g. u kojoj su analizirani dijagnostički postupci tijekom praćenja bolesnika sa osteosarkomom, također je utvrđena korist rentgena pluća u dijagnostici plućnih metastaza, a ostale slikovne metode

bile su rijetko izvođene (prema simptomatologiji), te stoga slabije «korisne».
[140]

Lokalni recidiv bolesti registriran je u 21,7% bolesnika, što je nešto iznad prosjeka pojavnosti lokalnih recidiva u ostalim studijama (5-25%, ali najčešće oko 15%). [72-79] Zanimljivo je da se u većini studija starijeg datuma lokalni recidiv registrirao vrlo rijetko (oko 5-8% svih oboljelih), a na njega se obično posumnjalo na osnovu kliničkih znakova, kada se radilo o uznapredovalim lokalnim promjenama često uz izražene simptome. [140] U većine tih bolesnika obično je istovremeno registrirano i postojanje metastatske bolesti (uglavnom metastaze pluća), pa se lokalnoj regiji nije pridavao značaj. Nasuprot tome u novijim studijama, u kojima je i registrirana veća stopa lokalnih recidiva (15-25%), lokalna regija je bila bolje opservirana, međutim nema cjelovitih podataka o tome kojim metodama je lokalni recidiv bio dijagnosticiran. Zanimljivo je da ukoliko je cilj studije bio praćenje ili pojavnost lokalnih recidiva obzirom na neki čimbenik (vrstu izvršenog operativnog zahvata, patološku frakturu ili učinak lokalnog recidiva na konačni ishod bolesnika) u tim studijama registrirane su i značajno više stope pojave lokalnih recidiva (oko 20%). [140, 152-155] U studiji objavljenoj 2005.g. (Jiya i sur.) u kojoj je analizirana pojavnost «skip metastaza» u 15 bolesnika sa sarkomom Ewing pojavnost lokalnih recidiva bila je 6,7% (1/15), a metastatske bolesti 53,3% (8/15). Bolesnici su bili redovito praćeni RTG-om lokalne regije, a CT, MR i scintigrafija lokalne regije indicirani su sporadično (prema kliničkoj potrebi). Učinjena je i analiza metoda kojima su «skip-lezije» potvrđivane: od ukupno 15 bolesnika sa dokazanim «skip lezijama» MR je bio pozitivan u 13/15 bolesnika, CT u 13/13 bolesnika (u dvoje nije rađen), scintigrafija kosti (rađena je samo kasna faza) u 7/11 bolesnika (u 4 nije učinjena), a lokalni RTG samo u 3/15 bolesnika. Ova studija također ukazuje na značaj korištenja osjetljivijih dijagnostičkih postupaka i utjecaj izbora metode na konačni rezultat broja utvrđenih patoloških promjena, u ovom slučaju pojavnosti «skip metastaza». [77]

U našoj ispitivanoj skupini sumnja na lokalni recidiv uvijek je postavljena temeljem scintigrafije kosti, a samo u jednog bolesnika redovno

učinjena RTG obrada lokalne regije bila je pozitivna (uz napomenu da se CT-om ili MR-om praćenje lokalne regije nije rutinski provodilo, već su se ev. potvrđivali sumnjivi scintigrafski ili RTG nalazi). Ranije objavljenom studijom (Korholz i sur.) koja se također bavila primjenom dijagnostičkih metoda tijekom 15 godina praćenja bolesnika sa osteosarkomom, rentgen lokalne regije nije otkrio niti jedan lokalni recidiv bolesti. U istoj studiji je rađena i scintigrafija kosti (ali samo kasni statički scintigrami) i njome je od ukupno 6 lokalnih recidiva otkriven samo jedan. Daljnjom analizom studije može se vidjeti da su ostalih pet lokalnih recidiva bili otkriveni kliničkim pregledom radi uznapredovale bolesti, a ukupna pojavnost lokalnog recidiva u toj skupini bolesnika bila je niska (8,3%). Nadalje učestalost praćenja lokalne regije slikovnim metodama u toj studiji bila je rjeđa nego je to bilo u naših ispitanika. RTG lokalne regije i scintigrafija su se radili svakih 3-6 mjeseci tijekom prve dvije godine, a tijekom treće do pete godine jednom godišnje. Medijan praćenja ovih bolesnika bio je 5 godina, pojavnost metastatske bolesti 39%, a ukupno preživljenje 67%, što je slično kao u naših ispitanika, osim činjenice manjeg broja registriranih lokalnih recidiva. [140]

U našoj ispitivanoj skupini bolesnika nije primjećena veća pojavnost lokalnih recidiva obzirom na PHD nalaz (osteosarkom ili sarkom Ewing), lokalizaciju primarnog tumora, vrstu operativnog zahvata kao niti na preoperativno provedeno obilježavanje lokalne regije u odnosu na ostale bolesnike bez lokalnog recidiva. Lokalni recidiv se pojavljivao i u bolesnika u kojih je učinjena amputacija ekstremiteta, što je posljedica vjerojatno intramedularne diseminacije u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti, te stoga nemogućnosti radikalne resekcije tumora (uz napomenu da su ovi bolesnici većinom bili bez provedene preoperativne kemoterapije i prethodno operirani izvan Klinike za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb). Vezano uz scintigrafsko obilježavanje opsega regije prema kojem se u naših ispitanika planirao operativni zahvat utvrđeno je da postupak nije značajno doprinio boljem lokalnom ishodu tih bolesnika, u smislu manjeg rizika za pojavnost lokalnog recidiva. Utvrđena je veća učestalost lokalnih recidiva (međutim bez statističke značajnosti, $P=0.070$) u skupini bolesnika koji nisu preoperativno

primali kemoterapiju, što ukazuje na pozitivan učinak neoadjuvantne kemoterapije objavljen i u dosadašnjim studijama. [30-40]

Najveći broj lokalnih recidiva pojavljivao se tijekom prve godine od izvršenog operativnog zahvata, što odgovara do sada objavljenim podacima o povećanom riziku za pojavu lokalnog recidiva u prvoj godini liječenja, uz napomenu da se u četvero bolesnika (16,7%) recidiv pojavio nakon 4 i više godina od izvršenog operativnog zahvata.

Sve navedeno ukazuje da je preporučeno četverogodišnje praćenje lokalne regije u bolesnika s osteosarkomom i sarkomom Ewing (u novim ESMO smjernicama objavljenim 2009. godine) nedovoljno, a činjenica da je RTG-om lokalne regije samo u jednog bolesnika postavljena sumnja na lokalni recidiv, dok su svi ostali RTG nalazi tijekom cjelokupnog perioda praćenja bili uredni, ukazuje da je RTG lokalne regije u detekciji lokalnog recidiva nedostatan, te ga treba upotpuniti i scintigrafskom pretragom.

Analizirali smo pojavnost lokalnog recidiva obzirom na pojavost metastatske bolesti, te je utvrđeno da je većina bolesnika s lokalnim recidivom imala ujedno i proširenu metastatsku bolest, što je bilo statistički značajno češće u odnosu na pojavnost metastaza u ostaloj skupini bolesnika. Nadalje u tih bolesnika registrirane su metastaze u multiplim organskim sustavima (79,6%), uključujući veću učestalost koštanih metastaza (čak 71,4%), u odnosu na ostale bolesnike (63,9%). Nadalje primjećen je i lošiji ishod u bolesnika s lokalnim recidivima obzirom na ostalu skupinu bolesnika, preživljenje u skupini bolesnika s lokalnim recidivom je bilo 27,8%, u bolesnika sa metastazama 16,7%, a slično je primjećeno i u ostalim studijama [30-35,58,]

Svrha svih dijagnostičkih postupaka je utvrditi recidiv bolesti u ranoj fazi, kada je moguće i kirurško liječenje, jer operabilnost lezije izravno utječe na preživljenje i izlječenje onkoloških bolesnika, što je potvrđeno i ovom studijom.

Svi bolesnici sa metastazama koji su preživjeli i prate se bez znakova daljnje proširene bolesti bili su operirani, u četvero bolesnika radi metastaze u plućima, a u jednog radi metastaze u kralježak.

Svi preživjeli bolesnici sa lokalnim recidivom bili su kirurški liječeni bez dopunske sistemske kemoterapije, uz napomenu da su 3 bolesnika, u kojih je radi lokalnog recidiva učinjena radikalna amputacija, bili bez znakova daljnje bolesti, a u 2 bolesnika u kojih je učinjen pošteđni zahvat (ekscizija lokalnog recidiva) došlo je do drugog lokalnog recidiva u regiji, nakon čega je bilo potrebno daljnje liječenje (provedena je radioterapija, u jednog bez daljnjih znakova progresije bolesti, a u drugog je postignuta samo djelomična regresija lokalnog nalaza).

Analizom lokalnih recidiva utvrđena je značajna učestalost patoloških promjena samo u mekim čestima lokalne regije, što također odgovara novijim spoznajama o relativno malom broju bolesnika koji imaju lokalni relaps maligne bolesti isključivo u koštanom segmentu, u studiji «Rizzoli» tek 3/44 (3%) bolesnika, a u našoj skupini 2/18 (11,1%) bolesnika. [79] Na žalost ograničenje naše studije, a i većine ostalih objavljenih studija, je mali broj bolesnika sa lokalnim recidivom (maksimalna pojavnost ovog događaja u studijama je do 50 bolesnika sa lokalnim recidivom) radi općenito male učestalosti ovih tumora. Stoga i usporedbe obzirom na ove male brojeve nisu pouzdane, te su još uvijek potrebne individualne analize slučajeva.

Upravo obzirom na činjenicu česte pojave lokalnih recidiva u mekim čestima, bilo je korisno vidjeti u kojoj mjeri nalaz dobiven u prva dva vremena snimanja daje novih informacija i kako utječe na daljnju obradu bolesnika.

Utvrđeno je da u dvoje bolesnika koji su imali manji lokalni recidiv bolesti samo u mekim čestima, nalaz nije bio registriran na kasnoj fazi trovremenske scintigrafije skeleta. Bio je registriran snimanjem ranih statičkih scintigrama (krvni prostor), a druga faza trovremenske scintigrafije pokazala se kao najosjetljivija za detekciju lokalnih recidiva. Samo u jedne bolesnice nalaz krvnog prostora ipak nije bio pozitivan. Usporedbom patološkog nalaza registriranog na kasnom statičkom scintigramu i lažno negativnog nalaza krvnog

prostora u bolesnice, vidjelo se da je u trenutku snimanja ranih statičkih scintigrama patološka promjena bila izvan vidnog polja kamere, te radi toga nije ni mogla biti registrirana. Snimanje ranih statičkih scintigrama je vremenski ograničeno tijekom nekoliko minuta od injiciranja radiofarmaka, a obzirom na veličinu vidnog polja kamere time je donekle ograničena i veličina regije koja se može prikazati. Ako se bolesnik krivo pozicionira moguće je da regija od interesa bude izvan vidnog polja, stoga je prije snimanja lokalne regije potrebno biti upoznat sa visinom resekcije primarnog tumora i dobro procijeniti poziciju regije od interesa.

Obzirom da se na kasnom statičkom scintigramu standardno snima cijelo tijelo bez vremenskog ograničenja, manja je vjerojatnost takvog propusta.

Prva faza snimanja (angioscintigrafija ili protok) pokazala je namanju pouzdanost u registraciji lokalnog recidiva (pozitivnih samo 38,9% bolesnika), dakle najmanju osjetljivost, a obzirom na veliki broj lažno pozitivnih nalaza također i slabu specifičnost. Najveći broj pozitivnih angioscintigrafija registriran je u skupini sa benignim poremećajima (upale, frakture), gdje je izražena prokrvljenost lokalne regije bila značajnija, što je i očekivano obzirom na fiziologiju takvih promjena. Poznata je osjetljivost scintigrafije kosti za detekciju upalnih promjena u lokalnoj regiji, koje su i u ostalim objavljenim studijama utvrđivane češće nego lokalni recidivi (i do 60% postoperativnih patoloških scintigrafskih nalaza u tih bolesnika). [73]

U našoj studiji registrirano je sedam bolesnika sa pozitivnom scintigrafijom, ali bez jasno dokazanih morfoloških ili citoloških promjena drugim metodama (lažno pozitivni). U toj skupini izdvajaju se dva bolesnika (br. 2. i br. 7.) u kojih lokalni recidiv nije bio potvrđen, međutim tijekom bolesti u tih bolesnika govorio je u prilog da se stvarno vjerojatno radilo o lokalnom recidivu (pojava metastatske bolesti nakon suspektnog nalaza lokalne regije i nakon toga regresija lokalnog nalaza uz započetu kemoterapiju metastatske bolesti).

U ostalih pet bolesnika ostala je nejasna etiologija pozitivnog nalaza ranih i kasnih statičkih scintigrama koji su se pratili stacionarni ili postepeno regredirali, ali kroz relativno dugi period vremena (8-24 mjeseci). Ova činjenica da su nalazi kroz duži vremenski period bili pozitivni bez jasnog objašnjenja

poziva na oprez pri interpretaciji suspektnih scintigrama. Radi toga je potrebno naglasiti da je za analizu i interpretaciju svih slikovnih metoda potrebno znanje i iskustvo, kako bi se izbjegla kriva interpretacija koja može dovesti i do većeg broja nepotrebnih pretraga, opterećujući bolesnika nepotrebnim ozračivanjem. Također uska suradnja dijagnostičara (specijalista nuklearne medicine i radiologije) komplementarno doprinosi uspjehu svih slikovnih metoda, što danas dolazi do izražaja kombinacijom nuklearno-medicinskih i radioloških slikovnih metoda (PET/CT). Ipak obzirom i na specifičnost ispitivane populacije (mlađa životna dob) PET/CT vjerojatno neće moći u cijelosti zamijeniti dosadašnje metode, obzirom na svoju slabiju osjetljivost za detekciju koštanih i plućnih metastaza u bolesnika sa osteosarkomom, te potencijalno još uvijek relativno veliko radijacijsko opterećenje koje nije zanemarivo u mlađoj populaciji bolesnika. [156]

Scintigrafija kosti održala se kao osjetljiv, pouzdan i jednostavan dijagnostički postupak za utvrđivanje promjena u skeletu, a spoznaje registrirane u ovoj studiji mogu doprinijeti da se osim uobičajenog postupka snimanja cijelog tijela dodatno pouzdanije prati i lokalna regija (što podrazumijeva bez dodatnog radijacijskog opterećenja za oboljele) kroz dugi period praćenja ovih bolesnika koji je potreban radi bioloških karakteristika ove bolesti.

VII ZAKLJUČCI

1. U svih bolesnika ispitivane skupine na lokalni recidiv se posumnjalo učinjenom trovremenskom scintigrafijom lokalne regije, što ukazuje na važnost ovog dijagnostičkog postupka u praćenju, ne samo udaljenih koštanih metastaza, nego i lokalne regije.

2. Drugo vrijeme trovremenske scintigrafije kosti (rani statički scintigrami) komplementarno značajno doprinosi osjetljivosti dijagnostičkog postupka scintigrafije kosti u detekciji lokalnih recidiva bolesnika sa osteosarkomom i sarkomom Ewing.

3. Osobito je važan doprinos nalaza ranih statičkih scintigrama za detekciju početnog lokalnog recidiva koji obuhvaća samo meke česti lokalne regije, jer je u tih bolesnika (osobito sa Ewingovim sarkomom) veća vjerojatnost lažno negativnog nalaza kasnih statičkih scintigrama.

4. Nisu registrirani bolesnici koji su imali lokalni recidiv uz uredan nalaz ranog statičkog scintigrama. Registriran je jedan lažno negativan nalaz koji je ukazivao na postojanje tehničkih ograničenja u izvođenju snimanja ranih statičkih scintigrama.

5. Lokali recidiv je bio povezan s većom učestalosti pojave metastatske bolesti i sa lošijim ishodom tih bolesnika (kraće preživljenje), stoga je rana detekcija lokalnog recidiva važna jer ranijim započinjanjem liječenja utječe na duže preživljenje i bolji konačni ishod oboljelih.

6. Obzirom na pojavnost lokalnog recidiva nakon 4 i više godina od izvršenog operativnog zahvata, potrebno je aktivno praćenje lokalne regije u dužem periodu, uz napomenu da samo RTG lokalne regije nije dovoljan, osobito ne bez prethodne scintigrafije kosti temeljem čega daljnja radiološka obrada može biti ciljana.

7. Obzirom da je metoda visoke osjetljivosti ali slabe specifičnosti, svaki patološki nalaz krvnog prostora ili kasnih statičkih scintigrama ne znači da postoji lokalni recidiv. Pozitivan nalaz u sva tri vremena scintigrafskog snimanja u najvećeg broja bolesnika bio je uzrokovan benignim poremećajima, što ukazuje da su takve lokalne promjene relativno česte u bolesnika operiranih radi osteosarkoma i sarkoma Ewing, te je njih u dijagnostičkom postupku potrebno najprije isključiti.

8. Ukoliko se uzmu u obzir sve objektivne prednosti metode, a također i nedostaci, te u tom smislu usmjerava dijagnostički postupak, metoda predstavlja značajnu pomoć u ranoj detekciji svih patoloških promjena u lokalnoj regiji, uključujući i u detekciji lokalnih recidiva.

VIII SAŽETAK

Svrha studije bila je utvrditi dijagnostičku korist nalaza dobivenih u prva dva vremena snimanja kod trovremenske scintigrafije kosti lokalne regije u bolesnika sa osteogenim sarkomom i sarkomom Ewing u području donjih ekstremiteta, a tijekom praćenja bolesnika.

Obuhvaćeno je ukupno 83 bolesnika prosječne dobi 13.8 godina (medijan 13 godina) koji su prosječno praćeni 73,8 mjeseci (medijan 58,0 mjeseci). U 36 bolesnika (43,4%) došlo je do širenja bolesti u druge organe (najčešće u pluća, 88,9%), a u 18 bolesnika (21,7%) registriran je lokalni recidiv bolesti.

Ukupno preživljenje tijekom medijana praćenja od 58,0 mjeseci bilo je 61,4%, u skupini bolesnika sa metastazama preživljenje je bilo 16,7%, a u skupini bolesnika sa lokalnim recidivom također slabije (27,8%).

U svih bolesnika sa lokalnim recidivom na bolest se posumnjalo učinjenom trovremenskom scintigrafijom lokalne regije, a rentgen lokalne regije bio je pozitivan u samo jednog bolesnika.

Analizirani su doprinosi pojedinih vremena scintigrafije kosti i utvrđeno da nema povezanosti između prvog vremena snimanja (protok) i pojave lokalnog recidiva ($P=0,566$), dok je potvrđena statistički značajna povezanost između drugog vremena snimanja (krvni prostor) i lokalnog recidiva ($P<0.001$), te kasnih statičkih scintigrama i lokalnog recidiva ($P<0.001$).

Patološki nalaz scintigrafije kosti u većine bolesnika bio je uzrokovan benignim promjenama u lokalnoj regiji (25,3%), a utvrđeno je i 8,4% lažno pozitivnih nalaza. Analizom osjetljivosti i specifičnosti pojedinih vremena snimanja za dokazivanje lokalnog recidiva utvrđena je vrlo slaba osjetljivost (38,9%) i loša specifičnost prvog vremena snimanja (70,8%), a slaba specifičnost drugog vremena (56,9%) i kasnih statičkih scintigrama (67,7%) uz visoku osjetljivost tih metoda (94,4% i 89,9%). Isključivanjem bolesnika s pozitivnim nalazom radi poznatih benignih uzroka dobivena je nešto bolja specifičnost i ranih i kasnih statičkih scintigrama (84,1% i 86,4%) uz istu osjetljivost.

Obzirom da se radilo o malom uzorku bolesnika analizirani su pojedini dijagnostički slučajevi i utvrđeno je da je u dvoje bolesnika s negativnim kasnim

statičkim scintigramima (11,1%) lokalni recidiv u mekim čestima regije bio detektiran isključivo zahvaljujući ranim statičkim scintigramima.

Rezultati ukazuju da je trovremenska scintigrafija skeleta u praćenju lokalne regije nedvojbeno korisna metoda, te da se pojedina vremena snimanja komplementarno nadopunjuju, čime se postiže značajno bolja osjetljivost i specifičnost postupka.

IX SUMMARY

The aim of the study was to assess diagnostic usefulness of early phases of three phase bone scan (angioscintigraphy and blood pool) during follow-up of local region in patients with osteosarcoma and sarcoma Ewing of lower extremities.

Eighty-three patients were included, average follow-up period was 73.8 months (median 58.0 months) and average patients age was 13.8 years (median 13.0 years). In 36 patients (43.4%) metastasis spread was noticed and the most frequent region involved were lungs (88.9%). Local relapse was noticed in 18 patients (21.7%).

Overall survival of all patients during follow-up period was 61.4%, while in the patients with metastatic disease overall survival was lower (16.7%) and in patients with local relapse was lower as well (27.8%).

In all patients local relapse was detected by three-phase bone scan of local region and local x-ray was positive only in one patient. Contribution of each phase of three phase-bone scan (angioscintigraphy, blood pool and late images) in assessing local relapse was analyzed and no correlation was confirmed between angioscintigraphy and local relapse ($P=0.566$), but correlation between blood pool ($P<0.001$) or late images ($P<0.001$) and local relapses were confirmed.

Besides malignant changes of local region (local relapses) generally the most frequent reasons for pathologic changes of bone scans in all patients were benign changes (25.3%) and 8.4% reports were falsely positive (nor benign neither malignant changes confirmed during whole follow-up period).

Sensitivity and specificity of each phase to detect local relapse was analyzed: angioscintigraphy 38.9% and 70.8%; blood pool 94.4% and 56.9%; late images 89.9% and 67.7%. Excluding patients with known benign reasons for positive bone scans we could obtain better specificity. Blood pool specificity increased to 84.1% and for late images specificity increased to 86.4%.

Since we had relatively small group of patients we analyzed each case separately («case based reasoning») and established that in two patients local

relapse (which was in soft tissues of the region) was missed by late images and was confirmed particularly as a result of positive blood pool images (11.1%).

Our results suggest that sensitivity of the late phase of bone scan is not sufficient to detect early local relapse in soft tissue. Early phases of bone scan complement to late phase so we would recommend them in the follow-up of local region in patients with osteosarcoma and sarcoma Ewing to achieve significantly better sensitivity of the procedure.

X LITERATURA

1. Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975; 86:254-258.
2. Huvos A. *Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
3. Dahlin DC, Unni KK. *Bone Tumors: General aspects and Data on 8542 Cases*, 4th ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1986.
4. Fraumeni J. Stature and malignant tumors of bone in childhood and adolescence. *Cancer* 1967;20:967-973.
5. Price C. Primary bone-forming tumours and their relationship to skeletal growth. *J Bone Joint Surg [Br]* 1958;40:574-593.
6. Finkel M, Biskis B, Jinkins P. Virus induction of osteosarcoma in mice. *Science* 1966;151:698-701.
7. Friedlander G, Mitchell M. A virally induced osteosarcoma in rats: A model for immunological studies of human osteosarcoma. *J Bone Joint Surg [Am]* 1976;58:295-302.
8. Dahlin D, Coventry M. Osteogenic sarcoma: A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1967;49:101-110.
9. Dahlin D, Unni K. Osteosarcoma of bone and its important recognizable varieties. *Am J Surg Pathol* 1977;1:61-72.
10. Phillips T, Sheline G. Bone sarcomas following radiation therapy. *Radiology* 1963;81:992-996.
11. Freeman C, Gledhill R, Chevalier L, et al. Osteogenic sarcoma following treatment with megavoltage radiation and chemotherapy for bone tumors in children. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:375-382.
12. Haselow R, Nesbit M, Dehner L, et al. Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population. *Cancer* 1978;42:1185-1191.
13. Sim F, Cupps R, Dahlin D, Ivins J. Postradiation sarcoma of bone. *J Bone Joint Surg [Am]* 1972;54:1479-1489.
14. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 4-1991). *N Engl J Med* 1991;324:251-259.

15. Abramson D, Ellsworth R, Zimmerman L. Nonocular cancer in retinoblastoma survivors. *Trans Am Acad Ophtal Otolaryngol* 1976;81:454-457.
16. Murphee A, Benedict W. Retinoblastoma: Clues to human oncogenesis. *Science* 1984;223:1028-1033.
17. Hansen M, Koufos A, Gallie B, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: A shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6216-6220.
18. Huang H-JS, Yee J-K, Shew J-Y, et al. Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the RB gene in human cancer cells. *Science* 1988;242:1563-1566.
19. McKenna R, Schwinn C, Soong K, Higinbotham N. Sarcomata of the osteogenic series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma and sarcomata arising in abnormal bone): An analysis of 552 cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1966;48:1-26.
20. Sim FH, Unni KK, Beabout JW, Dahlin DC. Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's tumor. *J Bone Joint Surg [AM]* 1979;61:207-215.
21. Martin SE, Dwyer A, Kissane JM, Costa J. Small-cell osteosarcoma. *Cancer* 1982;50:990-996.
22. Edeiken J, Raymond AK, Ayala AG, et al. Small-cell osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 1987;16:621-628.
23. Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, et al. Small cell osteosarcoma: A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 1989;64:2162-2173.
24. Bertoni F, Present D, Bacchini P, et al. The Instituto Rizzoli experience with small cell osteosarcoma. *Cancer* 1989;64:2591-2599.
25. Ballance WA, Mendelsohn G, Carter JR, et al. Osteogenic sarcoma. Malignant fibrous histiocytoma subtype. *Cancer* 1988;62:763-771.
26. Ahuja S, Villacin A, Smith J, et al. Juxtacortical (parosteal) osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg [Am]* 1977;59:632-647.
27. Unni K, Dahlin D, Beabout J. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976;37:2476-2485.

28. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review: The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg [Am]* 1980;62:1027-1030.
29. Friedman GB, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: Current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol* 1972;4:482-510.
30. Ferrari S, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Briccoli A, Pinto D, Gasbarrini A, Tienghi A, Brach del Prever A. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 1997;8:765-71.
31. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *European Journal of Cancer* 2001;37:760-6.
32. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M, Bacchini P, Brach del Prever A, Tienghi A, Comandone A, Campanacci M. Predictive Factors of Histologic Response to Primary Chemotherapy in Osteosarcoma of the Extremity: Study of 272 Patients Preoperatively Treated With High-Dose Metotrexate, Doxorubicin and Cisplatin. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(2):658-663.
33. Meyers PA, Gorlick R, Heller G, Casper E, Lane J, Huvos AG, Healey. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T-2) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452-8.
34. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, Donati D, Lari S, Forni C, DePaolis M. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *European Journal of Cancer* 2001;37:2030-39.
35. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic Factors for Osteosarcoma of the Extermity Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: 15-year Experience in 789 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer* 2006;106(3):1154-61.
36. Wilkins RM, Cullen JW, Odom L, Jamroz BA, Cullen PM, Fink K, Peck SD, Stevens SL, Kelly CM, Camozzi AB. Superior Survival in Treatment

- of Primary Nonmetastatic Pediatric Osteosarcoma of the Extremity. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):498-507.
37. Kager L, Zoubek A, Potschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Winkelmann W, Jundt G, Kabisch H, Reichardt P, Jurgens H, Gadner H, Bielack SS. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2011-8.
 38. Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, Bruniera P, Brunetto AL, Jesus-Garcia R, Camargo OP, Pena W, Pericles P, Davi A, Prospero JD, Alves MT, Oliveira CR, Macedo CR, Mendes WL, Almeida MT, Borsato ML, dos Santos TM, Ortega J, Consentino E; Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1161-39.
 39. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, Jenkins JJ, Neel MD, Meyer WH. Metastatic Osteosarcoma: Results of Two Consecutive Therapeutic Trials. *Cancer*. 2006;106(2):403-12.
 40. Crompton BD, Goldsby RE, Weinberg VK, Feren R, O'donnell RJ, Ablin AR. Survival After Recurrence of Osteosarcoma: A 20-year Experience at a Single Institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):255-9.
 41. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Cesari M, Longhi A, Bacci G. Late relapse in Osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(7):418-22.
 42. Strauss SJ, McTiernan A, Whelan JS. Late Relapse of Osteosarcoma: Implications for Follow-Up and Screening. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:692-97.
 43. Ilic I, Manojlovic S, Čepulić M, Orlić D, Seiwerth S. Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents: Retrospective Clinicopathological Study. *Croat Med J* 2004;45:740-5.
 44. Edeline V, Frouin F, Bazin JP, Di Paola M, Kalifa C, Contesso G, Parmentier C, Lumbroso J, Di Paola R. Factor analysis as a means of

- determining response to chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma. *Eur J Nucl Med*. 1993 Dec;20(12):1175-85.
45. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal Involvement at the Time of Pulmonary Metastatectomy: Experiences in 245 Patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81:448-54.
 46. Su WT, Chewning J, Abramson S, Rosen N, Gholizadeh M, Healey J, Meyers P, La Quaglia MP. Surgical Management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004;39(3):418-23.
 47. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Pulmonary Resection for Metastatic Osteosarcomas: A Retrospective Analysis of 21 Patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:120-3.
 48. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, LaQuaglia M. Osteogenic Sarcoma with Clinically Detectable Metastasis at Initial Presentation. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):449-53.
 49. Arrington ER, Eisenberg B, Orrison WW, Williamson MR. Scintigraphic Appearance of Uncommon Soft-Tissue Osteogenic Sarcoma Metastases. *J Nucl Med* 1990;31(5):679-81.
 50. Körholz D, Wirtz I, Vosberg H, Rütger W, Jürgens H, Göbel U. The Role of Bone Scintigraphy in the Follow-up of Osteogenic Sarcoma. *European Journal of Cancer* 1996;32A(3):461-4.
 51. Chynn EW, Rubin PAD. Metastatic Ewing Cell Sarcoma of the Sinus and Osteoid Osteoma of the Orbit. *Am J Ophthalmol* 1997;123(4):565-7.
 52. Wolf R, Wolf RFE, Hoekstra HJ. Recurrent, multiple, calcified soft tissue metastases from osteogenic sarcoma without pulmonary involvement. *Skeletal Radiol* 1999;28:710-3.
 53. Pace WM, McDougall IR. Tc-99m-MDP Uptake in Soft Tissue Extraskelatal Metastasis From Osteogenic Sarcoma. *Clin Nucl Med* 2000;25(5):333-4
 54. Daw NC, Kaste SC, Hill DA, Kun LE, Pratt CB. Metastatic osteosarcoma to the liver after treatment for synovial sarcoma: A case report. *Pediatric Hematology and Oncology* 2001;18(2):123-8.

55. Astudillo L, Lacroix-Triki M, Ferron G, Rolland F, Maisongrosse V, Chevreau C. Bilateral breast metastases from Ewing sarcoma of the femur. *Am J Clin Oncol* 2005;28:102-3.
56. Othman S, El-Desouki M. Bone scan appearance in aggressive osteogenic sarcoma with pleural, lung, bone and soft-tissue metastases. *Clin nucl Med* 2003;28(11):926.
57. Kim SJ, Choi JA, Lee SH, Choi JY, Hong SH, Chung HW, Kang SH. Imaging findings of extrapulmonary metastases of osteosarcoma. *J Clin Imag* 2004;28:291-300.
58. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. PET Imaging of Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003;44:930-42.
59. Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, Smeland S, Fodstad O. Hematogenous Micrometastases in Osteosarcoma Patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4666-73.
60. Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol* 2003;56:96-102
61. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, Sommelet-Olive D, Landman-Parker J, Bours D, Michon J, Delattre O. Increased Risk of Systemic Relapses Associated With Bone Marrow Micrometastasis and Circulating Tumor Cells in Localized Ewing Tumor. *J Clin Oncol*, 2003;21:85-91.
62. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Qvist H, Janbu J, Kvalheim G, Nesland JM, Naume B. Isolated Tumor Cells in Bone Marrow Three Years after Diagnosis in Disease-Free Breast Cancer Patients Predict Unfavorable Clinical Outcome. *Clinical Cancer Research* 2004;10:5342-8.
63. Šamija I, Lukač J, Marić-Brozić J, Kusić Z. Microphthalmia transcription factor and tyrosinase as markers of melanoma cells in blood of patients with melanoma. *Croat Med J* 2004;45(2):142-8.
64. Faye RS, Aamdal S, Hoifodt L, Jacobsen E, Holstad L, Skovlund E, Fodstad O. Immunomagnetic Detection and Clinical Significance of Micrometastatic Tumor Cells in Malignant Melanoma Patients. *Clinical Cancer Research* 2004;10:4134-9.

65. Wiedswang G, Borgen E, Schirmer C, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Naume B. Comparison of the clinical significance of occult tumor sells in blood and bone marrow in breast cancer. *Int J Cancer* 2006;118:2013-9.
66. Ek ET, Ojaimi J, Kitagawa Y, Choong PF. Outcome of patients with osteosarcoma over 40 years of age: Is angiogenesis a marker of survival? *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:7.
67. Mikulic D, Ilic I, Čepulić M, Stepan-Giljević J, Orlić D, Župančić B, Fattorini I, Seiwerth S. Angiogenesis and Ewing sarcoma - relationship to pulmonary metastasis and survival. *J Ped Surg* 2006;41:524-9.
68. Grimer R, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, Sokolov T, Taminiau A, Dominkus M, San-Julian M, Kollender Y, Gosheger G. Periosteal osteosarcoma - a European review of outcome. *Eu J Cancer* 2005;41:2806-11.
69. Rees CR, Siddiqui AR, duCret R. The role of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma. *Skeletal Radiol.* 1986;15:365-7.
70. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, Ritter J, Kusnierz-Glaz CR, Peters PE, Wuisman P. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 1990;175:791-6.
71. Knop J, Dellling G, Heise U, Winkler K. Scintigraphic evaluation of tumor regression during preoperative chemotherapy of osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 1990;19:165-72.
72. Oszcian Z, Burak Z, Kumanlioglu K, Sabah D, Basdemir G, Bilkay B, Cetingul N, Ozkilic H. Assessment of chemotherapy-induced changes in bone sarcomas: clinical experience with 99m-Tc-MDP-three-phase dynamic bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1999;20:41-48.
73. Van Laere K, Casier K, Uyttendaele D, Mondelaers W, DeSadeleer C, Simons M, Dierckx R. Technetium-99m-MDP Scintigraphy and Long-Term Follow-up of Treated Primary Malignant Bone Tumors. *J Nuc Med* 1998;39(9):1563-69.
74. Stokkel MPM, Linthorst MFG, Borm JJJ, Taminiau AH, Pauwels EKJ. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pre-treatment

biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 2002;DOI 10.1007/s.

75. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Kawaguchi Y, Toyama Y, Satoh K, Ohkawa M. A comparative study of 201Tl scintigraphy and three-phase bone scintigraphy following therapy in patients with bone and soft-tissue tumors. Ann Nucl Med 2004;18(3):235-41.
76. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 2000;27:1305-11.
77. Jiya TU, Wuisman PI. Long term follow-up of 15 patients with non-metastatic Ewing's sarcoma and skip lesion. Acta Orthop. 2005;76(6):899-903.
78. Wang K, Allen L, Fung E, Chan CC, Chan JC, Griffith JF. Bone scintigraphy in common tumors with osteolytic components. Clin Nucl Med 2005;30(10):655-71.
79. Bacci G, Longhi A, Cesari M, Versari M, Bertoni F. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. Cancer 2006;106(12):2701-6.
80. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, Picci P. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. Eur J Cancer. 2005 Sep;41(14):2079-85.
81. Rosen G, Murphy ML, Huvos AG, et al. Chemotherapy, *en bloc* resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. Cancer 1976;37:1-11.
82. Huvos A, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma. Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, *en bloc* resection and prosthetic bone replacement. Arch Pathol Lab Med 1977;101:14-18.
83. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979;63:1727-1733.

84. DeVita VT. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. *Cancer* 1983;51:1209-1220.
85. Nachman J, Simon MA, Dean L, et al. Disparate histologic response in simultaneously resected primary and metastatic osteosarcoma following intravenous neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1185-1190.
86. Han M-T, Telander R, Pairolero P, et al. Aggressive thoracotomy for pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children and young adolescents. *J Pediatr Surg* 1981;16:928-933.
87. Goorin A, Delorey M, Lack E, et al. Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: Analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 1984;2:425-431.
88. Rosen G, Huvos A, Mosende C, et al. Chemotherapy and thoracotomy for metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1978;41:841-849.
89. Meyer WH, Schell MJ, Kumar APM, et al. Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indicators of survival. *Cancer* 1987;59:374-379.
90. Simon R. Clinical prognostic factors in osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978;62:193-197.
91. Spanier SS, Shuster JJ, Vender Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg [AM]* 1990;72:643-653.
92. Hermann G, Leviton M, Mendelson D, et al. Osteosarcoma: Relation between extent of marrow infiltration on CT and frequency of lung metastases. *AJR* 1987;149:1203-1206.
93. Wuisman P, Enneking WF. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg [AM]* 1990;72:60-68.
94. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921;21:17.
95. Donaldson S, Shuster J, Andreozzi C. The Pediatric Oncology Group (POG) experience in Ewing's sarcoma of bone. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:283.
96. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO, et al. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58:2551.

97. Craft AW, Pearson D, Bullimore J. The UKCCSG first Ewing's tumor study (ET-1). *Med Pediatr Oncol* 1989;17:287.
98. Sauer R, Jurgens H, Burgers JMV, et al. Prognostic factors in the treatment of Ewing's sarcoma. *Radiother Oncol* 1987;10:101.
99. Shimada H, Newton WA Jr, Soule EH, et al. Pathologic features of extraosseous Ewing's sarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol* 1988;19:442.
100. Rosen G, Caparros B, Niernberg A, et al. Ewing's sarcoma: Ten year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981;47:2204.
101. Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989;7:208.
102. Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ, et al. Extraosseous Ewing's sarcoma. *Cancer* 1989;64: 1548.
103. MacKenzie DJ, James B, Geller S, et al. Laparoscopic diagnosis of Ewing's sarcoma metastatic to the liver: Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1992;27:93.
104. Hayes FA, Thompson EI, Parvey L, et al. Metastatic Ewing's sarcoma of bone: Remission induction and survival. *J Clin Oncol* 1987;5:1199.
105. Vietti TJ, Gehan EA, Nesbit ME Jr, et al. Multimodal therapy in metastatic Ewing's sarcoma: An Intergroup study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;56:279.
106. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, et al. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:389.
107. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Treatment of peripheral neuroepithelioma in children and young adults. *J Clin Oncol* 1987;5:1752.
108. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Preliminary results of treatment of Ewing's sarcoma of bone in children and young adults: Six months of intensive combined modality therapy without maintenance. *J Clin Oncol* 1988;6:484.
109. Bacci G, Toni A, Avella M, et al. Long-term results in 144 localised Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989;63:1477.

110. Kissane JM, Askin FB, Foulkes M, et al. Ewing's sarcoma of bone: Clinicopathological aspects of 303 cases from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. *Human Pathol* 1983;14:773.
111. Juergens H, Bier V, Harms D, et al. Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988;61:349.
112. Hashimoto H, Kiryu H, Enjoji M, et al. Malignant neuroepithelioma (peripheral neuroblastoma). A clinicopathologic study of 15 patients. *J Surg Pathol* 1983;7:309.
113. Polednak AP. Primary bone cancer incidence in black and white residents of New York State. *Cancer* 1985;55: 2883.
114. Jensen RD, Drake RM. Rarity of Ewing's sarcoma in negroes. *Lancet* 1970;1:777.
115. Fraumeni JF, Glass AG. Rarity of Ewing's sarcoma among U.S. Negro children. *Lancet* 1970;1:366.
116. Hanson MR, McKeen EA, Glaubiger DL, et al. Ewing's sarcoma: A descriptive study of 154 patients [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1982;1:C-712.
117. Schifter S, Vendelbo L, Jensen OM, et al. Ewing's tumor following bilateral retinoblastoma. *Cancer* 1983;51:1746.
118. Bridge JA, Neff JR, Borek DA, Hackbarth DA. Primary skeletal Ewing's sarcoma in Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;47:61.
119. Li FP, Fraumeni JF Jr. Prospective study of a family cancer syndrome. *JAMA* 1982;247:2692.
120. Nesbit ME, Perez CA, Tefft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: An Intergroup Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;56:255.
121. Sneppen O, Hansen LM. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:159.
122. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990;66:887.

123. Suit HD. Ewing's sarcoma: Treatment by radiation therapy. In *Tumors of Bone and Soft Tissue*, p 191. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1965.
124. Fernandez CH, Lindberg RD, Sutow WW, et al. Localized Ewing's sarcoma: Treatment and results. *Cancer* 1974;34:143.
125. Jenkin RTD. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:639.
126. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the first intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664.
127. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, et al. Ewing's sarcoma: Surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:43.
128. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514.
129. Dunst J, Sauer R, Burgers JMV, et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the cooperative Ewing's sarcoma studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991;67: 2818.
130. Bader JL, Horowitz ME, Dewan R, et al. Intensive combined modality therapy of small round cell and undifferentiated sarcomas in children and young adults: Local control and patterns of failure. *Radiother Oncol* 1989;16:189.
131. Oberlin O, Patte C, Demeocq F, et al. The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:463.
132. Lindner NJ, Ramm O, Hillmann A, Roedl R, Gosheger G, Brinkschmidt C, Juergens H, Winkelmann W. Limb Salvage and Outcome of Osteosarcoma. *Clin Ortop Relat Res* 1999;358:83-9.
133. Saeter G, Kloke O, Jelic S. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2005;16:i71-i72.
134. Saeter G, Oliveira J, Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Ewing's sarcoma of bone. *Ann Oncol*. 2005;16:i73-i74.

135. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer:1950-1990. *Radiat Res* 1996;146:1-27.
136. Brenner DJ, Ellison CD, Hall EJ, Berdon W. Estimated risk of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR*. 2001;176:289-96.
137. Fahey FH, Palmer MR, Strauss KJ. Dosimetry and image quality associated with low-dose CT-based attenuation correction for pediatric PET. *J Nucl Med* 2005;46:74P.
138. Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Muenzing W, Muller SP, Beyer T. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality ¹⁸F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 2005;46(4):608-13.
139. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002;32:228-31.
140. Kórholtz D, Verheyen J, Kemperdick HF, Gobel U. Evaluation of Follow-up Investigations in Osteosarcoma Patients: Suggestions for an Effective Follow-Up Program. *Med Pediat Oncol* 1998;30:52-8.
141. Saifuddin A. The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. *Skeletal Radiol*. 2002;31:191-201.
142. van der Woude HJ, Verstraete KL, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Hermans J, Bloem JL. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterisation? *Radiology* 1998;208(3):821-8.
143. van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998;25:57-71.
144. Bloem JL, van der Woude HJ, Geirnaerd MJA, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW, Rijswijk CSP. Bone tumors. *Eur Radiol* 2000;10:207-212.
145. van der Woude HJ, Bloem JL, Schipper J, Hermans J, van Eck-Smit BL, van Oostayen J, Nooy MA, Taminiau AH, Holscher HC, Hogendoorn PC. Changes in tumor perfusion induced by chemotherapy in bone sarcomas: color Doppler flow imaging compared with contrast-enhanced

MR imaging and three-phase bone scintigraphy. *Radiology*. 1994 May;191(2):421-31.

146. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, Sciuk J, Heindel WL, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Annals of Oncology* 2002;13:157-60.
147. Franzius C, Bielack S, Flege S, Sciuk J, Jürgens H, Schober O. Prognostic significance of ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Uptake in Primary Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2002;43:1012-7.
148. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N, Sato N, Inoue T, Endo K. FDG PET of Primary Benign and Malignant Bone Tumors: SUV in 52 Lesions. *Radiology* 2001;219:774-7.
149. Hahn K, Pfluger T. Is PET/CT necessary in paediatric oncology? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:966-8.
150. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009;4:iv137-iv139.
151. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009;4:iv140-iv142.
152. Sampo MM, Tarkkanen M, Kivioja AH, et al. Osteosarcoma in Finland from 1971 through 1990. A nationwide study of epidemiology and outcome. *Acta Orthopædica* 2008;79:861-866.
153. Daigeler A, Lehnhardt M, Hkadra A, Hauser J, et al. Proximal major limb amputations - a retrospective analysis of 45 oncological cases. *World Journal of Surgical Oncology* 2009;7:15, doi:10.1186/1477-7819-7-15.
154. Italiano A, Penel N, Robin YM, et al. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group. *Annals of Oncology* 2009;20:425-430.
155. Bramer JAM, Abudu AA, Grimer RJ, et al. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *ECJ* 2007;43:1944-1951.
156. Lakkaraju A, Patel CN, Bradley KM, Scarsbrook AF. PET/CT in primary musculoskeletal tumours: a step forward. *Eur Radiol* 2010;20:2959-2972.

XI ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Splitu, 17.04.1968.g. gdje sam završila osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Diplomirala sam 12.01.1993.g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s prosječnom ocjenom 4.6. Obavezni pripravnički staž obavila sam tijekom 1993-94.g. u Zagrebu, te dne. 04.05.1994.g. položila stručni ispit.

Kao znanstveni novak 26.04.1995.g. započela sam raditi u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KB "Sestre milosrdnice" u sklopu znanstvenog projekta "Epidemiologija gušavosti u Hrvatskoj" pod stručnim vodstvom Prof. dr. Zvonka Kusića.

Na istoj klinici sam obavila specijalistički staž iz nuklearne medicine koji sam započela 02.02.1996.g., te dne. 23.12.2002.g. sa odličnim uspjehom položila specijalistički ispit

Poslijediplomski stručni studij iz Nuklearne medicine odslušala sam 1995/96. god., a znanstveni studij (Medicinske znanosti) na Medicinskom fakultetu odslušala sam 2001/02. godine, te položila sve propisane ispite. Dne 31.05.2004.g. uspješno sam obranila znanstveni magistarski rad «Usporedba scintigrama skeleta i vrijednosti stumorskog markera CA15-3 u bolesnica sa rakom dojke i metastazama u kostima», pod vodstvom mentora Doc.dr. Ksenije Kovačić, te stekla naslov Magistar znanosti (znanstveno područje «Biomedicina i zdravstvo», polje «Kliničke medicinske znanosti», grana «Nuklearna medicina»).

Sudjelovala sam na tečajevima stručnog usavršavanja u organizaciji Europske škole za nuklearnu medicinu, te kao stipendist Međunarodne agencije za atomsku energiju (*International Atomic Energy Agency*) višekratno boravila u inozemstvu na stručnom usavršavanju iz nuklearne medicine. Tijekom 2006.godine kao stipendist IAEA-e boravila sam na edukaciji za PET/CT dijagnostiku u Minhenu (Klinikum rechts der Isar der Technische Universität München, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik), Njemačka.

Tijekom rada na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KB «Sestre milosrdnice» od 1995. - 2007.g. sudjelovala sam u nastavi Medicinskog fakulteta u Zagrebu i kao istraživač na više projekata. Od 2007.g. radim u PET/CT Centru

Poliklinike Medikol, kao voditelj PET/CT Centra i Polikliničkog odjela nuklearne medicine.

Član sam više društava (Hrvatskog društva za nuklearnu medicinu pri HLZ-u, Europskog udruženja za nuklearnu medicinu-EANM, Hrvatskog društva za osteoporozu pri HLZ-u, Hrvatskog društva za štitnjaču pri HLZ-u, Hrvatskog društva za kalcificirana tkiva, Hrvatskog onkološkog društva pri HLZ-u).

Aktivno sam sudjelovala na više od 40 nacionalnih i internacionalnih kongresa, a višekratno u svojstvu pozvanog predavača (internacionalni kongresi Društva nuklearne medicine u Rumunjskoj, Društva radiologije u Rumunjskoj, Društva nuklearne medicine u Bugarskoj, te na Svjetskom kongresu nuklearne medicine u Cape Townu, Južna Afrika 2010.). Sudjelujem kao predavač u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu i dodiplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta sveučilišta u Rijeci.

Aktivno se služim engleskim jezikom. Udata sam, imam dvoje djece i živim u Zagrebu, Livadićeva 32.

Radovi objavljeni u časopisu: 7 (2 "CC index")

Sažetci objavljeni u "Current Contentsu": 15

Koautor u knjizi: 2

Sažeci objavljeni u zbornicima: 42

Članci objavljeni u zbornicima: 6

Pozvani predavač na domaćim i međunarodnim kongresima: 26