

Současné ortopedické postupy v léčbě kostních sarkomů

Pavel Janíček¹, Tomáš Tomáš¹, Zdeněk Jurášek²

¹I. ortopedická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

²Klinika zobrazovacích metod LF MU, FN u sv. Anny v Brně

Autoři předkládají souhrn chirurgických postupů při léčbě kostních nádorů. Léčba kostních nádorů, zejména maligních, je léčbou komplexní a patří do specializovaných multidisciplinárních center obvykle univerzitního typu. Vedle zvyšujícího se procenta přežívajících pacientů a zlepšení jejich životního komfortu upozorňují autoři na druhé straně na narůstající dobu od prvních klinických příznaků po stanovení definitivní diagnózy, na nejčastější chyby a z nich plynoucí doporučení.

Klíčová slova: kostní nádory, diagnóza a terapie.

Current orthopedic procedures in the treatment of bone sarcomas

The authors present a summary of the surgical procedures for treatment of bone tumors. Treatment of malignant bone tumors in particular, the treatment is complex and belongs to a specialized multidisciplinary centers, usually university type. In addition to increasing the percentage of surviving patients and improve their environmental comfort authors point out, on the other hand, the growing period from the first clinical symptoms after a definite diagnosis, the most common errors and the resulting recommendations.

Key words: bone tumors, diagnosis and treatment.

Onkologie 2012; 6(4): 200–204

Úvod

Nádorová onemocnění se jako příčina úmrtí dostala na světě na druhé místo za kardiovaskulární choroby. Kostní nádory vznikají z mezenchymu a tvoří méně jak 1 % všech nádorových onemocnění. Kostní nádory dělíme na primární, a to benigní a maligní a sekundární, tj. kostní metastázy. Léčba kostních nádorů se dnes soustřeďuje v onkologických, převážně univerzitních centrech (2, 5).

Chirurgická léčba kostního nádoru je jednou ze součástí komplexní terapie muskuloskeletálních tumorů. V některých případech může být složkou dominantní, např. u chondrosarkomu, v jiných případech tvoří doplňující výkon např. u Ewingova sarkomu. Proto rozhodování o prioritách a postupu léčby je vždy rozhodování multioborové. Na I. ortopedické klinice LF MU, FN u sv. Anny v Brně pracuje komise pro muskuloskeletální tumory, která se schází pravidelně vždy 1x za 14 dní a je složena z předních odborníků obou brněnských fakultních nemocnic a Masarykova onkologického ústavu. Takže u rozboru každého pacienta je přítomen ortoped, chirurg (plastický, cévní, hrudní, neurochirurg), patolog, radiolog (intervenční, radioterapeut), onkolog (pro dospělé, pro děti), sonografista, psycholog. Komisi vede přednost I. ortopedické kliniky, rozhodování je vždy po dosažení všeobecného souhlasu a je vedena elektronická i písemná dokumentace. Jen v roce 2011 komise projednala 674 pacientů na celkem 25 zasedáních. V tomto roce bylo odoperováno

na I. ortopedické klinice 280 pacientů s muskuloskeletálním tumorem, v drtivé většině šlo o maligní nádor.

Hodnocení a klasifikace kostních nádorů

V principu dělíme kostní nádory na benigní a maligní. Ostrá hranice mezi nimi nikdy neexistuje. Zejména u kostních nádorů je velká skupina afekcí podobných tumorům, které musíme znát a rozlišit. Základem pro úspěšné léčení kostního tumoru je správné zhodnocení jeho přirozeného vývoje a k němu přiřazeného léčebného postupu. Systém hodnocení je tvořen spojením tří faktorů: biologické aktivity nádoru, lokálním rozsahem nádoru a výskytem metastáz (11, 12).

Biologická aktivita nádoru je dána souhrnem histologického, radiologického a klinického vyšetření. Vyjadřuje se ve stupních G0, G1, G2, G3.

Lokální rozsah nádoru nás informuje jakým způsobem lze dosáhnout potřebné chirurgické radikality. Anatomické uložení léze je totiž v přímém vztahu k prognóze a možnostem chirurgického řešení. Rozhodujícím faktorem, zda-li je nádor uvnitř anatomicky definovatelného prostoru – kompartmentu, nebo zda toto anatomické ohraničení infiltruje a proniká mimo tento prostor. Z tohoto pohledu rozeznáváme tři skupiny muskuloskeletálních lézí:

T0: Léze zůstává uzavřena v kapsule, nemá tendenci se rozšiřovat za hranice kompartmentu svého původu.

T1: Léze má tendenci k extrakapsulárnímu šíření – např. porušením její kontinuity, nebo výskytem izolovaných satelitů v reaktivní zóně, ale přitom jak léze, tak reaktivní zóna zůstává uvnitř ohraničeného prostoru.

T2: Léze přerůstá hranice kompartmentu. Za anatomické hranice kompartmentu je považována v kosti kortikalis a artikulární chrupavka epifýzy. Velikost tumoru má vliv na to, zda přerůstá hranice kompartmentu, ale sama o sobě nemusí být podstatná. Stejně tak může být nádor v blízkosti důležitých struktur nervové cévního svazku, ale je-li oddělen fascií, je z hlediska chirurgické radikality lépe řešitelný než menší tumor, avšak v anatomickém prostoru s nervové cévním svazkem.

Třetí složkou systému je přítomnost (M1) nebo nepřítomnost metastáz (M0). Metastázy dělíme na regionální (do uzlin N) a vzdálené (M např. do plic). V podstatě najdeme-li během operace postižení mizních uzlin, jsou vždy přítomny i vzdálené metastázy, i když mohou být klinicky němé. Proto v případě kostních tumorů nerozlišujeme v klasifikaci tyto dvě úrovně metastatického postižení.

Existuje celá řada klasifikací (histologická WHO, TNM klasifikace, klasifikace dle Ennekinga, klasifi-

Tabulka 1. Surgical staging systém (SSS)

- IA (G1, T1, M0), low grade, v kompartmentu
- IB (G1, T2, M0), přes kompartment, bez metastáz
- IIA (G2, T1, M0), high grade, bez metastáz
- IIB (G2, T2, M0), přes kompartment, bez metastáz
- IIIA (G1-2, T1, M1), v kompartmentu, s metastázami
- IIIB (G1-2, T2, M1), přes kompartment, metastázami

Tabulka 2. Chirurgické výkony**Místní**

- Biopsie, kyretáž, zmenšení
- Marginální excize, biopsie
- Široká excize v kompartmentu
- Radikální resekce (extrakompartementální)

Amputační

- „debulking“ amputace
- Marginální amputace
- Široká amputace (jdoucí kostí)
- Radikální amputace (exartikulace)

Tabulka 3. Doporučené chirurgické hranice u muskuloskeletálních tumorů

- Intralezionální (typ 1 a 2 u benigních kostních tumorů a 3 s adjuvancí)
- Marginální (benigní měkké tumory, benigní 3 s adjuvancí nebo recidivy u typu 2 a 3, selektivní tumory low i high grade sarkomy po úspěšné radio či chemoterapii)

Tabulka 4. Doporučené hranice u muskuloskeletálních tumorů

- Široká „wide“ resekce (u většiny low i high grade sarkomů kostí a měkkých tkání s nebo bez adjuvantní terapie)
- Radikální resekce (recidiva sarkomu, patologická dislokovaná zlomenina pro kostní sarkom a sarkomy, které nelze adekvátně zobrazit a určit)

kace malignity dle WHO a další). Při chirurgickém řešení kostních nádorů se držíme Ennekingovy klasifikace, hovoříme o tzv. Surgicalstaging systému (tabulka 1), kdy rozlišujeme 3 stupně benigní léze a 6 stupňů maligní léze. Chirurgický výkon může být tedy místní nebo amputační (tabulka 2) Každé chirurgické řešení lze zařadit do 4 kategorií, a to buď v místní (schéma I) nebo amputační linii operace (schéma II) v závislosti na obecně stanovených chirurgických hranicích. Ke každé jednotlivé určené kategorii ze čtyř pak můžeme přiřadit určitý správný rozsah chirurgického výkonu (tabulka 3, 4).

Benigní kostní nádory: Nejčastěji se setkáváme s nádory z kostní tkáně. Sem řadíme osteom, osteoidní osteom, osteoblastom. Z nádorů chrupavčitých jde o osteochondrom, chondrom, chondroblastom, chondromyxoidní fibrom. Z fibrózních nebo cystických kostních tumorů jde o fibrom, aneurymatickou kostní cystu, solitární kostní cystu (juvenilní), eosinofilní granulom, obrovskobuněčný nádor. Dále se setkáváme s benigními kostními cévními nádory, jako je hemangiom, glomus tumor či benigními kostními nádory z tkáně tukové lipomy), nebo nervové (neurinomy).

Léčba benigních kostních nádorů spadá obvykle do dispenzární péče. Jen v případě obtíží, jako je bolest nebo expanzivní růst u lézí, je indikována ablace (např. osteochondrom), radiofrekvenční ablace (osteoidní osteom), exochelace a spongioplastika (např. aneurymatická kostní cysta, solitární kostní cysta). V některých případech

je exochelace doplněna adjuvantní fyzikální terapií (např. fenolizace, kryoterapie, kostní cement s metotrexátem) u obrovskobuněčného nádoru. V některých případech při velkém rozsahu kostní léze či patologické zlomenině je nutno volit blokovanou resekci a jedná-li se o konec kloubní, je někdy nutné užít i tumorózní endoprotézu (např. u obrovskobuněčného kostního nádoru) (obrázek 6). Probatorní excize s následnou histologickou verifikací jsou nutné u některých benigních kostních nádorů s nejistým biologickým chováním. Příkladem může být přechod klinicky němého enchondromu v chondrosarkom G1 zejména u enchondromů v oblasti proximálního či distálního femuru, kdy vidíme signifikantní zvětšování léze po ukončení kostního růstu, periostální reakci, lokalizované zahuštění a ztluštění kortikalis nebo ztenčení vnitřní kortiky o více jak 2/3 šířky, nebo dokonce destrukci kortikalis s průnikem do měkkých tkání. Někdy jediným klinickým příznakem je objevení se noční bolesti v postižené kosti. Správně provedená biopsie pak zpravidla prokáže chondrosarkom G1 až GII. Probatorní excizi indikujeme pravidelně také u všech osteolytických lézí, i když mají na rentgenovém snímku benigní charakter.

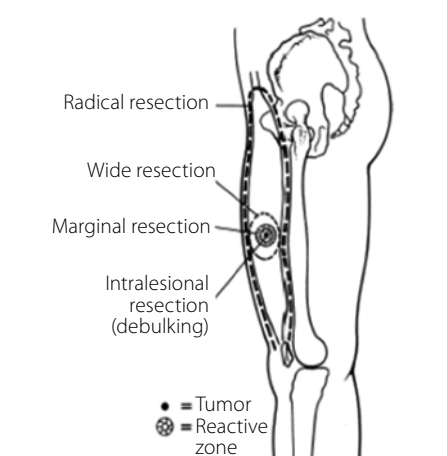
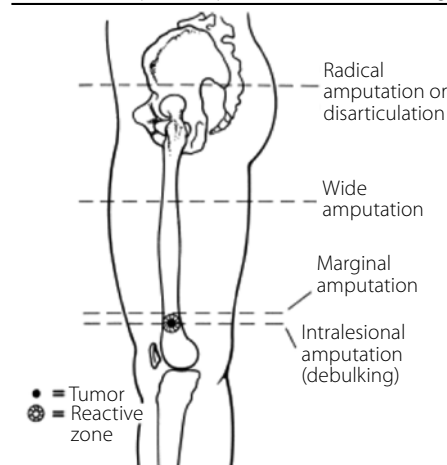
Maligní kostní nádory: Sem řadíme z kostní tkáně osteosarkom, z chrupavčité tkáně chondrosarkom a skupinu nádorů jiného původu: Ewingův sarkom, maligní lymfom, maligní fibrózní histiocytom, myelom, kostní liposarkom, kostní fibrosarkom, chordom. Jako základní je chirurgická léčba indikována u chondrosarkomu, maligního fibrózního histiocytomu, kostního liposarkomu a kostního fibrosarkomu. Maximální možná spolupráce mezi onkology a ortopedy je nutná u osteosarkomu, Ewingova sarkomu. U maligního lymfomu nebo myelomu zpravidla ortoped zasahuje v případě zlomeniny nebo hrozící zlomeniny kosti.

Osteosarkom je nejčastější maligní kostní nádor. Vyskytuje se 2krát častěji než chondrosarkom a 3krát častěji než Ewingův sarkom při incidenci 1–3 pacienti ročně na 1 milion obyvatel. Jde o maligní nádor, který je charakterizován tvorbou osteoidu, nejčastěji se vyskytuje ve věku 10–25 let s maximem v období růstové akcelerace. Drtivá většina osteosarkomů je lokalizována v metafýzách dlouhých kostí (90 %) a v oblasti kolenního kloubu (50 %).

Klinické výsledky: autoři srovnali dvě skupiny pacientů s osteosarkomem léčených na I. ortopedické klinice LF MU, FN u sv. Anny v Brně v letech 1980–1985 a v letech 2000–2005 (7). Do skupin byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli na kliniku přijati v daných letech s diagnózou osteosarkomu a výsledky byly hodnoceny pět let

po ukončení léčby. Obě skupiny byly homogenní, statisticky srovnatelné. Odlišnosti: počet amputací ve skupině z let 1980–1985 byl 39 % a v letech 2000–2005 26 %. Doba od prvních příznaků ke stanovení konečné diagnózy osteosarkomu se však oproti 80. letům téměř zdvojnásobila, a to ze 3 měsíců na 5 měsíců. Pět a více let od zahájení terapie přežívá ze skupiny nemocných z let 2000–2005 celkem 65 % pacientů oproti 30 % ze skupiny nemocných léčených v letech 1980–1985. Lepší klinické výsledky jsou jednoznačně dány účinnější chemoterapií u osteosarkomu. Chirurgická léčba na druhé straně vedla k lepším funkčním výsledkům při zachování končetiny. Výsledky by však mohly být ještě lepší, kdyby nedošlo k časovému prodloužení stanovení správné diagnózy.

U chondrosarkomu je úspěch dán pouze radikální primární operační zákrokem. Při operaci musíme dát pozor na vznik implantační metastázy. Vzhledem k možnosti použití individuálních endoprotéz nahrazujících část kosti i s kloubem dochází k převaze resekčních výkonů zachovávajících končetinu nad mutilujícími amputačními výkony (8). Jsme schopni nahradit celou kost pažní (obrázek 3), nebo kost stehenní

Schéma 1. Resekce, upraveno volně dle Ennekinga**Schéma 2.** Amputace, upraveno volně dle Ennekinga

Obrázek 1. Remodelace homoštěpu po náhradě diafýzy humeru

(obrázek 4). Je možné u dětí i použít endoprotézu s růstovým potencíonálem (obrázek 6).

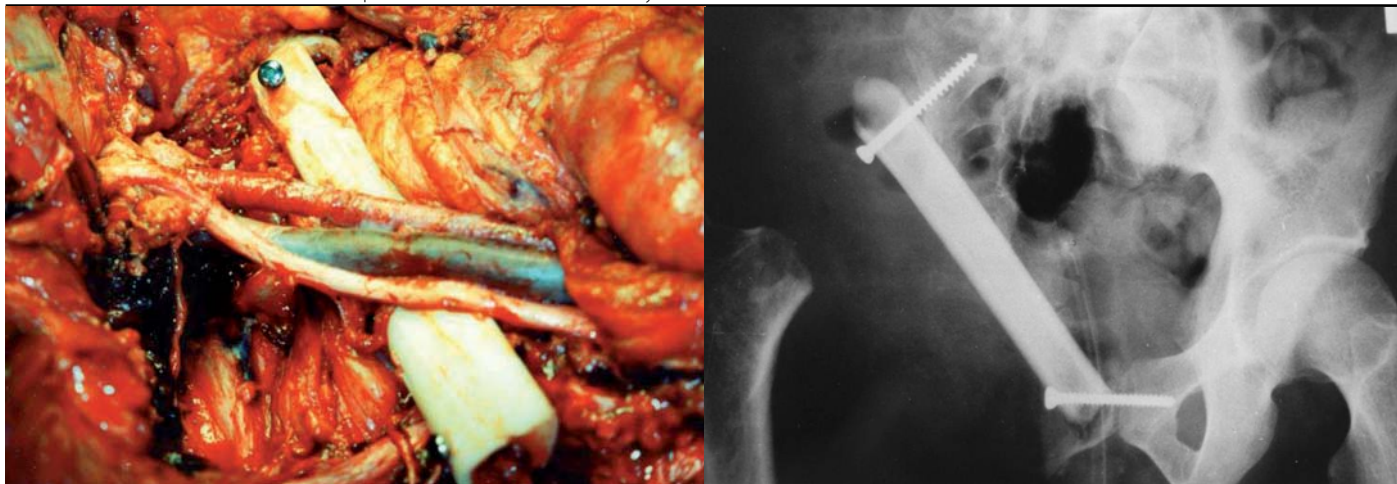
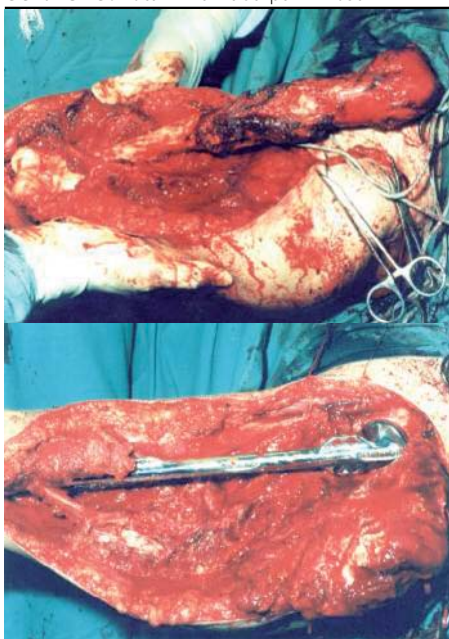
Obecně můžeme resekovat kostní tumor bez náhrady, nebo použít resekci s náhradou autoštěpem (např. z pánve), s náhradou autoštěpem na cévní stopce (vlastní fibulou), resekci s náhradou homoštěpem (obrázek 1, 2), s náhradou homoštěpem v kombinaci s autoštěpem na cévní stopce, můžeme použít xenoštep (např. BioOss), umělou kost (např. Actifuse), můžeme resekovat s náhradou pomocí individuální endoprotézy, nebo kompozitní endoprotézy či u dětí resekce s náhradou endoprotézou s možností prolongace končetiny v době růstu (3). Každá metoda má své výhody a nevýhody a umění onkochirurga je najít správné řešení. Výhodou homoštěpu je, že jde o biologickou tkáň, může jít o definitivní řešení, je někdy možná konverze v endoprotézu. Nevýhodou jsou všechny komplikace vyplývající z nedokonalé přestavby kostní tkáně (vznik pakloubu, zlomenina homoštěpu, resorpce

homoštěpu, nestabilita při náhradě kloubního konce, artrotické změny). V našem hodnoceném souboru 59 pacientů operovaných v letech 2000–2008 s celkovým počtem 61 homoštěpů sledovaných v průměru 7,1 let po operaci bylo bez komplikací pouze 20 pacientů, tj. 34 %. Naproti tomu tumorózní endoprotézy dovolují časnou mobilizaci se zátěží a dobrou funkci končetiny, na druhou stranu jde o mechanické náhrady s mechanickými komplikacemi. Tam, kde resekce nezaručuje dostatečnou onkologickou radikalitu, je nutná amputace (9).

Kostní metastázy: Kost je po plicích a játrech třetí nejčastější lokalizací vzdálených metastáz adenokarcinomu. Nejčastějšími lokalizacemi kostních metastáz jsou obratle, páneve, žebra, femur a lebka. Ale i samotné kostní maligní nádory vedle nejčastější lokalizace metastáz do plic mohou metastazovat do měkkých tkání i do kostí, včetně lebky. Nejčastěji popisované typy metastazujících karcinomů jsou karcinomy mammy (32 %), prostaty 36 %, plic (14 %). Časté jsou i metastázy Grawitzova tumoru do dlouhých kostí. Terapie kostních metastáz může být buď celková, nebo lokální. Celková léčba zahrnuje chemoterapii, hormonální terapii, aplikaci radionuklidů a terapii bisfosfonáty. Možnostmi lokální terapie jsou radioterapie a operační léčba, popř. obojí.

Ortoped se do kontaktu s metastazující kostní chorobou dostává většinou až v případech patologické zlomeniny, případně hrozící patologické zlomeniny, pokud prvním příznakem kostní metastázy je bolest. Většina pacientů s hrozící nebo aktuální patologickou zlomeninou dolní končetiny je indikována k operační stabilizaci nebo rekonstrukci s cílem ulevit bolesti, obnovit schopnost chůze a prodloužit dobu přežití (6). Pacienti s pravděpodobnou délkou přežití do 3–6 měsíců by měli být operováni jen výjimečně při prokazatelném benefitu pro nemocného. Ačkoliv samotný operační zákrok má jen malý vliv na průběh neoplastického procesu, je zachování schopnosti chůze významné pro délku přežití. Dle Harringtona, et al. se 281 (95 %) z jeho souboru 297 pacientů bylo schopno vrátit k předoperační schopnosti chůze. Implantace endoprotézy nebo vnitřní fixace s kostním cementem prodloužily průměrnou délku přežití z 11,6 na 24,6 měsíců; toto zlepšení bylo připsáno schopnosti pacientů chodit, a tím vyloučení rizik dlouhodobého pobytu na lůžku (4).

Protože většina kostních metastáz je určena primárně ke konzervativní terapii, je nutné znát bodovou klasifikaci (např. Mirelsovo skóre) k určení rizika patologické zlomeniny. Úspěšná chirurgická léčba aktuálních nebo hrozících patologických fraktur závisí na dosažení rigidní

Obrázek 2. Resekce chondrosarkomu pánve se zachováním končetiny**Obrázek 3.** Totální náhrada pažní kosti

fixace nejčastěji buď intramedulárním hřebem, nebo tumorózní endoprotézou (obrázek 5).

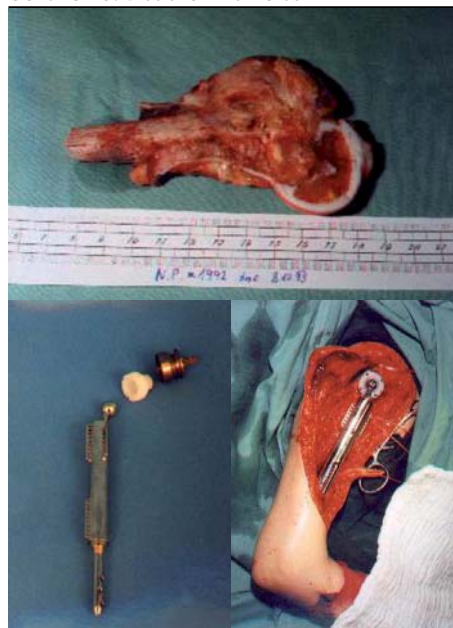
Obecně tedy můžeme říci, že došlo k zvýšení počtu přežívajících pacientů s maligním kostním nádorem a k zlepšení jejich životního komfortu. Bohužel nadále přetrvává, ba se i prodlužuje doba od prvních obtíží pacienta ke stanovení správné diagnózy. U osteosarkomu činí nyní 5–6 měsíců, u chondrosarkomu 13 měsíců. Omyly při zachytu a v diagnostice uvádějí i ostatní autoři (1, 10). Z našich zkušeností pak vyplynuly tyto nejčastější chyby a následná doporučení.

Nejčastější chyby a doporučení

1. Obecné chyby v diagnostice obtíží v oblasti pohybového aparátu

- automatické stanovení diagnózy typické pro danou lokalitu bez adekvátní anamnézy a vyšetření
- neefektivní dlouhodobá konzervativní terapie bez dalšího vyšetření příčiny obtíží

Obrázek 4. Náhrada kosti stehenní včetně kloubu kolenního a kyčelního**Obrázek 5.** Náhrada distálního konce femuru tumorózní endoprotézou

Obrázek 6. Distrakční humerus

- neprovedení základních zobrazovacích vyšetření (rtg skeletu a sono měkkých tkání)

Doporučení:

- pečlivá anamnéza a klinické vyšetření („onkologický“ reflex)
- vždy zvážit indikace rtg (sono) vyšetření, pokud není provedeno a obtíže přetrvávají nebo se zhoršují při léčbě, je nutno je doplnit za 4–8 týdnů od výskytu obtíží
- při nejasném nálezu na rtg (sono) snímku provést další vyšetření (scinti, CT, MRI), event. kontrolní rtg snímek za 1–3 měsíce
- doplnění kontrolního rtg (sono) snímku za 3 měsíce při neúspěšné konzervativní terapii

2. Operační léčba bez předchozího adekvátního zobrazovacího vyšetření na danou lokalitu

- neprovedení rtg – a to i u operací, kde není očekávána patologie na skeletu (artroskopie, operace entezopatií, tenosynovitid...)
- exstirpace měkkotkáňového zduření považovaného většinou za lipom, fibrom či hematom bez jakéhokoliv zobrazovacího vyšetření

Doporučení:

- provést vždy rtg snímek před ortopedickým výkonem – vhodné i z forenzních důvodů
- ne každé měkkotkáňové zduření je lipom – před extirpací je nutno adekvátně došetřit (minimálně sono, často však je vhodné MRI)

3. Patologické zlomeniny

- nepomýšlí se na možnost patologické zlomeniny
- někdy až nepochopitelné přehlédnutí neadekvátnosti úrazového mechanismu
- ošetření patologické zlomeniny bez došetření její etiologie
- ošetření rozpoznané patologické zlomeniny bez návaznosti na další onkologickou léčbu

Doporučení:

- v případě patologické zlomeniny nejdříve došetřit, poté operovat
- řešení volit s ohledem na etiologii (primární kostní tumory benigní i maligní x metastázy x hematoonkologické tumory) a prognózu
- v případě operačního řešení s ponecháním vlastního tumoru je nutná konzultace onkologů stran adjuvantní terapie

4. Chybně provedená biopsie

- operační přístup bez ohledu na definitivní operační řešení (např. příčné řezy na končetinách)
- odebrání nereprezentativního vzorku (např. z nekrotického centra)
- nedodržení zásad otevřené biopsie (např. kontaminace nádorovými buňkami vyvedením drenáže mimo ránu)

Doporučení:

- biopsii přenechat centru zabývajícímu se léčbou muskuloskeletálních tumorů s ohledem na zkušenosti operátora s operačním přístupem respektujícím konečné řešení a na zkušenosti patologa, histologa a genetika s problematikou muskuloskeletálních tumorů
- respektování zásad otevřené biopsie, uvážlivě indikovat punkční biopsii

Závěr

Moderní chirurgická a onkologická terapie muskuloskeletálních tumorů výrazně zlepšila délku přežití a kvalitu života nemocných s nádory pohybového aparátu. Stále však zůstávají rezervy v časném zachytu a diagnostice. Úspěšná léčba maligního kostního tumoru je však možná zcela jednoznačně jen ve specializovaném multidisciplinárním centru.

Literatura

1. Ebeid W, Ghoneimy A, Nassef A, Ebeid E. Oncological outcome following limb salvage surgery done for high grade osteosarcoma patients who were initially treated inadequately by curettage of drainage. *J Bone Joint Surg* 2010; 92-B(Suppl. III): 435.
2. Ernest U, Conrad III. *Orthopaedic Oncology, Diagnosis and Treatment*. Thieme New York 2008: 318.
3. von Salis-Soglio G, et al. Modulares Endoprothesensystem München-Lübeck (MML) Anwendungsmöglichkeiten und Ergebnisse an den unteren Extremitäten. *Orthopäde* 2010; 39: 960–967.
4. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. *Clin Orthop* 1995; 312: 136–147.
5. Janíček P. Kostní sarkomy. In: Adam Z, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada Publishing, s.r.o., 2002; 30: 287–295.
6. Janíček P. Kostní metastázy. In: Ivan Čapov, et al. *Chirurgie orgánových metastáz*. Praha: Galén, 2008; 9: 107–121.
7. Janíček P, Pazourek L, Černý J. Výsledky přežívání pacientů s osteosarkomem před 30 lety a nyní. *Ortopedie* 2012; 6(2): 52–55.
8. Longhi A, Errani C, De Paolis M, Marcuri M, Bacci G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 2006; Epub 2007.
9. Mangat KS, Jeys LM, Carter SR. Latest developments in limb-salvage surgery in osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(2): 205–215.
10. Menna C, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A, Jeys L. Low grade central osteosarcoma – difficult to diagnose, easy to treat! *J Bone Joint Surg* 2010; 92-B(Suppl. III): 445.
11. von Eisenhart-Rothe R, et al. Primär maligne Knochen-tumoren. *Orthopäde* 2011; 40: 1121–1139.
12. Simon MA, Springfield D. *Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 756.

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2012

doc. MUDr. Pavel Janíček, CSc.

I. ortopedická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
pavel.janicek@fnusa.cz