



Pietro Pellegrino¹ (foto)
Raimondo Piana¹
Primo Andrea Daolio²
Eleonora Marini²
Domenico Andrea Campanacci³
Giovanni Beltrami³
Davide Maria Donati⁴
Marco Manfrini⁴

¹ AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ² Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; ³ AOU Careggi, Firenze; ⁴ Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Realizzazione di un database italiano delle ricostruzioni chirurgiche per il trattamento di neoplasie del sistema muscoloscheletrico in età pediatrica

An Italian database for surgical reconstructions in pediatric musculoskeletal tumors

Riassunto

I sarcomi del sistema muscoloscheletrico in età pediatrica sono neoplasie rare, i cui protocolli di trattamento sono relativamente recenti. Non esistono linee guida per il trattamento chirurgico di queste lesioni; la loro rarità rende difficoltoso l'analisi monocentrica prospettica e retrospettiva delle tecniche utilizzate per ricostruire i segmenti ossei resecati. Le tecniche spaziano da impianti biologici a protesi da grandi reseziioni fino a ricostruzioni custom made. Inoltre, una quota non trascurabile di pazienti termina con amputazioni o giroplastiche. L'elevata sopravvivenza a lungo termine dei pazienti trattati, unita alla complessità degli interventi ricostruttivi, rende necessario un follow-up che si estende per tutta la vita dei pazienti. Le soluzioni chirurgiche devono infatti tenere conto di un paziente in accrescimento, con un impianto che verrà quasi certamente sottoposto a una chirurgia di revisione.

Lo scopo di questo studio è creare un Database Nazionale Italiano delle ricostruzioni oncologiche pediatriche per poter definire dei principi di trattamento in base all'età, al tipo di tumore e la sede, oltre che a creare un archivio storico che permetta di poter trattare i pazienti correttamente anche una volta raggiunta l'età adulta.

Parole chiave: sarcoma, ricostruzione, paziente pediatrico, chirurgia oncologica, database

Summary

Pediatric musculoskeletal sarcomas are rare tumors, with recent treatment protocols. At present time, does not exist guidelines referring to surgical treatment of these tumors. Their rarity jeopardize single-center prospective and retrospective analysis of surgical techniques used to reconstruct resected bone segments. Reconstructions include biologic implants, megaprosthesis and custom made implants. A not insignificant percentage of patients still ends with an amputation or a rotationplasty.

A lifelong follow-up is mandatory due to the high survivorship of these patients joined with the complexity of reconstructive surgical treatments. Surgical solutions must take into account a growing patient, with implants frequently requiring revision surgeries.

The aim of this study is to create a national Italian database of pediatric oncologic reconstruction in order to define treatment principles for age, tumor type and site. Moreover the database will become an historical archive that would permit to treat patients correctly hence reached adult age.

Key words: sarcoma, reconstruction, pediatric patient, oncologic surgery, database

Indirizzo per la corrispondenza:

Pietro Pellegrino

AOU Città della Salute e della Scienza,
presidio CTO
via Zuretti, 29
10126 Torino

E-mail: pipellegrino@cittadellasalute.to.it

Introduzione

“Ortopedia ha un significato così vago e indefinito, che non significa nulla o press’a poco [...] e per la sua elasticità si presta quindi a denominare una specialità in via di formazione [...] denominazione che potrà essere conservata soltanto a patto che non abbia influenza alcuna sul concetto della cosa”. A. Codivilla, 1906.

Nella vita lavorativa del chirurgo ortopedico non esiste probabilmente diagnosi

maggiormente complessa di quella di una sarcoma in età pediatrica. Anche per chi si occupa abitualmente di oncologia del sistema muscoloscheletrico le neoplasie del bambino e dell'adolescente rappresentano una sfida considerevole in termini di impegno psichico e tecnico. In generale, si parla di sarcoma per definire una neoplasia maligna di origine mesenchimale, ovvero da tutto ciò che non è tessuto epiteliale o nervoso. La *World Health Organization* (WHO) ha cambiato profondamente classificazione nell'arco di quindici anni^{1,2} e coesistono molte linee d'ombra: alcune neoplasie definite come benigne possono essere aggressive (le "locally aggressive") e metastatizzanti ("rarely metastatizing") e necessitare trattamenti del tutto analoghi a quelli riservati per i tumori propriamente definiti come maligni.

All'interno dei sarcomi ossei, la distribuzione è storicamente definita come "bifasica" con due picchi di incidenza in età infantile-adolescenziale e adulta avanzata.

I sarcomi dell'osso sono comunque patologie poco frequenti: non sono disponibili dati cumulativi che inglobino le varie entità (alcune estremamente rare, con non più di un centinaio di casi documentati in letteratura) in Italia e nel mondo, ma utilizzando dati americani^{3,4} che inseriscono l'incidenza di osteosarcoma tra il 5 e l'8 per milione nella popolazione under 18, e tenendo conto che ci sono circa 10,8 milioni di minorenni in Italia (dati Istat 2013), i pazienti attesi per anno non saranno più di 50-70. A questi pazienti si vanno ad aggiungere quelli affetti dal secondo tumore dell'osso più frequente in età infantile-giovanile, il sarcoma di Ewing. Il sarcoma di Ewing presenta un dato lievemente inferiore di circa 3 casi per milione⁵ ma in realtà è il sarcoma più frequente sotto i 14 anni d'età. Globalmente appare verosimile che si raggiungano a malapena i 100 casi complessivi annuali in Italia.

Dal punto di vista anatomico patologico queste due entità sono completamente differenti: negli osteosarcomi la popolazione è riconducibile a un de-differenziamento di cellule dell'osso, producenti in gran parte matrice osteoide, ben lontana dalle piccole cellule descritte come "diffuse endothelioma of Bone" descritto da Ewing già nel 1919⁶ che caratterizzano l'omonimo sarcoma.

Molto simili sono invece per quanto riguarda la popolazione che sono soliti colpire e per le sedi di insorgenza: classicamente si postula che questi sarcomi insorgano "nei pressi del ginocchio". Seppure vero, nella statistica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli⁷ le sedi preferenziali sono femore, tibia, omero poi colonna e pelvi.

Dagli anni cinquanta del '900 ad oggi sono stati fatti enormi progressi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita nei pazienti affetti da questi tumori. Il trattamento dei sarcomi dell'osso e delle parti molli è una sintesi, in continua espansione, delle branche dell'oncologia medi-

ca, nella quale la chirurgia riveste ancora un ruolo fondamentale.

I principi cardine delle resezioni oncologiche ortopediche sono stati descritti tra gli anni '70 e '80 da William Enneking⁸ ma la ricerca, anche in campo chirurgico, è in pieno sviluppo.

L'amputazione è, purtroppo, ancora un'arma imprescindibile da utilizzare in quei tumori troppo voluminosi o troppo aggressivi da poter garantire una resezione dai margini indenni. Quando però (e sono la maggioranza dei casi) il tumore è stato aggredito dalle terapie neoadiuvanti o è sufficientemente limitato da poter essere asportato lasciando una buona funzionalità dell'arto, la ricostruzione diventa la scelta principe. In tal senso, il concetto di una "functional reconstructive surgery" ad alta funzionalità sta lentamente soppiantando la semplice "Limb sparing surgery"⁹ di salvataggio dell'arto; un arto poco e mal funzionante può essere vissuto dal paziente peggio di un'amputazione correttamente eseguita.

Il tipo di ricostruzione si può dividere in due grandi gruppi: quello delle ricostruzioni biologiche e quello delle ricostruzioni protesiche. Entrambe sono ampiamente declinate in una varietà di forme e utilizzate a seconda della "scuola" e delle necessità del paziente per cui non si può, allo stato attuale, stabilire una supremazia funzionale o meccanica di una tipologia sull'altra.

Raccogliere le esperienze e sistematizzare i dati, soprattutto per un paese di piccole dimensioni come l'Italia, diventa una necessità, per poter cercare di orientarsi in queste rare e complesse patologie; da questa urgenza è nata l'idea di creare un database comune Italiano dal quale trarre informazioni preziose per cercare di identificare degli standard di cura e migliorare la qualità di vita dei pazienti. La messa in comune di informazioni e di tecniche sovente "su misura" per il paziente possono migliorare gli standard di cura in una patologia in cui ogni singolo caso è, giocoforza, diverso dal precedente. Oltre alla raccolta dati chirurgica, una sistematizzazione su scala italiana avrebbe l'effetto di monitorare la reale incidenza annua di tali patologie, dando numerosità campionaria sufficiente a poter rendere rilevanti analisi statistiche sul campione in esame. In ultima analisi la raccolta dei dati è necessaria per poter creare una "memoria storica" su giovani pazienti che, diventati in gran parte long survivors adulti, necessiteranno in futuro di trattamenti chirurgici ad hoc. Con grande probabilità, alcuni pazienti verranno trattati in età avanzata da alcuni Ortopedici che al momento sono ancora in fasce... A tale scopo è stata dedicata questa Borsa di studio SIOT, atta a verificare la fattibilità di tale collaborazione e testarne le potenzialità.

La finalità ultima è avviare successivamente un progetto Nazionale condiviso, creando un Registro Nazionale su

una piattaforma accessibile in remoto prendendo spunto da alcune esperienze decisamente fruttuose come i registri nazionali di artroprotesi.

Materiali e metodi

L'ottica con cui è stato concepito questo studio è quella di sistematizzare i dati di una ideale "scuola italiana", raggruppando le idee e i trattamenti dei singoli centri distribuiti sul territorio nazionale.

Per questo è stata testata la possibilità di creare un database multicentrico volto a sistematizzare la raccolta dati su tutto il territorio italiano.

La raccolta dati è stata preceduta da autorizzazione dei comitati Etici dei singoli istituti coinvolti nel progetto.

Criteria di inclusione nello studio

Possono essere inclusi nello studio tutti i pazienti che soddisfino TUTTE le seguenti caratteristiche:

- età compresa tra gli 0 e i 16 anni da compiere al momento della diagnosi;
- pazienti trattati chirurgicamente a partire dal primo gennaio 2014;
- pazienti affetti da una neoplasia primitiva maligna o benigna aggressiva di origine mesenchimale tanto dell'osso come dei tessuti molli che debba essere trattata chirurgicamente. Sono quindi esclusi i pazienti operati per lesioni metastatiche, pazienti trattati esclusivamente tramite chemio o radioterapia o affetti da patologie benigne;
- pazienti sottoposti a una chirurgia interessante il sistema scheletrico: sono quindi scartate le lesioni interessanti esclusivamente i tessuti molli anche se di origine ossea, come l'osteosarcoma extrascheletrico;
- pazienti sottoposti a chirurgia nei distretti di coste, sterno e ossa craniche.

Centri di riferimento

Alla data di pubblicazione i centri di riferimento inclusi nello studio sono i seguenti:

- Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, centro coordinatore, responsabile del progetto dott. Marco Manfrini;
- Città della Salute e della Scienza, presidio C.T.O., Torino, responsabile dott. Raimondo Piana;
- Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, responsabile dott. Primo Daolio;
- AOU Careggi, Firenze, responsabile prof. Domenico Campanacci.

Raccolta dati

La raccolta dati è stata eseguita attraverso una pagina web denominata BoneRec raggiungibile in remoto, trami-

te un accesso con credenziali riservate differenziate per singolo centro in modo tale da rispettare la privacy dei pazienti.

La raccolta dati prevede l'analisi dei seguenti fattori:

- anagrafica paziente;
- diagnosi istologica e sede di insorgenza con grading, staging e percentuali di necrosi;
- data e tipo di intervento, margini chirurgici ed eventuali complicanze intra o immediatamente post operatorie;
- eventuali comorbidità, trattamento chemio e radioterapico adiuvante o neoadiuvante;
- registro eventi avversi, compresa l'eventuale rimozione protesica per infezione, con scheda dedicata per la terapia e spaziatore antibiotato;
- registro chirurgie successive alla prima;
- registro follow-up seriati con update obbligatorio ogni massimo 6 mesi e status oncologico del paziente.

Viene contemplata anche la possibilità di inserire le immagini radiografiche sia dell'intervento sia della lesione tumorale.

Gli scopi dello studio preliminare sono quindi i seguenti:

- monitoraggio della chirurgia dei sarcomi in età pediatrica;
- monitoraggio dell'incidenza dei sarcomi in età pediatrica;
- analisi dell'outcome delle differenti chirurgie in base alla sede, all'istologia e al tipo di trattamento;
- studio di fattibilità per costituzione (potendo inserire successivamente anche documentazione iconografica) di una banca dati per poter agire in sicurezza anche in centri diversi da quello di primo trattamento in caso di revisioni a distanza, eventualità molto probabile in questo tipo di chirurgia;
- scopo ultimo sarebbe quello di costruire un compendio delle varie soluzioni chirurgiche le quali, come ricordato più volte, sono spesso "su misura" per il paziente e perciò difficilmente riproducibili. Analizzando gli outcomes a medio e lungo termine si potrebbero porre le basi per la costituzione di un documento per la buona pratica clinica nei sarcomi pediatrici.

Tecniche chirurgiche

Megaprotesi

Consentono di ricostruire rapidamente il segmento scheletrico con un impianto di lunghezza desiderata. La megaprotesi ovviamente, sacrificando oltre al tessuto osseo anche le strutture muscolo-ligamentose adiacenti, necessita di particolari attenzioni nell'impianto e nella gestione post-operatoria, oltre ovviamente a un uso parsimonioso durante le attività quotidiane.

Oltre a queste caratteristiche, presenta molteplici altre qualità:

1. Allungabilità: pazienti pediatriche in fase di rapido accrescimento sono state introdotte le protesi allungabili¹⁰. Tali protesi, allungabili meccanicamente o attraverso un meccanismo magnetico, permettono di recuperare l'eterometria specialmente nei pazienti nella fascia tra 8 e 14 anni.
2. Rapidità di ripresa.
3. *Silver coating*: il rivestimento in argento permette una diminuzione dei rischi di infezione, specialmente nei casi di revisione protesica od in sedi particolari^{11 12}.

La rapidità (e tutto sommato semplicità) nell'intervento e il potenziale ottimo risultato funzionale a breve e lungo termine si pagano con una serie di rischi:

1. Difficoltà di ricostruzione legamentosa: per tale motivo, le protesi sono maggiormente soggette a rischio di lussazione nell'anca, nel femore distale obbligano all'utilizzo di un vincolo statico o rotante e nella tibia prossimale danno esito sovente a un'insufficienza dell'apparato estensore.
2. Necessità di revisione pressoché certa: per il motivo sopraccitato, molto dello stress viene scaricato sull'osso dove lo stelo tibiale o femorale esercita la sua tenuta e sui meccanismi di connessione delle parti, portando a un alto tasso di possibilità di revisione.
3. Perdita di bone stock da stress shielding: per il motivo di cui sopra, la revisione sovente diventa problematica per l'alto livello di riassorbimento peri-impianto.

Impossibilità di impianto in pazienti pediatriche al di sotto di una certa soglia di età: nei pazienti molto giovani (al di sotto degli 8 anni di età circa), nel caso in cui sia presente un tumore abbastanza esteso, la protesi non può essere utilizzata. Per quanto con la customizzazione sia possibile costruire impianti su misura, sovente lo spazio residuo non è sufficiente per permettere l'ancoraggio di uno stelo e alloggiare il meccanismo di allungamento.

Innesto omoplastico

Il comportamento e i limiti dell'innesto omoplastico ancora oggi non sono del tutto chiari. Se da un lato è una metodica largamente utilizzata e con follow-up assolutamente adeguati^{13 14}, è chiaro anche come non possa essere utilizzata in tutti i distretti ossei e sia a rischio potenziali di complicanze anche gravi¹⁵. Inoltre, l'integrazione dell'innesto è soprattutto limitata all'interfaccia con l'osso e il periostio vivi del paziente ricevente mentre il resto dell'innesto si comporta come un corpo esterno, sebbene ben tollerato. In pratica, l'innesto viene colonizzato nei primi millimetri di contatto con periostio e dell'osso, attraverso un processo definito di "creeping substitution"¹⁶ che porta a una graduale sostituzione dell'osso da donatore con quello del ricevente. Tale processo può venire inficiato da molteplici fattori, primo dei quali la chemioterapia, ed

è pertanto difficoltosa la valutazione dell'effettiva colonizzazione. Contemporaneamente, l'allograft viene però parzialmente indebolito e riassorbito dall'attività dei fibroblasti provenienti dai tessuti circostanti.

L'innesto omoplastico presenta comunque alcuni innegabili vantaggi:

1. capacità di ricostruire segmenti anche molto lunghi (es. diafisi femorali);
2. facile reperibilità dei segmenti scheletrici attraverso l'attività della banca dei tessuti muscolo scheletrici;
3. buona biocompatibilità;
4. possibilità di essere utilizzato con protesi convenzionali cementate all'interno;
5. almeno fintanto che non si verifica il riassorbimento, buona resistenza meccanica.

D'altra parte i graft presentano alcune lacune:

1. possibilità di riassorbimento precoce o non integrazione;
2. facilità relativa di infezione e impossibilità di cura con la sola terapia antibiotica;
3. rischio di frattura;
4. impossibilità di allungamento;
5. impossibilità di utilizzo nei paesi privi di banca dei tessuti muscoloscheletrici.

Globalmente gli innesti omoplastici sono in tutti i casi un'arma di grande utilità e di relativa facilità d'utilizzo in molte ricostruzioni in pazienti oncologici; ad oggi in Italia sono, ove possibile, da considerarsi una scelta preferenziale, specialmente nei pazienti in giovane età.

Perone vascolarizzato

Tecnicamente, il prelievo del perone vascolarizzato permette di apportare tessuto vivo riccamente vascolarizzato in una zona depauperata dal punto di vista osseo; questo permette di colmare difetti ossei anche molto estesi con relativa facilità. Essendo un tessuto vitale il perone si adatta al carico progressivamente aumentando le proprie dimensioni gradualmente, e al prelievo di perone può essere associato un prelievo di innesto cutaneo o miocutaneo nei casi si presenti anche una perdita di tessuti molli. Inoltre, nel caso di fallimento della sutura il perone rappresenta comunque un innesto autologo con un potenziale biologico maggiore rispetto ad uno omologo. L'utilizzo del perone vascolarizzato è stato anche espanso negli anni, soprattutto nei pazienti pediatriche inglobando la sua componente epifisaria con relativa cartilagine di accrescimento. Questo ha permesso di ottenere ricostruzioni straordinarie sfruttando la plasticità dell'accrescimento: alcune, come la sostituzione di radio distale o di omero prossimale con perone vascolarizzato in accrescimento, hanno dato risultati incoraggianti, alcune si sono rivelate, per quanto eccezionali dal punto di vista tecnico, non consigliabili

nell'utilizzo routinario, come il caso descritto di perone vascolarizzato in accrescimento pro femore prossimale^{17,18}. Gli ostacoli sono rappresentati dalla relativa morbilità del prelievo, che può essere omo o controlaterale al sito di innesto, in aggiunta alla difficoltà tecnica di una sutura che necessita di competenze microchirurgiche piuttosto avanzate. Tuttavia queste caratteristiche affascinanti non permettono al perone innestato di resistere a un carico come quello cui sono sottoposti tibia o femore senza rompersi, anche nelle migliori delle ipotesi di corretta integrazione e di eccellente risposta ipertrofica allo stimolo meccanico. Da queste osservazioni dai tardi anni '80 si inizia a diffondere l'idea di unificare due tecniche: allograft e perone vascolarizzato. Tale tecnica, descritta per la prima volta da Rodolfo Capanna¹⁹ e perciò omonima, supplisce con la resistenza del graft alla relativa debolezza del perone: man mano che il tempo passa, il graft gradualmente perde le sue caratteristiche meccaniche mentre il perone si rafforza sempre di più, mentre contemporaneamente apporta tessuto vitale per permettere la "creeping substitution" all'interno dell'allograft. L'innesto da donatore, contenendo al suo interno il perone, viene "attaccato" da più fronti e risulta quindi più facilmente inglobato e sostituito da tessuto osseo vitale.

Altre tecniche

- Impianti custom made: gli impianti custom made sono un ampliamento delle tecniche protesiche. La possibilità di stampa 3D, con la discesa dei prezzi per il costruito e la possibilità di customizzare praticamente qualsiasi impianto, hanno permesso un sempre più frequente utilizzo di tale metodica. Gli studi 3D permettono inoltre di pianificare la chirurgia su modelli virtuali per poi riprodurla, anche navigandola intraoperatoriamente, sul paziente. A partire dalle megaprotesi custom disegnate sulle specifiche del paziente, si è arrivato a pianificare impianti che vadano esattamente a colmare i difetti ossei risultanti dalla resezione: questo vale ad esempio per impianti disegnati per il bacino, ma può essere utilizzato virtualmente in ogni sede compresa la colonna e per interi segmenti ossei come la scapola²⁰.
- Freezing: l'espansione dell'utilizzo dell'allograft ha spinto alcune scuole chirurgiche, appartenenti a culture in cui non è gradito ricevere un trapianto da donatore o più semplicemente sprovviste di banca dell'osso, a utilizzare il segmento scheletrico asportato del paziente. Ciò viene reso possibile attraverso il congelamento intraoperatorio reiterato in azoto liquido del pezzo operatorio asportato, procedimento che di fatto "sterilizza" il frammento uccidendo le cellule tumorali residue, permettendone il reimpianto non appena terminata la procedura.

- Amputazioni: amputazioni e disarticolazioni non sono ancora, sfortunatamente, scomparse dalle procedure necessarie per il trattamento dei sarcomi degli arti. È bene ricordare che tali procedure sovente sono compiute in seguito al fallimento in una *limb sparing surgery*, anche se in alcune sedi (es gamba, piede) e con le moderne tecniche di protesizzazione possono anche essere estremamente valide funzionalmente.
- Giroplastiche: la giroplastica merita un accenno a se stante: non è un'amputazione, non è *limb sparing surgery*. La giroplastica mantiene un'indicazione nei tumori coinvolgenti il ginocchio o l'anca nei casi o cui siano troppo grossi da poter permettere una ricostruzione efficace o che il paziente sia troppo giovane per permettere un impianto funzionalmente efficace.

La giroplastica, pur consentendo grande funzionalità trasformando un arto da amputare in uno "nuovo" in cui il piede ruotato funge da ginocchio, presenta una importante componente emotiva di accettazione della deformità ed è pertanto da riservarsi a casi selezionati.

Appare evidente come questo lavoro sia potenzialmente enorme e i risultati possano cominciare a essere apprezzabili tra minimo due anni quando i primi pazienti cominceranno a entrare in un follow-up medio-lungo. La raccolta dati con il follow-up sarà da compiersi per almeno dieci anni, tempo consigliato per i sarcomi di osso e tessuti molli.

Risultati

I dati preliminari, meramente descrittivi, della popolazione inserita in follow-up fino al 31 marzo 2017 e seguita quindi post operatoriamente per un periodo minimo di un anno. I dati sono rappresentativi del campione raccolto nei centri di Bologna, Firenze, Milano e Torino.

Come descritto in Tabella I e Figura 1 viene rappresentato un campione di 149 pazienti in una fascia d'età dai 3 ai 16 anni, con una netta predominanza del sesso maschile, essendo rappresentato nel 66% dei casi.

Il campo diagnostico presenta una netta prevalenza degli istotipi "classici" come l'osteosarcoma osteoblastico, pur rappresentando anche una discreta quota di istotipi rari, incluse alcune nuove entità come i sarcomi a piccole cellule traslocati (BCOR-CCNB3) (Fig. 2 - Tab. II).

Per quanto riguarda la sede preferenziale d'insorgenza, il paradigma che rappresenta il ginocchio come sede preferenziale d'insorgenza è confermato, con una quasi uguaglianza tra femore distale e tibia prossimale. Confermato anche l'omero come terza sede d'insorgenza. Non risultano invece trattamenti chirurgici sulla colonna nei centri esaminati (Tab. III e Fig. 3).

Alla diagnosi, solo il 13,4% della nostra serie era metastatico, in massima parte polmonare. La relativa bassa fre-

Tabella I. Et .

Et� alla prima chirurgia	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
3	1	0,7	0,7
4	5	3,4	4
5	5	3,4	7,4
6	5	3,4	10,7
7	4	2,7	13,4
8	10	6,7	21
9	9	6,0	26,2
10	13	8,7	34,9
11	24	16,1	51
12	24	16,1	67,1
13	19	12,8	79,9
14	18	12,1	91,9
15	12	8,1	100
Totale	149	100	100

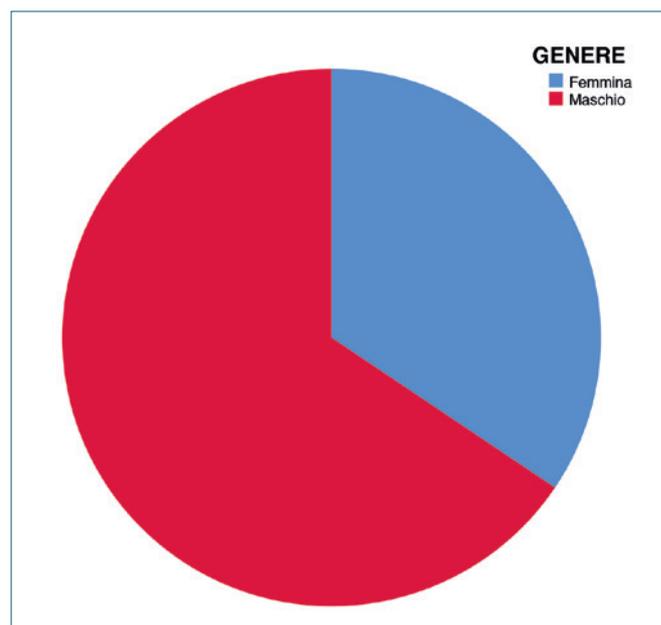


Figura 1. Sesso.

Tabella II. Diagnosi su pezzo operatorio.

Diagnosi	Frequenza	% percentuale	Percentuale cumulativa
Sarcoma Indifferenziato BCOR-CCNB3 mutato	1	0,7	0,7
sarcoma sinoviale bifasico	1	0,7	1,3
Condrosarcoma	1	0,7	2
Condrosarcoma mesenchimale	1	0,7	2,7
Sarcoma di Ewing	43	28,9	31,5
Sarcoma a cellule fusate indefferenziato di alto grado	1	0,7	32,2
Osteosarcoma Intracorticale di basso grado	1	0,7	32,9
Osteosarcoma condroblastico	8	5,4	38,3
Osteosarcoma fibroblastico	6	4	42,3
Osteosarcoma di alto grado della superficie	1	0,7	43
Osteosarcoma centrale di basso grado	4	2,7	45,6
Osteosarcoma Osteoblastico	67	45	90,6
Osteosarcoma Parosteale	3	2	92,6
Osteosarcoma Perioste	1	0,7	93,3
Osteosarcoma Teleangectatico	9	6	99,3
Tumore a piccole cellule NAS	1	0,7	100
Totale	149	100	

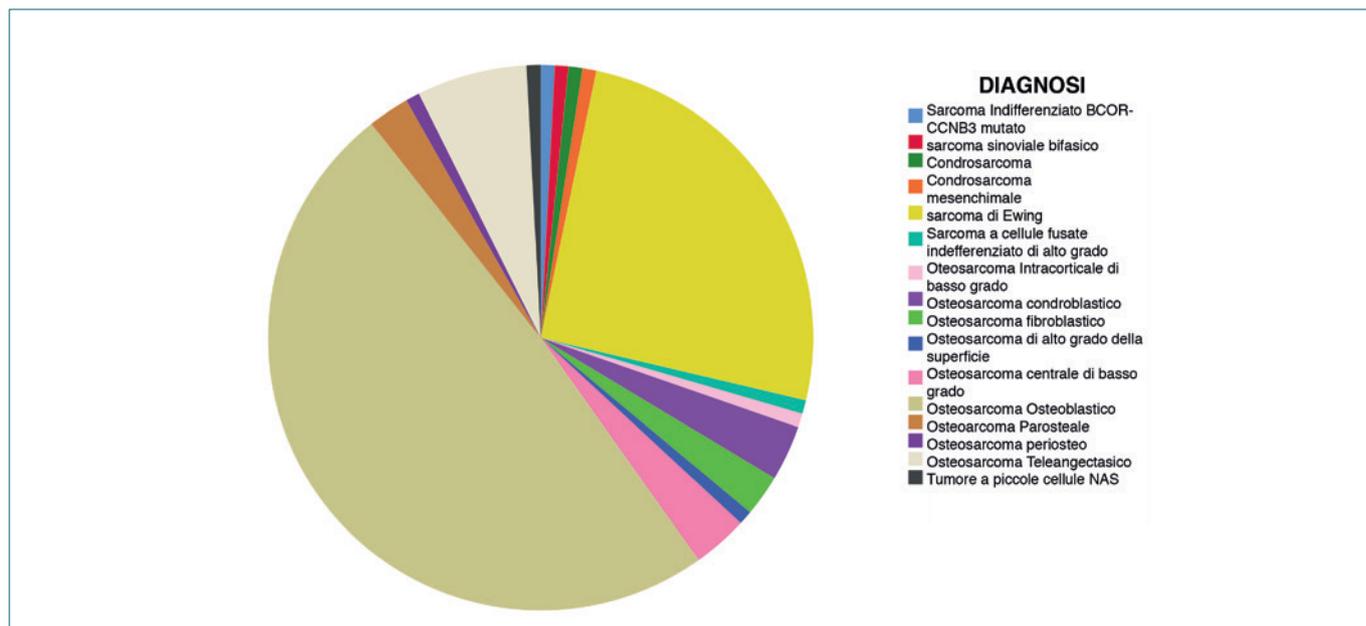


Figura 2. Diagnosi su pezzo operatorio.

Tabella III. Sedi preferenziali d'insorgenza dei sarcomi scheletrici nella nostra serie.

Segmento osseo	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
Acetabolo (P2)*	3	2	2
Clavicola	1	0,7	2,7
Femore diafisario	23	15,4	18,1
Femore distale	38	25,5	43,6
Femore prossimale	5	3,4	47
Perone diafisario	4	2,7	49,7
Perone prossimale	8	5,4	55
Omero diafisario	2	1,3	56,4
Omero prossimale	15	10,1	66,4
Osso Iliaco (P1)*	2	1,3	67,8
Osso Iliaco e acetabolo (P1+ P2)*	1	0,7	68,5
Radio diafisario	1	0,7	69,1
Radio distale	1	0,7	69,8
Scapola	1	0,7	70,5
Tibia diafisaria	8	5,4	75,8
Tibia distale	5	3,4	79,2
Tibia prossimale	28	18,8	98
Ulna diafisaria	2	1,3	99,3
Ulna prossimale	1	0,7	100
Totale	149	100	

* zone di resezione pelviche secondo Enneking e Durham (Enneking et al., 1978²¹, mod.).

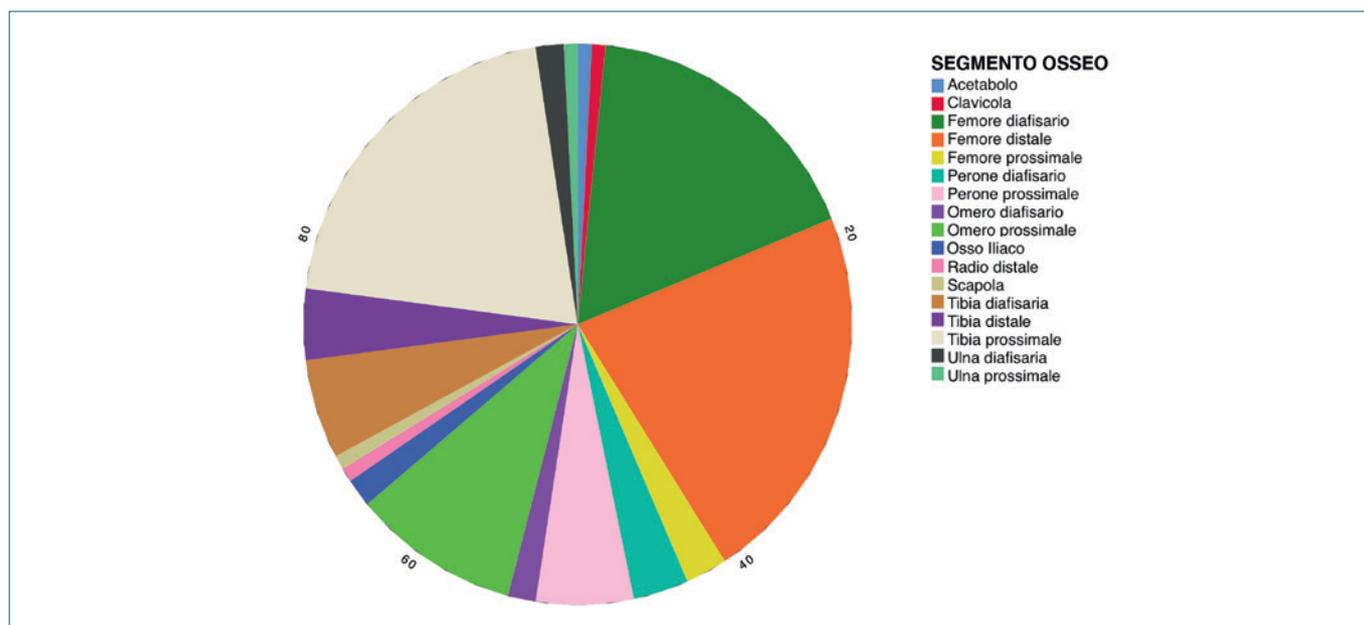


Figura 3. Sedi preferenziali d'insorgenza dei sarcomi scheletrici nella nostra serie.

quenza di tumori a basso grado o confinati all'organo di origine rispecchia la rispettiva bassa frequenza di tumori di stadio I e II A (Tab. IV).

Per quanto riguarda l'aspetto prettamente chirurgico vengono confermate le consuetudini descritte nella letteratura mondiale con l'amputazione in prima battuta presa in esame in solo il 2% della casistica. A questo si aggiunge un 2% di giroplastiche, mentre le escissioni (parziali o totali, come la scapulectomia) del segmento interessato senza ricostruzione si attestano a poco meno del 7% della casistica. Il restante 87% rappresenta il nocciolo della nostra analisi, ovvero le ricostruzioni del segmento con ripristino della funzionalità dell'arto coinvolto (Tabb. V, VI).

Tabella IV. Distribuzione dello stadio secondo la classificazione di Enneking (Enneking et al., 1980⁸, mod.).

Stadio	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
Maligno I A	6	4	4
Maligno I B	10	6,7	10,7
Maligno II A	18	12,1	22,8
Maligno II B	95	63,8	86,6
Maligno III	20	13,4	100
Totale	149	100	

Tabella V. Distribuzione del tipo di chirurgia.

Tipo di chirurgia	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
Amputazione	3	2	2
Artrodesi	3	2	4
Escissione	10	6,7	10,7
Ricostruzione	130	87,2	98
Giroplastica	3	2,2	100
Totale	149	100	

Stratificando l'analisi per 3 gruppi di età (inferiore a 9 anni, tra 9 e 11 anni, tra 12 e 16 anni) si possono aggiungere alcune interessanti considerazioni, sebbene siano supportate da un follow-up globalmente non sufficientemente lungo. In prima battuta si può evidenziare come la giroplastica sia un intervento praticato esclusivamente nei pazienti al di sotto dei 9 anni d'età. In seconda è importante notare come l'amputazione sia un trattamento riservato a un numero estremamente basso di pazienti e solo nella fascia d'età superiore ai 9 anni.

Per quanto riguarda le ricostruzioni possiamo analizzare due gruppi differenti:

- (Tab. VII) Ricostruzioni articolari: possiamo intuire che, sebbene la numerosità campionaria sia effettivamente piccola, il trend è diretto verso una decrescita con

Tabella VI. Distribuzione del tipo di ricostruzione.

Tipo di ricostruzione	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
Amputazione	3	2	2
Artrodesi	2	1,3	3,4
Articolare	84	56,4	59,7
Diafisaria	45	30,2	89,9
Artrodesi iliofemorale + perone vascolarizzato	1	0,7	90,6
Ricostruzione ala iliaca	1	0,7	91,3
No ricostruzione	9	6	97,3
Giroplastica	3	2	99,3
Scapulectomia	1	0,7	100
Totale	36	100	

il progredire dell'età della ricostruzione con allograft a fronte di un aumento dell'utilizzo delle megaprotesi (come peraltro prevedibile). Contemporaneamente, l'utilizzo delle protesi allungabili al di sopra dei 12 anni non è contemplato, data la possibilità di raggiungere il target di lunghezza desiderato dell'arto con metodiche meno complesse.

- b. (Tab. VIII) Ricostruzioni diafisarie: nelle ricostruzioni diafisarie i numeri sono ancora minori, tuttavia possiamo credere che l'utilizzo del perone vascolarizzato sia un'indicazione spinta verso un'età lievemente maggiore per almeno tre motivi; in primis, maggiore potenziale biologico più il paziente è giovane e quindi minore necessità di utilizzare un supporto vascolare; in secundis, minore incidenza di lesioni puramente diafisarie; in tertiis, difficoltà tecnica di sutura su vasi estremamente minuti.

La Tabella IX riassume invece le (inevitabili) complicanze a cui vanno incontro questo tipo di pazienti. Il totale di 36 reinterventi (24% del totale) include anche complicanze banali, quali svuotamenti di ematomi, oltre ovviamente alle recidive locali o ad alle complicanze settiche che possono portare alla necessità di amputare l'arto operato. Una componente importante, in tabella denominata "debris chirurgico", riguarda la ripresa della ferita chirurgica con eventuale copertura tramite lembi locali. La ricostruzione biologica mette chiaramente a rischio di resintesi o eventuali grafting aggiuntivi per ritardi di consolidazione all'interfaccia del graft o del perone con l'osso del paziente.

D'altro canto le revisioni di ricostruzioni biologiche che hanno portato a un impianto di protesi sono solo 2 (una allungabile e una tradizionale) e le revisioni per infezioni periprotetische mediante una protesi argentata sono parimenti 2.

Sebbene il follow-up medio della nostra casistica sia solo di 25 mesi (range 52-13) i dati sono confortanti, prevedendo una quota di pazienti deceduti per la malattia di solo l'8%, con una quota importante di circa il 18% di pazienti vivi con malattia presente. Tale trend è in line con le casistiche mondiali e italiane ²²⁻²⁷, considerando anche l'importante presenza di pazienti metastatici all'origine. Tuttavia senza un follow-up adeguato non è ancora possibile identificare se l'outcome dei trattamenti sia globalmente soddisfacente. L'outcome potrà essere influenzato dal punto di vista biologico dall'eventuale presenza di tumori non chemio o radio responsivi e dal punto di vista chirurgico dalla presenza di una quota di pazienti trattati precedentemente con una chirurgia inadeguata.

Discussione

Dal punto di vista oggettivo non è possibile ancora estrarre dei dati statisticamente significativi da questo database. Follow-up corto, dati stratificati per patologia e per trattamento numericamente troppo esigui non ci permettono ancora di estrapolare indicazioni certe.

Tabella VIII. Distribuzione delle ricostruzioni di segmenti diafisari per gruppi di età.

Età		Perone vascolare	Allograft osseo	Cemento + allograft	Allograft + perone vascolare	Allograft + perone pedunculato	Auto graft	Totale
		≥12	1	8	1	11*	0	2
<12		0	6	0	5**	2	0	13
<9		3	4	0	1	1	0	9
Totale		4	18	1	17	3	2	45

* considerando 1 xenograft; ** considerando 1 ricostruzione estesa con un composito allograft-protesi.

Tabella IX. Riassuntivo delle riprese chirurgiche in seguito a complicanze post operatorie immediate o tardive.

Altra chirurgia	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
Amputazione	6	14,3	14,7
Graft osseo autologo	4	11,8	26,5
Svuotamento ematoma	1	2,9	29,4
Escissione	2	5,9	35,3
Nuova Sintesi	3	8,8	44,1
Ricostruzione	7	20,6	64,7
Riduzione chiusa	1	2,9	67,6
Revisione sintesi	4	8,8	76,5
Debris chirurgico	8	23,5	100
Totale	36	100	

Certamente pongono alcune domande che saranno portate a risolvere nel futuro prossimo:

- eventuale superiorità delle ricostruzioni biologiche sulle protesi in termini funzionali;
- sopravvivenza generale degli impianti protesici;
- evoluzione e incidenza delle complicanze;
- valutazione e implementazione delle nuove tecnologie come xenograft sintetici o impianti allungabili o riassorbibili.

Personalmente credo che la ricostruzione biologica sia da preferire a parità di funzionalità, pensando sempre "oltre la siepe". Credo che un impianto con una maggiore capacità di essere accolto e integrato nel tessuto sano sia comunque un modo per cercare di limitare le complicanze a lungo termine e mantenere la funzionalità dell'arto per il maggior numero di anni possibile.

La protesica non è da demonizzare, anzi, ma va accolta in maniera critica, ben sapendo che in alcuni casi è preferibile per la relativa semplicità dell'intervento e per la rapidità di ripresa.

Credo altresì che l'analisi dei dati ci permetta di porci delle nuove domande su trattamenti ormai consolidati e ideare nuove tecniche di ricostruzione. Nello specifico, l'analisi del comportamento del perone vascolarizzato e degli innesti ci potrà indicare nuovi scenari sull'uso dei sistemi "tradizionali". Mezzi di sintesi più elastici, ad esempio, potrebbero semplificare la guarigione rendendo necessarie meno revisioni, mentre l'utilizzo del perone vascolarizzato da solo potrebbe vicariare nel futuro il ruolo dei graft nelle ricostruzioni delle ossa lunghe.

L'introduzione di questo registro inizialmente non ha la pretesa di dare delle risposte univoche sul trattamento, piuttosto permette di fare il punto sullo stato dell'arte. Non è nostra intenzione dare indicazione sul trattamento medi-

co o radioterapico, sebbene siano parametri che vengono inclusi e discussi.

La questione cardine dovrebbe risolversi in linea teorica delineando le virtù di una tecnica chirurgica rispetto alle altre. La realtà è che non esiste una tecnica superiore, ma esiste un gruppo di tecniche da conoscere integralmente e da utilizzare stratificando per età, prospettiva di crescita del piccolo paziente e localizzazione di malattia. La qualità della resezione è l'unico parametro da inseguire a tutti i costi, cercando di preservare l'arto e la funzione del medesimo, mutuando nella chirurgia oncologica il concetto cardine della traumatologia ortopedica: *life before limb before function*.

I risultati iniziali danno già delle indicazioni preliminari, condivise e accettate da tutti: il passo successivo potrebbe essere la costituzione di vere e proprie linee guida. Dal punto di vista dei dati, creare la raccolta delle immagini oltre che delle procedure potrebbe migliorare ulteriormente la qualità della banca rendendola disponibile per la pianificazione di eventuali future chirurgie a cui potrebbero essere sottoposti questi pazienti. L'implementazione di questa banca dati avrebbe ovviamente anche delle grandi potenzialità didattiche per la formazione teorica dei giovani chirurghi ortopedici oncologi.

Bibliografia

- ¹ Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press 2002.
- ² Doyle LA. *Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of tumors of soft tissue and bone: WHO update of sarcoma classification*. Cancer 2014;120:1763-74.

- 3 Duong LM, Richardson LC. *Descriptive epidemiology of malignant primary osteosarcoma using population-based registries, United States, 1999-2008*. J Regist Manag 2013;40:59.
- 4 Ottaviani G, Jaffe N. *The epidemiology of osteosarcoma*. Cancer Treat Res 2009;152:3-13.
- 5 Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. *Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data*. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:425-30.
- 6 Ewing J. *The classic: diffuse endothelioma of bone. Proceedings of the New York Pathological Society*. 1921;12:17. Clin Orthop 2006;450:25-7.
- 7 Picci P, Manfrini M, Fabbri N. *Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions*. Berlin: Springer 2014.
- 8 Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clin Orthop 1980:106-20.
- 9 Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. *A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era*. Sarcoma 2012;2012:704872.
- 10 Gilg MM, Gaston CL, Parry MC, et al. *What is the morbidity of a non-invasive growing prosthesis?* Bone Jt J 2016;98-B:1697-703.
- 11 Donati F, Di Giacomo G, D'Adamo S, et al. *Silver-coated hip megaprosthesis in oncological limb salvage surgery*. BioMed Res Int 2016;2016:1-6.
- 12 Harges J, Henrichs MP, Hauschild G, et al. *Silver-coated megaprosthesis of the proximal tibia in patients with sarcoma*. J Arthroplasty 2017;32:2208-13.
- 13 Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al. *Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors*. Clin Orthop 1996;(324):86-97.
- 14 Donati D, Colangeli M, Colangeli S, et al. *Allograft-prosthetic composite in the proximal tibia after bone tumor resection*. Clin Orthop 2008;466:459-65.
- 15 Ayvaz M, Bekmez S, Mermerkaya MU, et al. *Long-term results of reconstruction with pelvic allografts after wide resection of pelvic sarcomas*. Sci World J 2014;2014:1-6.
- 16 San-Julian M, Vazquez-Garcia B. *Biological reconstruction in bone sarcomas: lessons from three decades of experience: biological reconstruction bone sarcomas*. Orthop Surg 2016;8:111-21.
- 17 Manfrini M, Innocenti M, Ceruso M, et al. *Original biological reconstruction of the hip in a 4-year-old girl*. Lancet Lond Engl 2003;361:140-2.
- 18 Innocenti M, Baldrighi C, Menichini G. *Long term results of epiphyseal transplant in distal radius reconstruction in children*. Handchir Mikrochir Plast Chir 2015;47:83-9.
- 19 Capanna R, Bufalini C, Campanacci M. *A new technique for reconstructions of large metadiaphyseal bone defects*. Orthop Traumatol 1993;2:159-77.
- 20 Fan H, Fu J, Li X, et al. *Implantation of customized 3-D printed titanium prosthesis in limb salvage surgery: a case series and review of the literature*. World J Surg Oncol 2015;13:308.
- 21 Enneking WF, Dunham WK. *Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone*. J Bone Joint Surg Am 1978;60:731-46.
- 22 Wu J, Sun H, Li J, et al. *Increased survival of patients aged 0-29 years with osteosarcoma: a period analysis, 1984-2013*. Cancer Med 2018;7:3652-61.
- 23 Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. *International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons*. Int J Cancer 2009;125:229-34.
- 24 Hung G-Y, Yen H-J, Yen C-C, et al. *Improvement in high-grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan*. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3420.
- 25 American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society 2017.
- 26 Balamuth NJ, Womer RB. *Ewing's sarcoma*. Lancet Oncol 2010;11:184-92.
- 27 Puri A, Gulia A, Jambhekar NA, et al. *Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma*. J Surg Oncol 2012;106:417-22.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.