

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
ONCOLOGIA E PATOLOGIA SPERIMENTALE

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/F4

Settore Scientifico disciplinare: MED33

*La navigazione nella chirurgia oncologica ortopedica:
applicazione ed implementazione di nuove tecnologie per il
trattamento chirurgico dei tumori dell'apparato muscolo-
scheletrico, studio pilota.*

Presentata da: dr. Angelo Toscano

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

Prof. Pietro Ruggieri

Esame finale anno 2014

*La navigazione nella chirurgia oncologica ortopedica:
applicazione ed implementazione di nuove tecnologie
per il trattamento chirurgico dei tumori dell'apparato
muscolo-scheletrico, studio pilota.*

INDICE

CAPITOLO I	Pag.3
1.1 INTRODUZIONE	Pag.3
1.2 CENNI STORICI	Pag.6
CAPITOLO II	Pag.10
2.1 I TUMORI MUSCOLOSCHIELETRICI: EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE	Pag.10
2.2 DIAGNOSI: CLINICA, RADIOLOGIA E BIOPSIA	Pag.16
2.3 STADIAZIONE	Pag.20
2.4 TRATTAMENTO	Pag.22
CAPITOLO III	Pag.24
3.1 TECNICHE CHIRURGICHE	Pag.24
3.1.1 <i>LE AMPUTAZIONI</i>	<i>Pag.25</i>
3.1.2 <i>LA GIROPLASTICA</i>	<i>Pag.25</i>
3.1.3 <i>LE RICOSTRUZIONI INTERCALARI</i>	<i>Pag.27</i>
3.1.4 <i>INNESTO OMOPLASTICO MASSIVO/ AUTOTRAPIANTO DI PERONE VASCOLARIZZATO</i>	<i>Pag.28</i>
3.1.5 <i>LE RICOSTRUZIONI ARTICOLARI</i>	<i>Pag.30</i>
3.1.6 <i>ARTRODESI</i>	<i>Pag.30</i>
3.1.7 <i>PROTESI MODULARI/PROTESI ESPANDIBILI</i>	<i>Pag.31</i>
3.1.8 <i>INNESTI MASSIVI OSTEOARTICOLARI</i>	<i>Pag.33</i>
3.1.9 <i>AUTOTRAPIANTO DI PERONE PROSSIMALE IN ACRESIMENTO</i>	<i>Pag.34</i>
3.1.10 <i>LE RESEZIONI CHIRURGICHE DELLA PELVI</i>	<i>Pag.35</i>

3.1.11	<i>LA CHIRURGIA ASSISTITA DAL CALCOLATORE (VIDEO-NAVIGATA)</i>	<i>Pag.45</i>
3.1.12	<i>PRINCIPI E METODI DELLA CHIRURGIA ORTOPEDICA ASSOCIATA A NAVIGAZIONE (CAOS)</i>	<i>Pag.46</i>
3.1.13	<i>PLANNING PREOPERATORIO</i>	<i>Pag.48</i>
3.1.14	<i>REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE SULL'IMMAGINE</i>	<i>Pag.48</i>
3.1.15	<i>VERIFICA ED ERRORE</i>	<i>Pag.50</i>
	CAPITOLO IV	Pag.52
4.1	MATERIALE E METODI	Pag.52
4.2	RISULTATI	Pag.57
	CAPITOLO V	Pag.67
5.1	DISCUSSIONE	Pag.58
5.2	CONCLUSIONI	Pag.60
	BIBLIOGRAFIA	Pag.61

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La patologia oncologica muscolo-scheletrica (neoplasie o tumori dell'osso e dei tessuti molli) costituisce uno specifico capitolo in ambito oncologico. I tumori muscolo-scheletrici comprendono:

1) *Tumori Primitivi:*

Tumori dei Tessuti Molli (muscoli, tessuto adiposo o connettivo, strutture articolari, nervose o vascolari) e Tumori dell'Osso, sia benigni sia maligni (sarcomi).

- Le neoplasie benigne dell'osso, nonostante non comportino rischi per la sopravvivenza del paziente, se non trattate correttamente, mostrano un'aggressività loco-regionale tale da causare danni funzionali importanti (frattura patologica), con conseguente compromissione della funzione articolare e dell'autonomia del paziente.

- Le neoplasie maligne (sarcomi) sono tumori rari a prognosi grave, con maggior incidenza negli adolescenti, che richiedono trattamenti multidisciplinari integrati: spesso la diagnosi è difficile, sia per la loro rarità, sia perché la classificazione e l'inquadramento istologico sono particolarmente complessi, tanto che, ad esempio, sotto la definizione dei tumori dei tessuti molli sono raggruppati più di cinquanta tipi istologici diversi, con caratterizzazioni biologiche specifiche e comportamenti distinti.

2) *Tumori Secondari o Metastasi.*

Lo scheletro, dopo il fegato e il polmone, rappresenta la terza sede più frequente d'incidenza di metastasi da carcinoma. I tumori primitivi che più spesso danno metastasi ossee sono, in

ordine d'incidenza, carcinomi della prostata, della mammella, del rene, del polmone e della tiroide.

3) *Neoplasie di origine ematologica* (plasmocitoma e linfoma) che colpiscono l'osso nella diffusione sistemica della malattia.

Il gruppo delle neoplasie maligne richiede un trattamento multidisciplinare e una corretta chirurgia, che prevede l'asportazione del tumore con margini liberi da malattia. Non sempre è possibile ottenere dei margini di resezione adeguati. Vi sono sedi come il bacino ove esiste un alto rischio di fallimento chirurgico rispetto ai tumori localizzati agli arti. I motivi di questo incrementato rischio di fallimento sono dati dall'inadeguatezza del margine chirurgico ottenuto, per le grandi dimensioni che raggiungono le neoplasie a causa di un ritardo nella diagnosi, dalla complessità anatomica della pelvi per la presenza delle strutture vascolo-nervose e degli organi interni. Pertanto il progetto di ricerca presentato miro a sviluppare un sistema integrato (pianificazione chirurgica e chirurgia assistita dal calcolatore), che permetta di perfezionare le attuali tecniche operatorie, di ridurre l'invasività chirurgica, di migliorare i risultati oncologici in termini di "adeguatezza dei margini chirurgici" e di ottimizzare le "tecniche ricostruttive", garantendo al paziente un corretto risultato funzionale e una maggiore longevità degli impianti. Prima degli anni '70 il trattamento chirurgico di queste neoplasie era costituito in più del 90% dei casi dalla amputazione dell'arto interessato; ciò nonostante, circa il 90 % dei pazienti non sopravvivevano oltre i due anni dall'intervento per la comparsa rapida e fatale di metastasi a distanza. L'avvento della chemioterapia ha sostanzialmente migliorato la prognosi di questi pazienti: l'introduzione di sempre più efficaci tecniche di radio-diagnostica, l'accurata stadiazione, i progressi nelle metodiche chirurgiche e l'utilizzo della chemioterapia anche prima dell'intervento, ha contribuito a evitare l'amputazione pur mantenendo un risultato oncologico adeguato. Considerando che in circa il 75% dei casi il tumore si trova in prossimità o corrispondenza di una cartilagine di accrescimento, l'intervento chirurgico di resezione comporta il sacrificio di questa struttura, con conseguente riduzione della crescita residua e la dismetria finale dell'arto. Per queste ragioni, in chirurgia ortopedica oncologica, si è sviluppato un settore di grande interesse che riguarda la ricostruzione funzionale degli

arti nei soggetti in accrescimento. Il presente lavoro si pone l'obiettivo di descrivere l'evoluzione del trattamento chirurgico di queste lesioni sulla base dell'esperienza maturata presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna in quarant'anni di ortopedia oncologica. Sarà riservata una particolare attenzione ai pazienti trattati con chirurgia assistita dal calcolatore con malattia localizzata prevalentemente al bacino, che è la regione anatomica più difficile da trattare chirurgicamente per le elevate dimensioni che raggiunge la neoformazione alla presenza di strutture anatomiche importanti (visceri, fascio vascolo nervoso) e per il ritardo diagnostico, comprendendo anche il sacro, e le estremità (gli arti superiori e inferiori).

CENNI STORICI

I tumori primitivi dello scheletro costituiscono una famiglia nella quale sono distinti più di venti tipi istologici. Il picco d'incidenza si riscontra nell'età dello sviluppo, tra i dieci e i venticinque anni, anche se alcune varietà possono presentarsi nei bambini più piccoli, negli adulti o negli anziani. Tradizionalmente la diagnosi di tumore era fornita sulla base delle caratteristiche morfologiche di un determinato tipo di neoplasia, quindi un'analisi soggettiva, associata all'interpretazione dello scenario clinico lamentato dal malato. La grande svolta nel campo della diagnosi è avvenuta negli anni cinquanta grazie ai due patologi statunitensi, H. Jaffe e L. Lichtenstein dell'Hospital for Joint Disease di New York. Più tardi la loro opera è stata completata da un altro patologo, D. C. Dahlin, della Mayo Clinic di Rochester, nel Minnesota¹. Le analisi immunoistochimiche e molecolari sono in ausilio alla tradizionale anatomia patologica per la diagnosi istologica. Negli ultimi quarant'anni, grazie all'avvento delle moderne tecniche di acquisizione d'immagini che si sono progressivamente affiancate alla radiologia convenzionale, quali la scintigrafia scheletrica con vari isotopi, la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), hanno incrementato e migliorato la diagnosi, la prognosi e i trattamenti conservativi dei sarcomi ossei. Al pari della diagnostica, anche la terapia dei tumori ossei ha registrato notevoli progressi. Già nei primi anni di questo secolo furono riferiti tentativi pionieristici di chirurgia conservativa nei tumori dello scheletro². All'Istituto Rizzoli nel 1914, Putti operò un tumore benigno della testa del femore recidendo in blocco tutta l'articolazione dell'anca nel tempo eccezionalmente breve di un'ora e mezza, senza complicazioni né recidive locali. Nel 1945 Delitala sostituiva interi segmenti ossei articolari con endoprotesi metalliche che hanno funzionato in alcuni casi per vari decenni. Negli anni cinquanta e sessanta, Zanoli prima e Gui dopo, ricostruivano gli stessi segmenti con ossa perfrigerate di vitello o innesti ossei prelevati "freschi" da cadavere. Tuttavia, fino al 1970, quando con la biopsia a cielo aperto era confermata la diagnosi di sarcoma osseo, la cura era generalmente rappresentata dall'amputazione dell'arto o dalla terapia radiante. Ai tentativi di

salvare l'arto tagliando in blocco il tumore seguiva la recidiva locale in due casi su tre, quindi si preferiva di solito un intervento demolitivo. Purtroppo l'incidenza di metastasi a distanza era alta, tale da portare alla morte. Fino alla fine degli anni sessanta le percentuali di sopravvivenza, dei pazienti affetti da sarcoma osseo a dieci anni dalla cura, erano del 2-5%. Dal 1970 la situazione mutò sostanzialmente grazie all'introduzione della chemioterapia. Già da alcuni anni si era notata una notevole efficacia di alcuni chemioterapici nel sarcoma di Ewing. In quegli anni s'impose il trattamento combinato comprendente una polichemioterapia associata alla terapia locale radiante. Inizialmente la chemioterapia era costituita da pochi cicli in cui si ripeteva lo stesso farmaco o associazioni di pochi farmaci. Progressivamente il numero di farmaci, il loro dosaggio, il numero e la frequenza dei cicli aumentarono fino ai giorni nostri nell'intento di ottenere nuovi miglioramenti nella prognosi di queste malattie. I chemioterapici utilizzati nel sarcoma di Ewing sono rappresentati da vincristina, ciclofosfamide, adriamicina, actinomicina D, etoposide e ifosfamide. Con l'avvento della chemioterapia, la sopravvivenza a dieci anni raggiunse nei primi anni ottanta valori oscillanti, secondo le casistiche, tra il quaranta e il 60%. Dato che la terapia chirurgica e la radioterapia anche dopo il 1970 non subirono modifiche rimanendo le stesse che si usavano prima nelle casistiche "storiche", sembrò evidente che il miglioramento della sopravvivenza fosse dovuto alla chemioterapia. Dagli anni ottanta, si aprì un altro capitolo nella storia dei sarcomi ossei chemiosensibili, rappresentato dall'introduzione della chemioterapia preoperatoria o "neoadiuvante". Questa fu introdotta da J. Rosen dello Sloan Kettering Memorial Hospital di New York, la cui mente, scientificamente preparata, fu favorita dal caso, secondo l'apforisma di Pasteur. In alcuni pazienti con sarcoma osseo del femore in prossimità del ginocchio, infatti, i chirurghi del Memorial decisero di attuare un intervento di resezione osteoarticolare; ma per sostituire la parte resecata, era necessaria un'artroprotesi metallica fabbricata su misura che richiedeva tre o quattro settimane di preparazione. Per non lasciare senza cura il paziente, Rosen applicò la sua chemioterapia; quando il pezzo resecato fu studiato al microscopio, si riscontrò una necrosi diffusa delle cellule tumorali. Nacque così la chemioterapia d'induzione, preoperatoria o neoadiuvante. Questa terapia, che è eseguita generalmente in infusione endovenosa (ma può anche essere somministrata per via endoarteriosa o in perfusione extracorporea dell'arto interessato), provoca la necrosi delle cellule tumorali e

delle cellule neoplastiche microsattelliti alla periferia della pseudocapsula, arrestando la crescita della neoplasia e "spegnendo" la reazione flogistica dei tessuti circostanti; scompaiono da questi l'iperemia e l'edema, e il tumore è demarcato rispetto ai tessuti sani. Durante la chemioterapia preoperatoria si osserva generalmente un netto miglioramento dei sintomi soggettivi e obiettivi. La diagnostica per immagini, inoltre, dimostra una più netta demarcazione della neoplasia e spesso una riduzione della massa neoplastica extraossea. Grazie all'introduzione della terapia antitumorale neoadiuvante iniziarono a incrementare gli interventi di tipo conservativo, rispetto al trattamento con chemioterapia adiuvante ove nell'ottanta % dei casi si eseguiva un intervento di amputazione. La risposta individuale alla chemioterapia preoperatoria può essere unicamente valutata con lo studio istologico del tumore asportato, poiché è espressa dalla necrosi delle cellule tumorali (grado di Huvos). Si scoprì così che quando la risposta era buona (necrosi tumorale superiore al 90%, questi pazienti sono considerati (*good responder*) altrettanto buona era la prognosi, con la sopravvivenza che raggiunse la percentuale, incredibile negli anni precedenti, dell'ottanta-90% dei casi. Al contrario, se la risposta alla chemioterapia neoadiuvante era inferiore, la prognosi diventava assai peggiore (*poor responder*), giustificando l'adozione di diversi protocolli chemioterapici postoperatori. Discutendo sulla storia della diagnosi e della cura dei tumori ossei, non si può non ricordare la figura del Prof Mario Campanacci. Dopo aver condotto i propri studi in Italia e all'estero, il Prof. Campanacci si dedicò particolarmente allo studio e alla cura delle neoplasie in campo ortopedico, divenendo responsabile, nel 1963, del Centro Tumori dell'Istituto Ortopedico Rizzoli. Nei trentacinque anni successivi, il Prof. Campanacci contribuì a classificare numerose entità nosologiche, ne definì i modi di trattamento e precisò tecniche chirurgiche innovative, sempre orientate alla conservazione e alla ricostruzione degli arti con l'uso di protesi speciali e di ricostruzioni biologiche con l'utilizzo d'innesti ossei autoplastici e omoplastici. In quest'ultimo campo, egli è stato il primo in Italia a utilizzare gli innesti ossei massivi da cadavere; già dal 1962, infatti, il Prof. Mario Campanacci e il Prof. I.F. Goidanich erano autorizzati, per decreto ministeriale, a eseguire espianati e impianti di segmenti ossei da cadavere. Negli anni '80 poi, introdusse al Rizzoli l'uso costante d'innesti massivi prelevati da cadavere e conservati per congelamento, importati dalle banche del Belgio e dell'Olanda e, finalmente, sotto la sua supervisione e

azione decisiva, nel 1996 si è aperta un'attività di espianto costante e si è costituita la prima vera "Banca dell' Osso" in Italia presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli.

Dal 1999 prese la direzione della V Divisione il Prof. Mario Andrea Mercuri, fortemente voluta dal Prof. Mario Campanacci. Dopo la morte del compianto Prof. Mario Mercuri l'attività clinico assistenziale e la ricerca presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli sono condotte dal Prof. Pietro Ruggieri.

CAPITOLO II

I TUMORI MUSCOLOSCHIELETRICI: EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

I tumori muscolo-scheletrici sono un gruppo raro ed eterogeneo di neoplasie che possono insorgere in qualsiasi età, con una predilezione per i bambini e gli adulti. Infatti, come per tutte le lesioni neoplastiche dell'apparato muscolo-scheletrico, esiste una stretta correlazione tra istotipo ed età del paziente: nei bambini osserveremo più frequentemente sarcoma di Ewing (SE) e osteosarcoma (OS), negli adulti e anziani le metastasi, il condrosarcoma (CS) e il cordoma. Esporrò in particolar modo le neoplasie pelviche, sede di difficile trattamento per la complessa anatomia e per le elevate dimensioni di riscontro del tumore alla diagnosi, spesso tardiva.

Tra le lesioni maligne l'istotipo in assoluto più frequente è quello metastatico, seguito da CS, SE e OS (Tab. 1). Tra quelle benigne le più frequenti sono la cisti aneurismatica, il granuloma eosinofilo, l'ostecondroma solitario, la displasia fibrosa, la cisti ossea semplice, il tumore a cellule giganti (TCG) etc.

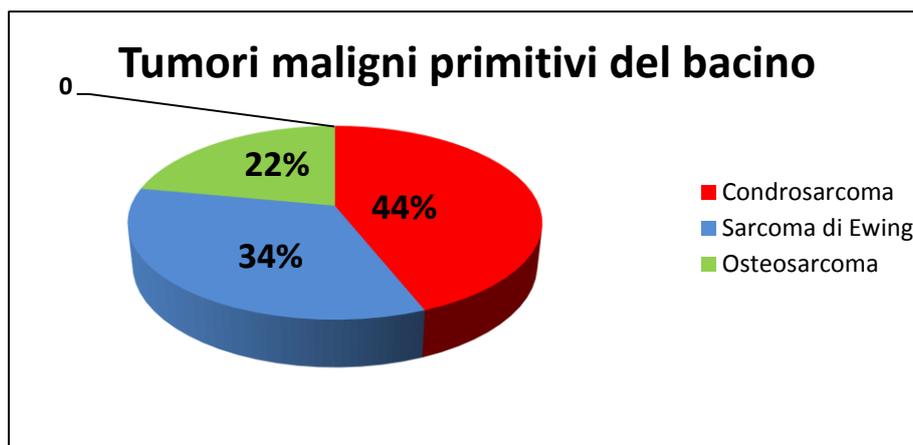


Tabella 1

Tra i tumori muscolo-scheletrici primitivi, in particolare della pelvi che è la regione anatomica più difficile da trattare chirurgicamente per le elevate dimensioni che raggiunge

la neoformazione alla presenza di strutture anatomiche importanti (visceri, fascio vascolo nervoso) e per il ritardo diagnostico, il più frequente è senza dubbio il condrosarcoma (*Fig. 1*. 387 casi localizzati alla pelvi, 529 casi alle estremità e 11 al sacro, descritti allo IOR tra il 1900 e il 2009), che si divide in numerosi istotipi: in ordine di frequenza il CS centrale, il CS periferico, il CS centrale dedifferenziato, il CS a cellule chiare, il CS periosteale, il CS mesenchimale e quello periferico dedifferenziato. Esiste poi un raro istotipo che è il CS mixoide extrascheletrico che si localizza nelle parti molli di qualsiasi distretto anatomico, con particolare predilezione per la coscia.

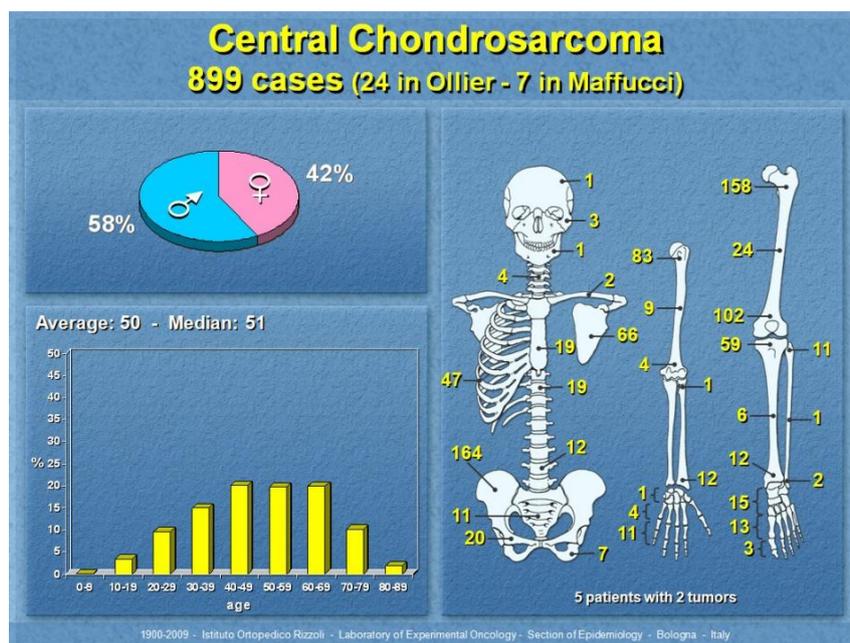


Figura 1.

L'età più colpita è quella adulta-anziana (5-6 decade), con una lieve prevalenza per il sesso maschile; non sono note influenze geografiche né tanto meno possibili cause. Sicuramente è presente un'importante componente genetica, soprattutto nelle forme di CS secondario a condromi multipli (come nella sindrome di Ollier e in quella di Maffucci, dove il rischio di trasformazione maligna si attesta intorno al 20-30% e 50% rispettivamente) o a esostosi, sia nelle forme isolate ma soprattutto in quelle multiple (malattia delle esostosi multiple), nella quale è stata riscontrata un'ereditarietà in 2 su 3 casi e sono state riconosciute come cause mutazioni a carico dei geni denominati EXT1, EXT2 ed EXT3.

nucleici (simile alla polimerasi 11) mentre il gene FLI-1 codifica per un fattore di trascrizione ETS simile. In rari casi il gene EWS si è fuso con una traslocazione diversa da t(11;22) con un omologo vicino al FLI-1 localizzato sul cromosoma 21q22, il gene ERG. I trascritti di questa fusione, che possono essere facilmente rilevati con l'utilizzo della transcriptasi inversa mediante il metodo della polymerase chain reaction, rappresentano markers specifici per questa famiglia di tumori.

t (11, 22): fattore di trascrizione FLI1, incidenza del 90-95%

t (21, 22): fattore di trascrizione ERG, incidenza del 5-10%

t (07, 22): fattore di trascrizione ETV1, incidenza rara

t (17, 22): fattore di trascrizione EIAF, incidenza rara

t (02, 22): fattore di trascrizione FEV, incidenza rara

In più del 95% dei casi, la fusione dei geni avviene tra EWS e FLI-1 (dal 90% al 95%), mentre la fusione del gene EWS con un altro dei tre geni della famiglia ETS, ETV1, EIAF, e FEV, sono stati trovati in rari casi di Sarcoma di Ewing/PNET.

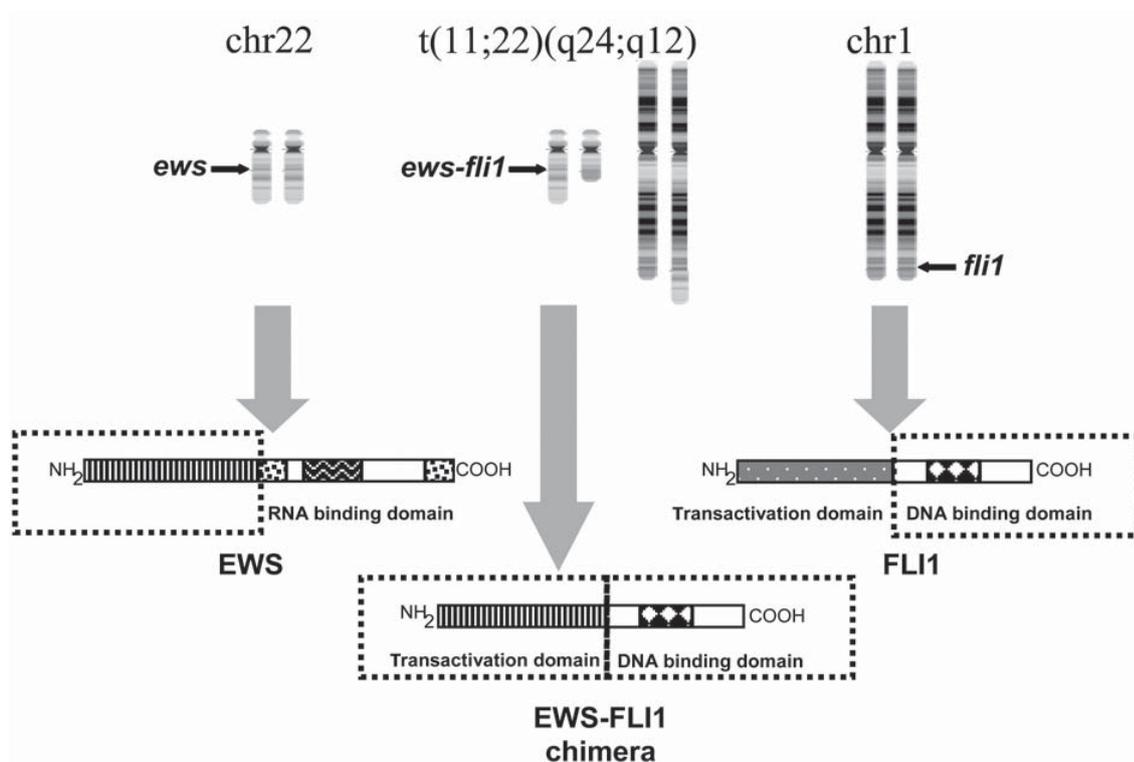


Figura 3. La traslocazione reciproca tra il cromosoma 11 e 22 che porta alla fusione tra il gene *ews* ed *fli1* sul cromosoma 22.

Il terzo tumore primitivo più frequente è l'osteosarcoma (Fig. 4. 191 casi localizzati alla pelvi, 2081 alle estremità e 26 al sacro, descritti allo IOR tra il 1900 ed il 2009), che colpisce soggetti giovani (10-20 anni) in accrescimento con una prevalenza per il sesso maschile. E' in assoluto il tumore maligno primitivo più frequente dell'osso escludendo il mieloma, considerata una malattia sistemica. Nei soggetti anziani è spesso secondario a terapia radiante, Paget, displasia fibrosa, osteomielite cronica e condrosarcoma.

Le cause non sono note, anche se è presente una componente ereditaria, come dimostrato dalla costante presenza di mutazioni a carico dei geni P53 e/o RB1.

La localizzazione al bacino è la quarta in ordine di frequenza, dopo femore distale, tibia prossimale e omero prossimale. L'istotipo più frequente è l'OS classico, seguito da OS teleangiectasico, OS parostale, OS secondario, OS centrale, OS periostale, OS a piccole cellule, OS della superficie dell'osso, OS multifocale (o meglio metastatico all'esordio), OS intracorticale e OS extrascheletrico, entità molto rara e con particolare predilezione per le parti molli della coscia.

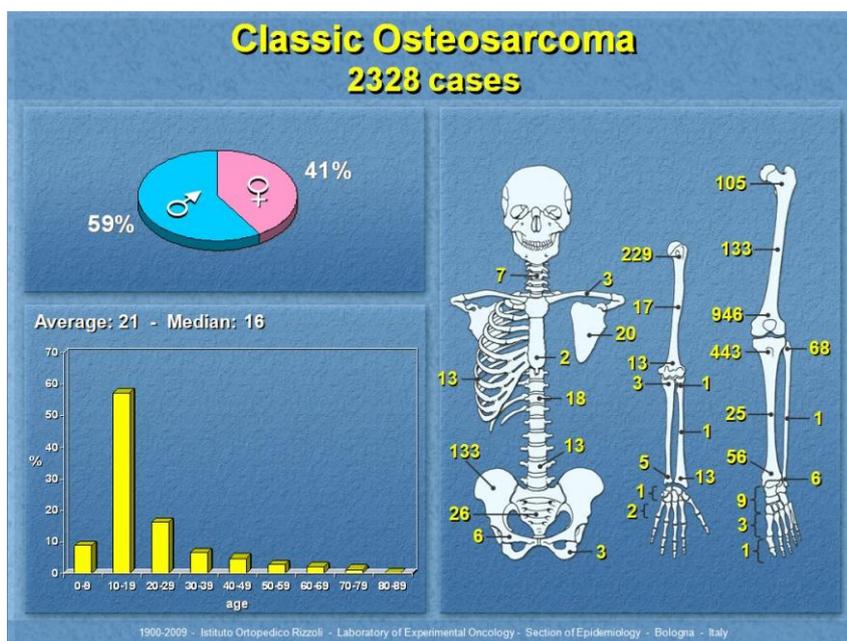


Figura 4.

Il Cordoma è un raro tumore primitivo osseo, origina dal residuo embrionario della notocorda, con un'incidenza di < 0,1 per 100.000 per anno e circa 25 nuovi casi ogni anno negli Stati Uniti. La maggioranza dei cordomi si sviluppano nella regione sacrococcigea (

40% al 50 %) o nella base del cranio (35 % al 40 %), e solo pochi nei corpi vertebrali (15 % al 20 %). Esso è una neoplasia di basso grado, di solito a crescita lenta. Può dare metastasi a distanza al polmone, alle ossa, ai tessuti molli, ai linfonodi, al fegato e alla pelle (fino al 43 % dei pazienti). A causa della bassa sensibilità alla chemioterapia e alla radioterapia, la chirurgia è il trattamento di prima scelta. Le recidive si osservano anche dopo la resezione ampia. I tassi di recidiva locale sembrano essere in relazione all'ottenimento dei margini di resezione e vanno dal 43 % al 85% quando i margini non sono ampi.

Tra le lesioni benigne o pseudotumorali la più frequente è la cisti aneurismatica (96 casi localizzati alla pelvi, descritti allo IOR tra il 1900 e il 2009). Colpisce prevalentemente soggetti giovani tra i 10 ed i 20 anni senza nessuna predilezione per il sesso. Questa lesione, quando primitiva, è adesso considerata un tumore vero e proprio, giacché sono state riscontrate in più del 50% dei casi traslocazioni cromosomiche tipiche, come la t16;17 e t17;17 (rara).

Quando invece è descritta insieme ad un'altra lesione, come TCG o condroblastoma o displasia fibrosa, è sempre reattiva e non presenta nessuna anomalia genetica.

Bisogna poi ricordare il gruppo eterogeneo dei sarcomi delle parti molli, che possono interessare le ossa del cingolo pelvico con una diffusione per contiguità, come dimostrato dalla loro frequente insorgenza a carico della muscolatura della radice della coscia e della regione glutea. Fra essi i più frequenti sono il liposarcoma, il sarcoma sinoviale e fibrosarcoma.

DIAGNOSI: CLINICA, RADIOLOGIA E BIOPSIA

Purtroppo nella maggior parte dei casi la diagnosi è tardiva: questo è dovuto a un ritardo diagnostico importante, che uno studio ha calcolato essere mediamente di 10 mesi (Wurtz e coll.) e al conseguente fatto che la massa tumorale all'interno della pelvi ha così tempo e spazio per crescere, iniziando a causare sintomi solo quando comprime o infiltra strutture importanti o quando raggiunge dimensioni considerevoli.

In alcuni casi la diagnosi può essere più tempestiva, soprattutto nei pazienti con note esostosi che si sottopongono a controlli radiografici periodici oppure in quei pazienti che sfortunatamente sono colpiti da malattie più aggressive del condrosarcoma come il S. di Ewing e l'osteosarcoma.

Nella maggior parte dei casi ci troviamo di fronte ad un paziente che lamenta vago dolore gluteo, spesso inguinale, che può essere associato a disturbi intestinali o urinari, febbre e raramente perdita di peso. Alla palpazione addominale non sempre si può apprezzare una massa, che quando presente è dura, dolente e fissa sui piani profondi. Può accompagnarsi a linfedema e deficit neurologici degli arti inferiori qualora ci sia una compressione o infiltrazione del fascio vascolo-nervoso.

Nei casi più sfortunati il giovane paziente riferisce dolore ingravescente da alcune settimane in assenza di eventi traumatici, che può accompagnarsi alla presenza di una massa apprezzabile clinicamente e ad un rialzo degli indici di flogosi, cioè VES, PCR ed LDH, associato a febbre.

Generalmente non vi è una grande componente ereditaria, eccetto che per i CS secondari insorti in pazienti portatori di malattia delle esostosi multiple o sindrome di Ollier o in quei pazienti in cui la malattia insorge in un deficit immunitario generale (es. sindrome di Von Hippel-Lindau ecc.).

Il primo passo verso la diagnosi consiste nell'esecuzione di una radiografia del bacino, che ci permette di valutare alterazione ossee o più raramente delle parti molli e di fare uno studio comparativo con l'emibacino contro laterale.

Quando si tratta di un CS la lesione è spesso visibile grazie alle tipiche calcificazioni a “pop-corn”, che ne danno un aspetto caratteristico (Fig. 5). Si tratta di calci-ossificazioni tumorali con forma plurilobulata ed arrotondata, radiopache, in continuità con l’osso.



Figura 5.

Gli esami complementari sono la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN): la prima ci fornisce informazioni sul tessuto osseo, in particolare ci mostra le calcificazioni, la reazione del periostio alla lesione, la captazione del mezzo di contrasto e la presenza di localizzazioni a distanza, addominali o toraciche; la seconda ci mostra i tessuti molli adiacenti alla lesione o sede della stessa, la densità del tumore, la captazione del mezzo di contrasto e la sua estensione locale.

La Scintigrafia ossea total body con tecnezio 99 è un esame di medicina nucleare molto utile nella localizzazione di ripetizioni ossee della neoplasia e quindi indispensabile per completarne la stadiazione. In alternativa alla stessa può essere utilizzata la TAC-PET, esame più costoso del precedente, molto sensibile ma poco specifico. Infatti utilizzando il glucosio marcato radioattivamente (18-FDG) è in grado di mostrarci qualsiasi sede del nostro organismo in cui ci sia un’alterazione del metabolismo cellulare.

L’ultimo passo verso la diagnosi consiste nella biopsia, cioè nel prelievo di un campione di cellule direttamente dalla lesione.

Esistono diversi metodi per eseguire una biopsia:

- Agoaspirato: consiste nel prelievo di cellule da un distretto dell'organismo o da una lesione. Raramente utilizzato in diagnostica, trova indicazione nei tumori di origine vascolare e linfatica.
- Agobiopsia: con apposito ago, da parti molli o da osso, si esegue in anestesia locale un prelievo di uno o più cilindri di tessuto; tale esame può anche essere eseguito con ausilio di ecografo, amplioscopio o TAC;
- Biopsia incisionale: consiste in una piccola incisione chirurgica in corrispondenza della lesione e prelievo di tessuto generalmente in quantità più abbondante del precedente; è riservata ai casi in cui una agobiopsia potrebbe essere troppo pericolosa oppure è stata eseguita ma senza una diagnosi definitiva;
- Biopsia escissionale: consiste nella escissione del tumore con margini adeguati. E' riservata a tutte quelle lesioni inferiori ai 3 centimetri difficili da biopsiare ed a tutte le lesioni benigne di cui è sicura la diagnosi in base alla clinica ed imaging: praticamente solo il lipoma e l'angioma.

Il concetto più importante che non ci deve sfuggire è che la biopsia, anche se eseguita come ultimo passo, è la fase più importante, nel senso che la diagnosi di queste malattie è quasi sempre istologica. Deve essere eseguita lungo una linea immaginaria che corrisponde alla futura incisione chirurgica, in quanto dobbiamo prevederne l'asportazione durante l'eventuale chirurgia definitiva. La biopsia incisionale/escissionale deve sempre seguire le linee cutanee di Langer, per cui sarà spesso un'incisione longitudinale, tranne che nel poplite e nella fossa cubitale dove assume una forma a losanga o S.

Nelle lesioni ossee del bacino spesso, considerate le notevoli dimensioni del tumore, può essere sufficiente una agobiopsia, a "mano libera" oppure con l'ausilio della TAC. Nelle

lesioni delle parti molli generalmente si preferisce un'agobiopsia ecoguidata in quanto è ormai dimostrata l'elevata potenzialità diagnostica di tale procedura.

Ci sono casi in cui però la biopsia e quindi l'istologia non sono sufficienti a dirimere i dubbi diagnostici: in questi casi ci si avvale di diverse tecniche di biologia molecolare come la FISH e la PCR, alla ricerca di alterazioni cromosomiche, sfortunatamente note per un numero ristretto di tumori. E' il caso del SE, dove la traslocazione cromosomica 11;22, denominata EWSR1-FLI1, ha una specificità del 90-95%, o del sarcoma sinoviale, dove la traslocazione cromosomica X-18 (denominata SYT-SSX) è presente nel 98% dei casi, oppure dell'emangio-endotelioma epitelioido, dove la traslocazione 1;3 ha una specificità del 100%.

La ricerca delle traslocazioni cromosomiche trova la sua massima utilità nella diagnosi di SE: infatti questa patologia, detta anche "grande mimo", spesso simula, sia clinicamente che istologicamente, una osteomielite o un linfoma.

STADIAZIONE

I tumori muscolo-scheletrici sono classificati in base alle loro caratteristiche cliniche ed istologiche. Il sistema di classificazione più adottato per i tumori benigni e maligni dell'osso e delle parti molli è quello proposto da Enneking nel 1980.

Il sistema si basa su 3 parametri: G, T e M.

G è il grado istologico del tumore. G0 è benigno, G1 è a basso grado di malignità e G2 ad alto grado di malignità.

T rappresenta l'estensione anatomica del tumore. T0 indica un tumore benigno intracapsulare, T1 un tumore benigno o maligno senza una vera capsula ma ancora confinato all'interno di un compartimento anatomico, T2 un tumore benigno o maligno senza vera capsula, che origina in uno spazio extracompartimentale o si espande in un altro compartimento violando le barriere naturali.

M indica le metastasi, sia regionali (osso e linfonodi) che a distanza. M0 assenza, M1 presenza di metastasi.

I tumori benigni, dell'osso e delle parti molli, sono classificati come stadio 1 (latenti o inattivi), stadio 2 (attivi) e stadio 3 (aggressivi).

I sarcomi dell'osso e delle parti molli sono classificati in stadio 1 (basso grado di malignità), stadio 2 (alto grado) e stadio 3 (con metastasi a distanza). A loro volta ciascuno dei 3 stadi è suddiviso in A e B, dove si indica rispettivamente se il tumore è intra- od extracompartimentale nei primi 2 stadi e se è a basso od alto grado di malignità nel terzo stadio (tabella 2).

Stage	Tumore	Metastasi	Grado
IA	T1	M0	G1
IB	T2	M0	G1
IIA	T1	M0	G2
IIB	T2	M0	G2
III	T1 o T2	M1	G1 o G2

Tabella 2. *T1 significa intracompartimentale, T2 extracompartimentale; M0 assenza di metastasi a distanza, M1 presenza di metastasi a distanza; G1 basso grado di malignità, G2 alto grado di malignità.*

Un altro sistema di classificazione oncologica è quello dell'American Joint Committee System (AJCS), basato sul sistema TNMG, applicabile a qualsiasi sito e tumore, non solo quelli muscolo-scheletrici, dove la T indica l'estensione e le dimensioni del tumore, la N la presenza di un coinvolgimento linfonodale, la M le metastasi a distanza e la G il grado istologico del tumore.

Stage	Grado	Localizzazione	Metastasi linfonodali	Metastasi a distanza
IA	G1	T1	N0	M0
IB	G1	T2	N0	M0
IIA	G2	T1	N0	M0
IIB	G2	T2	N0	M0
IIIA	G3	T1	N0	M0
IIIB	G3	T2	N0	M0
IIIC	G1-3	T1-2	N1	M0
IVA	G1-3	T3	N0-1	M0
IVB	G1-3	T1-3	N0-1	M1

Tabella 3. *T1: < 5 cm; T2: 5 cm o >; T3 coinvolgimento osseo, vascolare o nervoso; N0: assenza di metastasi linfonodali; N1 metastasi linfonodali; M0: assenza di metastasi a distanza; M1 metastasi a distanza; G1: basso grado di malignità, ben differenziato; G2: moderatamente-ben differenziato; G3: alto grado, scarsamente differenziato.*

TRATTAMENTO

L'approccio terapeutico ai tumori muscolo-scheletrici è in generale multidisciplinare e si avvale dell' interazione di diversi specialisti che collaborano tra loro in centri specializzati. Il comportamento di questi tumori può però essere molto diverso l'uno dall'altro e richiedere pertanto trattamenti specifici differenti tra loro.

Il CS, che rappresenta il tumore primitivo maligno più frequente del bacino, generalmente non risponde alla radioterapia ed alla chemioterapia, che invece sono delle armi fondamentali in altri tumori muscolo-scheletrici. Il trattamento del CS è prevalentemente chirurgico, cioè resezione en-bloc con margini ampi o amputazione: quando però questo non è possibile si può ricorrere alla radioterapia. Studi recenti hanno dimostrato che la mancanza dell'espressione della proteina p16, una proteina che regola il ciclo cellulare, favorisce la resistenza delle cellule del CS alle radiazioni. Pertanto, nel tentativo di aumentare la radiosensibilità, sono state sperimentate sostanze radiosensibilizzanti come il razoxane, con risultati incoraggianti (Linee guida SIOT). Negli ultimi anni anche la radioterapia con protoni ha dimostrato un controllo locale eccellente ed una buona sopravvivenza dei pazienti.

Il ruolo della chemioterapia nel CS centrale rimane ancora molto dibattuto. Alcuni studi hanno però dimostrato risultati incoraggianti in alcune forme più rare e ad alto gradi di malignità, come il CS mesenchimale e dedifferenziato.

L'OS ha come protocollo terapeutico l'associazione della chemioterapia neoadiuvante con la chirurgia, cioè resezione en-bloc con margini ampi.

Il trattamento preoperatorio si avvale dell'utilizzo di methotrexate, cisplatino, adriamicina ed ifosfamide usata singolarmente od in associazione ad etoposide. Il trattamento va poi personalizzato a seconda dell'età del paziente, della presenza di metastasi a distanza o recidiva locale. Al momento non esistono evidenze scientifiche sulla necessità di un trattamento chemioterapico differenziato in funzione della sede di malattia.

Il trattamento postoperatorio si avvale degli stessi farmaci ma in dosi e tempi di somministrazione che dipendono soprattutto dalla percentuale di necrosi tumorale che viene valutata sul pezzo operatorio: necrosi uguali o superiori al 90% sono considerate una buona risposta al trattamento. La durata media del trattamento neoadiuvante è di circa 9 mesi.

In situazioni cliniche in cui dalla chirurgia anche demolitiva non si possono ottenere margini adeguati, la radioterapia a dosaggi superiori a 60 Gy può essere presa in considerazione, sia pre- che post-operatoriamente, così come anche a scopo antalgico nelle sedi ossee sia primitive che secondarie non altrimenti trattabili (Linee guida Italian Sarcoma Group).

Il trattamento del SE è multidisciplinare e prevede la combinazione di chirurgia, chemioterapia e radioterapia.

In realtà il ruolo della chirurgia nel trattamento del SE è molto dibattuto: diversi studi dimostrano che la chirurgia, da sola od in associazione alla radioterapia, non migliora il controllo locale della malattia. (Scully et al.) Altri invece (Sudanese et al.) hanno dimostrato che la chirurgia, in associazione o meno alla radioterapia, aumenta la sopravvivenza globale.

La radioterapia è indicata quando la chirurgia è stata inadeguata o quando non è realizzabile: i dosaggi sono di 55-60 Gy in caso di trattamento radioterapico esclusivo e 40-45 Gy se associato.

Il trattamento chemioterapico è di primaria importanza in quanto il SE presenta una elevata chemiosensibilità. Il protocollo prevede l'utilizzo di adriamicina, ciclofosfamide, ifosfamide, etoposide, vincristina e dactinomicina, con dosaggi che vengono stabiliti in base all'età del paziente, presenza di metastasi o recidive locali, per una durata complessiva del trattamento pre- e post-operatorio che va dai 6 ai 12 mesi.

Come per l'OS, la risposta alla chemioterapia viene valutata in base al grado di necrosi tumorale sul pezzo operatorio: in particolare in Italia si utilizza la valutazione di Picci, che prevede un grado 1 (focolai macroscopici di cellule tumorali vitali), grado 2 (focolai microscopici vitali) e grado 3 (assenza di cellule neoplastiche). La risposta è considerata buona nei gradi 2 e 3, scarsa nel grado 1 (Linee guida Italian Sarcoma Group).

CAPITOLO III

TECNICHE CHIRURGICHE

Il trattamento chirurgico dei sarcomi ossei degli arti ha subito negli ultimi venti anni enormi cambiamenti. Nel passato queste neoplasie venivano trattate nel 80-90% dei casi con una chirurgia demolitiva. Negli ultimi decenni il ricorso all' amputazione è diminuito progressivamente, ed una percentuale sempre più numerosa di pazienti è stata trattata con la resezione locale e la ricostruzione funzionale dell'arto. Le difficoltà maggiori di ricostruzione si riscontrano assiduamente nei pazienti in accrescimento. Pertanto verranno esposte profusamente le tecniche ricostruttive dei soggetti pediatrici. L'avvento della chemioterapia e lo sviluppo continuo di nuove tecniche chirurgiche conservative hanno permesso di proporre attualmente il salvataggio dell'arto come valida alternativa all'amputazione nella maggior parte dei soggetti anche di età pediatrica. Tuttavia, esistono ancora degli ostacoli alla chirurgia ricostruttiva nei pazienti più giovani ed in particolare nell'arto inferiore; quasi sempre infatti (oltre 80 % dei casi) la resezione comporta il sacrificio di una o addirittura due cartilagini di accrescimento. D'altra parte qualsiasi tecnica ricostruttiva influenza e condiziona il normale sviluppo fisiologico dello scheletro infantile. Perciò, mentre l'arto sano controlaterale continua a crescere, si viene a creare una grave dismetria, che può risultare incompatibile con una buona funzionalità nella stazione eretta e nella deambulazione. La dismetria sarà tanto maggiore quanto minore era l'età del bambino al momento dell'intervento e potrà raggiungere nell'arto inferiore anche valori di 15-20 cm. Un altro limite importante per la ricostruzione nei pazienti in accrescimento è rappresentato dalle minori dimensioni dell'osso. Questo obbliga a modificare la tecnica di ricostruzione che viene utilizzata nei pazienti adulti. Quindi si utilizzano protesi speciali, più piccole, protesi allungabili, ma più spesso impianti biologici, utilizzando innesti omoplastici, autoplastici o autoplastici vascolarizzati. Sulla base dell'esperienza maturata in quaranta anni di chirurgia oncologica presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, in questo capitolo analizzeremo le varie tecniche chirurgiche e le relative indicazioni in rapporto con l'età dei pazienti.

LE AMPUTAZIONI

E' già stato ricordato come l'amputazione abbia rappresentato l'unica indicazione chirurgica adeguata nel trattamento dei sarcomi ossei fino agli anni '70. Attualmente l'amputazione di un arto trova indicazione elettiva nei casi di neoplasie di enormi dimensioni con infiltrazione neoplastica dei tronchi nervosi. L'infiltrazione delle strutture vascolari principali non rappresenta di per sé una controindicazione assoluta alla chirurgia conservativa dell'arto, in quanto segmenti vascolari arteriosi e venosi possono essere ricostruiti. D'altra parte in presenza di gravi complicanze vascolari o infettive l'amputazione può rappresentare l'unica soluzione accettabile. Un discorso particolare è rappresentato, soprattutto nel paziente pediatrico, dalle localizzazioni sarcomatose coinvolgenti caviglia e piede. In queste sedi infatti l'amputazione di gamba oltre a rappresentare sempre l'intervento oncologico più efficace, garantisce un risultato funzionale, quasi sempre migliore delle alternative ricostruttive.

LA GIROPLASTICA

In caso di neoplasie localizzate al femore o alla tibia prossimale può trovare indicazione una tecnica che si colloca a metà tra l'amputazione dell'arto e le tecniche cosiddette di "Limb Salvage": la giroplastica (fig 6).

La tecnica varia a seconda che l'articolazione coinvolta nella resezione sia il ginocchio o l'anca. Nella casistica valutata, nel 97% dei casi si trattava di sarcomi localizzati al femore distale. In questi casi la tecnica consiste nella resezione intra- o extra-articolare del femore distale unitamente a tutti i muscoli che lo avvolgono e al mantello cutaneo. Al termine della resezione la gamba ed il piede restano uniti alla radice dell'arto esclusivamente tramite la continuità del tronco nervoso del nervo sciatico e dei vasi femorali (questi ultimi possono anch'essi venire resecati per eseguire nella ricostruzione un'anastomosi in accorciamento dei monconi vascolari). La gamba ed il piede vengono quindi ruotati sull'asse della gamba di 180°, e la tibia viene fissata al moncone femorale con una placca metallica o un chiodo endomidollare. La caviglia si trova quindi all'altezza del ginocchio controlaterale ma ruotata all'indietro e sostituisce con il proprio movimento il movimento del ginocchio asportato. Il

paziente utilizza una protesi esterna in maniera simile ad un amputato di gamba ma con un risultato funzionale spesso superiore e senza la sindrome dolorosa dell'arto fantasma che spesso infastidisce i pazienti amputati (Fig.11).

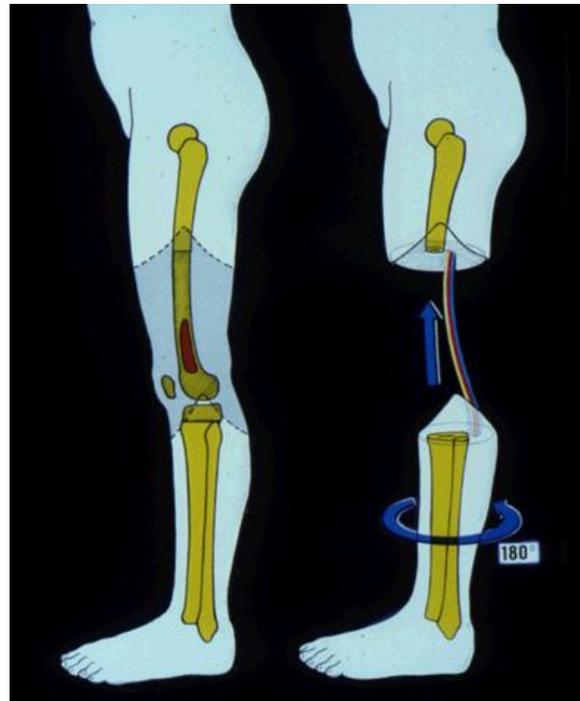


Figura 6: La giroplastica nel trattamento di un sarcoma osseo del femore distale.

Questa tecnica può rappresentare un'alternativa valida all'amputazione dell'arto a tutte le età, ma trova la sua indicazione elettiva nei casi di sarcomi del ginocchio in bambini al di sotto degli otto anni. In questo piccolo sottogruppo di pazienti, infatti, non esistono alternative ricostruttive accettabili. Le ridotte dimensioni e la fragilità delle diafisi controindicano l'uso degli steli protesici, e le grandi dismetrie che si verificano resecando la sola metafisi distale del femore in bambini al di sotto di questa età, vanificano qualsiasi tentativo di ricostruzione. La giroplastica determina i risultati più soddisfacenti proprio nella popolazione pediatrica più rapida nell'adattare lo schema motorio e dove i vantaggi funzionali sono più apprezzati.

LE RICOSTRUZIONI INTERCALARI

Per resezione intercalare si intende un intervento di asportazione di un segmento diafisario o metadiafisario di un osso lungo che lasci in sede gli estremi articolari dell'osso stesso. Nel bambino, se il segmento resecato si colloca a livello diafisario, le cartilagini di accrescimento non vengono asportate e la ricostruzione deve cercare di rispettarne la funzione evitando, laddove possibile, un'epifisiodesi iatrogena. Le resezioni intercalari in età pediatrica sono particolarmente frequenti nel trattamento del sarcoma di Ewing che usualmente è diafisario (Fig.7 a;b;c).

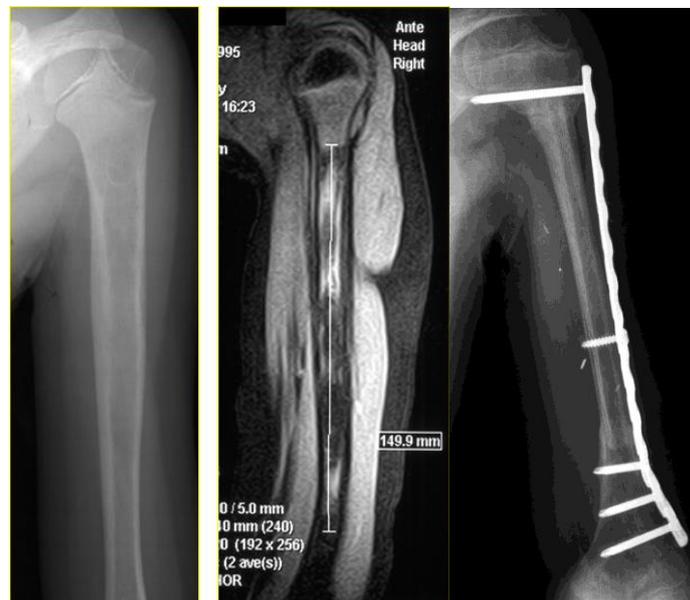


Figura 7 a;b;c: a) Radiografia S.di Ewing dell'omero sinistro. b) La RMN mette in evidenza l'estensione della lesione. c) Ricostruzione intercalare con perone vascolarizzato.

Gli innesti ossei costituiscono il metodo di scelta per tutte le ricostruzioni intercalari in pazienti pediatrici nei quali si scelga di evitare la radioterapia postoperatoria. L'innesto osseo omoplastico può essere riempito di cemento per aumentarne le resistenze meccaniche o può essere associato all'autotrapianto di perone vascolarizzato per accelerare la fusione con l'osso ospite e favorire la rivitalizzazione dell'innesto omoplastico a lungo termine. Essa è stata messa a punto presso gli Istituti Ortopedici Rizzoli e merita una descrizione più dettagliata.

ASSOCIAZIONE INNESTO OMOPLASTICO MASSIVO/AUTOTRAPIANTO DI PERONE VASCOLARIZZATO

Nel 1975 Taylor descrisse il primo caso di trapianto vascolarizzato di perone per ricostruire un difetto scheletrico a seguito di una resezione di un tumore osseo. La tecnica di prelievo fu poi modificata da Gilbert che descrisse svariate indicazioni della tecnica ricostruttiva. La ricostruzione con solo un perone non fornisce però stabilità sufficiente ed è troppo debole per permettere all'arto di sostenere in tempi rapidi il peso del corpo. Attualmente, in ortopedia oncologica pediatrica, il perone vascolarizzato "da solo", trova indicazione nelle resezioni intercalari subtotali delle ossa lunghe dell'arto superiore (fig.8 a;b;c;)

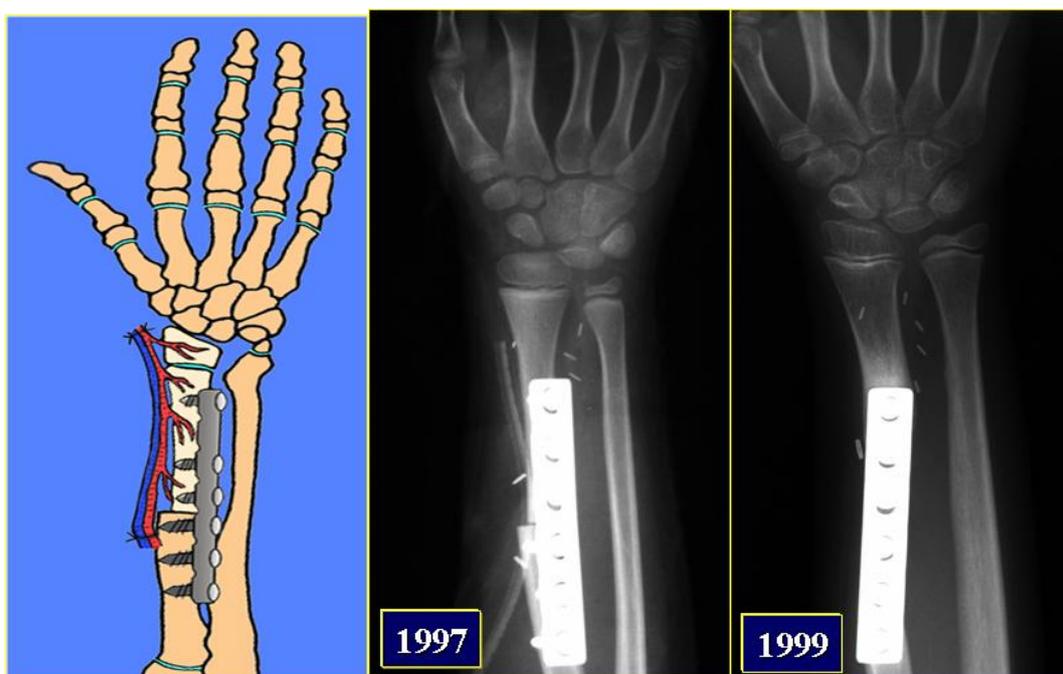


Figura 8.a;b;c: Ricostruzione del radio distale con perone vascolarizzato in accrescimento dopo la resezione per S. di Ewing.

Nel 1988, Capanna et al. hanno descritto l'associazione di un innesto omoplastico massivo e di un perone vascolarizzato per la ricostruzione intercalare di difetti scheletrici.

Questa tecnica consiste nel modellare un innesto omoplastico corrispondente al segmento osseo resecato, alesandone il canale midollare e aprendo sulla superficie corticale dello stesso una finestra di dimensioni variabili. Il perone autoplastico viene prelevato nella sua

porzione diafisaria, per via extraperiosteale unitamente alla sua vascolarizzazione costituita dall'arteria e dalla vena peroniera che vengono isolate e sezionate a livello del terzo prossimale di gamba, in corrispondenza della biforcazione tra il tronco tibio-peroniero ed i vasi tibiali posteriori.

Il perone ora libero viene inserito all'interno dell'innesto con il peduncolo vascolare che fuoriesce dalla finestra aperta nell'innesto stesso.

L'impianto così costituito viene posto nella sede da ricostruire con gli estremi del perone inseriti in posizione endomidollare a livello dei monconi ossei residui. I vasi peronieri vengono quindi suturati con tecnica microchirurgica a vasi precedentemente isolati nella sede da ricostruire. Generalmente si preferisce eseguire anastomosi terminoterminali sia dell'arteria che della vena (Fig 9 a;b;c;)



Figura 9.a;b;c: S di Ewing della tibia prossimale destra in una ragazza di 14 anni.a) La radiografia standard mostra una alterazione metadiafisaria. b)la RMN definisce l'estensione della neoplasia.c)ricostruzione con innesto omoplastico massivo associato a perone vascolarizzato dopo resezione intercalare.

Questa tecnica è particolarmente utilizzata nelle grandi resezioni intercalari sia a livello del femore che della tibia, dove i monconi ossei residui sono di piccole dimensioni. La presenza di osso vitale nell'impianto, garantisce una rapida fusione delle osteotomie anche in assenza di una sintesi particolarmente rigida. Per le stesse ragioni questa tecnica trova

maggiori indicazioni nell'età pediatrica dove permette di ottenere ricostruzioni diafisarie con minima sintesi e maggiori possibilità di evitare epifisiodesi inutili.

LE RICOSTRUZIONI ARTICOLARI

Le resezioni articolari rappresentano un problema ricostruttivo particolarmente complesso in ortopedia oncologica pediatrica. Il sacrificio della cartilagine di crescita porta ad un conseguente accorciamento alla fine della età evolutiva che sarà tanto maggiore quanto minore è l'età del paziente al momento dell'atto chirurgico. Lo scopo della ricostruzione è la ricostruzione del segmento resecato, minimizzando l'asimmetria finale e le deformità associate. I segmenti resecati possono essere ricostruiti eliminando il movimento articolare con un' artrodesi, oppure riproducendo il movimento con protesi speciali o con innesti massivi osteoarticolari.

Nel bambino più piccolo (meno di otto anni) e particolarmente nelle ricostruzioni della spalla o del polso trova indicazione una tecnica biologica particolare che consiste nell'autotrapianto del perone prossimale (con la cartilagine di accrescimento) unitamente ai vasi tibiali anteriori con la finalità di mantenerne e modellarne la crescita nella nuova sede articolare (fig.8 a,b,c).

ARTRODESI

Le artrodesi sono state particolarmente utilizzate nella chirurgia dell'arto inferiore sia per la ricostruzione dell'anca, del ginocchio o della caviglia. Le prime applicazioni in ortopedia oncologica pediatrica si ebbero alla fine degli anni '70 a livello del ginocchio. Inizialmente, dopo la resezione del femore distale, o della tibia prossimale o di entrambi i segmenti con una resezione extraarticolare, la ricostruzione avveniva con uno spaziatore in cemento, armato da un chiodo endomidollare inserito dalla regione trocanterica e lungo fino alla tibia distale. Per pazienti liberi da malattia da più di 2 anni, o quando la ricostruzione meccanica falliva, era raccomandato sostituire l'impianto temporaneo con un innesto osseo omoplastico.

Negli anni '80 le artrodesi di ginocchio o d'anca rappresentavano la principale tecnica ricostruttiva dell'arto inferiore e venivano comunemente ottenute mediante l'impiego di innesti ossei massivi e di lunghi chiodi endomidollari o di placche in compressione (Fig. 10 a;b)

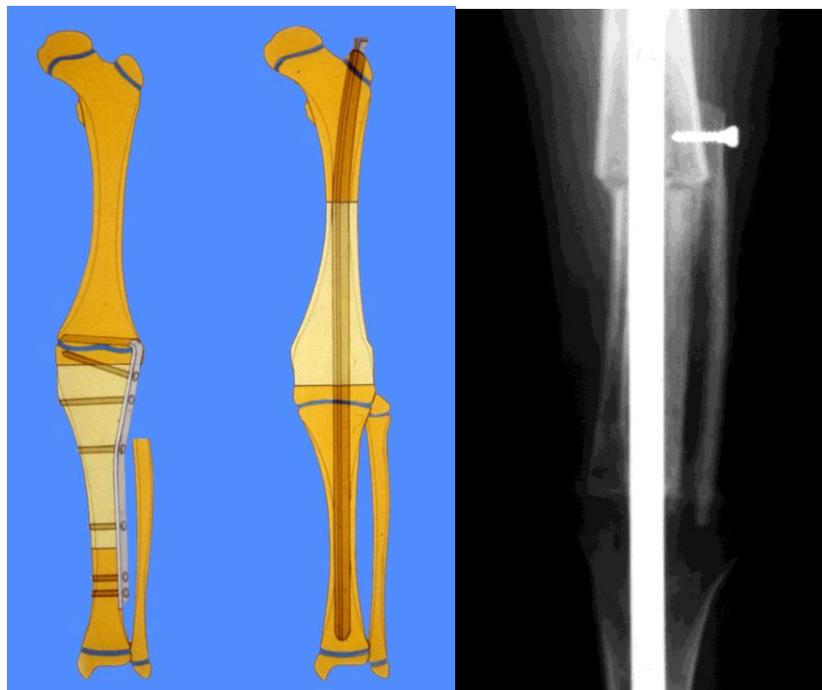


Figura 10a;b: artrodesi di ginocchio con innesto omoplastico massivo ed chiodo endomidollare dopo resezione del femore distale.

PROTESI MODULARI /PROTESI ESPANDIBILI

La protesi modulare può essere impiegata anche in età pediatrica costituendo una valida alternativa alle artrodesi d'anca o di ginocchio. Nelle ricostruzioni del femore distale viene utilizzata una componente tibiale a stelo liscio, che riduce i danni alla cartilagine di accrescimento prossimale della tibia permettendone un parziale sviluppo. Inoltre la stessa protesi modulare può essere allungata in tempi successivi, correggendo per quanto possibile la dismetria. A questo proposito sono state sviluppate delle protesi allungabili (Fig 11.a;b) con vari dispositivi, che al momento, però, sono ancora gravate da frequenti complicanze di tipo meccanico. Il concetto di una protesi interna espandibile ed adattabile è stato sviluppato come un'alternativa all'amputazione nel trattamento di tumori ossei maligni alle estremità nei bambini. Supera il problema di discrepanza significativa nella lunghezza degli arti che si

manifesta quando la chirurgia conservativa può essere applicata in bambini nell'età dello sviluppo. E' stata progettata in modo da poter essere estesa meccanicamente attraverso una veloce procedura chirurgica ad intervalli appropriati. Questa espansione graduale, precisa e periodica della protesi interna che è stata inserita per sostituire l'osso, o parte dell'osso coinvolto, permetterà ai tessuti molli dell'arto di adattarsi lentamente all'aumento della lunghezza dell'arto.



Figura 11. a;b: Sarcoma del femore distale in un bambino di 9 anni. a) La RMN mostra una alterazione metadiafisaria ed una skip metastasi. B) Ricostruzione con protesi allungabile.

INNESTI MASSIVI OSTEOARTICOLARI

La ricostruzione con innesto omoplastico osteoarticolare massivo (Fig 12.a;b;c) permette di ricostruire un'articolazione funzionale simile a quella naturale, ricostruendo la massa ossea e permette la crescita fisiologica delle ossa limitrofe evitando l'inserimento di steli o chiodi endomidollari in segmenti ossei altrimenti sani. La sua applicazione è ovviamente limitata dal fatto che è difficile trovare l'innesto delle giuste dimensioni. Infatti, gli innesti hanno quasi sempre dimensioni troppo grandi per i bambini sotto i 9 anni di età.



Figura 12.a;b;c : S di Ewing in un bambino di 13 anni. a) La radiografia mostra la lesione nel omero distale. b) Ricostruzione con innesto osteoarticolare omoplastico. c) Il follow up a 6 mesi mostra la consolidazione dell'innesto massivo all'osso ospite.

Nell'arto superiore possono essere indicati, solitamente vicino al decimo anno di età, nelle ricostruzioni della spalla e del gomito. Nell'arto inferiore trovano indicazione nelle ricostruzioni del femore distale dove permettono di ottenere ottimi risultati anche di lunga durata.

AUTOTRAPIANTO DI PERONE PROSSIMALE IN ACCRESCIMENTO

La tecnica della ricostruzione con trapianto di perone autologo vascolarizzato si basa sulla dissezione del perone prossimale con i vasi tibiali anteriori che assicurano la perfusione della cartilagine di accrescimento. E' utilizzata nella ricostruzione del radio distale e dell'omero prossimale nei bambini sotto gli 8 anni ma è stata anche utilizzata come alternativa alla giroplastica d'anca nella ricostruzione del femore prossimale sotto i 5 anni di età dove ogni altra alternativa ricostruiva non risulta possibile.(Fig 13 a;b;c)

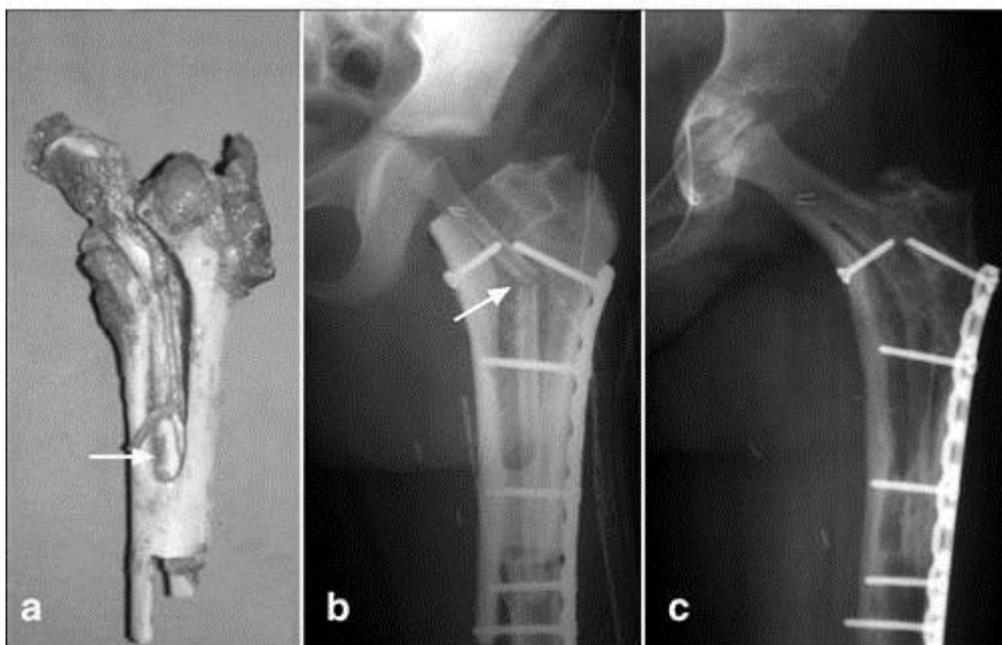


Figura 13.a;b;c: a)Perone vascolarizzato in accrescimento associato all innesto omoplastico massivo del femore prossimale. b) La radiografia mostra la ricostruzione nel femore prossimale ed il perone vascolarizzato in accrescimento. c) Il follow-up mostra la crescita del perone vascolarizzato che ha assunto le sembianze di un femore evitando il dimorfismo dell'anca e la dismetria alla fine dell'accrescimento

LE RESEZIONI CHIRURGICHE DELLA PELVI

Fino agli anni Settanta la maggior parte dei tumori della pelvi erano trattati con l'emipelvectomy, cioè un'amputazione dell'arto inferiore a livello dell'articolazione sacroiliaca e della sinfisi pubica, una procedura associata ad una significativa percentuale di complicanze, scarsi risultati funzionali e forte impatto emotivo.

Grazie alla disponibilità di sofisticati sistemi di imaging, all'uso della chemioterapia neoadiuvante, al miglioramento delle tecniche chirurgiche di resezione associato alle ricostruzioni protesiche, sono aumentate le procedure conservative che oggi sono realizzate nella maggioranza dei casi.

Purtroppo le lesioni della pelvi generalmente raggiungono notevoli dimensioni prima di essere diagnosticate; la maggior parte dei pazienti lamentano solo vago dolore gluteo od inguinale, nonostante la massa abbia raggiunto un volume notevole. I pazienti possono presentare sintomi specifici legati alla compressione od infiltrazione di specifiche strutture anatomiche all'interno della pelvi; raramente presentano sintomi sistemici ed occasionalmente il riscontro di una massa addominale può essere puramente casuale.

A causa della complessa struttura della regione pelvica, prima di qualsiasi trattamento chirurgico, anche la sola biopsia, bisogna conoscere la sua anatomia ed avere eseguito un accurato studio strumentale.



Figura 14.

Posteriormente, le strutture più importanti sono le radici nervose sacrali, che passano attraverso i forami sacrali: i tumori che penetrano il sacro e attraversano la linea mediana (Fig. 14) sono considerati non resecabili per il coinvolgimento bilaterale delle radici: il tumore potrebbe essere resecato, ma la morbidità sarebbe sicuramente maggiore del beneficio oncologico.

In realtà però non è così semplice capire preoperatoriamente se c'è un coinvolgimento del plesso sacrale: la clinica e l'imaging possono aiutarci ma nella maggioranza dei casi il riscontro è intraoperatorio.

I vasi iliaci comuni si trovano anteriormente all'ala sacrale: di conseguenza, tutte le neoplasie che siano prossime alla sacroiliaca possono facilmente comprimerli o infiltrarli. Ne consegue che tutte le resezioni pelviche che siano laterali alla sacroiliaca teoricamente non compromettano il fascio vascolare.

Il nervo sciatico si trova molto vicino all'osteotomia pelvica nelle resezioni dell'ileo o quelle periacetabolari: per questo è di fondamentale importanza capire l'estensione del tumore attraverso l'incisura ischiatica, dove passano i vasi glutei superiori ed il suddetto nervo. In tale contesto il muscolo piriforme gioca un ruolo importante, in quanto il nervo sciatico esce dalla pelvi passando al di sotto di esso mentre i vasi glutei sono al di sopra (Fig. 15).

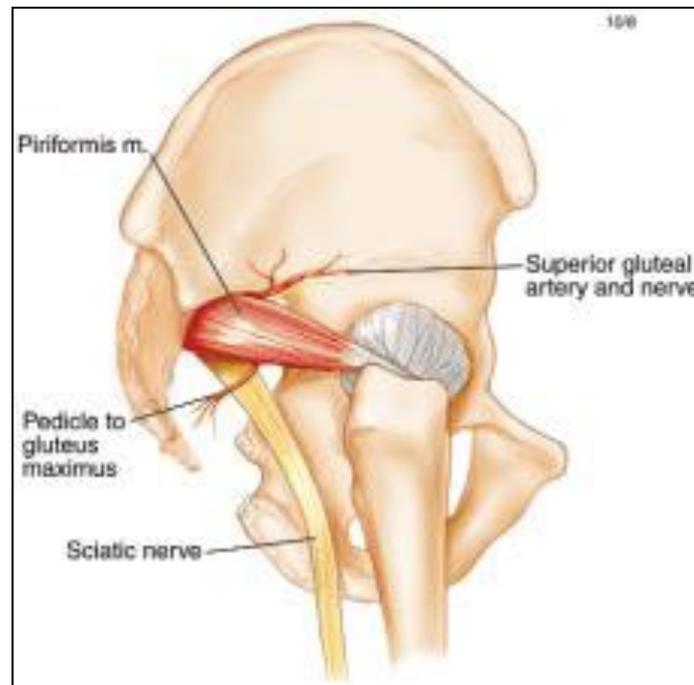


Figura 15.

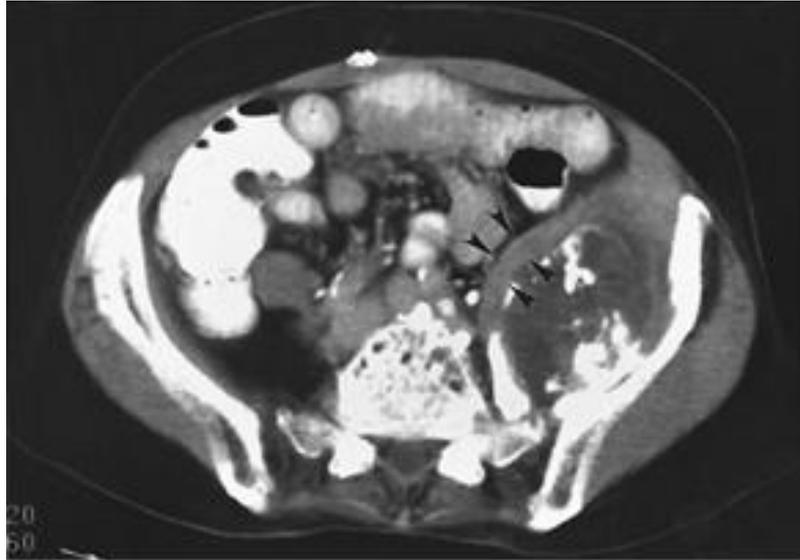


Figura 16.

Il muscolo iliaco (Fig. 16) origina dalla cresta iliaca e ricopre la parte più interna dell'ileo, rappresentando così una importante barriera alla diffusione di un tumore all'interno della pelvi ed essendo un sicuro margine oncologico per la resezione.

Una funzione simile ma dal lato opposto la svolge il muscolo medio gluteo, che riveste la parte più esterna dell'ileo e rappresenta un sicuro margine chirurgico di resezione: in questo caso però è ancora più importante ridurre al minimo il suo sacrificio in quanto servirà per la ricostruzione del meccanismo abducente e per la copertura della cavità pelvica.

Il fascio neurovascolare femorale passa proprio anteriormente alla branca pubica superiore e tutti i tumori che originano da questa regione possono comprimerlo o infiltrarlo.

Detto ciò, il chirurgo deve stabilire tutte le relazioni tra il tumore e queste strutture anatomiche prima di procedere alla chirurgia e decidere se sarà possibile effettuare un intervento conservativo o ablativo, preparando anzitempo gli innesti vascolari qualora necessario.

La classica emipelvectomy con lembo fasciocutaneo posteriore è stata per decenni il trattamento standard per la maggior parte dei tumori dell'osso e delle parti molli della radice della coscia, dell'inguine e della regione periacetabolare.

L'emipelvectomy allargata include la sacrectomia attraverso i forami sacrali; se invece una parte della cresta iliaca è risparmiata si parla di emipelvectomy modificata (Fig. 17a,b). Se invece si associa la resezione di uno o più visceri si parla di emipelvectomy composta.



Figura 17.

Con il termine di emipelvectomy interna si intende invece la resezione di una parte o di tutta l'emipelvi preservando l'estremità inferiore. Rappresenta uno degli interventi più complessi in ortopedia oncologica, soprattutto a causa della complessa anatomia del cingolo pelvico: da qui la necessità di avere una ampia esposizione del campo chirurgico, evitando mini-incisioni che potrebbero solo mettere a rischio importanti strutture e compromettere la qualità oncologica dell'intervento. L'incisione chirurgica viene denominata "utilitarian pelvic incision": inizia a livello della spina iliaca postero-inferiore e si estende lungo la cresta iliaca fino alla spina iliaca antero-superiore. A questo livello si biforca in 2: la parte mediale scende lungo il legamento inguinale e la sinfisi pubica, quella laterale prosegue distalmente fino al terzo superiore della coscia, curvando postero-lateralmente dietro il gran trocantere fino alla inserzione del grande gluteo (Fig 18).

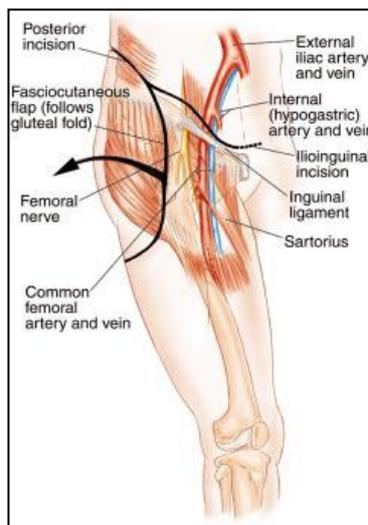


Figura 9.

La prima classificazione delle resezioni pelviche si deve a Enneking e Dunham, che nel 1978 ne descrissero 4 tipi. Il tipo 1 consiste nella resezione dell'ileo o parte di esso (P1), il 2 nella resezione della regione periacetabolare (P2), il 3 la regione pubica (P3) ed il 4 una sacrectomia parziale generalmente associata alla asportazione dell'ileo (P4), come schematizzato

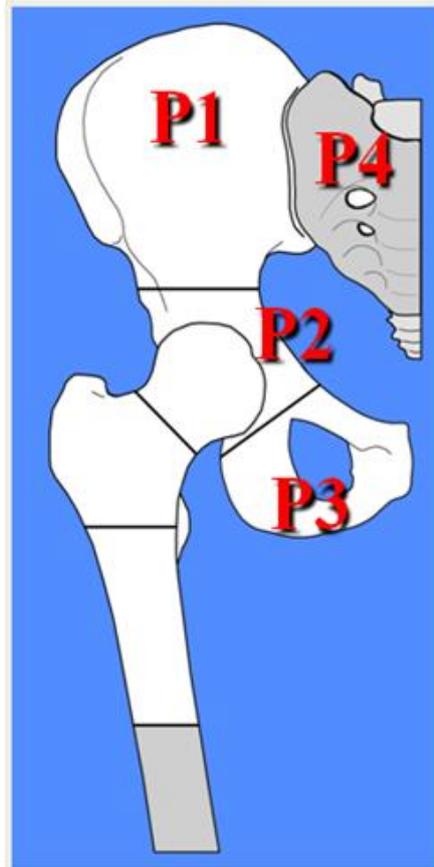


Figura 10.

1 tipo:

Si utilizza per tumori che nascono dall'ileo o dalle parti molli adiacenti ad esso. Con il paziente in decubito semilaterale a 45° si esegue la classica incisione chirurgica; si staccano tutte le inserzioni muscolari ad eccezione dell'iliaco e medio gluteo, che sono generalmente resecati in blocco con il tumore, a garantire adeguato margine di copertura e fornire margini oncologici ampi. Quindi si sviluppa il piano muscolare tra iliaco e psoas, con molta

attenzione a proteggere il nervo femorale, che identificato viene retratto medialmente insieme al muscolo psoas ed all'uretere (Fig. 11).

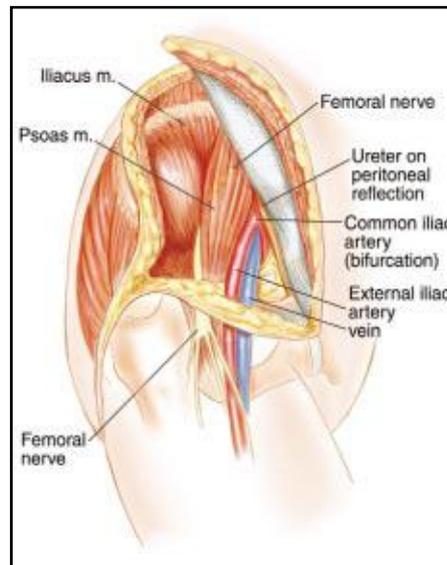


Figura 11.

Il nervo sciatico viene identificato lungo il suo decorso insieme ai vasi glutei inferiori nell'incisura ischiatica, dove si posizionano retrattori tipo Homan a protezione delle suddette strutture.

A questo punto la massa viene raggiunta anteriormente attraverso dissezione del muscolo iliaco e posteriormente attraverso il medio gluteo, cercando di non vedere mai il tumore ed allo stesso tempo risparmiando per quanto possibile le fibre muscolari del medio gluteo (Fig. 12) che ci serviranno per ricostruire il meccanismo abduzione e garantire adeguata copertura della cavità pelvica.

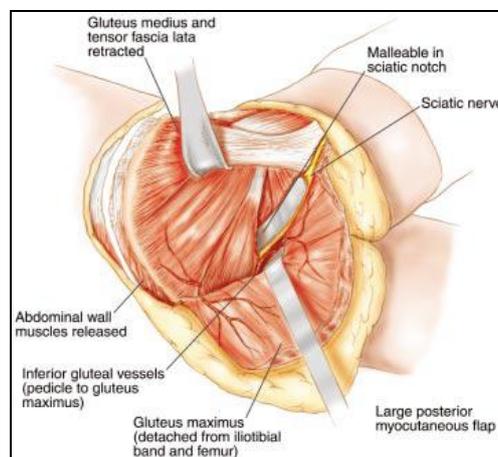


Figura 12.

L'osteotomia dell'ileo viene realizzata lungo la parte superiore e posteriore dell'acetabolo (Fig. 13). La capsula dell'articolazione sacroiliaca viene sezionata e le radici di L4 e L5 retratte medialmente insieme al plesso lombosacrale. Con un osteotomo si apre l'articolazione sacroiliaca; il legamento sacroiliaco posteriore e quello lombosacrale vengono sezionati dopo legatura dell'arteria ileolombare.

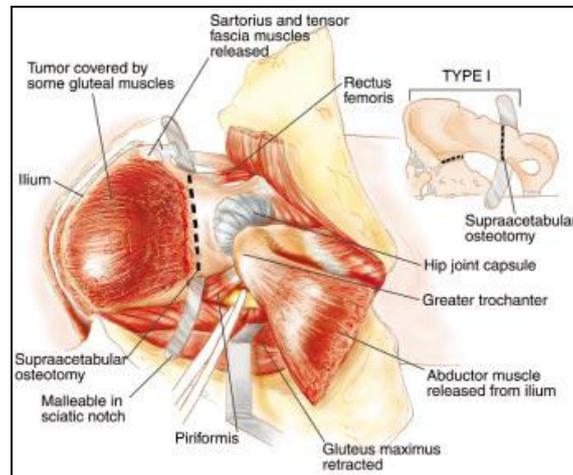


Figura 13.

Eseguita la resezione en-bloc, la parte più importante della ricostruzione consiste nella sutura del medio gluteo con la muscolatura della parete addominale, eseguita con l'arto inferiore in abduzione per ridurre la tensione; la sutura è poi rinforzata con il tensore della fascia lata ed il sartorio (Fig. 14).

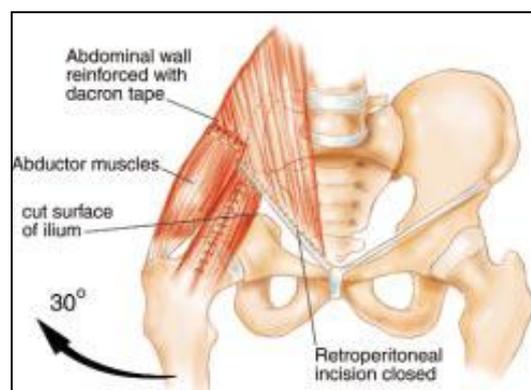


Figura 14.

Generalmente non è necessaria nessuna ricostruzione del difetto osseo in quanto permane un contatto tra la regione periacetabolare ed il sacro (Fig. 15).

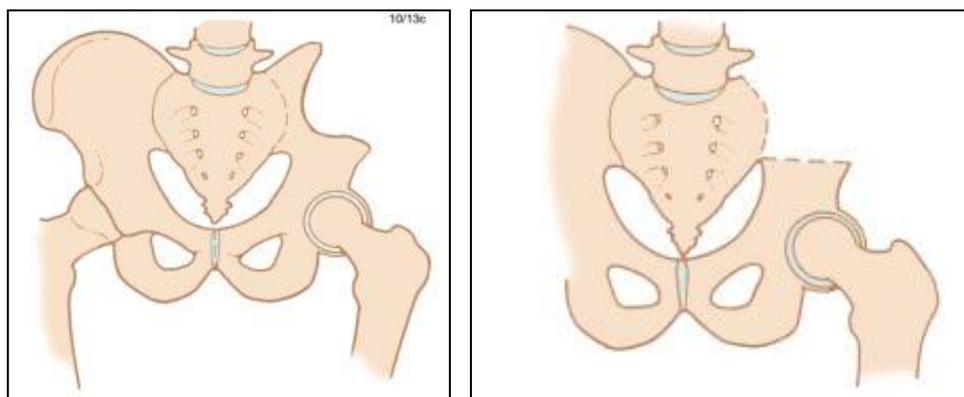


Figura 15.

2 tipo:

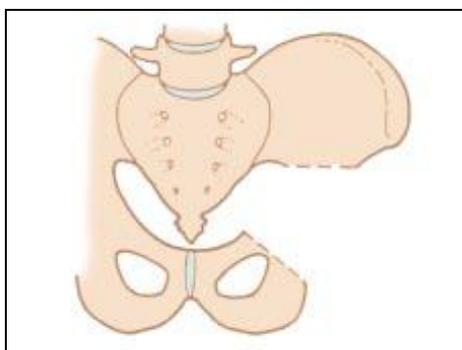


Figura 16.

Consiste nella resezione della regione periacetabolare, associata o meno alla asportazione della testa del femore (Fig. 16). E' senza dubbio il tipo di resezione più difficile tecnicamente, soprattutto perchè necessita di una adeguata ricostruzione del difetto osseo. E' indicata nei casi in cui i margini di resezione sono simili a quelli ottenuti con una emipelvectomy, quando la ricostruzione può garantire una accettabile funzionalità dell'arto e quando l'aspettativa di vita del paziente ed il suo stato generale giustificano tale procedura. E' invece controindicata quando c'è una recidiva locale a seguito di un intervento conservativo, a meno che la recidiva possa essere asportata con margini ampi; quando il tumore si estende posteriormente alla sacroiliaca coinvolgendo il plesso sacrale; quando il tumore si estende ai tessuti molli della pelvi e della coscia, con o senza coinvolgimento del nervo sciatico ed infine quando lo stato fisico del paziente e la sua aspettativa di vita sono scadenti.

L'incisione chirurgica è sempre la "utilitarian pelvic incision".

Dopo aver staccato tutte le inserzioni muscolari la prima struttura da identificare e proteggere è il fascio iliaco comune, il nervo femorale e sciatico. Quindi si procede ad eseguire le 3 osteotomie, sovracetabolare, della branca pubica superiore e dell'ischio, quest'ultima condotta al di sopra dell'inserzione del tendine del bicipite femorale.

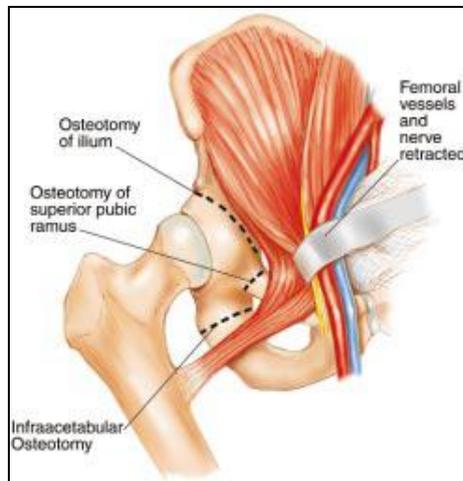


Figura 17.

La resezione periacetabolare en-bloc richiede infine la sezione del legamento sacro-spinoso e di alcuni muscoli del pavimento pelvico.

3 tipo:

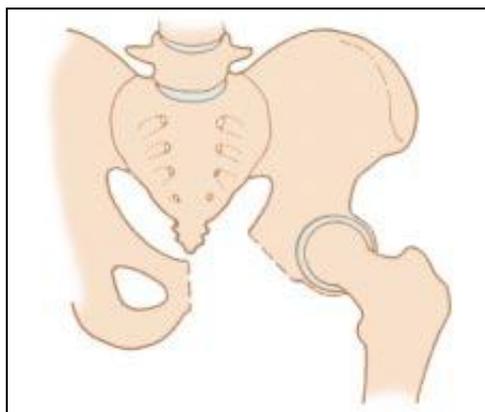


Figura 18.

L'incisione chirurgica utilizza la parte inguinale della "utilitarian pelvic incision" che viene prolungata distalmente a livello della sinfisi pubica per permettere l'esposizione dell'ischio.

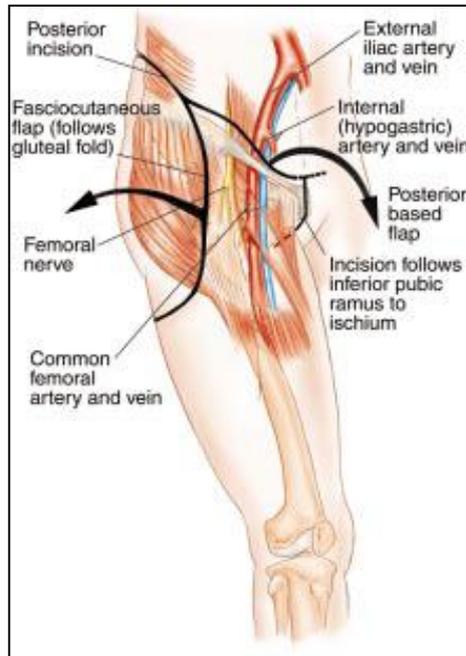


Figura 19.

Dopo aver dislocato medialmente il cordone spermatico viene sezionato il legamento inguinale e dislocato lateralmente insieme al fascio vascolonervoso. Quindi si procede al distacco del muscolo adduttore grande e del pettineo. Sfruttando la componente caudale dell'incisione chirurgica si liberano i muscoli posteriori della coscia, adduttori e gracile. Dopo aver protetto la vescica e legato il fascio otturatore si procede all'osteotomia della sinfisi e della rama pubica. Se il tumore si estende oltre la sinfisi pubica è necessario eseguire l'osteotomia includendo la rama pubica superiore ed inferiore controlaterale (Fig. 20).

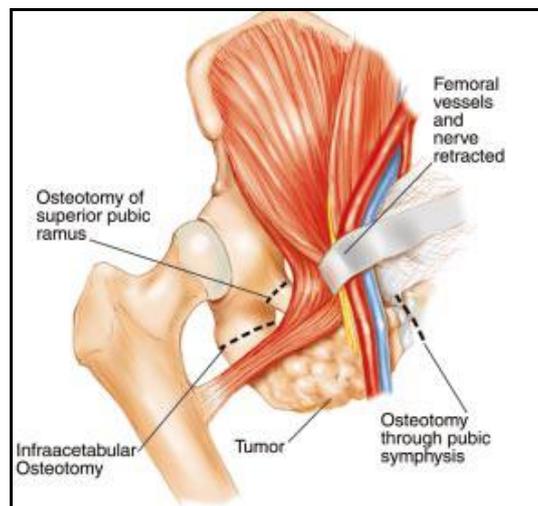


Figura 20.

LA CHIRURGIA ASSISTITA DAL CALCOLATORE (VIDEO-NAVIGATA)

La chirurgia ortopedica assistita dal computer (CAOS) è stata introdotta recentemente nella chirurgia dei tumori muscoloscheletrici per migliorare la precisione chirurgica nella resezione di tumori maligni e benigni. Le origini della chirurgia computer assistita risiedono in altre subspecialità; è stata, infatti, usata per più di 20 anni nella chirurgia maxillofaciale e in neurochirurgia per la biopsia e la resezione di tumori encefalici. Più recentemente è stata introdotta nella traumatologia, nella chirurgia della colonna vertebrale per il corretto posizionamento delle viti peduncolari, nel posizionamento del cotile nell'artroprotesi d'anca, nella protesica di ginocchio e in chirurgia ricostruttiva. Inizialmente l'impiego dell'assistenza computerizzata intraoperatoria per i tumori muscoloscheletrici è stato richiesto dalla difficoltà del trattamento dei tumori maligni della pelvi e del sacro. Uno studio critico di simulazione di Cartiaux e colleghi ha quantificato questa ben nota difficoltà, mostrando che la probabilità di un chirurgo esperto di ottenere margini di resezione negativi in un modello di plastica della pelvi era solo del 52%. Un modello di studio successivo ha dimostrato che l'introduzione della CAOS ha migliorato l'accuratezza del taglio e quindi la precisione della resezione tumorale.

La prima osteotomia pelvica non tumorale associata a navigazione TC-associata computerizzata è stata eseguita nel 1995 in pazienti con displasia acetabolare, con l'intento di migliorare la precisione del taglio dell'osteotomia correttiva. Hufner e collaboratori sono stati i primi ad utilizzare strumentazione computer-navigata in pazienti con tumori del sacro. Loro hanno dimostrato i vantaggi della visualizzazione dei rapporti tra lo scalpello e il tumore per una più accurata resezione. Questa tecnica è stata in seguito migliorata da molti altri gruppi. Krettek e coll. hanno utilizzato, come reperi per definire il limite del taglio dell'osteotomia, i fili di Kirschner nel planning preoperatorio dei tumori pelvici. Wong e coll. hanno impiegato i trackers di navigazione agli strumenti convenzionali (sonda diatermica) per visualizzare il tumore in tempo reale su immagini TC sul monitor di navigazione. Questa visualizzazione consentiva una chiara identificazione su dove i tagli sarebbero dovuti essere per eseguire una resezione con margini ampi, segnando con la sonda diatermica le superfici ossee.

Il ritmo di evoluzione del CAOS è migliorato nel corso degli ultimi 5-7 anni di pari passo con l'avanzamento della tecnologia dei computer e dei sistemi di monitoraggio intraoperatorio. Le potenzialità di implementare la precisione chirurgica rimangono uno stimolo che aumenta l'interesse dei chirurghi dei tumori muscolo-scheletrici.

PRINCIPI E METODI DELLA CHIRURGIA ORTOPEDICA ASSOCIATA A NAVIGAZIONE (CAOS)

La navigazione computer-assistita offre una mappa digitale in 3D interattiva ed in tempo reale dell'anatomia del paziente, e aiuta a guidare gli strumenti durante la procedura chirurgica. Le tecniche CAOS aumentano l'accuratezza spaziale durante la dissezione, la resezione chirurgica. I principi del CAOS sono simili alle mappe interattive in tempo reale che utilizzano la tecnologia GPS. Cioè, è creata una mappa digitale 3D del paziente che è utilizzata come guida della strumentazione che sarà mappata su questa simulazione virtuale.

I passaggi principali del CAOS sono i seguenti:

- 1 - Creazione di un'immagine digitale del paziente, più spesso utilizzando immagini RMN o scansioni TC della regione corporea d'interesse, che potrà essere utilizzata come sagoma. In ambito oncologico, il tumore è incluso nell'immagine e può essere evidenziato di modo da distinguerlo dai tessuti adiacenti.
- 2 - Planning preoperatorio dei piani di resezione (cioè tagli nell'osso e nei tessuti molli) sull'immagine virtuale del paziente.
- 3 - Visualizzazione intraoperatoria da parte del chirurgo delle immagini del paziente su un monitor video.
- 4 - Accoppiamento intraoperatorio dell'anatomia del paziente con le immagini digitali utilizzando dispositivi per identificare punti di riferimento anatomici sul paziente (un processo chiamato «registrazione»). Il chirurgo valida la registrazione per essere certo che l'accoppiamento delle immagini digitali e dell'anatomia del paziente sia avvenuto correttamente.
- 5 - Uso di strumenti navigati la cui posizione è trasferita in diretta sulle immagini digitali del paziente per proseguire con la procedura decisa nel planning preoperatorio.

La fonte di errori nell'utilizzo dei sistemi di navigazione risiede principalmente in errori di accoppiamento delle immagini digitali con l'anatomia intraoperatoria del paziente. Di conseguenza, le più recenti strategie di ottimizzazione hanno focalizzato l'attenzione sull'acquisizione intraoperatoria delle immagini del paziente via TC o RMN. Anche senza imaging intraoperatorio errori di navigazione minori di 0,5 mm sono riportati routinariamente.

Sono anche disponibili sistemi di navigazione privi d'immagini (dove per esempio non è stato eseguito un imaging preoperatorio) ma, per la resezione tumorale, sono stati utilizzati solo sistemi basati sulle immagini, poiché è richiesto un planning chirurgico paziente-specifico. I componenti tipici di un sistema di navigazione includono un sistema di localizzazione ottica stereoscopica, sensori di posizione collocati sul paziente, strumentario tracciato, un monitor video per visualizzare le informazioni virtuali e un computer. Il pezzo principale di un sistema di navigazione è il sistema di tracciamento.

Il tracciamento può essere ottenuto con sistemi ottici o elettromagnetici. I sistemi più spesso utilizzati sono quelli ottici ed utilizzano o sfere a riflessione passiva di luce infrarossa o diodi ad emissione attiva di luce infrarossa sul campo operatorio. I sistemi di tracciamento elettromagnetico sono caduti in disuso a causa di un'inferiore accuratezza e dei rischi di malfunzionamento conseguenti alla presenza di altri strumenti ferromagnetici comunemente presenti in sala operatoria. Il primo svantaggio dei sistemi ottici è la necessità di una linea di luce ininterrotta tra i sensori e gli strumenti di tracciamento.

Prima dell'intervento, gli strumenti di navigazione computerizzata possono essere calibrati nella geometria e nella forma per essere incorporati nelle immagini virtuali del paziente. Gli attuali sistemi di navigazione sono capaci di tracciare i comuni strumenti chirurgici, inclusi gli osteotomi, le sonde diatermiche e le punte o lame dei trapani.

PLANNING PREOPERATORIO

Il planning preoperatorio è stato valorizzato per il raggiungimento dell'obiettivo chirurgico previsto. I sistemi attuali consentono al chirurgo di vedere le immagini 3D del paziente e quindi di identificare accuratamente le relazioni spaziali tra il tumore e le strutture vitali (ad es. nervi e vasi sanguigni). Le recenti raccomandazioni consigliano l'utilizzo di grandi video ad alta definizione per minimizzare gli errori durante la visione delle immagini del paziente. Durante il planning preoperatorio, le immagini appropriate del paziente (più comunemente scansioni TC e RMN) sono selezionate e possono essere combinate o sovrapposte. La RMN aggiunge informazioni sui tessuti molli all'immagine TC, mentre altre modalità, come ad esempio la PET può aggiungere informazioni sulla fisiologia. Il passo principale del planning è evidenziare il tumore, selezionare i markers di riferimento per la registrazione e pianificare la posizione dei riferimenti per l'osteotomia. Alle immagini possono essere aggiunte annotazioni che potranno aiutare durante l'esecuzione dell'intervento chirurgico. Infine, possono essere selezionati i siti per la disposizione sul paziente dei dispositivi di tracciamento.

REGISTRAZIONE DEL PAZIENTE SULL'IMMAGINE

La registrazione intraoperatoria del paziente sulle immagini è il passaggio chiave nel processo di navigazione. Numerosi sistemi di registrazione sono stati applicati con successo al CAOS usando algoritmi e hardware. L'obiettivo della registrazione è di ottenere una corrispondenza di 1 a 1 tra la regione anatomica del paziente e il modello virtuale 3D costruito sulle immagini del paziente. Per compensare i movimenti intraoperatori del paziente è stato sviluppato un meccanismo di tracciamento meccanico che crea un sistema di coordinate locali che si muove col paziente (dynamic reference frame). È poi eseguita la calibrazione con i puntatori, tracciati gli strumenti chirurgici, i markers sul paziente e i dispositivi di imaging intraoperatoria per definire la proiezione di questi oggetti all'interno del sistema virtuale di coordinate e di conseguenza poter eseguire il piano chirurgico programmato.

La registrazione tridimensionale intraoperatoria è tipicamente realizzata attraverso l'identificazione di reperi anatomici che sono chiaramente rappresentati sulle immagini virtuali del paziente. Due metodi sono più spesso utilizzati:

1 - Accoppiamento per punti (PPM): questo è un metodo invasivo che usa markers fissi (Figura 21, A-B) impiantati prima dell'intervento in una precedente procedura. Questi markers sono radiopachi e quindi identificabili sia sul paziente sia sulle immagini del paziente. Per la registrazione questi punti sono localizzati utilizzando un puntatore (Figura 21, E) sul paziente e accoppiati con i punti sulle immagini. Questo approccio fornisce la migliore accuratezza possibile. Tuttavia presenta fattori negativi come il rischio d'infezione, dolore e un maggior tempo conseguenti alla separata procedura. Può anche essere usata una variazione non invasiva di questa tecnica per cui il chirurgo trova punti che sono chiaramente identificabili sulle immagini del paziente. Questa tecnica è eseguita nella fase della pianificazione preoperatoria e tende ad essere dispendiosa. Sia con la tecnica di accoppiamento per punti (PPM) invasivo che non invasivo, l'errore di registrazione si riduce significativamente se sono utilizzate più di 4 coppie di punti.

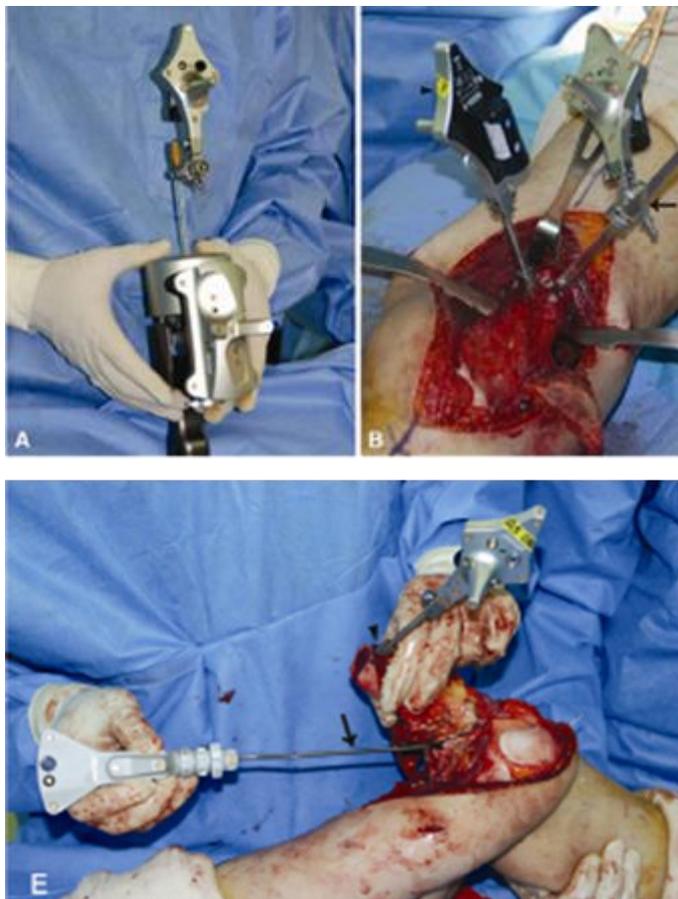


Figura 21

2 - Imaging intraoperatorio: la registrazione può inoltre essere eseguita utilizzando un sistema di imaging intraoperatorio. Una struttura di riferimento dinamico (dynamic reference frame) è fissata al paziente, le immagini sono acquisite, e il sistema completa la registrazione mediante l'accoppiamento delle immagini intraoperatorie con quelle preoperatorie. I vantaggi di questa tecnica sono un miglioramento dell'accuratezza, la velocità di esecuzione, e la riduzione delle morbidità del paziente connesse con l'esposizione chirurgica richiesta nella registrazione con PPM. Gli svantaggi includono il costo delle attrezzature, una maggiore esposizione alle radiazioni, e la scarsa qualità delle immagini intraoperatorie a confronto con le preoperatorie.

Allo scopo di migliorare l'accuratezza della registrazione, spesso è eseguito l'accoppiamento di superficie. Per questa tecnica, il chirurgo identifica 20 o più punti sulla superficie dell'osso usando un tracciatore per punti del sistema di navigazione. Questa immagine «reale» della superficie ossea è quindi accoppiata con le immagini preoperatorie. Una maggiore accuratezza è raggiunta mediante l'accoppiamento di un maggior numero di punti e se sono selezionate più superfici complesse.

VERIFICA ED ERRORE

Gli attuali sistemi di navigazione accoppiano l'anatomia del paziente con le immagini virtuali acquisite via TC e/o RMN attraverso il metodo di rigida trasformazione del corpo (rigid body transformation). Questa tecnica assume che l'osso sia rigido e non deformabile e che quindi vengano mantenute le relazioni spaziali tra i punti sul paziente e le immagini. L'ipotesi del corpo rigido (e quindi la sua trasformazione matematica) non è più valida se l'organizzazione spaziale dell'osso è modificata. Così, solo singole ossa sono navigate e registrate con gli attuali sistemi in uso. Anche con questa limitazione, gli errori possono verificarsi a causa di cambiamenti nella forma dell'osso (per esempio, plasticità, effetti del tumore), inaccuratezza delle immagini e movimento.

Phillips ha fatto notare che l'errore può verificarsi ad ogni fase della navigazione e che quindi gli errori possono essere cumulativi: si propagano man mano che si procede con le tappe della navigazione. Lo standard di accuratezza comunemente accettato è tra 2 e 4 mm

per i punti bersaglio e tra 1° e 3° per le traiettorie bersaglio. Il vero errore di navigazione è spesso non uniforme col volume del paziente ed è connesso con la distribuzione dei punti accoppiati alla registrazione anatomica delle immagini di base. L'errore si riduce quando la distribuzione dei punti accoppiati è vicina alla regione di interesse ed incrementa man mano che da questa ci si allontana.

Per migliorare l'accuratezza della registrazione sono state introdotte numerose tecniche di accoppiamento di superficie. Il chirurgo identifica in fase intraoperatoria un numero definito di punti sul paziente e il computer, tramite algoritmi, localizza il punto corrispondente. Ciononostante una conferma visuale del paziente e delle immagini registrate va sempre eseguita come controllo finale prima di procedere con la navigazione.

CAPITOLO IV

MATERIALI E METODI

Da Novembre 2011 a Novembre 2013, con la collaborazione del Dr. G.D. Letson del Moffitt Cancer Center & Research Institute di Tampa, Florida, sono stati trattati con sistema di chirurgia navigata complessivamente 16 pazienti affetti da tumore osseo primitivo, 9 maschi e 7 femmine, con un'età media di 31 anni (min 12 – max 55). La diagnosi istologica dei tumori trattati è stata confermata dalla biopsia ossea. La sede, l'istotipo ed il grado di tumore primitivo dell'osso variava. Dei 9 pazienti maschi, come segue, sono stati trattati: 1 di età di 12 anni è stato operato per un Sarcoma di Ewing del femore distale destro, 1 di anni 54 è stato trattato per un Condrosarcoma centrale del femore prossimale destro, 1 di anni 14 è stato trattato per un Osteosarcoma alto grado del femore prossimale (regione sottotrocanterica), 1 di anni 42 è stato trattato per una recidiva di Cordoma di sacro sotto S2, 1 di età di 55 anni è stato trattato per un Cordoma del sacro di S1, 1 di anni 27 è stato trattato per un Osteosarcoma parostale del femore distale sinistro, 1 di anni 18 è stato trattato per un Osteosarcoma fibroblastico alto grado del sacro, 1 di anni 17 è stato trattato per un Osteosarcoma osteoblastico alto grado della tibia prossimale destra e l'ultimo paziente maschio di anni 53 è stato trattato per un Condrosarcoma centrale a basso grado dell'ala iliaca.

Dei pazienti di sesso femminile: una di anni 18 è stata trattata per un Osteosarcoma osteoblastico/fibroblastico ad alto grado della tibia prossimale sinistra, 1 di anni 47 è stata trattata per un Osteosarcoma osteoblastico/condroblastico del sacro, 1 di anni 16 è stata trattata per un Osteosarcoma osteoblastico/fibroblastico alto grado dell'ileo e dell'acetabolo della pelvi sinistra, 1 di anni 14 è stata trattata per un Sarcoma di Ewing del ramo pubico e dell'acetabolo a destra, 1 di anni 46 è stata trattata per un Osteosarcoma parostale del femore distale sinistro, 1 di anni 49 è stata trattata per un Condrosarcoma basso grado dell'ala iliaca sinistra e l'ultima paziente femmina di anni 18 è stata trattata per un Osteosarcoma osteoblastico alto grado della diafisi del femore sinistro.

**DATI CLINICI DEI CASI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA NAVIGATA
IN COLLABORAZIONE CON IL DR. G.D. LETSON
(Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, Florida)**

Age	Gender	Diagnosis	Region	Operation	Followup	Outcome
12	Male	Ewing's Sarcoma	Distal Femur	Excision+Custom Segmental Allograft	19	DF
54	Male	Chondrosarcoma	Proximal Femur	Excision+Prosthesis	18	DF
14	Male	Osteosarcoma	Proximal Femur	Excision+Intercalar Custom Prosthesis	9	DF+ Lungs Metastasis
42	Male	Recurrent Chordoma	Sacrum-below S2	Excision	10	Soft Tissue Local Recurrence
55	Male	Chordoma	Sacrum S1	Excision	8	DF
27	Male	Parostal Osteosarcoma	Distal Femur	Excision+Cortical Allograft	11	DF
18	Male	Osteosarcoma	Sacrum	Excision	7	DF+Lungs Metastasis
17	Male	Teleangectasic Osteosarcoma	Proximal Tibia	Excision+Prosthesis	8	DF+Lungs Metastasis
53	Male	Chondrosarcoma	Pelvis	Excision	7	DF



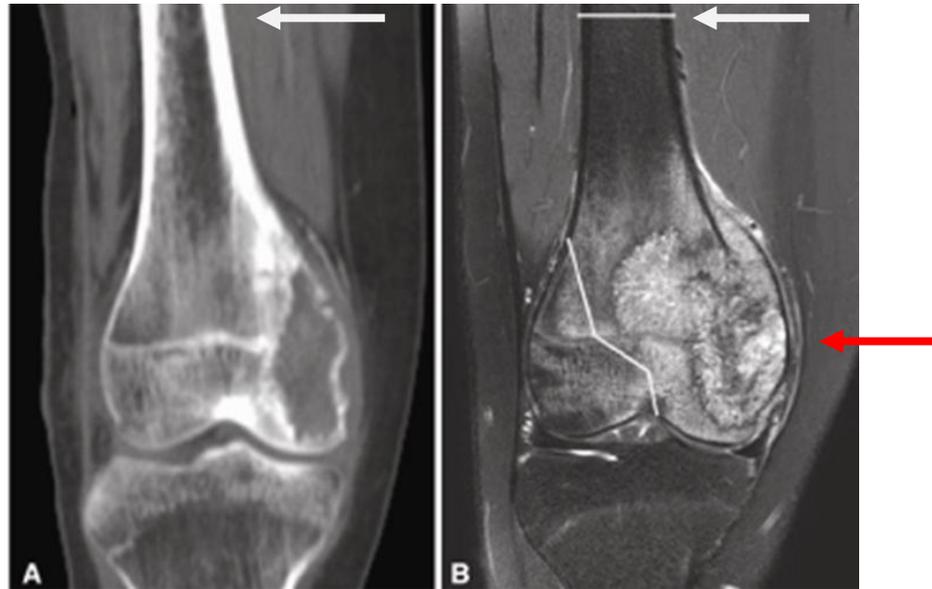
**DATI CLINICI DEI CASI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA NAVIGATA
IN COLLABORAZIONE CON IL DR. G.D. LETSON
(Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, Florida)**

Age	Gender	Diagnosis	Region	Operation	Followup	Outcome
18	Female	Osteosarcoma	Proximal Tibia	Excision+Prosthesis+ Custom Bone Allograft	16	DF
47	Female	Osteosarcoma	Sacrum	Excision	5	DF
16	Female	Osteosarcoma	Pelvis	Excision+Custom Prosthesis	8	DF
14	Female	Ewing's Sarcoma	Pelvis	Excision+Custom Prosthesis	3	DF+ Lungs Metastasis
46	Female	Parosteal Osteosarcoma	Distal Femur	Excision+Custom Allograft	10	DF
49	Female	Chondrosarcoma	Pelvis	Excision	9	DF+ Lungs Metastasis
18	Female	Osteosarcoma	Diafisal Femur	Excision+Allograft	7	DF



ESEMPIO DI CASO CLINICO DI COME EVOLVE L'APPROCCIO CHIRURGICO CON L'ASSISTENZA DEL CALCOLATORE

Tecnica chirurgica tradizionale:



Rx ginocchio

Rmn ginocchio

Con tecnica chirurgica tradizionale la resezione viene fatta a livello prossimale dalla neoformazione (freccia rossa) come indicato dalla freccia bianca. Pertanto la ricostruzione richiede una protesi modulare da resezione con coinvolgimento anche della tibia, per permettere l'ancoraggio e la funzionalità della protesi. Questa cambia a seconda si tratti di un adolescente (Figura 1; protesi a espansione) o di un adulto (Figura 2; protesi modulare).

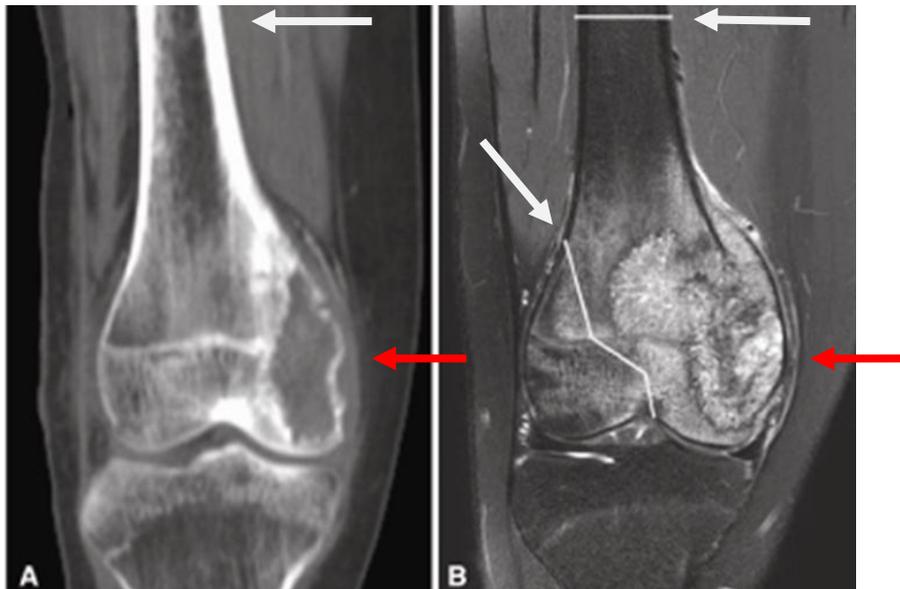


Figura 1



Figura 2

Tecnica chirurgica assistita dal computer:



La resezione della neoformazione (neoformazione indicata con la freccia rossa), viene fatta a livello prossimale dal tumore (come indicato da A in Figura 4) e vicino al suo margine interno, grazie al computer che ci informa del limite esatto del sarcoma perché riesce a valutare la tridimensionalità (come indicato dalla freccia bianca obliqua e da D in Figura 4). Questo permette di conservare parte del condilo del femore residuo (Figura 4, B), in modo da poter fare una ricostruzione biologica, che viene assemblato con placca e viti (Figura 5) a un innesto osseo massivo omologo di cadavere (Figura 3).



Figura 3

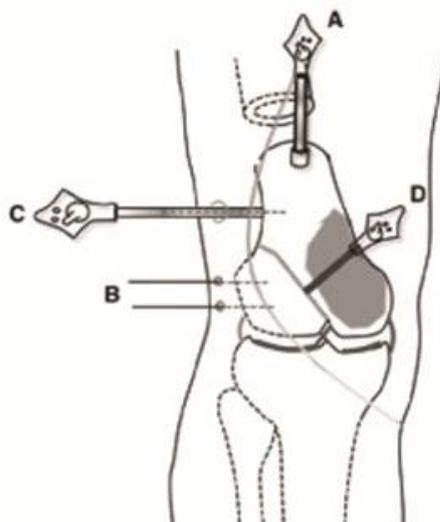


Figura 4



Figura 5

RISULTATI

Dei pazienti trattati solo chi era affetto di Osteosarcoma parostale, di Cordoma e di Condrosarcoma non sono stati sottoposti a trattamento antiblastico. Solo un paziente è stato sottoposto a radioterapia postoperatoria per una nuova recidiva locale, ma delle parti molli, a livello del sacro. Tutti gli altri pazienti non sono stati sottoposti a radioterapia per via dell'adeguatezza dei margini (nessun caso di resezione con margini intralesionali o contaminati).

Non si sono verificate complicanze intra-operatorie. Nel periodo post-operatorio precoce un paziente ha manifestato una disfunzione transitoria della minzione (vescica neurologica) accompagnata da disestesie della regione perineale, con risoluzione spontanea a distanza di 6 mesi. In un caso si è verificata una paresi transitoria monolaterale del nervo sciatico, conseguente alla presenza di ematoma del sito chirurgico, regredita nell'arco di 8 mesi. Tre pazienti su 4 operati di sacrectomia hanno incontinenza urinaria e fecale e tutti e 4 hanno avuto problemi di ritardo di guarigione in prima intenzione della ferita cutanea. Di questi il paziente operato di recidiva di Cordoma ha avuto una recidiva locale nelle parti molli che è in corso di trattamento radiante. In un caso si è verificata un'iperpiressia postoperatoria persistente, con indagini strumentali negative per fatti infettivi e raccolte, risoltasi dopo terapia antibiotica. In due casi di intervento alla pelvi abbiamo avuto l'infezione del sito chirurgico: 1 superficiale trattata con antibioticoterapia e 1 profonda trattata con pulizia chirurgica e antibioticoterapia in quanto non era presente alcun mezzo di sintesi. In tutti i casi si è ottenuto un ottimo risultato clinico-radiografico, con soddisfazione del paziente, corretto contatto della osteotomia ossea con l'impianto protesico e/o allograft e buona stabilità dell'impianto ai primi controlli ambulatoriali (FU 19 mesi).

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Il trattamento dei tumori primitivi dell'apparato muscolo-scheletrico rappresenta una vera e propria sfida dal punto di vista chirurgico per la maggior parte degli ortopedici che si dedicano alla patologia oncologica. Nel passato, la gran parte dei tumori maligni primitivi dello'osso veniva trattata con l'amputazione; oggi, grazie ai progressi della chemioterapia, al miglioramento delle tecniche chirurgiche e dei mezzi diagnostici, la chirurgia conservativa ha gradualmente affiancato e sostituito quella demolitiva. La complessa anatomia di alcuni segmenti corporei (rachide e bacino), la necessità di proteggere le importanti strutture neurovascolari e le grandi dimensioni che queste neoplasie sono solite raggiungere, rendono necessario avere ampi campi chirurgici: questo si traduce in lunghi tempi operatori, importanti perdite ematiche ed un alto tasso d'infezioni, che sono la complicazione piu' frequente in questa chirurgia, con dei tassi che oscillano tra il 18% ed il 60% (Ueda e coll.). Vi sono sedi come il bacino ove esiste un alto rischio di fallimento chirurgico rispetto ai tumori localizzati agli arti. I motivi di questo incrementato rischio di fallimento sono dati dall'inadeguatezza del margine chirurgico ottenuto, dalla complessità anatomica della pelvi per la presenza delle strutture vascolo-nervose e degli organi interni.

I pionieri della chirurgia del bacino furono Enneking e Dunham, che nel 1978 pubblicarono la prima classificazione delle resezioni pelviche che attualmente continua ad essere utilizzata in tutto il mondo: infatti furono i primi a capire che il trattamento di queste neoplasie è gravato da un alta morbidità e mortalità, giustificate da una sopravvivenza buona in presenza di margini di resezione ampi.

La letteratura ufficiale riporta diversi (ma non tantissimi) lavori che seguono un filone comune, cioè quello della difficile chirurgia, delle perdite ematiche e dell'alto tasso di complicanze; ciò che differenzia ogni serie è il tipo di ricostruzione proposta. Possiamo infatti descrivere 3 grandi tipi di ricostruzioni, al cui interno ciascun autore introduce delle modificazioni che la rendono peculiare: le ricostruzioni protesiche, quelle che utilizzano solo innesti (omologhi od autologhi) ed infine le ricostruzioni composite, in cui si associa un innesto ad una protesi.

L'utilizzo del CAOS per la chirurgia di resezione tumorale è ai suoi primi stadi. una revisione della letteratura mostra un limitato numero di studi che riportino risultati clinici dopo l'utilizzo del CAOS per la resezione tumorale. Tutti gli studi esaminati sono costituiti da piccole casistiche di pazienti e follow-up relativamente breve.

Il primo report dell'utilizzo del CAOS risale al 2004, dove sono stati esaminati 2 gruppi sottoposti a resezione di tumore al sacro utilizzando sistemi di navigazione derivati dalla chirurgia vertebrale e modificati su misura. Krettek e coll sono stati i primi a utilizzare scalpelli navigati per la resezione.

Successive modifiche sono state introdotte da Reinders e coll nel 2007 che hanno usato markers impiantati per migliorare l'accuratezza della registrazione. Wong e coll hanno modificato il sistema di navigazione impiegato in chirurgia spinale per l'utilizzo nella resezione tumorale. Questi sono stati i primi a riportare risultati sulla navigazione nella resezione delle ossa lunghe riportando risultati condotti su una piccola casistica (13 pazienti nello studio del 2008). Il follow-up era breve (f-u medio 9,5 mesi), ma la casistica si è sviluppata sulle competenze in precedenza acquisite dallo stesso team, che fu il primo ad utilizzare immagini RMN e TC per delineare i margini del tumore al di fuori dell'osso. Nel loro studio, il software di navigazione consentiva la visualizzazione di scansioni TC, RMN e PET singolarmente o fuse insieme. Il gruppo credeva che ciò potesse migliorare la registrazione e l'accuratezza intraoperatoria. Il loro studio è stato inoltre il primo a validare la CAOS nel determinare l'accuratezza della resezione programmata attraverso una comparazione delle immagini TC pre e postoperatorie e comparando i piani di resezione di campioni resecati con la navigazione chirurgica.

Nel 2010, So e coll hanno riportato risultati su 12 pazienti con un follow-up medio di 16 mesi. I tumori erano stati resecati dal sacro, dalla pelvi e dalle ossa lunghe. Questi sono stati i primi a valutare e validare la registrazione con ausilio della fluoroscopia intraoperatoria che era stata accoppiata con le scansioni TC preoperatorie. In un altro studio del 2010, Docquier e coll hanno descritto il primo caso in cui la navigazione è stata usata sia per la resezione tumorale che per la successiva ricostruzione.

Più recentemente, le tecniche CAOS sono state utilizzate per modificare il trattamento chirurgico dei tumori benigni. Wu e coll hanno utilizzato sistemi di navigazione ed eseguito un trattamento mininvasivo di lesioni ossee periarticolari benigne.

La più recenti casistiche (Cheong e coll, Leguchi e coll) hanno riportato risultati su un più ampio numero di pazienti seguita da un lungo tempo di follow-up (N = 16-20; follow-up, 24-37 mesi). Nello studio, Cheong e coll hanno utilizzato il primo sistema di navigazione specificatamente costruito e commercializzato per le resezioni tumorali. Alcuni dei vantaggi riportati includevano un miglioramento nell'accuratezza e nella precisione del posizionamento degli impianti, riduzione dei difetti di lunghezza degli arti, e miglioramento dell'allineamento rotazionale degli impianti. Leguchi e coll sono stati i primi a relazionare l'utilizzo del CAOS nella resezione di tumori ossei con estensione ai tessuti molli riportando una media di accuratezza di 0.93 mm. Non sono state osservate recidive locali, un paziente è deceduto per metastasi polmonari.

CONCLUSIONI

La chirurgia assistita da calcolatore, con la fusione delle immagini Tc e RMN ha permesso di migliorare l'esecuzione delle resezioni ossee previste dal navigatore. Questa tecnologia è valida e utile per la cure dei tumori dell'apparato scheletrico, soprattutto nelle sedi anatomiche più complesse da trattare come la pelvi, il sacro e nelle resezioni intercalari, difficoltose nell'ottenere un margine di resezione ampio per salvare l'articolazione e l'arto stesso. Per confermare l'efficacia di questo calcolatore che assiste il chirurgo sono necessari studi clinici comparativi e un follow-up a lungo termine. Il presente studio ha alcuni limiti: un numero ridotto di casi con un gruppo eterogeneo di istotipi e di gradi di tumori, difficilmente confrontabili tra loro. Lo scopo del Nostro studio è stato quello di dimostrare l'affidabilità e la sostenibilità di questa tecnologia, implementata ed applicata nelle resezioni complesse dei tumori scheletrici. Al momento abbiamo verificato che è un sistema capace di fornire buoni risultati nell'esito istologico dei margini di resezione liberi da neoplasia. In futuro, aumentando la casistica ed avendo gruppi di controllo si potrà fare un confronto sul rischio di recidive locali e sulla funzione del distretto anatomico trattato.

Bibliografia

- 1) Satcher RL Jr. "How Intraoperative Navigation is Changing Musculoskeletal Tumor Surgery", *Orthopedic Clinics of North America* October 2013, Vol 44, Issue 4, pp 645-656
- 2) L.Jeys, G.S.Matharu, et al."Can computer navigation-assisted surgery reduce the rate of local recurrence in patients with a tumor of the pelvis or sacrum ?", *Bone Joint J*, October 2013 95-B:1417-1424
- 3) Wong KC, Kumta SM. "Computer-assisted tumor surgery in malignant bone tumors", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(3):750-761, 2013-11-11
- 4) Cartiaux O, Docquier P.L. et al."Computer-assisted planning and navigation improves cutting accuracy during simulated bone tumor surgery of the pelvis", *Computed Aided Surgery*; 18(1-2):19-26, 2013
- 5) Cartiaux O, Docquier P.L. et al."Improved Accuracy with 3D Planning and Patient-Specific Instruments During Simulated Pelvic Bone Tumors Surgery", August 2013, *Annals of Biomedical Engineering*
- 6) Bellanova L,Paul L, Docquier P.L."Surgical guides (patient-specific instruments) for pediatric tibial bone sarcoma resection and allograft reconstruction", *Sarcoma*, 2013
- 7) D.Cheong and G.D.Letson "Computer-Assisted Navigation and Musculoskeletal Sarcoma Surgery", *Cancer Control* July 2011, Vol. 18, N.3
- 8) Docquier P.L. et al. "Computer-Assisted Resection and Reconstruction of Pelvic Tumor Sarcoma", *Hindawi Publishing Corporation Sarcoma* Vol. 2010.
- 9) J.H.Kim et al. "MRI-guided Navigation Surgery with temporary implantable bone markers in Limb Salvage for Sarcoma", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n°468, pp 2211-2217, 2010.
- 10) Hüfner T. et al."New indications for computer-assisted surgery: tumor resection in the pelvis", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 426, pp. 219-225, 2004.
- 11) Paul L. et al. "Ergonomic evaluation of 3D plane positioning using a mouse and a haptic device", *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, vol.5, n° 4, pp. 435-443, 2009.
- 12) Kahler D.M. "Navigated long-bone fracture reduction", *J Bone Joint Surg Am.*;91(suppl 1): 102-107, 2009.
- 13) Cartiaux O. et al. "Surgical inaccuracy of tumor resection and reconstruction within the pelvis: an experimental study", *Acta Orthopaedica*, vol. 79, n° 5, pp.695-702, 2008.
- 14) Cho H.S. et al. "Computer-assisted sacral tumor resection: a case report", *J Bone Joint Surg Am.*; 90(7): 1561-1566, 2008.
- 15) Wong K.C. et al. "Computer assisted pelvic tumor resection and reconstruction with a custom-made prosthesis using an innovative adaptation and its validation", *Computer Aided Surgery*, vol. 12, n° 4, pp. 225-232, 2007.
- 16) Reijnders K. et al. "Image guided surgery: New technology for surgery of soft tissue and bone sarcomas", *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 33, n° 3, pp. 390-398, 2007.
- 17) Gautier E. et al. "Accuracy of computer-guided screw fixation of the sacroiliac joint", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 393, pp. 310-317, 2001.
- 18) Hüfner T. et al. "Computer-assisted fracture reduction of pelvic ring fractures: an in vitro study", *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 399, pp. 231-239, 2002.
- 19) Winkler D., et al. "Spine markers: a new method for increasing accuracy in spinal navigation", *Computed Aided Surgery*; 4, pp. 101-104, 1999.

- 20) Ueda T., Kakunaga S., Takenaka S., Araki N., Yoshikawa H. Constrained total hip megaprosthesis for primary periacetabular tumors. Clin Orthop Relat Res. 2012 Sep 29. [Epub ahead of print].