

# A csonttumrok kezelésében szerzett tapasztalataink

Nagy Örs<sup>1</sup>, Gergely István<sup>1</sup>, Pop T. Sorin<sup>1</sup>, Russu Octav<sup>1</sup>, Zuh Sándor<sup>1</sup>, Sólyom Árpád<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marosvásárhelyi Ortopédia és Traumatológia Klinika, <sup>2</sup>Marosvásárhelyi Sürgősségi Klinika

## Experiența noastră în tratamentul tumorilor osoase

În ultimii 25 de ani au avut loc schimbări spectaculoase în tratamentul tumorilor osoase. Am asistat la introducerea de tehnici noi și eficiente, respectiv utilizarea de metode terapeutice moderne care a condus la o creștere a ratelor de supraviețuire în cazul tumorilor maligne, ajungându-se la valorile de 70-80% la 5 ani. În lucrarea de față prezentăm modificările produse în clinica noastră în ceea ce privește managementul tumorilor maligne și benigne, pe baza unui număr de 376 pacienți tratați între 1985-2008. Scopul lucrării este rezumarea acestor date și compararea lor cu cele din literatura de specialitate. Rezultatele obținute de noi în tratamentul pe baza principiilor moderne sunt asemănătoare celor publicate la nivel internațional, în ciuda cauzisticii relative reduse numeric și a perioadei scurte de urmărire. Totuși este necesară efectuarea de studii mai îndelungate pentru a obține rezultate mai concludente. Comparativ cu metodele terapeutice de început, tehnicile chirurgicale moderne și tratamentul oncologic de azi au produs îmbunătățiri vizibile atât la supraviețuire, cât și din punctul de vedere al calității vieții.

*Cuvinte cheie: tumori osoase, proteze tumorale, grefe osoase*

## Our Experience in Managing Bone Tumors

In the past 25 years spectacular changes have taken place in the management of bone tumors. We have witnessed the introduction of new and effective techniques, and thanks to the modern oncologic treatment the 5-year survival rate of bone tumors has increased to a value of 70-80%. This study presents the changes in management strategy for bone tumors in our clinic, based on the results of the 376 cases treated between 1985 and 2008. The purpose of our study was to resume these results and compare them to those published in the international literature. The results we obtained using modern management principles are similar to those of other authors, although we had a relatively low number of patients and the follow-up period was short. However, longer-term outcomes are needed for further conclusions. Compared to the early days of bone tumor treatment, the modern methods, surgical techniques and oncologic therapy have yielded a clearly visible positive change in both survival rates and quality of life.

*Keywords: bone tumors, tumoral prosthesis, bone grafts*

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (4): 226-229

www.orvtudert.ro

A csonttumrok kezelésében az utóbbi 25 évben látványos változások mentek végbe. Új és hatásosabb technikák bevezetésének lehattunk tanúi, illetve a modern onkoterápiának köszönhetően az 5 éves túlélés a rosszindulatú daganatok esetében a legtöbb szerző szerint 70-80% körüli értéket mutat.

A potenciálisan malignus, jóindulatú és tumorszerű csontelváltozások esetében is jobbak a statisztikai adatok, ami a kezelési eredményeket illeti, ez szintén a modernebb és kifinomultabb műtéti eljárásoknak köszönhető.

A rosszindulatú daganatok esetében e szembetűnő javulás nemcsak a túlélési statisztikák tekintetében, hanem az életminőség terén is bekövetkezett, elsősorban a végmegtartó műtétek bevezetésének köszönhetően. Az új műtéti technikák és a modern kemoterápia kifejlesztése új fejezetet nyitott a csont és ízületrendszer onkológiai sebészetében.

Jelen közleményünkben az 1985-2008 között kezelt 376 különféle csontdaganat és daganatszerű elváltozás ismertetése kapcsán szeretnénk bemutatni klinikánkon a kezelési stratégia változásait. Dolgozatunk célja eredményeink összesítése valamint azok összehasonlítása az irodalomban közölt adatokkal.

## Anyag és módszer

Klinikánkon a különböző daganatféleségek kezelési elvei az Eneking-féle osztályozást (1981) vették alapul [1]. A malignus csontdaganatok jellemzőit a G.T.M. rendszer szerint a második ábra szemlélteti [2]. Egy jól megtervezett és helyes logikai alapokra helyezett algoritmussal próbáltuk a helyes és pontos diagnózist felállítani [3].

A sebészeti kezelés alapelvei a következők voltak:

- a tumor teljes kiirtása,
- a funkcionális megtartása,
- az amputáció elkerülése.

Az alkalmazott sebészi technikák a következők voltak:

- A. intrakapszuláris vagy intralezionáris kimetszés,
- B. marginális kimetszés az extrakapszuláris reaktív zónában,
- C. széles („en bloc”) kimetszés a reaktív zónán túl,
- D. radikális reszekció - extrakompartimentálisan egészséges szövetben a „skip” metasztázisok eltávolításával együtt.

Az A és B változatot a benignus csontdaganatok és tumorszerű csontelváltozások esetében alkalmaztuk, míg a C és D-vel jelzett sebészi eljárásokat a malignus daganatok esetében [4].

A sebészi kikaparást vagy az intralezionális kimetszést a cisztózus jellegű jóindulatú vagy tumorszerű elváltozások esetében alkalmaztuk. A tumor tartalmának figyelmes eltávolítása után a visszamaradt üreget kitöltöttük szivacsos

Dr. Nagy Örs

Marosvásárhelyi Ortopédia és Traumatológia Klinika

540080 Marosvásárhely - Târgu Mureș

str. Mihai Viteazul 3

E-mail: nagyors@studium.ro

csontszövettel (auto- vagy allograft) vagy csontcementtel. Ez utóbbinak bizonyítottan citotoxikus hatása van a kibocsájtott hő miatt. Biztonsági oszteoszintézis elvégzése is szükséges volt néhány esetben, mivel a kikaparás után nagymértékben meggyengült a csont.

A széles „en bloc” kimetszést elsősorban a malignus csontdaganatok sebészetében alkalmaztuk. Előzőleg képlakotási eljárások (C.T, M.R.I, szcintigráfia) segítségével igyekeztünk pontosan meghatározni a daganat határait. E sebészi technika feltételezi egy biztonsági, onkológiai határ megtartását a környező, egészséges szövetekben és kötelező módon magába kell foglalja az előző biopszia után visszamaradt lágyrészi heget.

Radikális reszekciót nagy malignitású, rosszul határolt tumrok esetében végeztünk, melyek szélesen beszüremlyítették a környező csontszövetet és lágyrészeket. Az amputációt vagy dezartikulációt is ezen esetekben alkalmaztuk.

Az 1990-es évek elejétől új műtési technikákat végeztünk el, ami a széles reszekciók utáni rekonstrukciót illeti:

- Metadiafizáris defektusok esetében: oszteoszintézis, melyet társítottunk a csontállomány pótlásával (homo vagy autograft).
- Ízületi defektusok esetében:
  - Artrodézis társítva vagy sem a csontállomány pótlásával (allo- vagy autograft).
  - Moduláris, személyre szabott tumorendoprotézisek beültetése.

Figyelembe véve az Eneking által bevezetett G.T.M. rendszert a jóindulatú illetve a rosszindulatú csontdaganatok esetében a következőképpen alkalmaztuk a műtési technikákat [5, 6].

A csontmetasztázisok kezelési algoritmus a patológiás alapon létrejött törés esetében a következő volt:

- Azonnali sebészi ellátás – palliatív, komfort oszteoszintézis.
- Onkológiai kivizsgálás – a primer tumor keresése és stádiumának meghatározása.
- További adjuváns onkológiai kezelés (kemo-radioterápia).
- Második lépésben további műtét (pl. primer tumor ellátása vagy más metasztázisok eltávolítása).

1985 és 1994 között megfelelő onkoterápiás protokoll, valamint a szükséges citosztatikumok nehézkes beszerzése miatt, nem egységes kemoterápiás protokoll szerint kerültek adjuváns kezelésre a rosszindulatú csonttumorkkal operált betegek. 1995-től a C.O.S.S. protokoll alapján pre- és posztoperatorikus kemoterápiában részesültek betegek. A 104 primer, benignus, illetve a 85 tumorszerű csontelváltozás közül 27, illetve 24 került utánkövetésre (átlag utánkövetési idő 8,3 év).

Szövetteni megoszlás szerint 7 oszteoid oszteóma, 4

enkondróma, 10 oszteokondróma és 6 óriássejtes daganat, 10 juvenilis csontciszta, 3 aneurizmás csontciszta, 4 nem osszifikálódó fibroma, 3 fibrózus diszplázia, 1 eozinofil granulóma és 3 myositis ossificans került a vizsgált beteganyagba.

Lokalizáció szempontjából a tumrok 17 esetben a femur disztális részében, 16 esetben a tibia proximális részében, 9 esetben a humerus proximális végében, 7 esetben a tibia disztális részében, 2 esetben pedig a rádiusz disztális részében helyezkedtek el.

A diagnózis felállítása hagyományos röntgenfelvételekkel, a 90-es évek közepétől C.T. és M.R.I. vizsgálatokkal történt. A pontos diagnózis felállítása érdekében minden esetben nyílt feltárásból biopsziát végeztünk.

Minden esetben műtési beavatkozást végeztünk, alkalmazván az intralezionáris kimetszés (kikaparás) illetve a marginális kimetszés technikáját. A csonthiányt csontörleménnyel (auto- vagy allograft) illetve csontcementtel pótoltuk. Recidívát 15 esetben észleltünk (5 enkondróma, 4 essentialis csontciszta, 2 oszteoid oszteóma, 4 óriássejtes daganat). Az újra elvégzett, körültekintőbb kikaparás illetve reszekció végleges tünetmentességet biztosított, kivéve két óriássejtes daganat esetét (disztális tibia, rádiusz lokalizáció) ahol kiszélesített „en bloc” reszekciót végeztünk, csontpótlással és artrodézissel társítva. Malignizációt egy esetben sem észleltünk, szepikus szövödményünk nem volt. Két esetben a femur proximális végében elhelyezkedő nagyméretű essentialis csontciszta esetében a kikaparás és csontpótlás mellett biztonsági oszteoszintézist is alkalmaztunk (Ender-szegek, D.H.S-lemez).

A 75 primer malignus csontdaganat közül, melyet az 1985- 2008 közti periódusban diagnosztizáltunk, 47 került műtési kezelésre. Pre- és posztoperatív kemoterápiában a C.O.S.S. protokoll szerint csak az 1995-től felismert esetek részesültek. 8 esetben már a primer tumor felismerésekor multiplex metasztázisok voltak jelen, így a műtési kezeléstől eltekintettünk. 20 beteg már hazai vagy külföldi centrumban kapott szakkezelést.

A fent említett beteganyagból 23 esetet sikerült rendszeresen utánkövetni. E 23 esetből szövettani szempontból a következő eloszlást észleltük: 14 oszteoszarkóma, 5 kondróma, 2 Ewing-szarkóma, 2 fibroszarkóma.

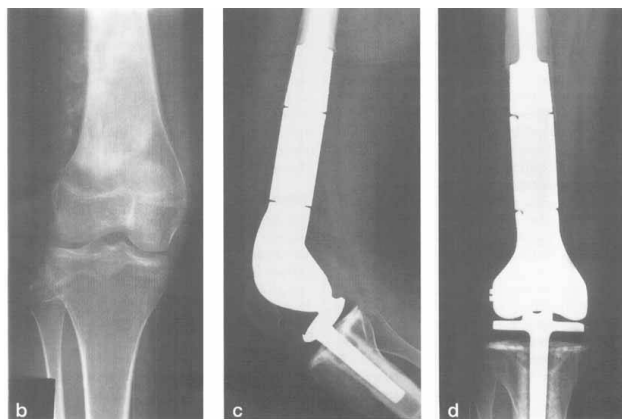
Betegeink átlag életkora 14,9 év volt (6-28 év). Az anamnesztikus adatok közül vezető tünetként a helyi fájdalom 15 esetben, fájdalom duzzanattal együtt 4 esetben, sántítás 2 esetben és fájdalommentes duzzanat 2 esetben szerepelt. Az anamnézis időtartama átlagban 7,2 hét (1-52 hét) volt. A malignus csontdaganat 10 esetben a bal, 12 esetben a jobb alsó végtagon, illetve 1 esetben a jobb oldali humerus proximális végére lokalizálódott. A helyes diagnózis felállításának érdekében a hagyományos



**1. ábra.** Tibia fibrosarcoma, szegmentális reszekció és csontgraft átültetés, 12 év műtét után

röntgenfelvétel, a C.T. és M.R.I. vizsgálat mellett minden esetben nyílt feltárásból biopsziát végeztünk.

A 23 utánkövetett betegből 22-nél végeztünk sebészi beavatkozást. 1 esetben a távoli metasztázisok jelenléte miatt a műtéli kezeléstől eltekintettünk. A végtagi lokalizációk közül 9 betegnél történt amputáció vagy exartikuláció, 12-nél pedig a tumor széles reszekcióját követően, - végtag megtartása (1. ábra). Tumorprotézis beültetését 9 esetben végeztük (2. ábra). Az első végmegtartó műtétet klinikánkon 1986-ban végeztük, az első tumorprotézist 1991-ben alkalmaztuk. Egyéb végmegtartó megoldást 3 esetben alkalmaztunk, 2 esetben allograft felhasználásával térdízületi artrodézist végeztünk, 1 beteg esetében pedig fibula transzpozíciót. Két végmegtartó műtétet követően (1 tumorprotézis, 1 artrodézis) amputáció történt szepsziszos szövődmény illetve kiterjedt bőrnekrózis miatt. Két esetben a protézis valamelyik komponensének aszeptikus lazulását észleltük, ezek közül egyiknél tudómetasztázisok miatt nem végeztünk reoperációt, a másiknál a megfelelő komponens cseréje történt. A végmegtartó beteganyagban így 4 sebészi komplikációt észleltünk, ami 33%-os szövődményarányának felel meg. Az infektációs ráta 7%-os volt. Az amputált betegcsoportban 2 esetben regisztráltunk helyi recidívát, amit sikeresen oldottunk meg egy újabb, magasabb amputációval.



**2. ábra.** Femur osteoszarkóma, 4 évvel műtéli rekonstrukció után

## Eredmények

A megoperált és utánkövetésre került 27 jóindulatú csontdaganat és 24 tumorszerű csontelváltozás esetében eredményeink nagyon jók és jónak értékelhetők a Visual Analog Skála alapján. Recidívát 15 esetben regisztráltunk (5 encondroma, 4 essentialis csontciszta, 2 oszteoid oszteóma, 4 óriássejtes daganat). Ezen eseteket egy második műtét alkalmával véglegesen gyógyultnak nyilvánítottuk. Malignizációt egy esetben sem észleltünk. Szepsziszos szövődményünk nem volt.

A 23 utánkövetésre került rosszindulatú csontdaganat közül a 2008-ban elvégzett utolsó adategyeztetés során 8 beteg volt életben, 15-en pedig meghaltak.

A kezdeti kemoterápiás módszerekkel, illetve a végmegtartó műtétek nélkül kezelt csoportból (9 beteg) mindössze egy beteg volt életben (kondroszarkómával) az utolsó adategyeztetés során, mely a diagnózis felállítását követően 16 évvel történt. A túlélési eredmény 17,6%. Az összesített átlagos túlélési idő 52,7 hónap volt. A statisztikát lényegesen javítja, hogy ebben a csoportban az egyetlen jelenleg is élő tumormentes beteg túlélése megközelíti a 17 évet.

Megjegyzendő, hogy ebbe a csoportba tartoztak azok a betegek is akiknél a primer, inoperabilis tumor diagnózisakor már multiplex metasztázisokat találtunk.

A modern kemoterápiával kezelt 14 beteg közül, a diagnózis felállítását követően (átlag 3,9 év) 10-en jelenleg is életben vannak, ami a betegek 71%-át jelenti. Ebben a csoportban az átlagos túlélési idő jelenleg 34,5 hónap. Összehasonlítottuk a végmegtartással operált 9, illetve az amputáción vagy exartikuláción átesett 5 beteg túlélési adatait. Utóbbiak közül hárman meghaltak, az átlagos tumormentes túlélés 13 hónap volt. A végmegtartással kezelt betegeink közül 2 halt meg. Az átlagos tumormentes túlélés 42,3 hónap volt.

## Megbeszélés

Szakirodalmi adatok alapján a primér rosszindulatú csontdaganatok és ezen belül az oszteoszarkóma és az Ewing-daganat 5 éves túlélése korábban – a radikális műtéti megoldások ellenére is – csak 18-20% körül mozgott. Ez az érték a modern kemoterápia alkalmazásának köszönhetően ma már 65-70% körüli. A 10 éves túlélési adatok is lényegesen javultak, ezt példázzák Rougraf és munkatársai által közölt eredmények [9]. A Szendrői és munkatársai eredményei is figyelemre méltóak, 65-70%-os 5 éves túlélési arányukkal [11].

Érezhető fejlődés nem csak a túlélés szempontjából volt megfigyelhető. A modern végmegtartó tumorprotetikai műtétek bevezetésével az életminőség tekintetében is pozitív változás ment végbe az utóbbi évtizedben.

Több szerző is bizonyította, hogy a végmegtartó műtétek, illetve az amputációk, exartikulációk között szignifikáns eltérés nincs a túlélési százalékok tekintetében, valamint a recidíva veszélye sem kifejezettebb. Szendrői és munkatársai közleményei is ezt igazolják [4, 12, 13, 14].

Munkacsoportunk adatai is igazolják a fentieket. Végmegtartással kezelt eseteknél lényegesen jobb eredményeket találtunk a túlélés tekintetében.

Jaffé és mtsai 68%-os tünetmentes túlélésről számoltak be a végmegtartott betegeknél, míg az amputáltaknál csak 48%-os értéket [7].

A végmegtartó műtéti beavatkozások lényeges árnyoldala a szövődmények gyakoribb előfordulása. Rougraf és Ruggieri munkájukban részletesen foglalkoztak a közvetlen műtét utáni vagy késői szövődményekkel. Véleményük szerint a szövődmények jelentős része a műtétet követő első 3-4 hónapban lép fel [9, 10]. A végmegtartó műtéteket (tumorprotézis beültetése, masszív csontallograft alkalmazása) követő korai komplikációk közül a legfontosabb és leggyakoribb a helyi mélyfertőzés, illetve a sebnekrózis. Roberts, Carter illetve Cara és Canadell közleményeikben 6,8 és 8,5% között állapították meg a mélyinfekció gyakoriságát [2, 3, 8].

A késői komplikációk is komoly problémát jelentenek, főleg a tumorprotetizált beteganyag esetében. Itt elsősorban a protézis aszeptikus lazulását és más mechanikai szövődményeket említjük meg. Dubousset, Carmon, Eckardt és mtsai 36-50%-os szövődmény arányt állapítottak meg közleményeikben [1, 5, 6].

A dolgozatunkban bemutatott eredmények megközelítik a szakirodalomban olvasható megfigyeléseket.

## Következtetések

A modernebb kezelési elvek alapján elért eredményeink, az aránylag kevesebb esetszám és követési idő ellenére nem maradnak el a nemzetközi mércétől. További következtetések levonásához azonban hosszabb távú eredmények szükségesek.

Összehasonlítva a kezdeti időkben alkalmazott kezelési módszereket a mai modern sebészeti technikákkal és onkoterápiával, nyilvánvalóan szembetűnő a pozitív változás mind a túlélés, mind az életminőség tekintetében. Az új kezelési módszerek alkalmazása a rekonstrukciós sebészet ugrásszerű fejlődésével egyidejűleg a végmegtartó műtétek arányának nagymértékű emelkedését eredményezte.

## Irodalom

1. Carmon S. R. - *Massive prostheses for malignant bone tumours of the limbs*. In Kenwright J., Duparc J., Fulford P., ed.: EFORT European instructional course lectures. Vol. 3. London, British Ed. Soc. of Bone and Joint Surgery, 1997, 90–100.
2. Cara J. A., Canadell, J. - *Limb salvage for malignant bone tumors in young children*, J Pediatr Orthop, 1994, 14:112–118.
3. Carter, S. R., Grimer R. J., Sneath R. S. - *A review of 13-years experience of osteosarcoma*, Clin Orthop, 1991, 270:45–51.
4. Cser I., Szendrői M. - *Tapasztalataink modulár rendszerű tumorprotéziseinkkel*, Magy Traum Orthop, 1992, 35:317–324.
5. Dubousset J., Missenard G., Kalifa Ch. - *Management of osteogenic sarcoma in children and adolescents*, Clin Orthop, 1991, 270:52–59.
6. Eckardt J.J., Eilber F.R., Rosen G. et al. - *Endoprothetic replacement for stage IIB osteosarcoma*, Clin Orthop, 1991, 270:202–213.
7. Jaffe N., Smith D., Jaffe MR. et al. - *Intraarterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group*, Clin Orthop, 1991, 270:15–21.
8. Roberts P., Chan D., Grimer R.J. et al. - *Prosthetic replacement of the distal femur for primary bone tumors*, J Bone Joint Surg, 1991, 73-B:762–769.
9. Rougraff BT., Simon MA., Kneisl JS. et al. - *Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional and quality-of-life study*, J Bone Joint. Surg, 1994, 76-A:649–655.
10. Ruggieri, P., De Cristofaro R., Picci P. et al. - *Complications and surgical indications in 144 cases of nonmetastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy*, Clin Orthop, 1993, 295:226–238.
11. Szendrői M., Vizkelety T. - *Eredményeink endoprotézisekkel és csont transzplantációval a csonttumor sebészetben*, Orv Hetil, 1992, 133:2141–2146.
12. Szendrői M. - *New aspects in the treatment of bone sarcomas*, Acta Med Hung, 1994, 50:237–244.
13. Szendrői M., Vizkelety T., Antal I. et al. - *Limb saving surgery in bone tumours: experiences in Hungary*, Acta Chir Hung, 1994, 34:17–28.
14. Vizkelety T., Szendrői M. - *Csont-ízületi daganatok és daganat-szerű elváltozások*, Medicina, Budapest, 1990.