



Trattamento medico e chirurgico dell'osteosarcoma prossimale di tibia in età pediatrica: *case report*

Francesco Benazzo¹, Valentina Burzio², Valentina Caretti¹, Pietro Costa¹, Paola Guerini², Cristian Indino¹, Maria Chiara Leoni², Matteo Marullo¹, Mario Mosconi¹, Antonio Occhini², Gaia Ottonello², Valeria Peschiera¹, Roberto Raschetti², Stefano Marco Paolo Rossi¹, Marco Zecca²

¹Clinica Ortopedica e Traumatologica e ²Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Trattamento medico e chirurgico dell'osteosarcoma prossimale di tibia in età pediatrica: case report

L'osteosarcoma è il tumore maligno primitivo dell'osso più frequente. Colpisce soprattutto pazienti giovani sotto i 20 anni di età e coinvolge nel 60% dei casi la metafisi distale di tibia o quella prossimale di femore.

Il caso che descriviamo riguarda una bambina di 6 anni che ha sempre goduto di buona salute fino a quando nel giugno del 2010 ha ricevuto diagnosi di osteosarcoma localizzato alla metafisi prossimale della tibia sinistra, in assenza di metastasi a distanza e senza coinvolgimento della cartilagine di accrescimento.

È stata quindi trattata con polichemioterapia neoadiuvante, seguita ad ottobre 2010 da resezione tumorale, autotrapianto peduncolato di perone omolaterale e polichemioterapia adiuvante. Al momento la bambina è libera da malattia e cammina ma è necessario un *follow-up* più prolungato per verificare l'efficacia a lungo termine del trattamento.

Medical and surgical treatment of proximal tibia osteosarcoma in pediatric patients: case report

Osteosarcoma is the most common of all primary malignancies of bone. In most cases it occurs in young patients under 20 years of age. Almost 60% of cases involves proximal tibia or distal femur.

A 6-years-old child received in July 2010 diagnosis of osteosarcoma of proximal left tibia without primary metastases. She received neoadjuvant chemotherapy followed in October 2010 by resection of the tumor, vascularised fibular autograft and adjuvant chemotherapy. Now she's free of disease and she can walk but there's the need of longer surgical follow-up to verify long-term efficacy of this treatment.

Introduzione

L'osteosarcoma è un tumore mesenchimale maligno caratterizzato dalla presenza di cellule marcatamente atipiche e scarsamente differenziate che producono almeno focalmente matrice osteoide. È il più frequente tumore maligno a partenza ossea. La sua incidenza ha una distribuzione bimodale con un

primo picco al di sotto dei 20 anni (tra 15 e 19 soprattutto) che comprende circa il 75% dei casi e un secondo picco oltre i 70 anni che comprende per lo più tumori secondari a patologie del metabolismo osseo come la malattia di Paget. Si tratta più spesso di un tumore sporadico ma sono descritti rari casi familiari associati a mutazioni del gene Rb (che aumenta il rischio di circa 1000 volte) o p53 (sindrome di Li Fraumeni). Questa neoplasia colpisce elettivamente le metafisi delle ossa lunghe coinvolgendo nel 60% dei casi la metafisi distale di femore o prossimale di tibia. Dal punto di vista clinico si presenta tipicamente con dolore e tumefazione che coinvolgono anche i tessuti molli perilesionali.

Il trattamento prevede indipendentemente dal protocollo in uso l'impiego di polichemioterapia neoadiuvante (i farmaci più utilizzati sono Methotrexate ad alte dosi, Cisplatino, Adriamicina e Ifosfamida) seguita da terapia locale del tumore primitivo e delle metastasi se presenti e polichemioterapia adiuvante. Al momento della diagnosi è molto importante la stadiazione in quanto la presenza di metastasi (le più frequenti sono a livello polmonare) riduce la sopravvivenza a 5 anni dal 60% al 30% [1].

Scopo del lavoro

Abbiamo valutato a distanza di 5 mesi la validità dell'autotrapianto peduncolato di perone omolaterale come opzione per la ricostruzione dell'arto inferiore, in particolare della gamba, in una bambina di 6 anni.

Materiali e metodi

Il caso clinico che descriviamo riguarda una bimba di 6 anni che ha sempre goduto di buona salute fino alla fine di Aprile 2010 quando, a seguito di un trauma lieve, ha iniziato a lamentare dolore al ginocchio sinistro. Per tale ragione in data 05/05/2010 la piccola ha effettuato presso il Pronto Soccorso di un'altra struttura radiografia del ginocchio e della gamba sinistra e visita ortopedica specialistica, ricevendo diagnosi di sospetta infrazione del piatto tibiale sinistro e prescrizione di una terapia sintomatica. Persistendo la sintomatologia algica, su consiglio del Curante, in data 08/06/2010 è stata effettuata un'ecografia muscolo-tendinea della tumefazione con reperto di lesione espansiva ad ecostruttura disomogenea, orientante per neoformazione ad elevata attività biologica. In considerazione di tali reperti, in data 13/06/2010, la bimba è stata ricoverata presso altra struttura dove ha eseguito RMN del ginocchio sinistro che mostrava reperti coerenti con lesione sarcomatosa a partenza ossea e nuove radiografie di ginocchio e gamba sinistra, anch'esse indicanti un quadro compatibile con neoformazione con caratteristiche aggressive. In data 15/06/2010 la piccola paziente è stata ricoverata presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica di questo Policlinico. L'esame obiettivo all'ingresso mostrava come unica alterazione una tumefazione duro-elastica, poco mobile rispetto ai piani sopra e sottostanti, ricoperta da cute indenne, a livello della metafisi prossimale della tibia sinistra in regione mediale (Figura 1). Gli esami ematochimici risultavano nella norma. La biopsia ossea e dei tessuti molli eseguita in data 17/06/2010 mostrava un quadro istologico compatibile con neoplasia mesenchimale ad alto grado, scarsamente differenziata, inquadrabile come osteosarcoma. La malattia è risultata localizzata dopo stadiazione tramite TC torace, PET globale corporea e scintigrafia ossea. La TC di ginocchio e gamba sinistra eseguita con e senza mezzo di contrasto mostrava in sede metafisaria prossimale di tibia in corrispondenza del versante antero-mediale lesione osteostrutturale irregolare con estese componenti litiche ed erosione della corticale ossea e voluminosa componente eteroplastica extracompartimentale localizzata in contiguità con la lesione osteolitica (42 mm x 60 mm); reazione periostale circonferenziale di circa 2 mm di diametro con aspetto a corona radiata con estensione longitudinale di circa 36 mm; non sicuro coinvolgimento del nucleo di accrescimento (Figura 2).

Il giorno 29/06/2010 è stato intrapreso il primo ciclo di trattamento chemioterapico secondo il Protocollo *ISG/Oss/Os/A* articolatosi secondo il seguente schema:

- Methotrexate: 12 g/m²/die in infusione continua di 4 ore, in data 29/06/2010.

Il primo ciclo di chemioterapia è stato complicato da marcata elevazione delle transaminasi per cui si è reso necessario posticipare il secondo ciclo previsto fino a stabilizzazione del quadro. Al fine di limitare la tossicità epatica sono stati somministrati alla piccola calcio levofolinato, acido ursodesossicolico, silimarina ed acetilcisteina.

In data 09/07/2010, vista la graduale normalizzazione degli enzimi epatici, è stato intrapreso il secondo ciclo di chemioterapia, articolatosi secondo il seguente schema:

- Adriamicina: 75 mg/m²/die e.v. dal 09/07 al 10/07/2010;
- Cisplatino: 120 mg/m²/die e.v. dal 09/07 al 11/07/2010.

Le dosi di cisplatino ed adriamicina sono state ben tollerate dalla bambina salvo nausea e qualche episodio di vomito controllati con somministrazione endovenosa di metoclopramide.

Nei giorni 31/07/2010 e 08/08/2010 sono stati intrapresi il terzo e il quarto ciclo di chemioterapia secondo il seguente schema:

- Methotrexate: 12 g/m²/die in infusione continua di 4 ore, in data 31/07/2010;
- Adriamicina: 75 mg/m²/die e.v. dal 08/08 al 09/08/2010;
- Cisplatino: 120 mg/m²/die e.v. dal 08/08 al 10/08/2010.

La terapia è stata nel complesso ben tollerata.

In data 29/08/2010 la bambina ha effettuato una RMN del ginocchio sinistro con e senza mezzo di contrasto che ha posto in rilievo la nota lesione in regione prossimale di tibia ridotta per dimensioni con una raccolta simil-liquida a livello del terzo medio-superiore della diafisi tibiale, probabile espressione di tessuto necrotico-colliquativo (Figura 3). Il segnale della regione mediale del nucleo epifisario prossimale di tibia mostrava tenue e disomogenea alterazione compatibile con edema.

In data 10/09/2010 la piccola è stata sottoposta a terapia di consolidamento con Methotrexate ad alte dosi, in attesa di essere sottoposta a chirurgia radicale. La RMN è stata ripetuta in data 15/09 ed ha escluso la presenza di metastasi a distanza. In data 27/09 la bambina è stata ricoverata per essere sottoposta ad arteriografia dell'arto inferiore sinistro che ha mostrato regolare pervietà dell'asse femoro-popliteo.

Alla luce di questi reperti in data 05/10/2010 la piccola è stata sottoposta ad intervento di resezione tumorale, trapianto pedunculato di perone omolaterale e sintesi con fissatore esterno ibrido. È stata innanzitutto praticata un'incisione anteriore di gamba ad inglobare la pregressa cicatrice, diresi del sottocute ed emostasi per poi procedere alla scheletrizzazione della tibia e alla resezione della parte prossimale della stessa per circa 12 cm di lunghezza a partire dalla cartilagine diafisaria che è stata conservata in quanto libera da cellule tumorali. È stato quindi traslato un lembo peroneale a sostituire la porzione di tibia escissa, dopodiché sono stati reinseriti il tendine rotuleo e la zampa d'oca all'epifisi con punti transossei. Infine il lembo è stato stabilizzato tramite un fissatore esterno a montaggio ibrido.

Il pezzo operatorio è stato inviato, per l'analisi istologica, presso l'Anatomia Patologica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, secondo quanto stabilito dal protocollo in uso. I risultati sono stati i seguenti:

- indagine rapida: osteosarcoma completamente necrotico;
- cicatrice negativa;
- margine osseo prossimale: margine marcato con inchiostro di china libero da neoplasia;
- random dec: osteosarcoma completamente necrotico;
- studio della mappa (M1-M10): osteosarcoma osteoblastico completamente necrotico, necrosi 100%, grado di Huvos 4.

Nei giorni successivi all'intervento si è assistito ad un aumento marcato degli indici di flogosi associato ad iperpiressia per cui la piccola è stata trattata con antibioticoterapia combinata con teicoplanina, amikacina e meropenem, con rapido miglioramento del quadro.

Visto il reperto di necrosi tumorale totale la piccola è stata avviata a chemioterapia post-operatoria secondo il Braccio A del protocollo ISG Oss/Os:

- Adriamicina: 90 mg/m² in infusione continua di 24 ore a partire dal 2/11/2010;
- Methotrexate: 12 g/m² in 4 ore in data 22/11/2010;
- Cisplatino: 120 mg/mq² in infusione continua di 48 ore dal 30/11 al 2/12/2010;
- Adriamicina: 90 g/m² in infusione continua di 24 ore a partire dal 21/12/10.

Contestualmente la bambina è stata avviata a fisioterapia per il recupero della deambulazione con carico graduale. Dopo circa 10 giorni dal quarto ciclo di chemioterapia la bambina ha cominciato a lamentare febricola associata a dolore e difficoltà alla mobilizzazione dell'arto inferiore sinistro. Per tale ragione la piccola è stata rivalutata tramite radiografia ed ecografia all'arto al fine di escludere la presenza di processi infettivi a partenza ossea. In data 2/01/2011 per la comparsa di tumefazione ed iperemia al ginocchio sinistro, di *spikes* febbrili fino a 38.5° ed in ragione dell'aplasia post-chemioterapica la bimba è stata ricoverata presso un'altra struttura dove è stata sottoposta a terapia antinfettiva con ceftriaxone, teicoplanina ed amikacina ed ha eseguito colture risultate tutte negative. Visto il progressivo sfebbramento e il miglioramento delle condizioni cliniche è stato possibile sottoporre la bambina al quinto ed ultimo ciclo di chemioterapia postoperatoria presso il reparto di Oncematologia Pediatrica di questo Policlinico con Methotrexate 12 g/m²/die in 4 ore il giorno 15/01/11. Durante il ricovero è stata proseguita la terapia antibiotica con ceftazidime, teicoplanina, amikacina e aciclovir. È stata inoltre condotta profilassi dell'infezione polmonare da *Pneumocystis Jiroveci* con sulfametossazolo e trimetoprim. Il *rescue* con calcio levofolinato (7.5 mg/m²) è stato effettuato, come da protocollo, dalla 24^a ora per 11 somministrazioni (una ogni 6 ore). La terapia è stata nel complesso ben tollerata dalla bambina.

Risultati

A tutt'oggi la bambina cammina ed è libera da malattia. L'ultimo controllo radiografico eseguito in data 18/01/2011 mostra iniziale formazione di callo osseo a livello dell'estremità distale del lembo peroneale. Di più difficile valutazione l'attecchimento dell'autotrapianto a livello prossimale in quanto la presenza del fissatore esterno non rende possibile una visualizzazione ottimale. È quindi necessario un *follow-up* chirurgico più prolungato per poter stabilire definitivamente l'esito essendo trascorsi solo cinque mesi circa dalla data dell'intervento.

Discussione

Inizialmente l'unico trattamento possibile vista la giovane età della bambina, il grande potenziale di accrescimento dell'area colpita e le dimensioni iniziali del tumore sembrava essere l'amputazione sopra il ginocchio. Tuttavia grazie al riscontro dell'assenza di metastasi a distanza (malattia localizzata), assenza di coinvolgimento dell'epifisi prossimale di tibia protetta dalla funzione di barriera della cartilagine di accrescimento (che ha permesso di risparmiare l'articolazione del ginocchio) e della marcata riduzione della

massa tumorale dopo chemioterapia neoadiuvante con necrosi pari al 100% è stato possibile intervenire in modo conservativo resecando in toto la neoformazione e risparmiando così l'arto e l'articolazione del ginocchio con la sicurezza di margini chirurgici liberi da cellule tumorali.

La chirurgia conservativa è infatti ormai il *gold standard* per quanto riguarda le resezioni tumorali coinvolgenti l'arto inferiore nel paziente pediatrico. La scelta del tipo di intervento dipende dalla valutazione del potenziale di accrescimento del segmento coinvolto [2-3]. Se il potenziale di crescita stimato è inferiore a 2 cm possono essere applicate le stesse tecniche in uso per gli adulti in quanto l'arto operato può essere "stirato" di un paio di cm senza provocare danno vascolo-nervoso; l'arto contro laterale sano crescerà normalmente recuperando la differenza e i due arti risulteranno simmetrici.

Se invece il potenziale di accrescimento supera i 2 cm è necessario mettere in atto misure terapeutiche che consentano l'allungamento dell'arto colpito. Tra le opzioni disponibili troviamo:

- le protesi espandibili come Repiphysis, costruita con un sistema a stantuffo che può essere allungato senza necessità di ulteriori interventi sfruttando l'applicazione di campi magnetici. Questo consente un allungamento millimetrico che mima la crescita fisiologica, al contrario di quanto avveniva con i modelli precedenti che venivano allungati di uno o più centimetri con successivi interventi;
- la giroplastica, che consiste nell'effettuare un'amputazione sopra il ginocchio conservando però la caviglia e il piede che vengono anastomizzati al moncone ruotati di 180°; in questo modo l'articolazione della caviglia svolge le funzioni di quella del ginocchio e al piede può essere applicata una protesi. Questo tipo di intervento non viene eseguito di frequente ma nei casi in cui è stato praticato i risultati sono stati soddisfacenti anche per quanto riguarda l'impatto psicologico grazie al buon controllo della protesi e alla scarsità di limitazioni funzionali e complicanze;
- l'allungamento con fissatori esterni, utilizzati per stabilizzare i due monconi risultanti da un'osteotomia che vengono progressivamente distratti per indurre la formazione di nuovo osso;
- allotrapianti;
- autotrapianti.

Nel caso che abbiamo descritto è stato scelto di effettuare il trapianto pedunculato di perone autologo in quanto si tratta della metodica che garantisce la maggior probabilità di successo e il minor rischio di complicanze. Infatti le protesi espandibili come Repiphysis hanno i vantaggi che abbiamo appena descritto ma necessitano di una scelta molto accurata dei pazienti in quanto richiedendo monitoraggio e *follow-up* molto stretti nonché l'esecuzione di fisiokinesiterapia con costanza. Si tratta di interventi molto impegnativi sia per il piccolo paziente che per la sua famiglia. Inoltre questa metodica non è indicata per i bambini molto piccoli con grande potenziale di crescita soprattutto se con genitori alti perché l'allungamento ottenibile è comunque limitato.

Per quanto riguarda l'allungamento con fissatori esterni invece lo svantaggio è rappresentato dall'elevata incidenza di complicanze che arriva a superare il 50% (ad esempio infezioni, pseudoartrosi, consolidazione precoce dei monconi) soprattutto se utilizzato in bambini così piccoli che dovrebbero restare fuori carico e mantenere il fissatore esterno per un tempo molto lungo, stimato tra i 20 e i 60 mesi.

L'allotrapianto ha il vantaggio di non dare complicanze a livello del sito di prelievo del donatore, tuttavia la parte centrale dello stesso non viene rivascolarizzata come le estremità risultando più fragile e soggetta a pseudoartrosi, infezioni, fratture.

L'autotrapianto consente invece di ricostruire l'arto utilizzando solo materiale autologo, mantenendo il peduncolo vascolare e quindi l'irrorazione del *graft* che risulta in questo modo più resistente e vitale, riducendo così l'incidenza di complicanze e aumentando le possibilità di successo dell'intervento.

La letteratura disponibile a riguardo è scarsa e descrive popolazioni eterogenee per quanto riguarda la malattia di base e la tipologia di intervento, quindi non ci è di grande aiuto nel predire i risultati [4].

Oggi la bimba è libera da malattia e cammina, ma è necessario un *follow-up* più prolungato per verificare l'efficacia a lungo termine del trattamento.

Tabelle e figure



Figura 1. La tumefazione in regione mediale dell'epifisi prossimale della tibia sinistra in data 15/06/2010.



Figura 2. Immagine TC del 02/07/2010.



Figura 3. RM del 29/08/2010.

Bibliografia

1. Bielack S, Carrle D, Hardes J, et al. Bone tumors in adolescents and young adults. *Current Treatment Options in Oncology* 2008;9:67-80.
2. Lewis V. Limb salvage in the Skeletally Immature Patient. *Current Oncology Reports* 2005;7:285-292.
3. Wilkins R, Camozzi A, Gitelis S. Reconstruction options for pediatric bone tumors about the knee. *The journal of knee surgery* 2005;18:305-309.
4. Hariri A, Mascard E, Atlan F, et al. Free vascularised fibular graft for reconstruction of defects of the lower limb after resection of tumor. *J Bone Joint Surg (Br)* 2010;92:1574-1579.