

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL XV – ORTOPEDIE-TRAUMATOLOGIE**

**DANIEL LAURENȚIU POP**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**TEHNICI CHIRURGICALE RECONSTRUCTIVE FOLOSITE ÎN  
PREZERVAREA MEMBRULUI SUPERIOR ÎN PATOLOGIA  
TUMORALĂ MUSCULOSCHELETALĂ MALIGNĂ A  
MEMBRULUI TORACIC**

## **REZUMAT**

Conducător Științific  
**PROF. UNIV. DR. DINU VERMEȘAN**

**Timișoara  
2020**

## INTRODUCERE:

Patologia tumorală în general, dar și aceea care afectează sistemul osos este în continuă creștere, pe de o parte datorită creșterii duratei medii de viață, iar pe de altă parte expunerii tot mai mari a organismului la diverși agenți agresivi în condițiile unei noi tehnologii și industrii.

Dezvoltarea geneticii și descoperirile permanente ce se fac în acest domeniu ne aduc tot mai aproape de înțelegerea mecanismelor declansatoare ale transformării tumorale și deschid totodată noi posibilități terapeutice prin stăpanirea manipularii genice.

De asemenea metodele terapeutice, chirurgicale și adjuvante sunt într-o continuă dezvoltare. Dacă în trecut singura intervenție chirurgicală acceptată ca având rezultate cu pretenție de radicalitate era reprezentată de către amputare, în prezent se discută de proteze modulare personalizate și proteze extensibile necesare în tratamentul copiilor cu afectarea cartilajelor de creștere.

În ultimul timp intervențiile chirurgicale de salvare a membrului au devenit astfel o alternativă viabilă la intervențiile chirurgicale de amputare utilizate pentru controlul local al tumorilor agresive maligne musculoscheletale.

Studii nerandomizate au demonstrat că intervențiile de salvare a membrului nu influențează negativ supraviețuirea.

O dată cu dezvoltarea protocoalelor de chimioterapie, a tehnicilor chirurgicale, a metodelor de stadializare imagistică pacienții pot fi tratați prin rezecție și salvarea membrului afectat sau reconstrucție.

Studii epidemiologice despre formațiunile pseudotumorale și tumorale benigne musculoscheletale nu există în literatura de specialitate deoarece ele sunt diagnosticate întâmplător, și reprezintă 0,8-1% din totalul formațiunilor tumorale, cu o rată de 1/1,5-femei/barbați în primele 4 decade de viață, urmând o scădere a incidenței cu vârsta, iar în patologia tumorală musculoscheletală malignă studiile descriu aproximativ în jur de 90 de subtipuri histopatologice de tumori maligne ale sistemului musculoscheletal în urma cărora se formează un grup de afecțiuni extrem de heterogene.

Tumorile maligne primare se consideră a avea o incidență de 5 cazuri noi la fiecare 100.000 de locuitori pe an la nivel global, cea mai mare parte din patologia tumorală malignă osoasă fiind reprezentată de osteosarcom; 80 % din acestea fiind localizate la nivelul metafizelor oaselor lungi precum femurul (proximal și distal), tibia (proximal) și humerus (proximal).

Nu există suficiente date privind epidemiologia leziunilor osoase pseudotumorale și benigne. Pentru leziunile maligne primare sunt

disponibile date epidemiologice mai fiabile. Incidența este de obicei evaluată incluzând sarcoamele țesuturilor moi. Incidența globală raportată este de aproximativ 5 cazuri noi / 100.000 de locuitori / an.

Dacă în trecut se foloseau ca metode de imagistică: scintigrafia, radiografia, arteriografi și ecografia, în prezent ele au fost înlocuite de tehnici moderne de imagistică cum sunt Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN), Computer Tomograf (CT) și PET SCAN.

Datorită investigațiilor imagistice de ultimă generație alături de un tratament cu chimioterapie și un tratament chirurgical conservator, timpul de supraviețuire a pacientului a crescut.

Existând aproximativ 90 de tipuri histopatologice diferite de tumori maligne osoase, acestea sunt dificil de diferențiat și diagnosticat cu certitudine de către histopatolog fără un context clinic și imagistic. Caracterul lor foarte invaziv, rata lor de proliferare locală precum și cea de recurență, incidența crescută la pacienții tineri și prognosticul nefavorabil sunt bine cunoscute.

În încercarea de a stabili un diagnostic de certitudine s-a observat că este nevoie de o strânsă colaborare între medicul ortoped, radiolog, anatomopatolog și oncolog care să monitorizeze pacientul în vederea unui rezultat terapeutic cât mai bun și o reintegrare în societate cât mai rapidă. Pentru a se reuși acest lucru medicul ortoped are nevoie să urmeze un protocol bine prestabilit.

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine în tumorile agresive maligne este nevoie de stabilirea tipului de biopsie adecvat de către ortoped având în vedere complexitatea structurilor anatomice din regiunea respectivă, multitudinea de formări tumorale maligne cât și evitarea diseminării.

Sistemul de stadializare propus de Enneking et al și care a fost adoptat de către Musculoskeletal Tumor Society (MTS) este bazat pe trei factori: gradul de diferențiere a țesutului, localizarea într-un compartiment sau mai multe a formațiunilor și dacă există metastaze.

În prezent tratamentul folosit pentru tratarea tumorilor maligne de la nivelul membrului toracic sunt: chimioterapia neoadjuvantă, rezecție în bloc sau amputație și chimioterapie postoperatorie.

Tratamentul chimioterapic se bazează pe marginile tumorale postrezecție care pot fi bine delimitate sau difuze și răspunsul pacientului la terapie. Chimioterapia cu agenți multipli prin asocieri și a tehnicilor chirurgicale reconstructive de salvare a membrului a crescut rata de supraviețuire la 5 ani la peste 70% în ultimii ani. Cu toate că în ultimele decenii s-au făcut progrese serioase în ceea ce privește managementul pacientului cu patologii musculoscheletale maligne, opiniile diferă între

autori in privinta tratamentului optim si in obtinerea unor rezultate. Pacienti cu aceasta patologie reprezinta doar o mica parte procentuala din totalul pacientilor cu afectuni traumatologice si ortopedice, impactul socio-economic in ciuda acestui fapt este cel major datorita comorbiditatilor asociate deopotriva cu varful la care aceste tumori se intalnesc si rata de mortalitate. In cadrul sistemului medical national, patologia tumorală maligna musculoscheletala la nivelul membrului toracic este insuficient abordata, acest lucru avand un impact negativ asupra dezvoltarii diagnosticului si tratamentului.

Pentru a stabili un diagnostic de certitudine, un tratament chimioterapic si chirurgical adecvat cat si o supraveghere in timp a pacientului este nevoie de un plan de management al pacientului.

Pentru a avea rezultate optime, un timp scurt de spitalizare si o reintegrare a pacientului in societate este nevoie de un protocol bine stabilit.

Reintegrarea pacientului cu o patologie tumorală maligna musculoscheletala depinde de un numar mare de factori ca de exemplu apartenenta sau nu la un grup social, de tratamentul de care beneficiaza pacientul, rezultatul tratamentului cat si particularitatile psihologice ale fiecarui individ.

In prezent studiile din literatura de specialitate sunt prezentari de caz sau studii de nivel III si IV de evidenta, datorita faptului ca patologia formatiunilor tumorale musculoscheletale la nivelul membrului toracic sunt rare, iar singura lucrare de nivel I de evidenta este cel publicat de Puri et al care cerceteaza frecventa necesara a vizitelor pacientului cu sarcom la medic postoperator pentru a depista cat mai repede o posibila recidiva, astfel, patologia tumorală maligna musculoscheletală la nivelul membrului toracic este insuficient abordată, acest lucru având un impact negativ asupra dezvoltării diagnosticului și tratamentului.

## **Partea speciala:**

### **1.SCOP:**

Obiectivul acestei lucrari stintifice este de a gasi un plan de management la pacientii cu patologie tumorală benignă sau malignă musculoscheletală la nivelul membrului toracic având în vedere că o mare parte din patologie se regăsește la populația activă și încercarea de optimizare a tratamentului chimioterapic și chirurgical în speranța păstrării integrității și a funcționalității membrului afectat pentru a putea fi integrat mai repede în societate, evitând astfel cheltuieli de îngrijire inutile.

Pe baza tehnicilor imagistice moderne de investigație imagistică cum sunt tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, PET-SCAN se poate stabili cu certitudine regiunea anatomică afectată și întinderea formațiunii tumorale la structurile învecinate.

Tehnicile imagistice pot conduce mai târziu tipul de biopsie stabilit de către medicul ortoped, pentru a obține o piesă cât mai relevantă pentru examenul histopatologic care ne va putea pune diagnosticul de certitudine.

Având un diagnostic bine stabilit cât și o echipă multidisciplinară formată dintr-un ortoped, radiolog, anatomopatolog și oncolog vom putea forma un plan de management al pacientului cu formațiuni tumorale musculoscheletale de la nivelul membrului toracic și stabilirea unui protocol chimioterapic neoadjuvant și postoperator optim pentru diferite cazuri de formațiuni tumorale maligne.

### **2.MATERIALE SI METODE:**

La pacientii cu formațiuni tumorale musculoscheletale maligne se vor efectua o serie de analize pentru a detecta tumora primară în cazul în care nu este la nivel musculoscheletal. Acest set de analize vor depista tumora primară dacă ea există în altă parte iar formațiunea tumorală musculoscheletală fiind o metastază. În felul acesta putem diferenția tumorile primare maligne de metastazele altor neoplasme cu alt punct de plecare decât cel musculoscheletal.

Se va efectua o anamneză amănunțită fiecărui pacient, investigații imagistice care să stabilească regiunea afectată, structurile afectate din regiune, posibilă vascularizare a formațiunii, o biopsie din zona respectivă,

un set de analize care sa excluda alte afectiuni si eventual diagnosticul unora noi.

Acest studiu retrospectiv a cuprins pacienții pe un interval de 10 ani (15.09.2009-15.09.2019), colectând date de la 74 pacienți. Am inclus toți pacienți întrebați pe cele doua secții de Ortopedie cât și de pe secția de Chirurgie Plastică și Reparatrice a Spitalului Clinic de Urgență Timiș cu diagnosticul de tumori musculoscheletale de la nivelul membrului toracic. Radiografia a fost folosită ca primă metodă imagistică de diagnosticare, apoi RMN-ul si CT-ul și în unele cazuri și PET SCAN-UL au fost folosite în vederea unui diagnostic mai amănunțit si a planing-ului preoperator.

Radiologia simplă a fost efectuată ca și metodă de investigație standard în cazul tuturor pacienților. RMN-ul a fost folosit ca și metodă imagistică suplimentară de diagnostic pentru 52 dintre pacienți. Computer tomografia a fost folosită în vederea obținerii reconstrucțiilor 3D pentru 23 dintre pacienți. Astfel s-a efectuat o repartitie în funcție de localizarea anatomică a formațiunilor tumorale musculoscheletale de la nivelul membrului toracic. S-au observat ca zonele topografice anatomice cu incidența cea mai mare este mâna cu un procentaj de 32%, urmat de umăr cu un procent de 27%, braț 25%. Antebrațul și cotul fiind zonele cu o incidență mai scăzută: 11% pentru antebraț și respective 5% pentru cot.

Repartiția tumorilor musculoscheletale studiate în urma rezultatului histopatologic. Grupul tumoral cel mai bine reprezentat este cel al metastazei osoase cu un procent de 27 % urmat de osteosarcoame cu un procent de 25 %. Leiomiiosarcom, Sarcomul Ewing, Sarcomul Sinovial si Rabdomiosarcomul au fost cele mai rar întâlnite. În cadrul metastazelor, cele mai întâlnite cauze tumorale au fost adenocarcinomul de prostata, neoplasmul pulmonar și neoplasmul mamar.

Tipurile de interventii chirurgicale folosite au fost reprezentate de osteosinteza cu tija zavorata, fiind folosita la pacienți cu formațiuni tumorale de la nivelul diafiziei humerale folosindu-se augmentarea cu spacer din poly-metil-metacrilat (PMMA) la pacienții cu defect osos, acest tip de intervenție chirurgicală a fost folosită la 22% dintre pacienți; osteosinteza cu placă și șuruburi cât și folosirea grefelor osoase acolo unde a fost nevoie a fost folosită întrun procent de 16%. La 1 dintre pacienți cu patologie tumorală malignă musculoscheletală care a cuprins articulația cotului s-a optat pentru o artroplastie totală modulară de tip Implant Cast Mutars, înlocuind practic articulația. Amputațiile au fost folosite în procent de 6 % doar la acei pacienți care s-au regăsit în cazuri depășite în chirurgia ortopedică reconstructivă și la care nu s-a gasit alternativă.

Tratamentul chirurgical al tumorilor osoase și de părți moi de la nivelul membrului superior este un subiect de mare anvergură, care necesită o strategie de abordare care să fie inițiată corect și în conformitate cu prioritățile acestei teme în cauza, astfel că realizarea unui studiu asupra incidenței și tratamentului chirurgical al patologiei tumorale osoase și de părți moi este un punct necesar de atins în realizarea acestei teze de doctorat. Această teză conferă date referitoare la strategiile de tratament cât și demografia tumorilor operate, dar și ridică întrebări cu privire la unele tratamente care sunt deja în studiu și care în viitor pot trata această patologie chiar și în unele stadii avansate care să permită reintegrarea pacientului rapid în societate.

Am constatat că pe lângă o rezecție sigură a formațiunilor tumorale o altă etapă de referință în conduita terapeutică chirurgicală este reprezentată de tipul implantului care poate să confere cea mai bună stabilitate.

Având vedere ca toate studiile și resursele financiare pentru tratament sunt îndreptate spre celelalte formațiuni tumorale maligne de la nivelul corpului uman, datorită faptului ca incidența este de doar 1% în tumorile maligne musculoscheletale din totalul tumorilor maligne.

Chiar dacă procentajul pare mic, cea mai mare parte din acest procentaj o reprezintă populația activă.

În acest studiu ne propunem să găsim un plan de management al pacienților cu formațiuni tumorale musculoscheletale, având în vedere că o mare parte din patologie se regăsește în cadrul populației menționate mai sus.

Observând acest aspect am decis cercetarea și stabilirea unui management care să conțină un diagnostic stabilit precoce, a unui tratament chirurgical conservator ajutat de terapia chimioterapică neoadjuvantă, adjuvantă sau postoperatorie în încercarea de a conserva integritatea și funcționalitatea membrului toracic afectat pentru ca pacientul să fie integrat cât mai rapid în societate evitându-se astfel cheltuieli inutile de îngrijire pentru o perioadă îndelungată de timp.

## **CONCLUZII, CONTRIBUTII PERSONALE SI DIRECTII DE VIITOR**

Din punct de vedere al distribuției tumorilor benigne comparativ cu cele maligne s-a observat un raport de 1:1,6. Acest raport pare să fie neobisnuit datorită faptului că cel mai probabil cauza ar fi sub-diagnosticarea tumorilor benigne.

Cele mai întâlnite tumori au fost metastazele osoae; osteosarcoamele și condrosarcoamele.

Amputația a fost necesară la 4 cazuri 3,5%.

Din cele 20 cazuri cu fractură pe os patologic, 2 au fost la nivelul humerusului, 2 la nivelul radiusului și 1 la nivelul ulnei, 4 au fost la nivelul oaselor bazinului, 6 au fost la nivelul coloanei vertebrale și 5 la nivelul coastelor; Tratamentul chirurgical folosit cel mai des a fost osteosinteza cu tija zăvorâtă.

Grefarea osoasă a fost folosită în 5 cazuri (2 tumori primare și 3 metastaze). Perioada medie de urmărire a fost de 3.5 ani.

Tratamentul în care s-a folosit grefarea osoasă a arătat o îmbunătățire medie a scorurilor funcționale la un an după intervenție.

Markerii remodelări osoase joacă un rol important în diagnosticarea metastazelor osoase cât și în răspunsul la tratament, evoluție și prognostic.

Markerii care pot exprima resorbția osoasă sunt primii indicatori care indică malignitatea la nivel scheletal. Ei se pot regăsi în cantități excesive (50-150%).

Markerii care ilustrează formarea teustului osos și care reprezintă niveluri ridicate cel mai des în cadrul metastazelor osoase sunt TAP (fosfataza alcalină totală) și BAP (fosfataza alcalină specifică osoasă).

Comparativ cu sBAP, nivelul urinar al NTX-I este un indicator mai puternic asupra prognosticului negativ. De asemenea nivelul urinar crescut al NTX-I atrage după sine necesitatea unui tratament mai agresiv în vederea combaterii riscului crescut de apariție al evenimentelor patologice osoase.

Un bun indicator în cazul tratamentului cu bifosfonați aplicat pacienților cu evenimente patologice osoase este dat de nivelul OC (osteocalcinaserica), acesta scăzând uneori chiar și sub valorile normale în urma tratamentului.

Asupra incidenței tumorilor musculoscheletale de la nivelul membrului toracic am realizat o imagine clară, evident, în diferite aspecte neclare asupra accesibilității persoanelor care traiesc în mediul rural la serviciile medicale de specialitate și asupra adresabilității de care aceste persoane dau dovadă, o bună parte dintre aceștia prezentându-se la medic în acel moment în care stadializarea tumorii arată procese de malignizare avansată.

Aceasta demonstrează că amputația rămâne un tratament folosit decât în cazuri extrem de avansate, aceste cazuri regăsindu-se într-o populație foarte mică în rândul pacienților studiați.

Folosirea grefelor osoase în tratamentul chirurgical în patologia musculoscheletală malignă este o opțiune demnă pe care o poți lua în



calcul in cazurile ce o necesita, aceasta dovedeste beneficiile in randul pacientilor nostrii.

Screening-ul cintigrafic sau efectuarea PET-SCAN-ului in randurile pacientilor cu patologie musculoscheletala maligna va contribui sa putem diagnostica precoce metastazele osoase chiar si in cazul tratamentului fracturilor iminente pe os patologic.

Liniile noi de tratament medicamentos utilizate in cadrul metastazelor osoase precum si bifosfonatii si anticorpi monoclonali care ataca tumora la nivel molecular si care impiedica raspandirea ei, reducand in acelasi timp si durerea resimtita de pacient si riscul de a se produce o fractura pe os patologic.

Modalitatile noi de radioterapie reprezinta din ce in ce mai mult tratamentul electiv in cazurile cu metastaze osoase in ceea ce priveste paleatia. Optiunile de extindere al tratamentului chirurgical sunt nenumarate, osteosinteza care se face din ce in ce mai usor apoi protezarea articulara care beneficiaza de implanturi de ultima generatie si care au rate de uzura din ce in ce mai mici.