Ugradnja masivnih koštanih presadaka kao metoda rekonstrukcije nakon resekcije tumora u dijafizama dugih kostiju

Radočaj, Vedrana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:085981

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: 2020-10-11

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository
Ugradnja masivnih koštanih presadaka kao metoda rekonstrukcije nakon resekcije tumora u dijafizama dugih kostiju

Vedrana Radočaj

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.
Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ortopediju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr. sc. Tomislava Smoljanovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.
**POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA**

AWM – eng. alive with metastases; bolesnik živ s prisutnim metastazama

DOD – eng. died of disease; bolesnik umro radi bolesti

EAK – endoproteza - alograft kompozit

IMČ – intramedularni čavao

MSTS – sustav bodovanja prema Muskuloskeletnom tumorskom društvu (eng. Musculoskeletal Tumour Society score system)

NED – eng. no evidence of disease; bolesnik živ bez znakova bolesti

RTG – rentgenska slika
SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD..................................................................................................................................1
   3.1. Transplantacija kosti........................................................................................................1
   3.2. Tumori kosti.....................................................................................................................3
   3.4. Mogućnosti rekonstrukcije defekata kosti nakon resekcije tumora..........................4
4. HIPOTEZA..........................................................................................................................6
5. CILJEVI...................................................................................................................................7
6. ISPITANICI I METODE.........................................................................................................8
7. REZULTATI..........................................................................................................................13
8. RASPRAVA..........................................................................................................................17
9. ZAKLJUČAK.........................................................................................................................23
10. ZAHVALE..........................................................................................................................24
11. POPIS LITERATURE...........................................................................................................25
12. ŽIVOTOPIS..........................................................................................................................31
1. SAŽETAK

Ugradnja masivnih koštanih presadaka kao metoda rekonstrukcije nakon resekcije tumora u dijafizama dugih kostiju

Vedrana Radočaj

Tumori kosti lokalizirani u području dijafiza dugih kosti su rijetki. Nakon resekcije tumora zaostaje defekt kosti čija se rekonstrukcija može učiniti stranim materijalom (endoprotezom) ili presađivanjem kosti. Cilj ovog rada bio analizirati rezultate primjene masivnih koštanih presadaka nakon resekcije tumora u dugim kostima. U istraživanje je uključeno 23 bolesnika iz Klinike za ortopediju KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koji su bili operirani u razdoblju od 1999. do 2012. godine. Funkcionalni status bolesnika određivao se MSTS (MSTS, eng. Musculoskeletal Tumour Society score system) upitnikom i tijekom poslijeoperacijskog praćenja nije bilo značajnije promjene tog statusa u odnosu na prijeoperacijski status. Prerastanje koštanih presadaka bilo je definirano prerastanjem koštanog presatka na rentgenskim snimkama u dva korteoka na razini gdje je masivni koštani presadak bio u kontaktu s bolesnikovom vlastitom kosti, dok je potpuno prerastanje bilo definirano prerastanjem koštanog presatka u sva četiri korteoka na promatranoj razini. Medijan vremena prerastanja koštanih presadaka koji su prerasli, iznosio je 4 mjeseca (raspon od 2 do 12 mjeseci), dok je medijan vremena potpunog prerastanja iznosio 12 mjeseci (raspon od 2 do 16 mjeseci). Komplikacije liječenja zabilježene su u 56% bolesnika. Onkološke komplikacije, kao što je, primjerice, lokalni recidiv tumorske bolesti, imao je izravan negativan utjecaj na...
preživljenje bolesnika. Ovu komplikaciju imalo je 18% bolesnika. Bolesnici s neonkološkim
komplikacijama (mehaničke komplikacije osteosinteze, infekcija i neprerastanje koštanog
presatka) liječeni su dodatnim operacijskim zahvatima. Udio mehaničkih komplikacija
osteosinteze iznosio je 18%, a udio infekcija i neprerastanja koštanog presatka iznosio je jednako
(4%). Nije pronađena povezanost između rezultata liječenja i drugih individualnih karakteristika
bolesnika. Rekonstrukcija masivnim koštanim presadcima u ranom poslijeoperacijskom tijeku
ima nešto više mehaničkih komplikacija u odnosu na primjenu tumorskih endoproteza, no
superiornu je metoda zbog značajno boljeg dugoročnog preživljenja ekstremiteta.

Ključne riječi: tumori kosti, masivni koštani presadak, tumorska endoproteza,
kompikacije, MSTS
2. SUMMARY

Use of massive bone allograft as a method of reconstruction after resection of bone tumours in the diaphysis of long bones

Vedrana Radočaj

Bone tumours located in the diaphysis are rare. After a bone tumour resection there is a defect which can be reconstructed with foreign material (endoprosthesis) or with bone graft. Aim of this study was to investigate the results of massive bone allografts use after resection of the tumours in long bones. Study was conducted among 23 patients treated in the Department of Orthopaedic Surgery, Clinical Hospital Centre Zagreb, between 1999 and 2012. Functional status of patients was established through MSTS (MSTS, Musculoskeletal Tumour Society score system) questionnaire. During postoperative following functional status was not significantly improved compared to preoperative status. Host bone-allograft junction union was defined as union of an allograft, visible on radiographs, on two cortices where massive bone allograft was in contact with the patient’s bone, while complete union was defined as union on four cortices of an observed level. Median of time of union of allografts that were unioned was 4 months (range 2 to 12 months), whilst the median of time of complete union was 12 months (range 2 to 16 months). Complications were registered among 56% of patients. Oncological complication, such as local recurrence of the tumour, had a direct negative influence on survival. This complication had 18% of patients. Patients with non-oncological complications (mechanical complications of osteosynthesis, infection and non-union), were candidates for additional surgical procedure.
Mechanical complications of osteosynthesis had 18% of patients, infection 4% and non-union also 4%. No significant correlation between results of treatment and other individual patients' characteristics was found. Reconstruction with massive bone allografts has a higher rate of mechanical complications comparing to reconstruction with endoprostheses, but is a superior method due to significantly better long-term survival of an extremity.

Key words: bone tumour, massive bone allograft, tumour endoprosthesis, complication, MSTS
3. UVOD

3.1. Transplantacija kosti

Transplantacija organa, tkiva ili cijelih dijelova tijela od davnina predstavlja predmet zanimanja čovjeka. U književnosti Staroga vijeka spominju se bića koja su nastala promišljanjem o poboljšavanju postojećih ili davanju novih superiornih karakteristika transplantacijom. U Grčkoj je minotaur nastao imaginacijom spajanja čovjeka i bika; u Indiji bog mudrosti Ganesha ima elemente čovjeka i slona. Početak Biblije također slikovito opisuje stvaranje žene upravo transplantacijom kosti: od prvog čovjeka, Adama, uzeto je rebro i stvorena je Eva (Biblja, 2009). U kršćanskoj literaturi andeli i vragovi također su karakterizirani transplantacijskim elementima. I u novijoj književnosti postoje likovi koji utjelovljuju ideju o transplantaciji: Mala sirena i Frankenstein.


Danas je transplantacija kosti, nakon transplantacije krvi, najčešće presađivano ljudsko tkivo (Williams A, Szabo RM, 2004). Koštani presadci, bilo autologni (s iste jedinke), bilo
homologni (s jedne jedinke drugoj unutar iste vrste), kao i vaskularizirani autologni koštani presadci, danas su u upotrebi u većini ortopedskih centara u svijetu. Kirurgija rekonstrukcije velikih koštanih defekata zahtjevan je problem za ortopeda, a spomenuti je interes rezultirao značajnim napretkom u zadnja dva desetljeća. Razvoju su bioloških metoda u mnogome doprinijela nova saznanja u području biologije cijeljenja kosti na makroskopskoj, histološkoj te molekularnoj razini (Grgurević L et al., 2011). Sve veća potreba za koštanim presadcima rezultat je napredaka u ortopedskoj onkologiji (rekonstrukcije u smislu spašavanja ekstremiteta), u spinalnoj kirurgiji (fuzije kralježnice) te u rekonstruktivnim zahvatima na zglobovima (artroplastikama i reartroplastikama) (Williams A, Szabo RM, 2004; Khan SN, 2005).

Danas se homologni koštani presadci pribavljaju na dva osnovna načina. Prvi je od kadavera u sklopu multiorganske eksplantacije, a drugi je način uzimanje tijekom operacije ugradnje endoproteze kuka, gdje su, zbog dizajna endoproteze, glava i vrat femura višak. Za pohranu i čuvanje donorske kosti primjenjuju se različite metode, od kojih je najčešća metoda smrzavanja na -80°C. Adekvatno pohranjena kost može se uspješno upotrijebiti do pet godina. Trenutna nastojanja u primjeni koštanih presadaka teže poboljšanju dugoročnog preživljenja presatka, ubrzanju cijeljenja te smanjenju nastanka komplikacija, poglavito pseudartroza i infekcija (Koržinek K et al., 2003; Legović D et al., 2009).
**3.2. Tumori kosti**


Napredak je onkološkog liječenja tumora kosti podignuo stopu preživljenja bolesnika te poboljšao kvalitetu života. Prije 30-ak godina smrtnost od malignih tumora kostiju iznosila je više od 80% (Rougraff BT et al., 1994; Simon MA et al., 2005), dok danas petogodišnje preživljenje iznosi oko 70% (www.cancer.org, 2014). Danas je veliki broj bolesnika kandidat za poštendni operacijski zahvat - resekciju tumora u bloku, dok je kod tek manjeg broja potrebno radikalno liječenje - amputacija. Nakon resekcije tumora kosti u bloku zaostaje defekt kosti koji je potrebno rekonstruirati.
3.3. Mogućnosti rekonstrukcije defekta kosti nakon resekcije tumora

Liječenje tumora ovisi o tipu tumora, lokalizaciji, proširenosti te dostupnim mogućnostima rekonstrukcije. Ukoliko se tumor nalazi u blizini zgloba, u epifizi ili metafizi, nakon resekcije tumora potrebno je rekonstruirati i zahvaćeni zglog tzv. tumorskim endoprotezama, najčešće kuka, koljena ili ramena (Thompson RC jr et al., 2000; Deijkers RL et al., 2005; Farid Y et al., 2006). *En bloc* resekcije tumora u dijafizama su rjeđe, pa je i opće ortopedsko iskustvo u takovom načinu liječenja značajno manje.

Nema idealne ili jedinstvene metode rekonstrukcije dijafize: rekonstrukcija se može učiniti ili stranim materijalom (interkalarnom endoprotezom, ili zajedno s rekonstrukcijom susjednog zgloba tumorskom endoprotezom) ili presatkom kosti. Biološke se rekonstrukcije mogu ostvariti korištenjem vlastite (autologne) kosti s drugog mjesta (najčešće fibule) (Chang DW, Weber KL, 2005; Zaretski A et al., 2004), ili koštanog presatka iz koštane banke (tzv. homologni presadak) (Fuchs B et al., 2008). Od homolognih koštanih presadaka može se primijeniti resecirani dio cirkumferencije kosti presatka ili se može primijeniti masivni koštan presadak - to je presadak koji je dugačak najmanje pet centimetara i obuhvaća cijelu cirkumferenciju segmenta kosti (Delloye C et al., 2007). Endoproteze imaju nekoliko prednosti nad metodama biološke rekonstrukcije: bolesnici gotovo odmah nakon operacije mogu imati puno opterećenje noge, fiksacija endoproteze u kost odmah je stabilna, te bolesnici vrlo brzo mogu hodati (Ortiz-Cruz E et al., 1997; Orlić D et al., 2006). Niža stopa infekcija nakon rekonstrukcije endoprotezama također predstavlja prednost (Farid Y et al., 2006). Najznačajniji problem svih, pa tako i tumorskih endoproteza, pojava je labavljenja endoproteze u koštanom ležištu (Ham SJ et al., 1998; Torbert JT et al., 2005). Dugoročni rezultati primjene endoproteza...
nisu zadovoljavajući. S druge strane, metode biološke rekonstrukcije imaju viši rani postoperativni rizik (Fuchs B et al., 2008). Vrijeme cijeljenja koštanog presatka i ostatne kosti može trajati nekoliko mjeseci, a može ovisiti o raznim čimbenicima (Brunet O et al., 2011). Srednje- i dugoročni rezultati biološke rekonstrukcije značajno su bolji od rezultata primjene endoproteza, i u mehaničkom, i u funkcionalnom smislu: homologni presadci mogu imati preživljenje više desetljeća, a rekonstrukcija masivnim interkalarnim alograftima daje najbolje rezultate (Fuchs B et al., 2008; Jager T et al., 2010; Mankin HJ et al., 1996; Aponte-Tinao et al., 2012). Trendovi rekonstrukcijskih metoda bili su uvjetovani rezultatima liječenja. Prvotni entuzijazam prema endoprotezama, prije 30-ak godina, nakon desetak godina zamijenio je veliki interes prema koštanim presadcima. Trenutna nastojanja usmjerena su prema „biološkim“ metodama rekonstrukcije, primjenama vaskulariziranih koštanih presadaka, samostalno ili u kombinaciji s homolognim presadcima (Jager T et al., 2010).
4. HIPOTEZA

Primjena masivnih koštanih presadaka kao metoda rekonstrukcije nakon resekcije tumora u dijafizama dugih kostiju uspješna je operacijska metoda i predstavlja alternativu ugradnji tumorskih endoproteza u rekonstrukciji defekata u području dijafize. U odnosu na učestalost komplikacija primjene tumorskih endoproteza, primjena masivnih koštanih presadaka ima veću učestalost komplikacija u ranom postoperativnom tijeku. No, kada dođe do prerastanja presatka s ostatnom kosti, rezultat je stabilan sustav s boljim funkcionalnim statusom nego kod primjene tumorskih endoproteza.
5.CILJEVI

Primarni je cilj ovog rada bio analizirati funkcionalne rezultate u bolesnika kod kojih je rekonstrukcija učinjena masivnim koštanim presatcima.

Ostali ciljevi su bili:

- analizirati vrijeme potrebno za prerastanje spoja između primateljeve i donorove kosti,
- analizirati učestalost i vrstu komplikacija,
- analizirati utjecaj čimbenika koji možebitno utječu na cijeljenje kosti i na komplikacije (metoda fiksacije, duljina i lokalizacija presatka, primijenjena kemoterapija, dob i spol bolesnika), te
- usporediti dobivene rezultate s rezultatima primjene tumorskih endoproteza iz literature.
6. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Masivni koštani presadci su u uporabi u Klinici od 1999. godine, te su u ovo istraživanje uključeni svi bolesnici kod kojih je radi tumora dugih kostiju (femura, tibije i humerus) učinjena en bloc resekcija, a rekonstrukcija je učinjena masivnim koštanim presatkom. Isključni su kriteriji bili: rekonstrukcije u kojih nije resecirana cijela cirkumferencija kosti, rekonstrukcije autolognim presatcima (uključujući i vaskulariziranu fibulu, zasebno ili u kombinaciji s homolognim presatkom) te one u kojih je primarno korištena spongiozna kost.

U vremenskom razdoblju od 1999. do 2012. godine u Klinici za ortopediju operirano je 23 bolesnika s primarnim i sekundarnim tumorima femura, tibije i humerus, a u kojih je rekonstrukcija učinjena masivnim koštanim presadcima. Trinaest muškaraca i 10 žena operirano je u prosječnoj dobi od 31 godina: najmlađi je bolesnik imao 9 godina, a najstariji 70 godina (Tablica 1).

Resekcija je učinjena prema onkološko-kirurškim principima liječenja primarnih malignih tumora kosti. Tumor je reseciran u bloku sa slojem zdravog tkiva ostavljenim u kontaktu s tumorom. Patohistološka je analiza kod svih tumora potvrdila uzorak s čistim rubovima bez tumorskih stanica.
Tablica 1. Demografski podaci o bolesnicima, podaci o operaciji i ishod liječenja.

Kratice: OSa - osteosarkom, EwSa - Ewingov sarkom, GCT - gigantocelularni tumor, HoSa - hondrosarkom, meta - metastaza; IMČ - intramedularni čavao, EAK - endoproteza-alograft kompozit; DOD - bolesnik umro radi bolesti, NED - bolesnik živ bez znakova bolesti, AWM - bolesnik živ s prisutnim metastazama

<table>
<thead>
<tr>
<th>inicijali, dob, spol bolesnika</th>
<th>dijagnoza</th>
<th>lokalizacija</th>
<th>duljina resekcije</th>
<th>metoda fiksacije</th>
<th>ishod</th>
<th>komplikacije</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>L.J.B., 9, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>22</td>
<td>IMČ</td>
<td>DOD</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>G.J., 14, ♀</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>11</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>K.D., 14, ♀</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>24</td>
<td>IMČ</td>
<td>DOD</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>P.K., 16, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>14</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>Š.M., 17, ♀</td>
<td>EwSa</td>
<td>femur</td>
<td>15</td>
<td>IMČ</td>
<td>DOD</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>L.H., 18, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>17,5</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>D.D., 19, ♂</td>
<td>EwSa</td>
<td>tibia</td>
<td>21,2</td>
<td>IMČ</td>
<td>DOD</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>P.M., 19, ♀</td>
<td>EwSa</td>
<td>femur</td>
<td>14</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>S.S., 21, ♀</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>16</td>
<td>IMČ+pločica</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>Ć.S., 22, ♀</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>14</td>
<td>pločica</td>
<td>izgubljen</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>S.K., 23, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>humerus</td>
<td>10</td>
<td>IMČ</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>K.A., 25, ♀</td>
<td>GCT</td>
<td>tibia</td>
<td>9,5</td>
<td>EAK</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>P.D., 27, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>femur</td>
<td>18</td>
<td>pločica</td>
<td>DOD</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>A.D., 36, ♂</td>
<td>HoSa</td>
<td>humerus</td>
<td>20</td>
<td>EAK</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>G.Z., 38, ♂</td>
<td>EwSa</td>
<td>humerus</td>
<td>14</td>
<td>IMČ+pločica</td>
<td>AWM</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>Š.B., 40, ♂</td>
<td>Meta</td>
<td>tibia</td>
<td>12</td>
<td>IMČ</td>
<td>AWM</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>H.D., 43, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>humerus</td>
<td>9</td>
<td>IMČ+pločica</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>K.J., 43, ♂</td>
<td>Osa</td>
<td>tibia</td>
<td>15</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>Š.S., 45, ♂</td>
<td>Meta</td>
<td>femur</td>
<td>13</td>
<td>pločica</td>
<td>DOD</td>
<td>da</td>
</tr>
<tr>
<td>S.S., 47, ♀</td>
<td>HoSa</td>
<td>femur</td>
<td>18</td>
<td>pločica</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>F.Ž., 49, ♂</td>
<td>Meta</td>
<td>humerus</td>
<td>10</td>
<td>IMČ</td>
<td>DOD</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>V.J., 55, ♀</td>
<td>HoSa</td>
<td>femur</td>
<td>19,5</td>
<td>IMČ</td>
<td>NED</td>
<td>ne</td>
</tr>
<tr>
<td>M.T., 70, ♂</td>
<td>GCT</td>
<td>femur</td>
<td>12</td>
<td>IMČ</td>
<td>NED</td>
<td>da</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Prema histološkoj klasifikaciji tumora kosti naši ispitanici su imali: osteosarkom (n=10), periostalni osteosarkom (n=3), Ewingov sarkom (n=3), hondrosarkom (n=3), metastaze (n=2), gigantocelularni tumor (n=2). Četnauast je tumora bilo smješteno u femuru, pet u humerusu i četiri u tibiji (Tablica 1). Preoperativna i postoperativna kemoterapija primijenjena je u svih bolesnika koji pozitivno odgovaraju na adjuvantno liječenje: osteosarkom, Ewingov sarkom i metastaze (n=18). Dužina je resekcije prosječno bila 15,2 cm (minimalno 9 cm, maksimalno 24 cm) (Tablica 1). Fiksacija koštanog presatka učinjena je prema lokalnim uvjetima, dostupnosti implantata te preferenciji operatera. Pločica s vrijcima korištena je kod 9 bolesnika, intramedularni čavao kod 9 bolesnika, dok su u tri bolesnika korišteni i pločica i čavao. U dva bolesnika defekt je rekonstruiran allograft-endoproteza kompozitom (Tablica 1).

Vrijeme potrebno za cijeljenje spoja između presatka i ostatne kosti analizirano je prema poslijeoperacijskim RTG (rentgenskim) slikama, računajući od datuma resekcije. U procjeni prerastanja promatrano je radiološki vidljivo stvaranje kalusa između ostatne kosti i presatka na proksimalnom i distalnom kraju. Procjena je učinjena u dvije projekcije (anteroposteriornoj i laterolateralnoj), tako da se prerastanje promatralo na četiri koraksa proksimalno (po dva u svakoj projekciji) i četiri distalno. Prerastanje je definirano kao stvaranje kalusa na najmanje 2 koraksa, bez radiološki vidljive pukotine između ostatne kosti i presatka. Dodatno se analiziralo i vrijeme potrebno za potpuno prerastanje sva četiri koraksa i proksimalno i distalno.

Učinjena je korelacija navedenih mjerljivih čimbenika koji su možebitno utjecali na koštan cijeljenje i same brzine cijeljenja: dob bolesnika, vrsta i lokalizacija tumora, duljina resekcije, metoda fiksacije, primjena kemoterapije.

Učinjena je i analiza nastalih komplikacija liječenja. Komplikacije su podijeljene na mehaničke/biološke komplikacije te na onkološke. U mehaničke se ubrajaju: neprerastanje spoja
koštanog presatka i ostatne zdrave kosti - pseudartroza, pojavnost lokalne bakterijske infekcije, prijelom osteosintetskog materijala i prijelom spoja presatka i ostatne kosti. Moguće onkološke komplikacije liječenja bile su: lokalni recidiv tumora, prisutnost sekundarnih metastaza te konačno preživljenje ovisno o tumoru.

Funkcionalni je status učinjen za bolesnike koji su bili živi tijekom provođenja istraživanja, u 2013. godini, a provođen je putem upitnika Društva za musculoskeletalne tumore: MSTS (Tablica 2) (Enneking WF et al., 1993).

Statistička je analiza učinjena računalnim programom Microsoft Excel 2007. Zbog relativno malog uzorka, za usporedbu rezultata spola i dobi bolesnika, tipa tumora, lokalizacije, duljine resekcije i mogućnosti komplikacija, koristili su se nепarametrički testovi: Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test i hi kvadrat test. Za usporedbu vrijednosti MSTS prije i nakon operacije koristio se zavisni t-test. Statistička je značajnost zadana s p<0,05.
**Tablica 2.** Upitnik društva za muskuloskeletalne tumora: MSTS (eng. Musculoskeletal Tumour Society score). Za gornji ekstremitet (gore) i donji ekstremitet (dolje) (Enneking WF et al., 1993)

<table>
<thead>
<tr>
<th>bodovi</th>
<th>bol</th>
<th>funkcija</th>
<th>emocionalno stanje</th>
<th>pokreti ruke</th>
<th>manualne vještine</th>
<th>sposobnost dizanja</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>bez boli</td>
<td>bez ograničenja</td>
<td>oduševljen</td>
<td>neograničeno</td>
<td>neograničene</td>
<td>opterećenje</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>umjereno</td>
<td>umjereno</td>
<td>umjereno</td>
<td>umjereno</td>
<td>umjereno</td>
<td>umjereno</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>srednje/ ne onemogućava</td>
<td>rekreacijsko ograničenje</td>
<td>zadovoljan</td>
<td>ne iznad ramena ili bez pro/supinacije</td>
<td>gubitak finih pokreta</td>
<td>ograničeno</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>srednje/ onemogućava</td>
<td>djelomično ograničenje</td>
<td>prihvaća</td>
<td>ne iznad struka</td>
<td>ne može čvrsto stisnuti</td>
<td>samo uz pomoć</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>srednje/ onemogućava</td>
<td>potpuno ograničenje</td>
<td>nezadovoljan</td>
<td>onemogućeno</td>
<td>ne može držati</td>
<td>ni uz pomoć</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>ozbiljno onemogućava</td>
<td>potpuno ograničenje</td>
<td>nezadovoljan</td>
<td>onemogućeno</td>
<td>ne može držati</td>
<td>ni uz pomoć</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>ozbiljno onemogućava</td>
<td>potpuno ograničenje</td>
<td>nezadovoljan</td>
<td>onemogućeno</td>
<td>ne može držati</td>
<td>ni uz pomoć</td>
</tr>
</tbody>
</table>
7. REZULTATI


Sveukupno smo analizirali 44 spoja presatka i ostatne kosti primatelja. Medijan vremena potrebnog za prerastanje, koje je definirano kao cijeljenje na 2 kortexa, iznosio je 4 mjeseca (raspon od 2 do 12 mjeseci) (Slika 1). Kod jednog je bolesnika cijeljenje nastupilo za 22 mjeseca nakon dodatnih operacija, refiksacije presatka i primjene autologne spongioze.

Vrijeme potrebno za prerastanje na sva četiri kortexa na spojevima gdje se to dogodilo (n=40) iznosilo je u medijanu 12 mjeseci (raspon od 2 do 16 mjeseci).

Komplikacije su se pojavile u 13 od 23 bolesnika (56%). Četiri je bolesnika imalo samo onkološku komplikaciju, dva su bolesnika imala i onkološku i mehaničku komplikaciju, dok je samo mehaničku komplikaciju imalo 7 bolesnika (Slika 2).

Lokalni recidiv tumorske bolesti i metastaze predstavljaju negativan čimbenik za preživljenje bolesnika. U našoj seriji do lokalnog recidiva bolesti došlo je u pet bolesnika: tri su
umrla, jedan je živ s prisutnim metastazama (izvršena amputacija), a kod jednog nema znakova lokalnog recidiva nakon dodatne resekcije.

Slika 1. a) Prijeoperacijska rentgenska slika (RTG) bolesnika s osteolitičkom promjenom u lateralnom dijelu dijafize humerusa - metastaza. b) Poslijeoperacijski RTG s vidljivim koštanim presatkom na mjestu reseciranog tumora, te učinjenom fiksacijom intramedularnim čavлом. c) RTG istog humerusa nakon 12 mjeseci. Vidljiva je potpuna pregradnja kosti i prerastanje s ostatnim proksimalnim i distalnim dijelom humerusa. d) Odlična funkcija lijeve ruke 12 mjeseci nakon operacije.

Neprerastanje presatka i pseudartroza zabilježeni su u tri bolesnika, ukupno 4 spoja. Kod jednog bolesnika do neprerastanja je došlo radi infekcije oko presatka, te je konačno učinjena amputacija noge. U dva bolesnika pseudartroza je nastupila radi nestabilnosti osteosintetskog materijala. Prijelom kutne pločice na distalnom femuru liječen je konverzijom
Prijelom vijka intramedularnog čavla i nestabilnost kosti priječio je srastanje humerusa kod jednog bolesnika, no zbog onkološkog liječenja nije provedeno dodatno operacijsko liječenje pseudartroze.

Kod tri bolesnika zabilježena je komplikacija duboka infekcija: jedna je bolesnica umrla od onkoloških komplikacija, kod jednog je izvršena amputacija, dok je kod trećega izvađen presadak.

Izolirane mehaničke komplikacije osteosintetskog materijala, bez infekcije, nastale su u četiri bolesnika, koji su bili podvrgnuti novim operacijskim zahvatima zamjene ili dopune osteosintetskog materijala.

Nije pronađena statistička povezanost između rezultata i spola i dobi bolesnika, tipa tumora, lokalizacije, duljine resekcije i mogućnosti pojave poslijeoperacijskih komplikacija.
8. RASPRAVA

Primjena koštanih presadaka radi rekonstrukcije defekta kosti zaostalog nakon resekcije tumora složen je operacijski zahvat. Rane su komplikacije liječenja česte i javljaju se u više od polovice bolesnika. Bez obzira na napredak u operacijskim tehnikama ortopedске onkologije, lokalni recidiv tumora, mehaničke komplikacije presatka te metode fiksacije, predstavljaju glavni problem.

Potrebno je razlikovati onkološke od mehaničkih komplikacija. Lokalni recidiv bolesti uočili smo u pet (22%) naših bolesnika. U svih su bolesnika resekcijski rubovi en bloc reseciranog tumora bili čisti. Priroda malignih tumora je takova da je često nemoguće točno odrediti granicu tumora, jer i okolna reaktivna zona može sadržavati tumorske stanice. Čak i kad se tumor u cijelosti ekstirpira, uz čiste resekcija rubove, lokalni recidivi nisu rijetki (Funovics PT et al., 2011). Od pet bolesnika s lokalnim recidivom u našoj seriji tri bolesnika je umrlo, a jedan ima udaljenu metastazu. Broj onkoloških komplikacija u našem istraživanju odgovara rezultatima iz literature, koji pokazuju da onkološke komplikacije ne ovise o metodi rekonstrukcije (Fuchs B et al., 2008; Ortiz-Cruz et al., 1997; Mankin HJ et al., 1996).

Mehaničke komplikacije primarno predstavljaju nefunkcionalnost, prijelom ili nestabilnost osteosintetskog materijala (pločice i vijaka ili intramedularnog čavla) ili neprerastanje presatka. Takova stanja često traže dodatne operacijske zahvate, poglavito refiksacije. Mehaničke su se komplikacije dogodile u pet (22%) naših bolesnika, od toga u četiri bolesnika kao jedina komplikacija, a u jednog bolesnika dodatno komplicirana s neprerastanjem presatka. Rezultati o mehaničkim komplikacijama u oko jedne petine operiranih bolesnika odgovaraju i literaturi (Mankin HJ et al., 1996; Aponte-Tinao et al., 2012).

Infekcije su jedan od najvećih problema u ortopedskoj kirurgiji. Udio bolesnika u našoj
seriji koji su zadobili ovu komplikaciju (4%) također odgovara rezultatima u literaturi (Fuchs B et al., 2008; Ortiz-Cruz E et al., 1997; Aponte-Tinao et al., 2012). Više je čimbenika koji mogu utjecati na pojavu infekcije: dugo trajanje operacije, krvarenje tijekom operacije, neučinkovita antibiotska profilaksa, kemoterapijom imunosuprimirani bolesnici i drugo. Slab imunološki odgovor kosti i inače otežava rješavanje infekcija u ortopediji te se teško rješava.

Iskorjenjivanje infekcije može se uspješno učiniti samo odstranjivanjem stranog materijala, u ovom slučaju koštanog presatka koji je locus resistentiae minoris za razvoj infekcije, čime se značajno narušava funkcija ekstremiteta.

Pomalo je iznenadašćuć podatak da, procjenjujući funkcionalnost MSTS upitnikom, nema poboljšanja funkcionalnog statusa nakon operacije. U interpretaciji ovih rezultata treba uzeti u obzir otkrivanje tumora u asimptomatskoj fazi po funkcioniranju muskuloskeletalnog sustava u nekih bolesnika, kada je funkcija oboljelog ekstremiteta bila neograničena. Funkcija ruke, odnosno noge nakon resekcije tumora je zasigurno manja nego kod zdrave osobe, čime se može objasniti niža vrijednost MSTS-a nakon operacije. Poslijeoperacijske vrijednosti MSTS-a veće su kod bolesnika koji su operirani u simptomatskoj fazi bolesti sa simptomima boli i ograničenja funkcije, a pogotovo ukoliko je prvi znak tumora bio patološki prijelom. Drugi je mogući razlog ojašnjen socijalnim i emocionalnim doživljajem pojedinca da ima zloćudnu bolest, čime je rezultat svih elemenata u MSTS-u nakon operacije manji (Simon MA et al.,2005; Zahlten-Hinguranage A et al., 2003). Štoviše, bez obzira učinila li se amputacija ili kirurgija spašavanja ekstremiteta, poslijeoperacijski je subjektivan status bolesnika relativno loš (Zahlten-Hinguranage A et al., 2003; Zahlten-Hinguranage A et al., 2004). Iz ovoga nameću se dva zaključka: prvo, da liječenje primarno mora biti usmjeren na rješavanje tumora, a tek potom na održanje funkcije ekstremiteta, i drugo, da je u ortopedsko-onkološki tim nužno uključiti i
psihologa/psihijatra te socijalnog radnika.

Iako se metoda rekonstrukcije defekta kosti s koštanim presatkom ubraja u biološke metode rekonstrukcije, *de facto* koristi se mrtva kost (Enneking WF, Campanacci DA, 2001). Nakon provedenih postupaka skladištenja presatka i smrzavanja koštanih presadaka na -80°C, biološki je potencijal presatka uništen te ostaje samo osteokonduktivno svojstvo kosti: kost kao trodimenzionalna struktura u koju urasta zdrava kost primaoca s kojom je presadak u kontaktu. Prerastanje spoja koštanog presatka i ostatne kosti proksimalno i distalno može predstavljati problem.

U različitim istraživanjima postotak neprerastanja kreće se od 22 do 57 (Gebhardt MC et al., 2011; Muscolo DL et al., 2004; Donati D et al., 1993). U literaturi se kao mogući negativni čimbenici prerastanja navode: metoda fiksacije, duljina resekcije, vrsta presatka, dob bolesnika i primjena neoadjuvantne kemoterapije (Hornicek FJ et al., 2001). U našem istraživanju nismo našli statistički značajnu povezanost između navedenih čimbenika i prerastanja. Potreban je veći broj bolesnika kako bi se objektivno analizirali svi elementi kao mogući rizični čimbenici za prerastanje.

Nema jedinstvenog i standardiziranog načina promatranja prerastanja presatka i okolne ostatne kosti. U literaturi se navode različiti načini radiološke procjene prerastanja (Frisoni T et al., 2012). Prema kriterijima cijeljenja prijeloma inače zdrave kosti, očekuje se da kost u povoljnim uvjetima mirovanja zacijeli unutar šest mjeseci. Odgođenim cijeljenjem smatra se ono koje je nastupilo do 9 mjeseci nakon prijeloma. Ako nakon 9 mjeseci nije došlo do cijeljenja, govori se o neprerasnom prijelomu i stvorenom lažnom zglobu - pseudartrozi (Muller ME, Tomas RJ, 1979). Prerastanje koštanog presatka ne može biti analizirano prema istim kriterijima. Zbog očekivano sporijeg prerastanja koštanog presatka, zbog lošijeg biološkog
potencijala, nije točno određena vremenska granica između neprerastanja i odgođena cijeljenja, što može imati utjecaj na odluku operatera hoće li se indicirati dodatna operacija ili čekati da do potencijalnog cijeljenja dođe. U naših bolesnika presadci, koji jesu prerasli, prerasli su za prosječno 4 mjeseca, što je odličan rezultat. Temeljem ovog istraživanja predlažemo stvaranje kriterija koji bi ovu procjenu objektivizirali i standardizirali. Radiološko praćenje svakih 4-6 tjedana na anteroposteriornim i laterolateralnim projekcijama, prateći proksimalni i distalni spoj koštanog presatka i ostatne kosti, logična je i preporučena metoda. Praćenje cijeljenja kosti direktno je povezano s funkcijom: dok presadak nije prerastao, bolesnik ne smije punim opterećenjem stati na operiranu nogu, jer će doći do prijeloma spoja i/ili osteosintetskog materijala.

Nakon opasnosti od razvoja infekcije tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon operacije (rizik oko 10%), te potencijalne opasnosti od mehaničkih komplikacija (rizik oko 20%), gotovo tri četvrtine bolesnika nema nikakve smetnje, uz vrlo dobru funkciju ekstremiteta (Mankin HJ et al., 1996; Aponte-Tinao et al., 2012). Ti rezultati značajno odstupaju od rezultata nakon primjene tumorskih endoproteza.

Mehanički problemi s tumorskim endoprotezama predstavljaju jedan od najvećih izazova ortopedskim onkolozima. Nestabilnost endoproteze u koštanom ležištu, trošenje materijala, prijelomi kosti uz endoprotezu i prijelomi endoproteza moguće su komplikacije. Tumorske endoproteze imaju moguće komplikacije od 13% pet godina nakon operacije, više od 20% nakon 10 godina, te čak 44% 15 godina nakon operacije (Ham SJ et al., 1998; Torbert JT et al., 2005). Još značajnije, interkalarne endoproteze kod kojih se ne rekonstruiru proksimalni i distalni zglog, već metal zamjenjuje samo defekt dijafize kosti, imaju rezultate nakon 10 godina od čak 63% neuspjeha (Aldlyami E et al., 2005). Ovakvi podaci ukazuju na značajnu
problematiku dugoročnog preživljenja endoproteza, pogotovo iz aspekta rane dobi bolesnika u fazi primarne operacije, tako da je reoperacija tijekom života očekivana potreba.

Ovaj rad ima neka ograničenja. U prvome je redu to relativno mali broj bolesnika koje smo analizirali. Taj je relativno mali broj bolesnika i očekivan obzirom na broj ljudi koji gravitira u referentni ortopedski centar u Hrvatskoj - Kliniku za ortopediju, obzirom na nisku prevalenciju primarnih malignih tumora kostiju, te još rjeđu zastupljenost tumora u dijafizama (u odnosu na epi- i metafizealnu regiju). Veliki ortopedski onkološki centri u svijetu, na primjer Madrid, Španjolska, u svojim rezultatima prikazuju serije od 100-tinjak bolesnika u periodu od 20 godina (Ortiz-Cruz E et al., 1997). Istraživanje autora iz Leidena, Nizozemska, ima 35 bolesnika u 12 godina (Deijkers RL et al., 2005), a autori iz Pariza, Francuska, prikazuju tek 13 bolesnika u 10 godina (Brunet O et al., 2011). Također, nije analiziran utjecaj starosti donora presatka i duljine vremenskog razdoblja unutar kojega je presadak bio u koštanoj banci na ishod liječenja. Statistička vrijednost rezultata je moguće slabija obzirom na veći broj različitih komplikacija. Ipak, ukupni broj komplikacija u više od polovice bolesnika daje sliku složenosti liječenja, i rezultati su u potpunosti komparabilni podacima iz drugih ortopedskih centara.

Vrijednost je ovog istraživanja i u tome što analizira rezultate homogene skupine bolesnika. Postoje istraživanja kod kojih se kombiniraju različite biološke metode: metode primjene homolognih koštanih presadaka i autolognih koštanih presadaka, ili npr. masivne presatke zajedno s autolognom ili homolognom spongiozom. Zbog različitog biološkog potencijala različitih oblika koštanih presadaka, ta istraživanja nije moguće međusobno uspoređivati.

Ovo je prvi rad u Hrvatskoj koji je analizirao rezultate homolognih koštanih presadaka te njihovu primjenu u rekonstrukciji defekata nakon resekcije tumora dugih kostiju. Vrlo je
bitno saznanje o relativno visokom postotku komplikacija koje se javljaju u prvim godinama od rekonstrukcije, s čime bolesnici moraju biti upozoreni prije početka liječenja, kao i s time da su neonkološke komplikacije načelnno rješive dodatnim operacijskim zahvatima, te da ne ugrožavaju preživljenje ekstremiteta. Preživljenje bolesnika ovisi o tipu tumora i odgovoru na kemoterapiju.
9. ZAKLJUČAK

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Smoljanoviću, dr. med. na velikoj strpljivosti, kritikama i vremenu koje je uložio pomažući mi napisati diplomski rad.

Dr. sc. Marku Bergovcu, dr. med. zahvaljujem se na uvođenju u svijet ortopedije i znanosti te na vremenu koje je uložio učeći me kroz rad u ambulanti i operacijskoj sali.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji, roditeljima Ivici i Jadranki te braću Vedranu i Ivanu, kao i svome dečku Eugenu, na najvećoj potpori i razumijevanju koje su mi pružali.
11. POPIS LITERATURE


24. Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM


27. Lexer E (1908) Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. Surg Gynecol Obstet. 66:01-7


43. Zaretski A, Amir A, Meller I, Leshem D, Kollender Y, Barnea Y, Bickels J,
12. ŽIVOTOPIS