

# Dijagnostički i terapijski postupci kod tumora kostiju

---

**Pudić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:455254>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Pudić**

**Dijagnostički i terapijski postupci kod tumora kostiju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Ivanac dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Gordana Ivanac, dr. med

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

ABC- aneurizmalna koštana cista (*engl.* aneurysmal bone cyst, ABC)

ALP- alkalna fosfataza (*engl.* alkaline phosphatase)

BFH- benigni fibrozni histiocitom (*engl.* benign fibrous histiocytoma)

CT- kompjuterizirana tomografija

DLCBL- difuzni B-velikostanični limfom (*engl.* diffuse large B-cell lymphoma)

ECD- Erdheim Chesterova bolest (*engl.* Erdheim-Chester disease)

EHE- epiteloidni hemangioendoteliom (*engl.* epitheloid hemangioendothelioma)

FCM- fibrokartilaginozni mezenhimomi (*engl.* fibrocartilaginous mesenchymoma)

FGF-23- faktor rasta fibroblasta 23 (*engl.* fibroblast growth factor 2)

GCT- gigantocelularni tumori koji se mogu liječiti denosumabom (*engl.* denosumab-treated giant cell tumor)

HMO- multipli hereditarni osteohondromski sindrom (*engl.* multiple hereditary osteochondromas)

LCH- Histiocitoza Langerhansovih stanica (*engl.* langerhans cell histiocytosis)

LDH – laktat dehidrogenaza (*engl.* lactate dehydrogenase)

MAPK- signalne kaskade mitogenom-aktiviranih protein kinaza (*engl.* mitogen-activated protein kinase, MAPK)

MAS- McCune-Albrightov sindrom

MDP- tehnecij-99-metilen difosfonat (*engl.* technium-99m methylene diphosphonate)

MR- magnetska rezonancija

NOF- neosificirajući fibrom (*engl.* non-ossifying fibroma, NOF)

PDC- slabo deferencirani kordom (*engl.* poorly differentiated chordoma)

PMMA- polimetilmetakrilat (*engl.* polymethylmethacrylate)

RDD- Rosai Dorfman bolest (*engl.* Rosai-Dorfman disease)

RFA- radiofrekventna ablacija (engl. radiofrequency ablation)

RFI-niskotemperaturna radiofrekventna ionizacija (*engl.* low-temperature radiofrequency ionization)

RTG- radiografija

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

## Sadržaj:

1	Sažetak.....	1
2	Summary.....	2
3	Klasifikacija.....	3
3.1	Hondrogeni tumori.....	4
3.2	Osteogeni tumori.....	5
3.3	Fibrogeni tumori.....	6
3.4	Vaskularni tumori.....	6
3.5	Osteoklastični gigantocelularni tumori.....	7
3.6	Tumori notokordalnih stanica.....	8
3.7	Ostali mezenhimalni tumori kosti.....	8
3.8	Hematopoetski tumori kosti.....	9
3.9	Ewingov sarkom.....	10
4	Određivanje stadija tumora.....	10
5	Radiološka dijagnostika.....	11
5.1	Indikacije.....	11
5.2	Dob.....	11
5.3	Lokacija.....	13
5.4	Opće radiološke karakteristike koštanih tumora.....	14
5.4.1	Izgled rubova.....	14
5.4.2	Kortikalna ekspanzija i širenje u meka tkiva.....	17
5.4.3	Periostalna reakcija.....	18
5.4.4	Koštani matriks.....	19
5.4.5	Veličina i broj lezija.....	20
5.5	MR.....	21
5.6	Scintigrafija.....	21
6	Osteolitički benigni koštani tumori.....	22
6.1	Mnemonika benignih osteolitičkih koštanih tumora.....	22
6.2	Fibrozna displazija.....	22
6.2.1	Adamantinom.....	22
6.2.2	McCune-Albright sindrom.....	22
6.3	Enhondrom.....	23
6.4	Eozinofilni granulom.....	23

6.5	Gigantocelularni tumor.....	24
6.6	Neosificirajući fibrom.....	24
6.7	Osteoblastom.....	25
6.8	Metastatska bolest i mijelom.....	25
6.9	Koštana cista.....	25
6.9.1	Aneurizmalna koštana cista.....	25
6.9.2	Jednostavna koštana cista.....	26
6.10	Smeđi tumor.....	26
6.11	Hemangiom.....	26
6.12	Infekcija.....	27
6.13	Hondroblastom.....	27
6.14	Hondromiksoidni fibrom.....	27
7	Osteoblastični benigni koštani tumori.....	27
7.1	Osteom.....	27
7.2	Osteoid osteom.....	27
7.3	Ostale sklerotične lezije.....	28
8	Maligni koštani tumori.....	28
8.1	Osteosarkom.....	28
8.2	Hondrosarkom.....	29
8.3	Ewingov sarkom.....	29
8.4	Kordom.....	29
8.5	Koštane metastaze i mijelom.....	30
9	Terapija.....	30
10	Interventna radiologija.....	31
10.1	Cementoplastika.....	31
10.2	Tumorska ablacija.....	33
10.2.1	Alkoholna ablacija.....	33
10.2.2	Laserska fotokoagulacija.....	34
10.2.3	Radiofrekventna ablacija.....	34
10.2.4	Mikrovalna ablacija.....	35
10.2.5	Krioablacija.....	35
10.2.6	Radiofrekventna ionizacija.....	36
10.2.7	Odabir terapije.....	36
11	Zahvale.....	38

12 Literatura.....	39
13 Životopis.....	41



## 1. Sažetak

### Dijagnostički i terapijski postupci kod tumora kostiju

Primarni maligni tumori kostiju su rijetki tumori koji čine manje od 1% svih malignih bolesti. Neki od najčešćih tumora su multipli mijelom, osteosarkom, hondrosarkom i Ewingov sarkom. Osteosarkomi i Ewingov sarkomi su tipični maligniteti adolescenata i mladih, dok se mijelom i hondrosarkom češće javljaju u starijih pacijenata.

Sama etiologija ovih tumora je nepoznata, iako se izloženost zračenju, kemoterapija i nasljedni sindromi spominju kao mogući etiološki čimbenici.

Benigni tumori kostiju su, s druge strane, relativno česti te su, dok ne dođe do ozljede, asimptomatski. Najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi te su osteohondromi, gigantocelularni tumori, osteoblastomi i osteoid osteomi najčešći predstavnici.

U ovom diplomskom radu bit će predstavljena najnovija klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije za koštane tumore te ukratko opisane specifičnosti pojedinačnih tumora kako bi se, u konačnici, mogle predstaviti radiološke karakteristike i osobitosti koštanih tumora kao i najnovije terapijske metode.

Poseban naglasak stavljen je na razlikovanje benignih i malignih koštanih tumora pomoću određenih radioloških značajki- izgled rubova, periostalna reakcija, kortikalna ekspanzija i širenje u meka tkiva. Uz to, će biti spomenuti klasifikacijski sustavi za određivanje stadija tumora kostiju kao i njihova učestalost ovisno o dobi i lokaciji. Također će biti iznesene i radiološke osobitosti pojedinih benignih i malignih koštanih tumora te određene patognomične nalaze. Nadalje će slijediti rasprava o terapiji koštanih tumora.

U konačnici će se raspravljati o kurativnim i palijativnim metodama interventne radiologije- cementoplastici, alkoholnu ablaciji, termalnu ablaciji, te različitim indikacijama i kontraindikacijama za iste.

## **2. Summary**

### **Diagnostic and therapeutic procedures in bone tumors**

Primary malignant bone tumors are rare tumors that account for less than 1% of all malignant tumors. Some of the most common types are multiple myeloma, osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing sarcoma. Osteosarcoma and Ewing sarcoma can be seen more often in adolescents and young adults, while multiple myeloma and chondrosarcoma are more common in older patients.

The etiology of these tumors is unknown; however radiation exposure, chemotherapy and syndromes are considered to be possible ethological factors.

Benign bone tumors are, on the other hand, relatively common, and remain asymptomatic until their presence is indicated by an injury. They are more common in young age and the most common types are: osteochondromas, giant cell tumors, osteblastomas and osteoid osteomas.

In this final paper the newest World Health Organization Classification that concerns bone tumors will be presented and a short description of distinct features of individual tumors will be provided to, finally, discuss radiological characteristics and features of bone tumors, as well as the newest therapy methods.

Special emphasis is placed on differentiating between benign and malignant bone lesions with the help of specific radiological findings – margins, periosteal reaction, cortical expansion, and expansion into soft tissues. Additionally, the newest staging systems and their incidence regarding age and location will be presented. Next, specific radiological findings of benign and malignant bone tumors as well as pathognomonic findings will be presented. Furthermore, therapy of bone tumors will also be shortly discussed.

In the end, several curative and palliative methods of interventional radiology will be talked about- cementoplasty, alcohol ablation and thermal ablation, as well as indications and contraindication for the same.

### 3. Klasifikacija

Primarne koštane neoplazije su rijetki tumori te čine 0.2% svih tumora. 1 Ref1 Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije nastaloj 2020. godine, tumori kostiju mogu se podijeliti na hondrogene, ostegene, fibrogene, vaskularne tumore kostiju, osteoklastične gigantocelularne tumore, notokordalne tumore, hematopoetske tumore kostiju kao i ostale mezenhimalne koštane tumore. Sve ove skupine se prema malignitetu mogu podijeliti na tumore visokog, srednjeg (lokalno agresivni) i niskog stupnja malignosti (1).

Tablica 1. Klasifikacija koštanih tumora prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, preuzeto iz: Choi JH, Ro JY, 2021.

<p><b>Chondrogenic tumors</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subungual exostosis</li> <li>Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation</li> <li>Periosteal chondroma</li> <li>Enchondroma</li> <li>Osteochondroma</li> <li>Chondroblastoma NOS</li> <li>Chondromyxoid fibroma</li> <li>Osteochondromyxoma</li> </ul> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondromatosis NOS</li> <li>Atypical cartilaginous tumor</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondrosarcoma, grades 1</li> <li>Chondrosarcoma, grades 2</li> <li>Chondrosarcoma, grades 3</li> <li>Periosteal chondrosarcoma</li> <li>Clear cell chondrosarcoma</li> <li>Mesenchymal chondrosarcoma</li> <li>Dedifferentiated chondrosarcoma</li> </ul> <p><b>Osteogenic tumors</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoma NOS</li> <li>Osteoid osteoma NOS</li> </ul> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoblastoma NOS</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Low-grade central osteosarcoma</li> <li>Osteosarcoma NOS               <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional osteosarcoma</li> <li>Telangiectatic osteosarcoma</li> <li>Small cell osteosarcoma</li> </ul> </li> <li>Parosteal osteosarcoma</li> <li>Periosteal osteosarcoma</li> <li>High-grade surface osteosarcoma</li> <li>Secondary osteosarcoma</li> </ul> <p><b>Fibrogenic tumors</b></p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desmoplastic fibroma</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrosarcoma NOS</li> </ul> <p><b>Vascular tumors of bone</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemangioma NOS</li> </ul> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epithelioid hemangioma</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epithelioid hemangioendothelioma NOS</li> <li>Angiosarcoma</li> </ul>	<p><b>Osteoclastic giant cell-rich tumors</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aneurysmal bone cyst</li> <li>Non-ossifying fibroma</li> </ul> <p><i>Intermediate (locally aggressive, rarely metastasizing)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giant cell tumor of bone NOS</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giant cell tumor of bone, malignant</li> </ul> <p><b>Notochordal tumors</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benign notochordal cell tumor</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chordoma NOS               <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondroid chordoma</li> <li>Poorly differentiated chordoma</li> <li>Dedifferentiated chordoma</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Other mesenchymal tumors of bone</b></p> <p><i>Benign</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondromesenchymal hamartoma of chest wall</li> <li>Simple bone cyst</li> <li>Fibrous dysplasia</li> <li>Osteofibrous dysplasia</li> <li>Lipoma NOS</li> <li>Hibernoma</li> </ul> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma</li> <li>Mesenchymoma NOS</li> </ul> <p><i>Malignant</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adamantinoma of long bones               <ul style="list-style-type: none"> <li>Dedifferentiated adamantinoma</li> </ul> </li> <li>Leiomyosarcoma NOS</li> <li>Pleomorphic sarcoma, undifferentiated</li> <li>Bone metastases</li> </ul> <p><b>Hematopoietic neoplasms of bone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmacytoma of bone</li> <li>Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS</li> <li>Hodgkin disease NOS</li> <li>Diffuse large B-cell lymphoma NOS</li> <li>Follicular lymphoma NOS</li> <li>Marginal zone B-cell lymphoma NOS</li> <li>T-cell lymphoma NOS</li> <li>Anaplastic large cell lymphoma NOS</li> <li>Malignant lymphoma, lymphoblastic, NOS</li> <li>Burkitt lymphoma NOS</li> <li>Langerhans cell histiocytosis NOS</li> <li>Langerhans cell histiocytosis, disseminated</li> <li>Erdheim-Chester disease</li> <li>Rosai-Dorfman disease</li> </ul>
--	---

NOS indicates not otherwise specified.

### 3.1. Hondrogeni tumori

**Osteohondrom** je jedan od najčešćih koštanih tumora te od njega najviše obolijevaju ljudi mlađi od 20 godina. U 90% slučajeva se javlja kao solitarna lezija, u ostalih 10% se javlja kao dio multiplog hereditarnog osteohondromskog sindroma (*engl.* multiple hereditay osteochondromas, HMO). HMO je najčešća genetska skeletna displazija te se nasljeđuje autosomno dominantno s potpunom penetracijom. Incidencija HMO-a je 1: 50 000. Iako patogeneza nije poznata, smatra se kako gubitak ili mutacija EXT1 i EXT2 gena imaju važnu ulogu. HMO je također povezan s mutacijama ovih gena (2).

Osteohondromi obično zahvaćaju metafize dugih kostiju, posebno femura, proksimalnog humerusa i proksimalne tibije. Najčešće se radi o bezbolnim palpabilnim masama koje mogu raditi pritisak na ostale strukture. Mikroskopski radi se o tumoru građenom od hondrocita i hrskavičnog matriksa prekrivenog s tankim periostom. Baza hrskavičnog centra ima izgled ploče rasta. Osteohondromi obično rastu i osificiraju se tijekom razvoja skeleta, iako rijetko, zabilježene su spontane regresije osteohondroma (3). Lezije prestaju rasti s dostizanjem koštane zrelosti. Bilo koje lezije koje nastave rasti nakon toga moraju se posebno pregledati zbog rizika od maligne transformacije. Maligna transformacija je rijetka (<1%) i češća je u pacijenata s HMO (0 do 5%).

**Enhondrom** je benigni intraosealni hrskavični tumor. Hijalina hrskavica raste intramedularno, no mogu se vidjeti i periferne varijante. Postoje i sindromske bolesti u kojima se može vidjeti veći broj enhondroma- Ollierova bolest i Maffaucijev sindrom. U Maffaucijevom sindromu se uz enhondrome može vidjeti i velik broj hemangioma, te rjeđe limfangioma. Obje bolesti su relativno rijetke, s procijenjenom prevalencijom od 1:100 000.

Najčešće obolijevaju mladi (15-40 godina) te zahvaća male kosti stopala i šake, proksimalni humerus i distalni femur. Uz to, kako se radi o asimptomatskim lezijama, često se radi o incidentalomima (2).

**Hondromikosidni fibrom** je rijetka benigna neoplazija koja zahvaća metafizu te najčešće obolijevaju djeca i adolescenti. Histološki se radi o mješavini hondroidnog, mikroidnog i fibroznog tkiva. Klinički se može prezentirati kao bolno oteknuće.

**Hondroblastom** je rijedak benigni tumor koji zahvaća mlade ljude (prosjeak 15 godina) te se gotovo uvijek može pronaći u epifizama humerusa, femura ili tibije. Tumor je histološki građen od hondroblasta i multinuklearnih stanica i hrskavičnog tkiva.

**Hondrosarkom** je maligna neoplazma koja se može pronaći na zdjelici, femuru, proksimalnom humerusu i rebrima starijih ljudi (četvrto, peto i šesto desetljeće života). Histološki je tumor građen od tumorskih hondrocita i miksoidnog i/ili hondroidnog matriksa te se prema histopatološkom stupnju malignosti može podijeliti na niski (stadij 1), srednji (stadij 2) i visok (stadij 3) stupanj malignosti. Podjela se radi prema celularnosti, izgledu hondrocita, mitozama, prisutnosti kalcifikacije, nekroze itd. Histopatološki stupanj nije jedini faktor u procjenjivanju kliničkog tijeka bolesti i prognoze. Parametri koji mogu utjecati na prognozu su: dob, veličina, histološki stupanj malignosti, brzina rasta, metastaze i zahvaćanje mekog tkiva. Tumori koji se javljaju kod mladih ljudi; locirani u zdjelici, rebrima, skapuli imaju lošiju prognozu. Također su poznati po visokim razinama lokalne rekurencije, čak i nakon biopsije.

Također postoje i tri varijante hondrosarkoma- periostalna, mezenhimalna i svjetlostanični (2).

### 3.2. Osteogeni tumori

**Osteomi** su rijetki tumori koji proizvode kost te mogu zahvatiti kranijalne kosti- frontalnu, temporalnu, okcipitalnu kost i maksilu. Orbitalni osteomi su najčešći te obično obolijevaju ljudi u drugom i trećem desetljeću života.

**Osteoid osteom** je benigni osteoblastični tumor koji se sastoji od osteoida i atipične kosti koja nije formirana po načelu Haversove pregradnje i sastoji se od gustih i kalcificiranih područja. Polovina ovih tumora se dijagnosticira u drugom desetljeću života te su dječaci zahvaćeni dva puta više nego djevojčice. Osteoid osteom obično zahvaća duge kosti udova (najviše tibiju i femur), ali također se može naći i na kralješcima, kostima stopala i ruke. Bol je jedan od najprominentnijih simptoma te obično biva smanjena upotrebom salicilata. Također je specifično noćno javljanje boli.

**Osteoblastom** je tumor sličan osteoid osteomu, s glavnom razlikom u veličini ( $\geq 2$ cm). Oba tumora su histološki i genetski slična (oba dijele FOS i FOSB promjene), međutim razlikuju se u kliničkoj slici jer se osteoblastomi mogu najčešće vidjeti u kralježnici te,

iako je bol jedan od prominentnijih simptoma osteoblastoma, nije nokturnalna i ne prolazi korištenjem salicilata (2).

**Osteosarkom** je maligni osteoblastični tumor koji se može podijeliti na različite podtipove ovisno o histološkoj, patološkoj i kliničkoj slici koje se međusobno razlikuju u prognozi i terapiji. Prema WHO klasifikaciji, intramedularni osteosarkomi se mogu podijeliti na konvencionalne, teleangiektatične i sitnostanične. Konvencionalni osteosarkom se može podijeliti prema citološkoj slici na osteoblastične (76-80%), hondroblastične (10 do 13%) i fibroblastične (10%) (4).

Prema Američkom društvu za rak, 2021. je u Sjedinjenim Američkim Državama dijagnosticirano samo 17 070 novih slučajeva sarkoma od kojih je 13 460 sarkoma zahvaćalo meka tkiva, dok je 3 610 sarkoma zahvaćalo koštani sustav. Smatra se da je incidencija osteosarkoma 4,6: 1 000 000 s prosječnom dobi obolijevanja između 15 i 29 godina (5). Ujedno može zahvatiti i starije ljude, međutim, tada se javlja kao sekundaran tumor- obično kao posljedica Pagetove bolesti ili zračenja. Smatra se kako 50% osteosarkoma u pacijenata mlađim od 50 godina je posljedica Pagetove bolesti u endemičnim područjima. Također, pretpostavlja se da se osteosarkom može javiti u 0.03% pacijenata koji primaju radioterapiju (6). Također može biti posljedica infarkta i kroničnog osteomijelitisa.

Tumor obično zahvaća metafize, iako se može naći i u dijafizama te su mu najčešće lokacije donji ekstremiteti (oko koljena-45%) i gornji ekstremitet (proksimalni humerus, daleko od lakta) (1).

Petogodišnje preživljenje za ove dobne skupine je 2010 iznosilo 67%, a 2016 godine je iznosilo 73% (5).

### **3.3. Fibrogeni tumori**

**Dezmoplastični fibromi** su iznimno rijetki, lokalno agresivni tumori koji su građeni od vretenastih stanica te su bogati kolagenom. **Fibrosarkomi** su maligni tumori građeni od relativno monomorfnih fibroblastičnih tumorskih stanica s varijabilnom količinom kolagena te fascikularnom raspodjelom (nalik na riblju kost) (1).

### **3.4. Vaskularni tumori**

**Hemangiomi** su benigni tumori građeni od krvnih žila te se najčešće može naći u kostima kralježnice i glave. **Angiosarkomi** predstavljaju malignu varijantu ovog tumora tu građeni od atipičnih endotelnih stanica.

**Epiteloidni hemangiom** kostiju je lokalno agresivna neoplazma koja se sastoji od stanica epiteloidne morfologije i endotelne diferencijacije. Najčešće se javlja u 40-im godinama te zahvaća duge tubularne kosti, kratke tubularne kosti donjih ekstremiteta, kralješke i ravne kosti. U 20% slučajeva mogu biti multifokalni te su u 59-71% slučajeva karakterizirani fuzijom FOS gena na 14q24.3 lokusu.

**Epiteloidni hemangioendoteliom** (*engl.* epitheloid hemangioendothelioma, EHE) je maligni tumor kosti koji se sastoji od epiteloidnih endotelnih stanica s izraženom miksohijalinom stromom. Najviše pacijenata oboli u drugom i trećem desetljeću života. Može zahvatiti bilo koju kost, a u 50-60% slučajeva zahvaća tubularne kosti, posebno u donjim ekstremitetima te se u 50-64% slučajeva može javiti multifokalno u istoj ili u više kostiju. Većina ovih tumora ima fuziju WWTR1 s CAMTA1 (1,2).

### 3.5. Osteoklastični gigantocelularni tumori

**Aneurizmalna koštana cista** (*engl.* aneurysmal bone cyst, ABC) je benigni koštani tumor koji je specifičan po svojim multilokularnim cistama ispunjenim krvlju koje su odvojene fibrozim septama koje u sebi mogu sadržavati (mio)fibroblaste, osteoklastične gigantocelularne stanice i reaktivnu kost. Najčešće se javlja u adolescenata i djece te se javlja u metafizi dugih kostiju kao što su femur, tibija i humerus te posteriorni dijelovi kralježaka. U 70% slučajeva se mogu naći promjene USP6 gena na 17p13.2 kromosomskom lokusu.

**Neosificirajući fibrom** (*engl.* non-ossifying fibroma, NOF) je benigna koštana neoplazma te je česti koštani tumor. Smatra se da 30-40% djece ima jedan ili više okultnih NOF-ova. Obično je asimptomatski i regredira nakon puberteta. Javlja se u metafizama dugih kostiju donjih ekstremiteta, posebno u distalnom femuru, proksimalnoj i distalnoj tibiji. U >80% slučajeva ovaj tumor se javlja zbog aktivacije signalne kaskade mitogenom-aktiviranih protein kinaza (*engl.* mitogen-activated protein kinase, MAPK) koja nastaje kao posljedica mutacija KRAS i FGFR1 gena (7). Histološki se ovaj tumor sastoji od vretenastih stanica te može sadržavati gigantocelularne stanice, depozite hemosiderina i pjenušave makrofage. Prema klasifikaciji WHO-a 2020. godine, naziv benigni fibrozni histiocitom (*engl.* benign

fibrous histiocytoma, BFH) više se ne preporuča te se smatra da je većina tih lezija vrsta **gigantocelularnih tumora koji se mogu liječiti denosumabom** (*engl.* denosumab-treated giant cell tumor, GCT) (1).

**Gigantocelularni tumori** su lokalno agresivni i rijetko metastazirajući tumori kostiju koji se sastoje od neoplastičnih mononuklearnih stromalnih stanica, osteoklastičnih gigantocelularnih stanica i makrofaga (1). Postoji i maligna varijanta GCT-a koja se javlja u manje od 10% slučajeva (8). GCT-i su povezani, u 95% slučajeva, s H3.3A (HF3FA) mutacijom od kojih je 90% na G.3.3 p.Gly34Trp (g34W) te se obično javljaju u epifizama mladih ljudi (treće i četvrto desetljeće), pretežito u distalnom femuru, proksimalnoj tibiji i distalnom radijusu iako se mogu naći i na drugim lokacijama (1,9).

### 3.6. Tumori notokordalnih stanica

**Benigni tumori notokordalnih stanica** su benigne neoplazme građene od stanica s notokordalnom diferencijacijom dok su **slabo deferencirani kordomi** (*engl.* poorly differentiated chordoma, PDC) podvrste kordoma koje se pretežito javljaju u aksijalnom skeletu djece i mladih, s posebnom ženskom predominacijom. Posebna karakteristika PDC-a je gubitak SMARCB1 ekspresije.

**Dediferencirani kordomi** predstavljaju maligne tumore notokordalnih stanica s bifazičnim izgledom- u ranim fazama prezentiraju se kao benigni tumor notokordalnih stanica, a kasnijim kao sarkomi visokog stupnja zloćudnosti (1,2).

### 3.7. Ostali mezenhimalni tumori kosti

**Osteofibrozna displazija** je rijetka vrsta fibrozne displazije koja se može vidjeti kod djece te se najčešće javlja u tibiji. Za razliku od fibrozne displazije, u ovoj bolesti nema  $G_{S\alpha}$  aktivacijske mutacije te postoje trisomije 7,8,12.

**Fibrozna displazija** je deformirajuća bolest koja zahvaća jednu ili više kosti te uzrokuje mijenjanje koštanog tkiva s promijenjenim osteofibroznom tkivom. Etiologija je nepoznata, no najčešće je povezana s mutacijom  $G_{S\alpha}$  na 20q13. Zbog povećane proizvodnje faktora rasta fibroblasta 23 (*engl.* fibroblast growth factor 23, FGF-23) može izazvati hipofosfatemiju. Također se javlja kao dio McCune-Albright-ovog sindroma (MAS) u 20% slučajeva (10).



**Jednostavna koštana cista** se najčešće javlja na metafizi dugih kostiju djece (femur i humerus) i adolescenata te u velikom broju slučajeva ostaje asimptomatska dok ne dođe do patološke frakture (2).

**Hibernom** je iznimno rijetka benigna asimptomatska lezija koja se javlja u starijih ljudi, s posebnom ženskom predominacijom. Zahvaća aksijalni skelet i sastoji se od adipocita smeđeg masnog tkiva koji se javljaju unutar ili na površini kosti.

**Fibrokartilaginozni mezenhimomi** (*engl.* fibrocartilaginous mesenchymoma, FCM) su lokalno agresivne neoplazme koje histološki nalikuju hrskavičnoj ploči rasta te se javljaju pretežito u djece i mladih i zahvaćaju metafize dugih tubularnih kostiju, bočnu (*os ilium*) i preponsku kost (*os pubis*), kralješke, rebra i metatarzalne kosti .

**Adamantinom** je također rijetka, bifazična, lokalno agresivna neoplazma koja ima varijabilnu količinu epitelne komponente smještenu unutar osteofibrozne strome. U 85-90% slučajeva se javlja u metafizi ili dijafizi tibije te najčešće zahvaća ljude između prvog i trećeg desetljeća života. Ponekad se može razviti u maligni oblik, **dediferencirani adamantinom**.

Na kostima se još mogu naći i tumori masnog tkiva- benigni **lipom** i maligni **liposarkom** (1).

### 3.8. Hematopoetski tumori kosti

**Primarni non-Hodgkinov limfom** kosti je tumor koji se sastoji od malignih limfoidnih stanica koje mogu zahvaćati limfne čvorove ili se širiti ekstranodalno. >80% limfoma kosti su difuzni B-velikostanični limfomi (*engl.* diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Osim B-velikostaničnih limfoma postoje i brojni ostali podtipovi kao što su folikularni limfom, Burkittov limfom, T-stanični limfom itd. (patologija)

**Mijelomi** su jedni od najčešćih maligni tumori kostiju te se mogu javiti ili kao solitarna lezija (solitarni plazmacitom) ili multifokalna lezija (multipli mijelom). Većina pacijenata u trenutku dijagnoze ima diseminiranu bolest te je ona povezana s lošijim ishodom.

**Histiocitoza Langerhansovih stanica** (*engl.* langerhans cell histiocytosis, LCH) predstavlja klonalnu neoplastičnu proliferaciju mijeloidnih dendritičnih stanica s fenotipom Langerhansovih stanica (1). 60% LCH-ova ima mutaciju BRAF V600E (11).

**Erdheim Chesterova bolest** (*engl.* Erdheim-Chester disease, ECD) je rijetka bolest koja predstavlja klonalnu sistemsku histiocitozu s upalom i fibrozom. **Rosai Dorfman bolest** (*engl.* Rosai-Dorfman disease, RDD) predstavlja histiocitnu proliferaciju karakteriziranu s velikim S100 protein-pozitivnim histiocitima s emperipolesom.

### 3.9. Ewingov sarkom

Ewingov sarkom je maligni koštani tumor građen od malih plavih stanica te je jedan od najagresivnijih tumora pedijatrijske populacije. Incidencija je niska (1: 1 000 000, SAD) i sve kosti mogu biti zahvaćene, s tim da se najviše javlja u dijafizama i meta-dijafizama. Translokacija EWSR1 gena se javlja (kromosom 22 band q12 (obično t(11;12) (q24;q12) u 85-90% slučajeva. Bol i oteknuće su najprominentniji simptomi te se u određenom broju slučajeva može javiti vrućica, mijalgije i gubitak tjelesne težine. Metastaze su prisutne u 25% slučajeva, najčešće na ostale kosti, pluća i pleuru. (2)

## 4. Određivanje stadija tumora

Stadij	Stupanj zloćudnosti	Mjesto	Metastaze
IA	Niski	Unutar kosti-T1	M0
IB	Niski	Izvan kosti-T2	M0
IIA	Visoki	Izvan kosti-T2	M0
IIB	Visoki	Izvan kosti-T2	M0
IIIA	Metastatski	Unutar kosti-T1	M1 (regionalne ili distalne)
IIIB	Metastatski	Izvan kosti-T2	M1 (regionalne ili distalne)

Najpoznatiji sustav određivanja stadija za maligne tumore kostiju je Enneking sistem prema kojem se maligne promjene kostiju mogu klasificirati u jednu od tri skupine (12):

Tablica 2. Enneking klasifikacija malignih koštanih tumora

Također se u određivanju stadija tumora kostiju mogu koristiti i TNM klasifikacija kao i klasifikacija Američkog društva za rak (*engl.* American Joint Comitee on Cancer, AJCC) (13).

Tablica 3. AJCC i TNM klasifikacija tumora kostiju, preuzeto iz: Choi JH, Ro JY, 2021.

**Table 1.1** Staging bone tumors (AJCC)

Stage	Grade	Size	Depth	Nodes	Metastasis	Survival 5 years
IA	low	<8 cm	any	none	none	98%
IB	low	>8 cm	any	none	none	
IIA	high	>8 cm	any	none	none	82%
IIB	high	>8 cm	superficial	none	none	82%
III	any		deep	none	none	52%
IVA	any	any			lung	
IVB	any	any		+	other than lung	30%

Note: Low grade tumors are grades G1 and G2  
 High grade tumors are grades G3 and G4  
 Size of tumors: T1 = < 8 cms, 2 = > 8 cms  
 Nodes: N0 = no regional nodes; N1 = with regional nodes  
 Metastasis = stage IV  
 The TNM stage system is better used in soft tissue tumors

## 5. Radiološka dijagnostika

### 5.1. Indikacije

Dijagnostika putem kliničke slike se nije pokazala izrazito korisnom, međutim simptomi koji mogu biti korisni prilikom dijagnosticiranja koštanih tumora su: bol, oteknuće, gubitak funkcije i spontane frakture. Iako su ovi simptomi nespecifični i mogu se naći u različitim bolestima muskuloskeletnog sustava, u bilo kojem od navedenih slučajeva daljnje korištenje RTG-a bi bilo preporučeno.

Većina pacijenata osjeća bol na mjestu tumorske mase. Međutim, ponekad bol može biti lokalizirana unutar zgloba, što je slučaj kod tumora koji zahvaćaju epifizu - primjerice gigantocelularni tumor ili jukstaartikularni tumori kao osteosarkomi koji su obično zahvaćaju metafize dugih kostiju. U kralježnici su najčešći uzročnici boli mijelomi ili hemangiomi.

Pacijenti obično mogu tolerirati bol duže vrijeme u slučaju benignih koštanih promjena, ali u trenutku kad tumor dođe do periosta bol postaje jača i točnije lokalizirana.

Tumori kostiju mogu rasti sporo te uzrokovati manje lokalne promjene, dok određeni tumori višeg stupnja zloćudnosti, kao Ewingov sarkom ili osteosarkom, mogu brzo postati bolni i uzrokovati oteknuće. Ovi agresivniji koštani tumori također mogu uzrokovati i znatno funkcionalno ograničenje. Spontane frakture se mogu često vidjeti u djece s koštanim cistama ili kod odraslih s osteolitičkim tumorima (1).

### 5.2. Dob

Dob je, uz lokaciju, jedna od najvažnijih aspekata koji se moraju uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze tumora kosti.

Neki tumori su češći kod djece i mladih, kao već prije spomenuti osteosarkom, Ewingov sarkom, zatim benigne lezije kao što su osteoid osteom, hondroblastom, koštane ciste i NOF-ovi; dok su neki tumori češći u odraslih- hondrosarkom, mijelom, metastaski tumori na kostima itd (14). Potrebno je uzeti u obzir da infekcije, koje često oponašaju tumore, se mogu javiti u bilo kojoj dobi, a posebno su važne kao diferencijalna dijagnoza tumora u osoba mlađih od 20 godina. Uz to, za litičke lezije diferencijalno dijagnostički je u toj dobi potrebno i razmatrati eozinofilne granulome te Ewingov sarkom. U starijoj dobi diferencijalna dijagnoza litičke lezije kosti treba uključivati metastaze ili mijelome.

S druge strane, sklerotične lezije u pacijenata starijih od 20 godina mogu biti zaliječene osteolitičke lezije kao što su NOF, ABS, SBC, hondroblastom (15).

Tablica 4. Incidencija i dobna raspodjela koštanih tumora, preuzeto iz: Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PCW, 2006.

Tumour	ICD-O code	Incidence	Peak occurrence
<i>Benign bone tumours</i>			
Osteochondroma	9210/0	45%*	<20 years
Giant cell tumour	9250/1	20%*	20–45 years
Enchondroma	9220/0	10%*	10–50 years
Osteoid osteoma	9191/0	10%*	5–25 years
Aneurysmal bone cyst	-	7%*	0–20 years
Chondromyxoid fibroma	9241/0	2%*	10–30 years
Osteoblastoma	9200/0	1%*	10–35 years
Chondroblastoma	9230/0	1%*	10–20 years
<i>Bone sarcomas</i>			
Osteosarcoma	9180/3	21%**	10–20 and 50–70 years
Conventional	9180/3		
Telangiectatic	9183/3		
Small cell	9185/3		
Low grade	9187/3		
Chondrosarcoma	9220/3	20%	30–60 years
Conventional	9180/3		
Dedifferentiated	9183/3		
Mesenchymal	9185/3		
Clear cell	9187/3		
Ewing's sarcoma	9260/3	5%**	10–30 years
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3	5%**	>30 years
Fibrosarcoma	8810/3	2%**	35–60 years
Adamantionoma	9261/3	Extremely rare**	10–40 years

\*Incidence is percentage of all benign bone tumours

\*\*Incidence is percentage of all malignant primary bone tumours

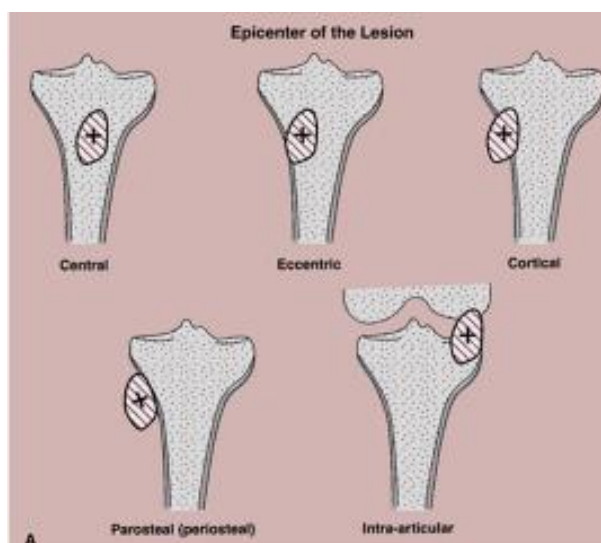
### 5.3. Lokacija

Uvijek je potrebno uzeti u obzir i lokaciju potencijalnog tumora.

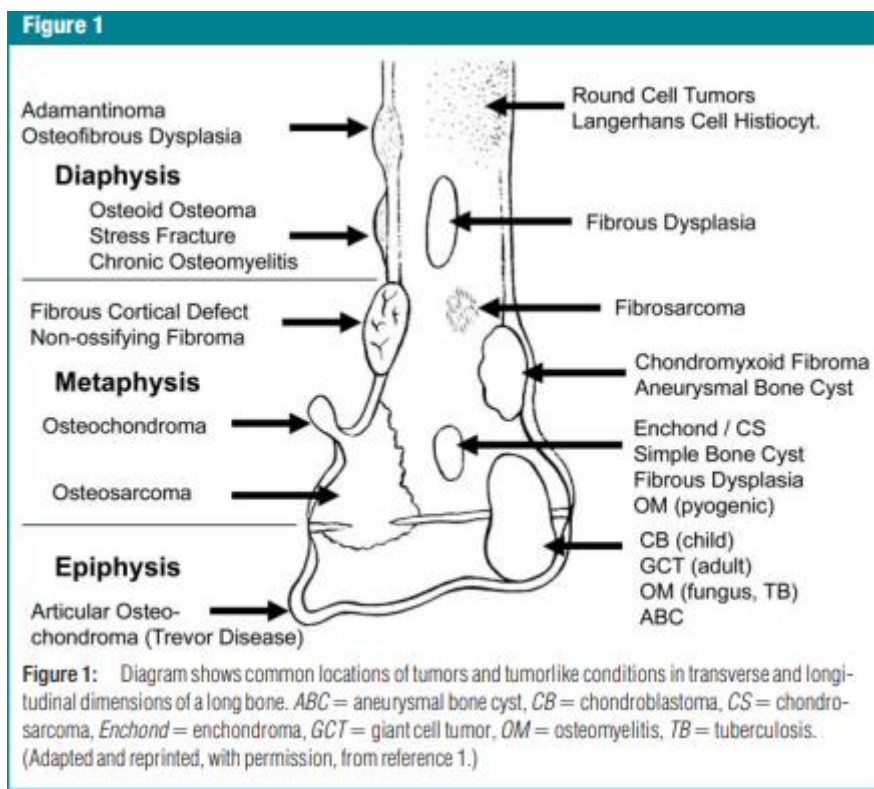
Neki tumori kostiju poznati su po predilekciji za određena mjesta u kosti ili samoj kosti koju zahvaćaju. Sama lokacija tumora može se gledati po kosti koju zahvaća, zatim zahvaća li češće epifizu, metafizu ili dijafizu te nalazi li se centralno, periferno, kortikalno ili jukstakortikalno (periostalno).

Primjerice, jednostavna koštana cista i NOF se javljaju u metafizi, međutim jednostavna koštana cista se nalazi centralno dok je NOF kortikalni proces. S druge strane, ABC se češće javlja periferno, iako također u metafizi. Poteškoće kod određivanja lokacije mogu se javiti kod malenih ili tankih tubularnih kostiju kao što su metakarpalne, metatarzalne kosti, falange i fibula.

Uz to, bitno je napomenuti da se apofiza (centar rasta koji ne pridonosi duljini kosti) smatra ekvivalentom epifize (centar rasta na kraju kosti koji pridonosi duljini kosti) (15).



Slika 1. Lokacija koštanih tumora, preuzeto s: <https://oncohemakey.com/radiologic-and-pathologic-approach-to-bone-tumors/>



Slika 2. Česte lokacije tumora kostiju, preuzeto iz: A Mark Davies, M Sundaram, James SLJ, 2006.

#### 5.4. Opće radiološke karakteristike koštanih tumora

Nakon određene slikovne metode idući dijagnostički postupak je podjela lezija na agresivne i neagresivne ovisno o njihovim rubovima, kortikalnom širenju, periostalnoj reakciji i širenju u meko tkivo. Agresivne lezije obično odgovaraju malignitetima, osim u malom broju slučajeva kao kod npr. gigantocelularnih tumora kostiju. Neagresivne lezije su obično benigne lezije, međutim isto tako postoje iznimke kao hondrosarkomi niskog stupnja malignosti (14).

##### 5.4.1. Izgled rubova

Najvažniji faktor u razlikovanju agresivne i neagresivne lezije je izgled rubova. Sami rubovi lezije su određeni osteoklastičnim i osteoplastičnim odgovorom kosti na tumor.

Postoje tri vrste rubova koje se mogu odrediti radiografski prema Lodwicku. CT može proizvesti efekt „izgladivanja“ rubova koji može podcijeniti agresivnost lezije, a MR nije dovoljno dobar za prikaz kalcificiranih struktura.

Tip I rub je okruglog ili ovoidnog oblika te je podijeljen u tri kategorije. U 1A kategoriju spadaju jasno ograničeni rubovi te imaju usku zonu tranzicije koja se definira kao prisutnost normalne kortikalne kosti u blizini lezije- prisutan je i sklerotičan obrub koji ukazuje na uspješni reparativni odgovor kosti. Tip 1A rubovi se mogu vidjeti kod fibrozne displazije, hondroblastoma, enhondroma, NOF-ova. Tip 1B rubovi su dobro definirani, međutim nemaju sklerotičan obrub. Tumor može biti agresivan i raste brže nego li sposobnost kosti da odgovori na rast tumora. S druge strane, tumor može sintetizirati faktore koji inhibiraju odgovor osteoblasta kao kod mijelomatoznih neoplazmi. Tip 1B rubovi se mogu vidjeti kod ABC-ova, GCT-a, mijeloma, hondromiksoidnog fibroma, hondrosarkoma niskog stupnja malignosti i ranih metastaza. Tip 1C rubovi se često viđaju kod agresivnijih koštanih tumora te je rub loše definiran i nejasan i postoji široka zona tranzicije bez jasnog obruba. Tip 1C rubovi se viđaju kod hondrosarkoma, osteosarkoma, metastaza, mijeloma, fibrosarkoma, GCT-a.

Tip II i III rubovi se viđaju kod agresivnih koštanih tumora. Tip II rub ima izgled ruba „pojedenog moljcima“ te se ili periferija ili cijela lezija sastoje od područja različitih intenziteta te različitih oblika i veličina. Tip III rubovi se opisuju kao prožimajući te su posljedica osteoklastične aktivnosti u kostima. Ovi rubovi imaju široku zonu tranzicije i uniformniju zonu kortikalne lize nego li rubovi tipa II (14).

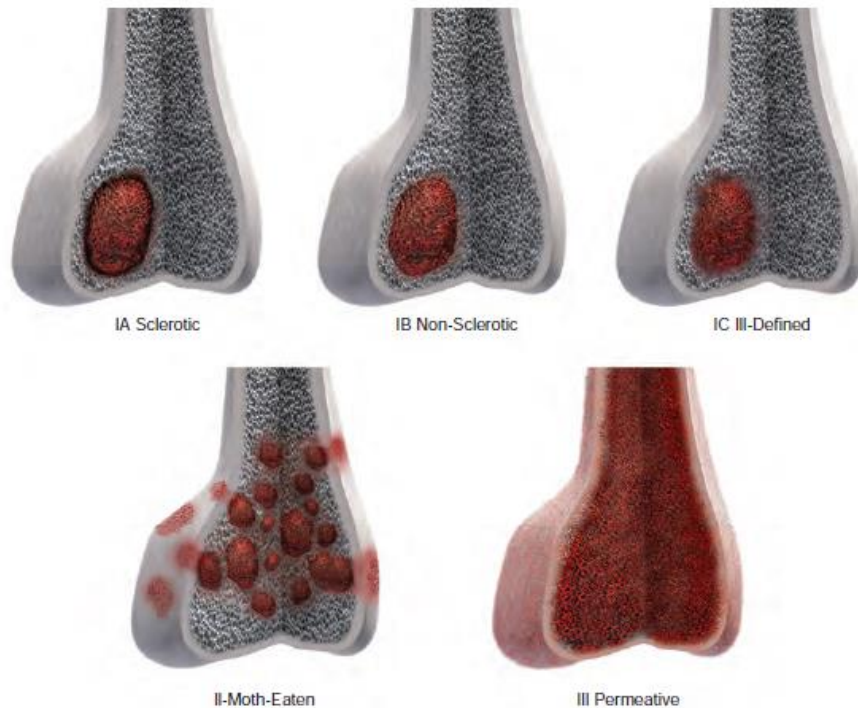
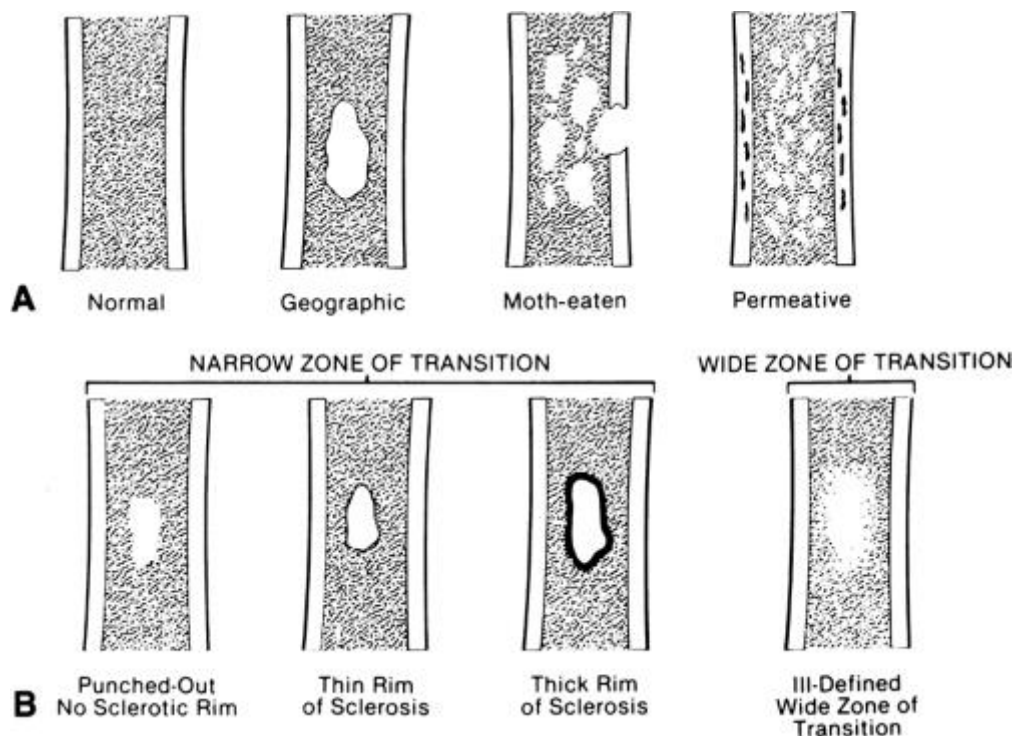


FIGURE 2-5 ■ Classification of bone tumor margins.

Slika 3. Tipovi rubova koštanih lezija, preuzeto iz: Dorfman HD, Bogdan Czerniak, 1998.



Slika 4. Zona tranzicije, preuzeto s: <https://radiologykey.com/bone-tumors-and-related-condition/>



#### 5.4.2. Kortikalna ekspanzija i širenje u meka tkiva

Uz neoplazme koje se specifično javljaju kortikalno, u koštani korteks se također mogu širiti tumori koji nastaju centralno, u medularnom kanalu, ili u periostu.

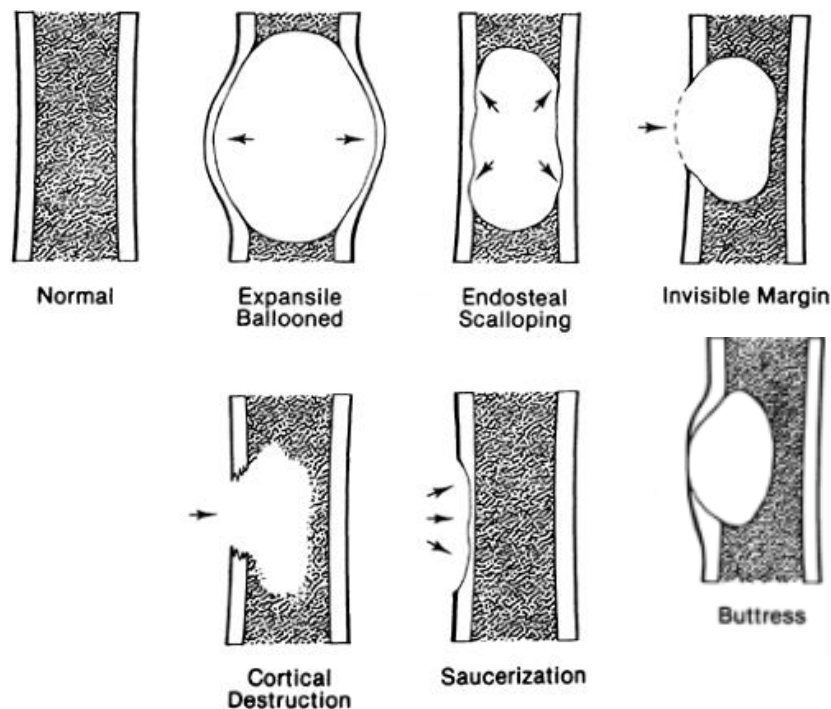
Kontinuirana kortikalna ekspanzija se češće vidi u benignih nego li u malignih tumora. Ako se, primjerice, medularni tumor širi, može uzrokovati erozije unutrašnje strane korteksa (*engl.* endosteal scalloping) (17).

Maligne lezije su sklonije uništavanju korteksa te se kost ne stigne oporaviti kao i širenju u meka tkiva. Međutim, kontinuirano širenje u korteks može se vidjeti kod hondrosarkoma niskog stupnja malignosti te ove lezije mogu postupno širiti kost i sintetizirati zadebljan korteks s varijabilnim područjima stanjivanja. MR je dijagnostička metoda odabira za otkrivanje širenja tumora u meka tkiva (14).

Posebna vrsta kortikalne destrukcije je baloniranje u kojem dolazi do erozije endostalne kortikalne kosti i stvaranja nove kosti izvana istovremeno što rezultira u koštanoj ekspanziji. Novostvoreni korteks može biti gladak i neprekinut, ali isto tako se može vidjeti i isprekidan izgled. Lezije se na temelju tog procesa mogu nazivati litičkim ekspanzilnim ili lezijama oblika mjehurića sapunice (*engl.* „soap bubble“).

Tumor koji nastaje na vanjskoj površini korteksa, bilo u periostu ili okolnom mekom tkivu, može izazvati erozije vanjskog sloja korteksa što može nalikovati tanjuru (*engl.* saucerization). Ponekad periost može reagirati na ovaj proces stvaranjem potpornih lukova (*engl.* buttress appearance).

Kod nekih tumora kao što su tumori malih plavih stanica (Ewingov sarkom, limfom, sitnostanični osteosarkom) korteks može radiološki izgledati sasvim normalno, dok sam se sam tumor širi kroz Haversove kanale i širi se u okolna meka tkiva (17).



Slika 5. Vrste kortikalne ekspanzije, preuzeto s: <https://radiologykey.com/bone-tumors-and-related-condition/>

### 5.4.3. Periostalna reakcija

Periostalna reakcija također govori o agresivnosti lezije. Za vrijeme razvoja, radijus kosti se povećava mehanizmima periostalne osifikacije te je ovaj mehanizam iznimno bitan i kod zaliječivanja fraktura. Periost je aktivniji kod djece.

Agresivni tumori često uzrokuju multilaminarnu ili isprekidanu periostalnu reakciju. Sama tumorska masa može podignuti periost s korteksa kosti stvarajući tipičnu trokutastu strukturu- Codmanov trokut (14). Iako se Codmanov trokut često povezuje s osteosarkomom, bilo koji agresivni tumor koji odiže periost ga može izazvati. Također ga mogu uzrokovati i benigne promjene kao što su infekcija i subperiostalni hematoma. S druge strane, reakcija periosta kod Ewingovog sarkoma je paralelna s koštanom osi te nalikuje na lukovicu. Važno je napomenuti i da osteosarkom može izazvati sličnu reakciju. Osteosarkom se češće širi okomito na koštanu os te izaziva reakciju periosta sličnu izlazećem suncu (engl. sunburst) tj. poprimaju spikuliran izgled (engl. hair-on-end). Tumori koji rastu sporije češće stvaraju deblji, heterogeniji ili unilaminarni izgled. Iznimno je bitno imati podatke o prethodnim bolestima jer liječen

tumor kosti ili metastaze mogu se stvrdnuti s uspješnom terapijom i izgledati poput benigne frakture. Neki se tumori, u odsustvu prethodne frakture u anamnezi, poput fibrozne displazije enhondroma, NOF-a ili jednostavne koštane ciste mogu isključiti u slučaju prisustva periostalne reakcije. Također, maligni tumori nikad ne uzrokuju benignu periostalnu reakciju. Također je važno napomenuti da infekcije i eozinofilni granulomi mogu oponašati maligne koštane tumore jer imaju loše definirane rubove, kortikalnu destrukciju i agresivan tip periostalne reakcije (17).



Slika 6. Reakcije periosta, preuzeto s: <https://radiologyassistant.nl/musculoskeletal/bone-tumors/differential-diagnosis>

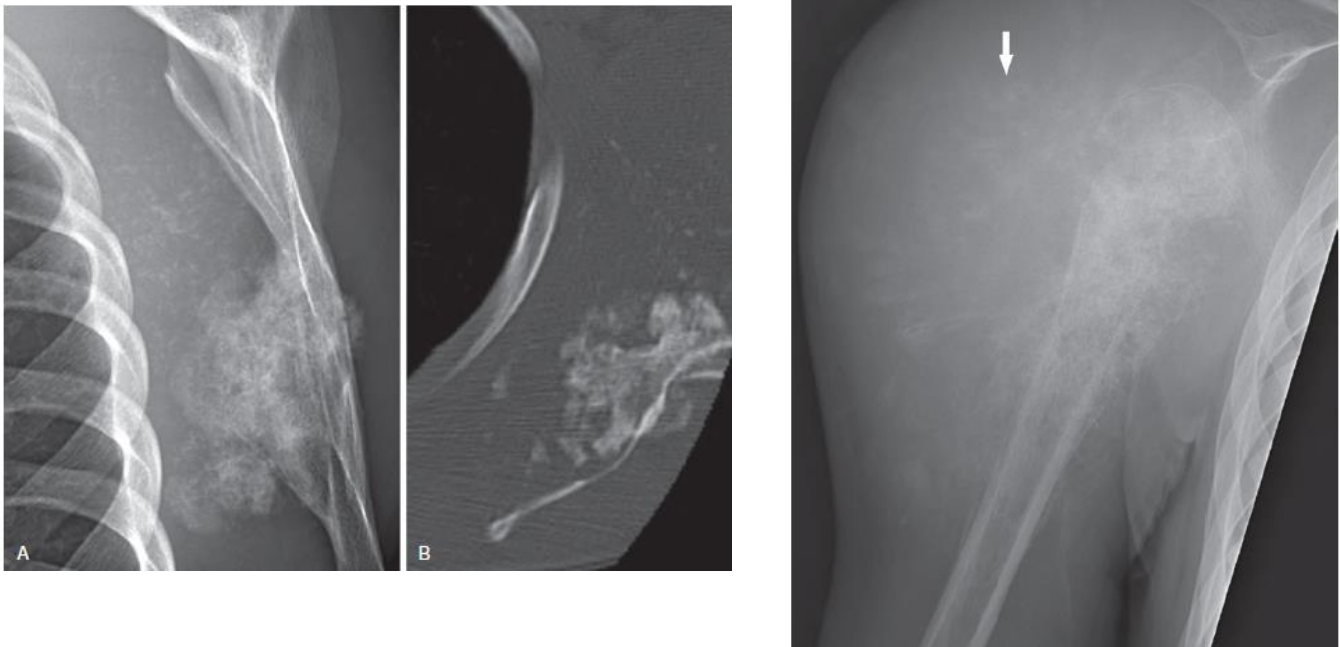
#### 5.4.4. Koštani matriks

Koštani matriks je tvar koja se nalazi u izvanstaničnom prostoru između tumorskih stanica te procjena količine i uzorka mineralizacije koštanog matriksa može biti korisno prilikom identificiranja koštanog tumora. Karakterističan uzorak mineralizacije matriksa može se vidjeti kod osteogenih, hrskavičnih i fibroznih tumora.

Osteoidni matriks se opisuje pahuljasto ili nalik oblaku na radiografiji ili CT-u te ga proizvode osteoid osteomi, osteoblastomi ili osteosarkomi.

Hrskavični matriks može imati točkast izgled poput kokica (*engl.* popcorn) ili može izgledati poput krivulje (*engl.* arc-and-ring). Njega sintetiziraju hrskavični tumori kojima je ponekad teško odrediti jesu li benigni ili maligni.

Radiološki izgled matriksa se također može razlikovati ovisno o mineralizaciji- primjerice, fibrozna displazija može biti providna ili imati izgled brušenog stakla (*engl.* ground glass). Jača mineralizacija lezije može se također vidjeti kod fibrozne displazije kao i osteoid osteoma, NOF-ova itd. Gustoća hrskavičnog matriksa u benignih tumora se također može povećati tijekom vremena u procesu zvanom maturacija. Uspješno liječenje malignih tumora kostiju rezultira u povećanoj mineralizaciji tumora. Međutim, prisustvo ili odsustvo mineraliziranog matriksa nije indikator malignosti ili benignosti lezije (14).



Slika 6. Hrkavični i osteoidni koštani matriks, preuzeto iz: Dorfman HD, Bogdan Czerniak, 1998.

#### 5.4.5. Veličina i broj lezija

Veličina i broj lezije također mogu utjecati na konačnu dijagnozu- primjerice, već prije spomenut osteoid osteom i osteoblastom su slične neoplazme, međutim razlikuju se u veličini. Osteoid osteom je manji od 2cm dok je osteoblastom veći od 2 cm (19). Isto tako dobro definirana litička lezija u korteksu duge kosti sa sklerotičnim obrubom manja od 3 cm smatra se fibroznim kortikalnim defektom, dok se veća od 3 cm smatra NOF-om (10).

Primarni koštani tumori su obično solitarne lezije dok multiple lezije mogu ukazivati na metastatsku bolest ili osteopoikolozu. U starijih od 40 godina najčešći uzroci multiplih lezija su metastatski karcinom, multipli mijelom i metastatski non-Hodgkinov limfom.

### **5.5. MR**

Iako su RTG-ovi najefikasniji za određivanje malignosti tj. benignosti lezije, MR je najbolja dijagnostička metoda za procjenu veličine lezije, i u kosti i u okolnim mekim tkivima. MR se slabije koristi za određivanje malignosti tj. benignosti lezije. Benigne lezije su često dobro ograničene, uniformne i homogene, ne zahvaćaju neurovaskularne strukture i ne invadiraju kost.

Skoro svi tumori su na T1 hipointenzivni, na T2 su hiperintenzivni. Pleomorfni nediferencirani sarkomi i dezmoidni tumori mogu biti hipointenzivni i na T1 i na T2 slikama. Bilo koji tumor s kalcifikacijom se također prikazuje hipointenzivno.

MR je posebno koristan za neke tumore, primjerice lipome koji izgledaju izrazito hiperintenzivno na T1 slikama. Hemangiomi obično imaju miješane intenzitete na T1 i T2 zbog svojeg sastava (mast i krv).

Trauma, intramuskularne injekcije često mogu oponašati signale tumora na MR-u te također, brojni tumori mogu izgledati hiperintenzivno zbog edema mekog tkiva, što se lako može zamijeniti s ekspanzijom samog tumora.

Intravenski gadolinijско kontrastno sredstvo se preporuča dati u slučajevima pronalaska tekućine kako bi se mogla razlikovati solidna masa (kojoj će se signal pojačavati unosom kontrasta) od tekućine (koja će imati pojačanje signala na rubovima). Miksoidna i nekrotična područja tumora neće pojačavati signal primjenom kontrasta (18).

### **5.6. Scintigrafija**

Skeletna scintigrafija omogućava prikazivanje cijelog koštanog sustava tijela u jednoj slici te se često koristi kako bi se otkrile metastaze u koštanom sustavu. Često se koristi za početno otkrivanje „skip“ metastaza na kostima koje se često javljaju u osoba s Ewingovim sarkomom ili osteosarkomom.

Uporaba scintigrafije u početnom određivanju stadija koštanih tumora je ograničena, osim ako je bolest metastatska ili multifokalna na početku. Unos tehnećij-99-metilen

difosfonata (*engl.* technium-99m methylene diphosphonate, MDP) ovisi o više faktora kao što su npr. krvni protok, vezanje MDP-a na molekule hidroksiapatita koje se nalaze u novoformiranoj kosti. Unos MDP-a je nespecifičan i može se vidjeti kod benignih, malignih i metastatskih tumora. Upravo zbog toga, obično je potrebno kombinirati više imaging studija kako bi se potvrdila konačna dijagnoza nekih tumora (14).

## **6. Osteolitički benigni koštani tumori**

### **6.1. Mnemonika benignih osteolitičkih koštanih tumora**

FEGNOMASHIC je mnemonika kojom se mogu prepoznati litičke benigne koštane lezije. Sama mnemonika u sebi sadržava 15 entiteta koji se zatim mogu međusobno razlikovati po dobi, lokaciji i nekim osnovnim radiološkim karakteristikama. Prvenstveno leziji treba pristupiti tako da se prepozna benignost, odnosno malignost lezije. Nakon što se lezija identificira kao benigna i litička, može se upotrijebiti ova mnemonika.

### **6.2. Fibrozna displazija**

Fibrozna displazija, benigno kongenitalno, neneoplastično stanje, obično nema nikakvu periostalnu reakciju te se zato, ako postoji periostalna reakcija, fibrozna displazija može isključiti sa velikom sigurnošću. Iako fibrozna displazija ne uzrokuje bolove, može uzrokovati patološke frakture (posebno vrat femura) te zato može ponekad biti popraćena s bolovima (15). Fibrozna displazija u rebrima ili dugim kostima obično ima izgled smrvljenog stakla, u zdjeličnim kostima je najčešće cistična te na bazi lubanje obično raste ekspanzivno i na MR-u može izgledati iznimno neobično oponašajući Pagetovu bolest. Za razlikovanje se koristi pacijentova dob jer je Pagetova bolest češća u starijih ljudi (19).

#### **6.2.1. Adamantinom**

Lezije u tibiji koje nalikuju fibroznoj displaziji također mogu biti i adamantinom. Adamantinom histološki i radiološki nalikuju fibroznoj displaziji, međutim nastaju samo u tibiji ili mandibuli te su iznimno rijetki (15).

### **6.2.2. McCune-Albright sindrom**

Fibrozna displazija koja zahvaća više kostiju te pojava mrlja boje kave (café au lait) kao i prerani pubertet trebaju pobuditi sumnju na ovaj sindrom. U McCune-Albrightovom sindromu fibrozna displazija je često unilateralna. Prisustvo multiplih lezija fibrozne displazije u čeljusti se naziva kerubizmom. Te lezije često nestanu u odrasloj dobi (15).

### **6.3. Enhondrom**

Enhondrom je benigni tumor koji u dugim kostima stvara karakterističan hrskavični matriks (popcorn, arc-and-ring), a u rukama poprima izgled geografske litičke lezije. Diferencijalno dijagnostički se teško razlikuje od koštanog infarkta. Za razliku od enhondroma, koštani infarkt obično ima dobro definiranu, sklerotičnu, serpentinoznu granicu. Uz to, MR je posebno koristan u razlikovanju infarkta i enhondroma- enhondrom odašilje specifičan lobuliran hiperintenzivan signal na T2 slikama (19). Enhondrom može izazvati blage erozije unutrašnje strane korteksa (*engl.* endosteal scalloping) dok ga infarkt ne uzrokuje. Također, enhondrom se iznimno teško razlikuje od hondrosarkoma. Često se za razlikovanje koristi podatak o prisutnosti boli koja je češća kod hondrosarkoma. Uz to, periostalna reakcija kao i kortikalna destrukcija isključuju dijagnozu enhondroma. Histološki su njihove razlike također nejasne te se čak preporuča izbjegavati biopsiju enhondroma. Enhondrom također može maligno alterirati, iako češće u Maffuccijevom i Ollierovom sindromu.

Nema univerzalno prihvaćenih smjernica za praćenje enhondroma. Enhondromi manji od 4cm u koljenu ili ramenu su česti te se ne moraju pratiti osim ako nema erozija unutrašnje strane korteksa, kortikalnog stanjivanja ili promjene u veličini. Uz to, pad mineralizacije može biti signal maligne transformacije. S druge strane, progresivno stvaranje hrskavičnog matriksa ukazuje na maturaciju enhondroma (15).

### **6.4. Eozinofilni granulom**

Eozinofilni granulom je najčešći i najblaži oblik histiocitoze Langerhansovih stanica. Drugi oblici (Letterer-Siwe bolest i Hand-Schuller-Christianova bolest) predstavljaju teže oblike. Radiološka slika sva tri oblika je slična.

Eozinofilni granulom može biti i litička ili sklerotična lezija koja može biti dobro ili loše definirana te može, ali i ne mora imati sklerotični obrub kao i periostalnu reakciju.

Periostalna reakcija, ako je prisutna, obično izgleda benigno, međutim u određenim slučajevima (obično u dugim kostima) može imitirati Ewingov sarkom. Također može zahvaćati i jednu kost, ali i više. U lubanji se LCH prezentira kao litička lezija sa ukošenim rubovima, dok u mandibuli ili maksili može uzrokovati resorpciju alveolarne kosti te stvarati izgled lebdećeg zuba (*engl.* floating tooth), a u kralježnici može uzrokovati kompletni kolaps vertebralnog tijela, tj. vertebru planu.

Najvažniji kriterij kod prepoznavanja eozinofilnog granuloma je dob pacijenta (<30 godina). Eozinofilni granulom ponekad može imati i koštani sekvestar. Koštani sekvestar može još biti prisutan kod osteomijelitisa, limfoma i fibrosarkoma (15,18).

### **6.5. Gigantocelularni tumor**

Nemoguće je razlikovati benigni i maligni gigantocelularni tumor radiološki, već samo histološki. U većini slučajeva se zbog tog vrši kiretaža ili široka resekcija lezije. 5-15% gigantocelularnih tumora se smatra malignima (19).

Postoje četiri klasična radiološka kriterija za identifikaciju gigantocelularnog tumora- ovi tumori se mogu vidjeti u pacijenata sa zatvorenim pločama rasta, lezije se viđaju u epifizi (obično nastaju u metafizi, no prijeđu u epifizu) te će se obično nalaziti uz površinu zgloba, lezije nastaju periferno te lezije moraju imati jasno definiranu tranzicijsku zonu koja nije sklerotična. Međutim, ovo zadnje pravilo ne vrijedi u ravnim kostima kao zdjelica ili kalkaneus, te je također važno napomenuti da ova pravila rijede isključivo za kosti gdje se gigantocelularni tumori često javljaju. Multifokalni gigantocelularni tumori mogu se vidjeti u Pagetovoj bolesti ili hiperparatiroidizmu (15,18).

### **6.6. Neosificirajući fibrom**

NOF je jedna od najčešćih lezija koja se može vidjeti radiološki. Razliku između fibroznog kortikalnog defekta i neosificirajućeg fibroma čini samo veličina- lezija manja od 3 cm smatra se fibroznim kortikalnim defektom, dok se veća od 3 cm smatra NOF-om.

NOF-ovi se javljaju na metafizama dugih kostiju te se prikazuju kao velike, dobro definirane litičke lezije koje su blago ekspanzivne sa sklerotičnim rubovima. Ne javljaju se često u starijih ljudi te ne uzrokuju bol. Obično zacijele do dobi od 20 do 30 godina



te za vrijeme ovog perioda ovi tumori mogu scintigrafski izgledati kao „vruće“ zone s pojačanom osteoblastičnom aktivnosti (15).

## **6.7. Osteoblastom**

Osteoblastomi su iznimno rijetki tumori koji mogu izgledati poput gigantskih osteoid osteoma (koji su sklerotične koštane lezije), veći su od 2cm, ali isto tako mogu nalikovati i na aneurizmalne koštane ciste. Najčešće se javljaju u kralježnicama mladih ljudi te uzrokuju bol koja ne prolazi upotrebom aspirina. Klasični radiološki nalaz ekspanzilne litičke lezije u posteriornim dijelovima kralješka može uzrokovati osteoblastom, ABC i tuberkuloza (15,18).

## **6.8. Metastatske bolesti i mijelom**

Metastatska bolest se uvijek treba uzeti u obzir kod litičke lezije u pacijenta starijeg od 40 godina. Metastaze obično izgledaju maligno te se rijetko uzimaju diferencijalno dijagnostički u obzir u FEGNOMASHIC mnemonici.

Mijelomi se prezentiraju kao difuzni prožimajući proces u kostima, iako mogu postojati kao solitarna lezija (plazmacitom) ili multiple litičke lezije. Plazmacitomi u kralježnici obično na CT-u i MR-u obično imaju specifičan izgled, oponašajući izgled mozga (*engl. mini brain*) (15). Multipli mijelom se, za razliku od metastaza, obično javljaju u kostima bogatima crvenom koštanom srži te je češće negativan na scintigrafiji nego li metastaze.

Neki od karcinoma koji uzrokuju litičke koštane metastaze su: pluća, dojka, tiroidna žlijezda, želudac i kolon. Neke bolesti uvijek uzrokuju litičke metastaze u kostima, npr. karcinom bubrega (18).

## **6.9. Koštana cista**

### **6.9.1. Aneurizmalna koštana cista**

Aneurizmalne koštane ciste su uvijek aneurizmalne i ekspanzivne te se javljaju u mladih pacijenata. Često se na CT-u i MR-u mogu razaznati tekućina/tekućina (*engl. fluid/fluid*) razine, iako se to smatra nespecifičnim nalazom. ABC-ovi mogu nastati primarno te sekundarno, nakon traume, osteosarkoma, GCT-a itd. te se prezentiraju s boli. Za razliku od jednostavnih koštanih cisti, mogu se javiti bilo gdje u kostima te često stvara koštane lukove na periferiji (*engl. buttressing*) (15).

### **6.9.2. Jednostavna koštana cista**

Jednostavne koštane ciste su jedina lezija u FEGNOMASHIC-u koja je uvijek centralna te se 2/3 lezija javlja u proksimalnom humerusu i femuru. Obično su asimptomatske, osim u slučaju patoloških fraktura (66% slučajeva se komplicira patološkim frakturama)(15,18). Patognomičan radiološki znak je znak „palog fragmenta“ (*engl.* „the fallen fragment“) koji se javlja zbog odlamanja dijela korteksa nakon frakture koji zatim upadne u cistu. Javljaju se u mladih pacijenata te zahvaća duge kosti. Kao i kod ABC-ova mogu se razaznati tekućina/tekućina razine, dok za razliku od ABC-a, SBC-i ne izazivaju periostalnu reakciju.

### **6.10. Smeđi tumori**

Smeđi tumori hiperparatiroidijama mogu poprimiti bilo kakav izgled te obično, nakon terapije hiperparatiroidizma, tumor sklerozira i nestane. Subperiostalna resorpcija kosti je patognomična za smeđi tumor te se često javlja u falangama (posebno radijalna strana druge i treće srednje falange) i proksimalnoj tibiji. Subhondralna resorpcija kosti se javlja u distalnoj klavikuli i sakroilijakalnim zglobovima. Također su prisutni drugi znakovi i simptomi hiperparatiroidoze. Diferencijalno dijagnostički je potrebno uzeti u obzir gigantocelularni tumor jer su slični i radiološki i histološki (15).

### **6.11. Hemangiomi**

Hemangiom je benigni tumor koji se najčešće javlja u kralježnici. Obično su asimptomatski te se većinom radi o incidentalomima. Na Mru mogu odašiljati specifičan signal visokog intenziteta na T1 i T2 slikama zbog masti koja se nalazi unutar tumora. Na RTG-u i CT-u mogu se vidjeti zadebljale koštane trabekule (nastaju kao odgovor na koštanu resorpciju koju uzrokuju krvne žile unutar hemangioma), takozvane samtane strijacije (*engl.* corduroy). Točkasta struktura (*engl.* polka-dot) vidljiva je u transverzalnoj ravnini.

Multipli hemangiomi ili cistična angiomasioza se češće vidi od smeđih tumora kosti te se također radi o incidentalomima (18).

## **6.12. Infekcije**

Osteomijelitis može uzrokovati litičku leziju koja može oponašati agresivne ili neagresivne, benigne ili maligne tumore (18).

## **6.13. Hondroblastom**

Hondroblastomi su rijetke lezije koje se gotovo uvijek javljaju u epifizama u mlađih pacijenata. U 40-60% slučajeva hondroblastomi kalcificiraju te se kalcifikacije mogu gotovo uvijek vidjeti na CT-u, dok se na RTG-u slabije vide. Diferencijalno dijagnostički trebaju razlikovati od ostalih litičkih lezija epifize mladih pacijenata: infekcije i gigantocelularnog tumora. Hondroblastom je specifičan među hondrogenim tumorima jer odašilje slab signal na T2 slikama, dok su većina hondrogenih tumora na T2 hiperintenzivni (15,18).

## **6.14. Hondromiksoidni fibrom**

Hondromiksoidni fibromi su rijetke lezije nalik NOF-ovima koji se, za razliku od NOF-ova, javljaju u svim dobnim skupinama i često se šire u epifize (15). Obično se na RTG-u mogu vidjeti sklerotični rubovi te su hiperintenzivni na T2 slikama na MR-u (18).

# **7. Osteoplastični benigni koštani tumori**

## **7.1. Osteom**

Osteomi su spororastući tumori koji se najčešće formiraju na korteksu lubanje ili frontalnih/etmoidnih sinusa. Na CT-u se mogu vidjeti kao gusta sklerotična masa koja izgleda hiperdenzna. U Gardnerovom sindromu, autosomno dominantnoj bolesti, mogu se vidjeti multipli osteomi zajedno s intestinalnom polipozom i tumorima mekog tkiva (18).

## **7.2. Osteoid osteom**

Osteoid osteomi su benigne lezije koje karakterizira stvaranje nidusa osteoidnog tkiva okruženog s reaktivnom sklerotičnom kosti. Obično se javljaju u dijafizama kostiju donjih udova (iako se 20% može javiti i u kralježnici) te se klinički prezentiraju kao

noćna bol koja biva olakšana korištenjem aspirina. Na RTG-u i CT-u osteoid osteom se prikazuje kao providna tj. hipodenzni nidus okružen sklerozom. Nidus često kalcificira. Scintigrafski lezija se vidi kao „vruća“ zona te se može vidjeti i „znak duple gustoće“ (engl. double density sign) koji se javlja kao posljedica pojačanog unosa centralno, u regiju nidusa, kao i u okolnu sklerozu. Međutim, na MR-u se osteoid osteom teže vidi. Nidus je obično hipointenzivan na T1 slikama, a na T2 slikama reaktivni edem srži može prekriti leziju (18).

### **7.3. Ostale sklerotične lezije**

Često se u odraslih (20-40 godina) mogu vidjeti sklerotične lezije koje nastaju spontanom regresijom benignih litičkih koštanih lezija. Obično su asimptomatske te se pronađu slučajno. Skleroza obično nastaje regresijom NOF-a, ABC-a, SBC-a, eozinofilnog granuloma, hondroblastoma itd. Međutim, fibrozna displazija, infekcija te čak metastaze mogu biti sklerotične (15).

## **8. Maligni koštani tumori**

### **8.1. Osteosarkom**

Osteosarkom je najčešći primarni maligni tumor kostiju. Gotovo uvijek se javlja u djece i adolescenata, iako se sekundarni osteosarkom može javljati u starijoj životnoj dobi kao posljedica Pagetove bolesti ili radijacije.

Klasičan radiološki nalaz osteosarkoma je kortikalna destrukcija, sinteza osteoidnog matriksa, agresivna periostalna reakcija i širenje u meka tkiva. Osteosarkomi se, u ranim fazama, mogu prikazivati kao blaga koštana skleroza. Na MR-u su osteosarkomi obično heterogeni i odašilju hipo- i hiperintenzivne signale na T1 i T2 te invadiraju neurovaskularne strukture kao i okolna meka tkiva.

Postoje 4 glavna podtipa osteosarkoma- konvencionalni, teleangiektatični i dva jukstakortikalna tipa (parostalni i periostalni). Konvencionalni (intramedularni) osteosarkom je najčešći te zahvaća kosti koljena- metafize femura ili tibije.

Teleangiektatični osteosarkom je agresivna osteolitička lezija koja može oponašati ABC. Prisutstvo solidnih nodularnih komponenata na MR-u pomaže razlikovanju osteosarkoma i ABC-a. Teleangiektatični osteosarkom ne proizvodi osteoidni matriks.

Parostalni osteosarkom predstavlja jukstakortikalni osteosarkom koji nastaje u vanjskom periostu. Obično se javlja na posteriornom dijelu distalne femoralne metafize te nalikuje na engl. cauliflower). Oboljeli su obično u trećem i četvrtom desetljeću života. Parostalni osteosarkom je najbenigniji od svih sarkoma, s 5-godišnjim preživljenjem od 90%. Kako ovaj tumor obično ne probija korteks, u slučaju da ga uništi liječi se isto kao i konvencionalni intramedularni osteosarkom. Periostalni osteosarkom je podvrsta jukstakortikalnog sarkoma koji nastaje u unutrašnjem periostu. Uzrokuje kortikalno zadebljanje, agresivnu periostalnu reakciju i lagano se širi u meka tkiva. Najčešće se javlja u dijafizama femura ili tibije te su pacijenti obično mlađi od 20 godina.

Svi osteosarkomi imaju tendenciju metastaziranja u pluća gdje metastaze mogu, ali ne moraju kalcificirati (15,17).

## **8.2. Hondrosarkom**

Hondrosarkom može biti primarni i sekundarni (maligna transformacija enhondroma, osteohondroma ili u Pagetovoj bolesti). Najčešći podtip hondrosarkoma je konvencionalni (intramedularni) hondrosarkom koji se očituje kao ekspanzivna, prožimajuća lezija koja sintetizira hrkavični matriks. Tumor može uzrokovati erozije unutrašnjeg periosta kao i zadebljanje periosta te može invadirati meka tkiva. Javlja se češće kod starijih ljudi.

Ponekad ga je teško razlikovati od enhondroma te se za razlikovanje koriste MR. Također može biti sličan osteohondromu te se za razliku koristi debljina hrkavičnog vrha osteohondroma- u slučaju da je deblji od 2cm šanse su veće da se radi o hondrosarkomu (15).

## **8.3. Ewingov sarkom**

Ewingov sarkom je iznimno maligni tumor malih plavih stanica koji se javlja u djece i adolescenata te češće u dječaka. Klinički se obično prezentira s bolovima i sistemskim znakovima upale. Radiološki se prezentira kao agresivna lezija s prožimajućom ekspanzijom u kost, agresivnom periostalnom reakcijom i širenjem u meka tkiva. Obično zahvaća dijafize iako se može javiti i na drugim mjestima. Najčešće uzrokuje periostalnu reakciju nalik na lukovicu. Diferencijalno dijagnostički se u obzir trebaju uzeti infekcija i eozinofilni granulom (15,17,18).

#### **8.4. Kordom**

Kordom je maligni tumor notokordalnih stanica. Najčešće zahvaća aksijalni skelet-sfeno-okcipitalnu regiju, tijelo C2 ili sakrokokcigealni dio. Radiološki se očituje kao litička lezija s iregularnim rubovima koja može imati kalcifikacije koje su posljedice nekroze. Na MR-u kordomi odašilju heterogen, lobuliran i hiperintenzivan signal na T2 (15).

#### **8.5. Koštane metastaze i mijelom**

Koštane metastaze su 10 puta češće nego li primarni koštani tumori te se najčešće mogu vidjeti u aksijalnom skeletu, u crvenoj koštanoj srži. Neki karcinomi koji uzrokuju litičke metastaze su: pluća, dojka, bubreg, želudac, kolon itd. Neki karcinomi koji uzrokuju sklerotične metastaze su dojka, prostata, testisi, karcinoidi, mucinozni karcinomi itd. Diferencijalno dijagnostički se u obzir treba uzeti i mijelom.

Mijelomi obično zahvaćaju kosti lubanje te prožimaju kost oponašajući Ewingov sarkom ili primarni koštani limfom. Također, scintigrafijom se mijelomi prikazuju kao „vruće“ zone (15).

### **9. Terapija**

Liječenje tumora kostiju je kirurško, (adjuvantno) radioterapijsko i/ili kemoterapijsko. Amputacija oboljelog uda se nastoji izbjeći.

Primarna radioterapija se primjenjuje u inoperabilnih tumora, a adjuvantna u slučaju prisutnog rezidualnog tumora nakon operacije. Kemoterapija se daje neoadjuvantno i postoperativno. Svrha neoadjuvantne kemoterapije je smanjenje tumora i omogućiti poštudnu operaciju kod lokalno uznapredovalog tumora (*engl.* „limb-sparing“).

Postoje različiti čimbenici dobre i loše prognoze, a neki od čimbenika dobre prognoze su: distalna lokalizacija na udu i sijelo u plosnatoj kosti... Neki od loših imbenika su: zračenjem izazvan tumor, tumor u sklopu Pagetove bolesti, starija dob, veliki tumor,

visoke vrijednosti ALP-a i LDH-a te prisustvo metastaza. Izliječenje je moguće postići u čak 80% oboljelih, prije svega zahvaljujući napretku kemoterapije (20).

## **10. Interventna radiologija**

Tijekom zadnjih desetljeća uloga interventne radiologije u terapiji koštanih tumora se višestruko povećala. Postoje brojne tehnike koje se mogu koristiti- neke od kojih su usmjerene na terapiju boli i konsolidaciju patološki promjenjene kosti (cementoplastika), neke koje su usmjerene na smanjenje ili ablaciju tumora kao što su skleroterapija i termalna ablacija.

Sam odabir terapije u pacijenata s koštanim tumorima ovisi o histološkom nalazu tumora, benignosti ili malignosti tumora, pacijentovom općem stanju, samom cilju terapije kao i o stupnju destrukcije kosti.

Kurativna terapija se koristi kod benignih lezija kao što su osteoid osteom ili osteoblastom. Takvi se tumori obično liječe jednokratno s nekom od nabrojanih metoda termalne ablacije te, kako se obično radi o malom volumenu, nije potrebno dodatno učvršćivati kost. Uz to, iako rijetko, pacijenti s jednom lokaliziranom metastazom također mogu biti liječeni s, primjerice, RFA ili krioablacijom. Metode termalne ablacije oslabljuju kost te se, ako je rizik za patološku frakturu visok ili se radi o kosti koja nosi tjelesnu težinu, preporuča dodatno učvrstiti kost, bilo operativno, bilo cementoplastikom.

RFA i krioablacija se također najčešće koriste u palijativnoj terapiji. Međutim, krioablacija ne uzrokuje peri- i postoperativnu bol kao RFA te je veća preciznost moguća zbog monitoriranja CT-om ili MR-om.

U kompleksnijim slučajevima može se kombinirati više modaliteta, no uvijek bi se trebale prvo uzeti u obzir najmanje invazivne metode

### **10.1. Cementoplastika**

Perkutana injekcija polimetilmetakrilata (*engl.* polymethylmethacrylate, PMMA) se može koristiti u terapiji boli te u očvršćivanju kosti u pacijenata s malignim koštanim tumorima. PMMA je iznimno otporna na kompresiju, međutim podložna je torzijskim

silama te se zbog toga koristi u kostima koje nose tjelesnu težinu- kralješci i acetabulum, dok se korištenje PMMA izbjegava u dijafizama.

Bolne osteolitičke lezije kralježaka često mogu biti uzrokovane metastazama, multiplim mijelomom i limfomima. S obzirom na to da se obično radi o multifokalnim lezijama, kirurška terapija se ne smatra adekvantnom. Terapija zračenjem s druge strane, ne olakšava bol niti učvršćuje kost te je odgovor na terapiju odgođen pa se zbog toga injekcija PMMA može koristiti u tom periodu kako bi se olakšali simptomi u kombinaciji s drugim terapijskim metodama (kemoterapija, radioterapija, termalna ablacija). Injekcija PMMA je palijativna metoda te ne sprječava tumorsku progresiju. Vertebralna cementoplastika (vertebroplastika) može se koristiti na više lokacija međutim, specifično je indicirana za olakšavanje lokalizirane boli uzrokovane tumorom, a ne za difuznu bol kralježnice. Također, nije dokazana korisnost korištenja cementoplastike u ekstraspinalnim tumorima. Uz to, važno je napomenuti kako se mora izvršiti detaljan neurološki i klinički pregled kako bi se isključili drugi uzroci boli u ovih bolesnika.

Kontraindikacije za cementoplastiku su akutna infekcija i koagulopatije. Također se mora uzeti u obzir potencijalno epiduralno širenje cementa te činjenica da je sama cementoplastika otežana ili skoro nemoguća u osteoblastičnih metastaza (češće korištenje termalne ablacije u terapiji boli uništavanjem živčanih završetaka na granici zdrave i tumorski promijenjene kosti).

Cementoplastika se može raditi u općoj ili regionalnoj anesteziji, ovisno o općem stanju pacijenta te vremenu potrebnom za samu proceduru.

U aseptičnim uvjetima, uz fluoroskopsko navođenje, trokar za cementoplastiku (10G-13G), uvodi se paralelno spinalnoj igli (za anesteziju) u kost. U kompleksnijim operacijama ili ako se cementoplastika kombinira s termalnom ablacijom, procedura se može vršiti uz kontrolu CT-a i fluoroskopije. U lumbalnoj kralježnici, pristup je unilateralni transpedikularni, dok se na torakalnoj razini češće radi unilateralni interkostopedikularni pristup kako bi se izbjegao kralježnički kanal i pleura. Na cervikalnoj razini se koristi anterolateralni pristup između karotidne arterije lateralno te tiroidne žlijezde i ezofagusa medijalno. Na razini C1 i C2 pristup je transoralni. Pristup na acetabulum može biti anterolateralni kako bi se izbjegao femoralni živac te posterolateralni kako bi se izbjegao ishijadični živac.



Nakon pravilnog postavljanja trokara, vrši se injekcija cementa pod fluoroskopskom kontrolom (21,22).

U 80-97% slučajeva dolazi do značajne redukcije boli nakon cementoplastike (23,25) te nakon jednodnevne postoperativne hospitalizacije pacijenti obično bivaju otpušteni kući. Određene studije pokazale su značajno funkcionalno poboljšavanje pacijenata-77% su mogli ponovno hodati, dok ih je 81% bilo vrlo zadovoljno rezultatima (25).

Komplikacije cementoplastike obično se javljaju zbog curenja cementa. Maligniji tumori češće uzrokuju komplikacije. U slučaju da cement zahvati živac, u fazi polimerizacije potrebno je primijeniti injekciju fiziološke otopine u blizinu živca kako bi rashladilo područje i prevenirala radikulopatija uzrokovana zagrijavanjem. Ponekad su potrebne i dodatne periradikularne kortikosteroidne injekcije. Venska intravazacija je u ranom stadiju obično asimptomatska, međutim, u slučaju da cement prođe u epiduralne ili paravertebralne vene, može uzrokovati epiduralno curenje cementa ili plućnu emboliju. Prodiranje cementa u disk je često i ne ostavlja nikakve trajne posljedice. Infekcija i anafilaktička reakcija nakon cementoplastike su izrazito rijetke (21,22).

## **10.2. Tumorska ablacija**

Tumorska ablacija se vrši direktnom primjenom tvari na tumor kako bi se osiguralo njegovo uništenje. Ablacije vršene uz slikovnu dijagnostiku kao što su alkoholna ablacija te različite metode termalne ablacije kao što su radiofrekventna ablacija, mikrovalovna ablacija, krioablacija, laserska fotokoagulacija i niskotemperaturna radiofrekventna ionizacija (*engl.* low-temperature radiofrequency ionization, RFI) su u upotrebi. Tumorska ablacija je češće palijativna metoda, ali može se koristiti kao kurativna metoda u liječenju benignih koštanih tumora kao što su osteoid osteom ili lokalizirana metastaza (21,22).

### **10.2.1. Alkoholna ablacija**

Prekutana injekcija etanola predstavlja najjednostavniju i najjeftiniju ablacijsku metodu. Etanol direktno uzrokuje tumorsku nekrozu dehidracijom i indirektno, putem tromboze i posljedične ishemije tkiva.

Prije same injekcije etanola vrši se provjera potencijalne intravazacije ili difuzije, u slučaju da dođe do kontakta s osjetljivim tkivima, s jodiranim kontrastom (25%) i

lidokainom (1%). Ova smjesa također pomaže postizanju lokalne anestezije. Injekcija 3-30mL 96%-tnog etanola je iznimno bolna te je prije nje potrebno osigurati neuroleptanalgeziju.

Alkoholna ablacija koristi se u terapiji agresivnih vtrebralnih hemangioma te se može raditi i više puta. MR provjera radi se otprilike 2 tjedna nakon ablacije te se zatim obavlja vertebroplastika kako bi se postigla zadovoljavajuća konsolidacija kosti (21,22).

### **10.2.2. Laserska fotokoagulacija**

U procesu laserske fotokoagulacije infracrvena svjetlost zagrijava tkivo te uzrokuje karbonizaciju i vaporizaciju ciljanog tkiva. Obično se koristi svjetlosna energija snage 2W koja može uništiti područje promjera 1.6cm Zbog toga se laserska fotokoagulacija se koristi u malih tumora ili u slučaju kontraindikacija za RFA (primjerice, metalni implantati). Laser se, pod kontrolom CT-a, ubacuje u tumor te traje oko 6-10 minuta, ovisno o veličini nidusa.

Minimalno invazivna perkutana laserska fotokoagulacija je metoda izbora u liječenju osteoid osteoma, s uspješnosti liječenja većom od 95%. U liječenju intraartikularnog osteoid osteoma, zbog velike periproceduralne boli, preporuča se duboka anestezija. Postproceduralna bol se liječi analgeticima.

Procedura se može monitorirati MR-om (21,22).

### **10.2.3. Radiofrekventna ablacija**

Aplikatori RFA, koji se perkutano ubacuju u tumor, apliciraju visokofrekventnu izmjeničnu struju koja zagrijava ciljano tkivo. Zagrijavanje ovisi o provodljivosti tkiva. Temperatura obližnjih tkiva se podiže između 60 i 100°C te uzrokuje denaturaciju proteina, staničnu smrt i koagulacijsku nekrozu tumora. Temperature iznad 100°C uzrokuju vaporizaciju i karbonizaciju tkiva što smanjuje električnu vodljivost i samim time i učinkovitost RFA. Međutim, visokoprotočne krvne žile također mogu umanjiti učinkovitost RFA hladeći tkivo (*engl.* heat sink effect).

RFA je pretežito palijativna metoda koja se koristi u terapiji bolnih koštanih metastaza iako se može koristiti i kao kurativna metoda u pacijenata s lokaliziranom metastazom ili kao alternativa u terapiji osteoid osteoma. Uspješnost RFA u liječenju osteoid

osteoma je slična laserskoj fotokoagulaciji (>85%) 21 te u terapiji bolnih koštanih metastaza u više od 75% slučajeva dolazi do smanjenja boli. RFA se kao i cementoplastika koristi u terapiji lokalizirane boli.

Termička zaštita potrebna je za tumore koji se nalaze u blizini neuroloških struktura ili drugih osjetljivih organa. U metode termičke zaštite spadaju – monitoriranje osjetljivog područja termosenzorima, CO<sub>2</sub> insuflacija, balonska interpozicija itd. RFA se obično izbjegava raditi u području kralježnice (21). Nekoliko *in vivo* i *ex vivo* studija koje su se bavile proučavanjem generiranja topline u kralježničkom kanalu pokazale su da je prijeko potreban očuvan korteks i kontinuirana termička zaštita neuroloških struktura (25,26).

#### **10.2.4. Mikrovalna ablacija**

Mikrovalna ablacija temelji se na primjeni elektromagnetnog vala (oko 900MHz) direktno u tumor. Elektromagnetni valovi zagrijavaju tkivo postižući sličan molekularni učinak kao i RFA. Međutim, za razliku od RFA, nema potrebe za zatvaranjem električnog kruga. Upravo zbog toga manja je ovisnost o električnoj vodljivosti tkiva i izloženost „heat sink“ fenomenu. Mikrovalna ablacija može postići više temperature unutar tumora, pokriti veća područja te je brža od RFA. Neke studije pokazale su korisnost mikrovalne ablacije pri kirurškoj resekciji osteosarkoma (21,22).

#### **10.2.5. Krioablacija**

Krioablacija radi na principu Joule-Thompsonovog fenomena koji opisuje promjene temperature ovisno o promjeni volumena tvari. Naglo širenje stlačenog argona u plinovitom stanju uzrokuje naglo smanjenje temperatura ispod -138°C, te, s druge strane, nagla dekompresija helija uzrokuje dizanje temperatura iznad +33°C što omogućuje odmrzavanje tkiva. Temperature ispod 40°C dovode do stanične nekroze. Kako bi se postigla kompletna nekroza ciljanog područja vrši se više ciklusa zamrzavanja i odmrzavanja. Prilikom prvog zamrzavanja ledeni kristali su lokalizirani pretežito izvanstanično te zatim odmrzavanjem voda difundira unutarstanično pa zbog toga tek drugim zamrzavanjem dolazi do formiranja unutastaničnih kristala koji dovode do ruptur stanične membrane i stanične smrti. Što je dulje trajanje faze odmrzavanja, veći je stupanj staničnog oštećenja. Uz to, intravaskularni kristali leda mogu uzrokovati mikrotrombozu i posljedičnu ishemiju. Bitno je napomenuti kako je efikasnost

krioablacije smanjena u blizini visokoprotočnih krvnih žila koje zagrijavaju tkivo te uzrokuju tzv. „cool sink“ efekt.

Glavna prednost krioablacije u usporedbi s RFA je mogućnost nadziranja procedure s CT-om ili MR-om.

Postoji velik broj krioproba koji se mogu koristiti, s različitim volumenima i oblicima kristala koje stvaraju. U slučaju da se radi o kurativnoj terapiji, područje koje bi moralo biti zahvaćeno procesom krioablacije bi trebalo biti 3-5mm udaljeno od rubova tumora. Uz to, krioablacija ima i anestetska svojstva koja omogućavaju izvođenje procedure u blagoj sedaciji ili čak uz korištenje lokalnog anestetika.

Krioablacija korisna je u liječenju sklerotičnih koštanih lezija (21,22).

#### **10.2.6. Radiofrekventna ionizacija**

Radiofrekventna ionizacija je tehnika u kojoj dolazi do stvaranja plazma polja na vrhu elektrode. Visokoenergetska ionizirana plazma uzrokuje slamanje intramolekularnih veza te kavitaciju i posljedičnu dekompresiju unutar tkiva. Ovaj proces ne zahtijeva visoke temperature (40-70°C) za razliku od ostalih metoda termalne ablacije te je šteta okolnim tkivima minimalna. RFI se često koristi u otorinolaringološkim operacijama, kardiokirurgiji, artroplastici i nukleotomiji kralježnice. Procedura se monitorira pomoću fluoroskopa, a u visokorizičnim operacijama se uz fluoroskopiju može koristiti i CT.

RFI proizvodi najpovoljniji učinak u pacijenata s bolnim spinalnim tumorima koji prodiru u spinalni kanal ili u pacijenata s rupturom posteriornog vertebralnog zida koji imaju visok rizik za retropulziju tumora nakon vertebroplastike. Nakon RFI-ja u kavitirano područje injicira se cement. Neke studije preporučuju korištenje RFI-ja prije svake vertebroplastike kako bi se smanjio rizik za curenje cementa (22).

#### **10.2.7. Odabir terapije**

Sam odabir terapije u pacijenata s koštanim tumorima ovisi o histološkom nalazu tumora, benignosti ili malignosti tumora, pacijentovom općem stanju, samom cilju terapije kao i o stupnju destrukcije kosti.

Kurativna terapija se koristi kod benignih lezija kao što su osteoid osteom ili osteoblastom. Takvi se tumori obično liječe jednokratno s nekom od nabrojanih metoda termalne ablacije te, kako se obično radi o malom volumenu, nije potrebno

dodatno učvršćivati kost. Uz to, iako rijetko, pacijenti s jednom lokaliziranom metastazom također mogu biti liječeni s, primjerice, RFA ili krioablacijom. Metode termalne ablacije oslabljuju kost te se, ako je rizik za patološku frakturu visok ili se radi o kosti koja nosi tjelesnu težinu, preporuča dodatno učvrstiti kost, bilo operativno, bilo cementoplastikom.

RFA i krioablacija se također najčešće koriste u palijativnoj terapiji. Međutim, krioablacija ne uzrokuje peri- i postoperativnu bol kao RFA te je veća preciznost moguća zbog monitoriranja CT-om ili MR-om. Sve navedene metode ablacije moguće je i kombinirati (21,22).

## **11. Zahvale**

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Gordana Ivanac dr. med. na pomoći i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Također se želim zahvaliti svojim roditeljima na poticanju tijekom svih godina studija. Posebno se želim zahvaliti Dori Meštrović na pomoći koju mi je pružila.

## 12. Literatura

1. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Advances in Anatomic Pathology*. 2021 Jan 20;28(3):119–38
2. Wu JS, Hochman MG, Springerlink (Online Service). *Bone Tumors : A Practical Guide to Imaging*. New York, Ny: Springer New York; 2012.
3. Arkader A, Dormans JP, Gaugler R, Davidson RS. CASE REPORT: Spontaneous Regression of Solitary Osteochondroma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2007 Jul;460:253–7.
4. T V, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020 Jan 8;70(1):7–30.
6. Patel SR. Radiation-induced sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology*. 2000 Jun;1(3):258–61.
7. Baumhoer D, Kovac M, Sperveslage J, Baptiste Ameline, Strobl AC, Krause A, et al. Activating mutations in the MAP-kinase pathway define non-ossifying fibroma of bone. 2019 Jan 24;248(1):116–22.
8. Domovitev SV, Healey JH. Primary Malignant Giant-Cell Tumor of Bone Has High Survival Rate. 2010 Mar 1;17(3):694–701.
9. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nature Genetics* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 May 5];45(12):1479–82.
10. Chapurlat R. Fibrous dysplasia of bone/McCune-Albright syndrome. *Endocrine Abstracts*. 2017 May 3;
11. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919–23.
12. Stacy GS, Mahal RS, Peabody TD. Staging of Bone Tumors: A Review with Illustrative Examples. *American Journal of Roentgenology*. 2006 Apr;186(4):967–76.
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. Cham: Springer International Publishing; 2017.

14. Dorfman HD, Bogdan Czerniak. Bone tumors. St. Louis: Mosby; 1998.
15. Klein JS, Brant WE, Helms CA, Vinson EN. Brant and Helms fundamentals of diagnostic radiology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
16. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PCW. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. International Orthopaedics. 2006 Aug 30;30(6):437–44.
17. A Mark Davies, M Sundaram, James SLJ, Springerlink (Online Service. Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions : Techniques and Applications. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
18. Herring W. Learning radiology : recognizing the basics. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
19. Mandell J. Core radiology : a visual approach to diagnostic imaging. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2013.
20. Zvonko Kusić. Onkologija-priručnik. 2017.
21. Danoob Dalili, Isaac A, Bazzocchi A, Radhesh Lalam, Bergh J, Radhesh Lalam, et al. Interventional Techniques for Bone and Musculoskeletal Soft Tissue Tumors: Current Practices and Future Directions - Part I. Ablation. 2020 Dec 1;24(06):692–709.
22. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PCW. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. International Orthopaedics. 2006 Aug 30;30(6):437–44.
23. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. Radiology. 1996 Aug;200(2):525–30.
24. Alvarez L, A. Pérez-Higueras, D. Quiñones, Calvo E, Rossi RE. Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. 2003 Aug 1;12(4):356–60.
25. Dupuy DE, Hong R, Oliver BG, S. Nahum Goldberg. Radiofrequency Ablation of Spinal Tumors. 2000 Nov 1;175(5):1263–6.
26. Adachi A, Toshio Kaminou, Ogawa T, Kawai T, Takaki Y, Sugiura K, et al. Heat Distribution in the Spinal Canal during Radiofrequency Ablation for Vertebral Lesions: Study in Swine. 2008 May 1;247(2):374–80.



### **13. Životopis**

Rođen sam u Slavonskom Brodu 22. listopada 1997. Nakon završene osnovne škole 2013.g., upisujem opći smjer u gimnaziji Pere Zečevića u Odžaku. 2017. sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.