

# Solitárny osteosarkóm distálneho femuru diagnostikovaný u 89-ročnej ženy

## Solitary Distal Femoral Osteosarcoma in 89-year-old woman. Case report

J. DRÍMAL<sup>1</sup>, K. ADAMICOVÁ<sup>1</sup>, L. NEČAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ortopedicko-traumatologická klinika JLF UK a UNM v Martine

<sup>2</sup> Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine

### SUMMARY

The authors describe the case of an 89-year-old patient with a one-month history of pain in the right knee and a pathological fracture of the distal femur. Excisional biopsy showed a classical osteogenic sarcoma. The patient died after six months of palliative surgical and oncological therapy; her primary disease generalised and progressed with numerous metastases. The authors discuss the possibilities of histological diagnostics of osteogenic sarcoma and its differential diagnosis. They draw attention to a possible occurrence of this type of sarcoma also in elderly patients, and not only in adolescents.

**Key words:** osteogenic sarcoma.

### ÚVOD

Osteogénny sarkóm alebo osteosarkóm (OS) je podľa WHO malígny nádor charakterizovaný priamou tvorbou kosti alebo osteoidného tkaniva nádorovými bunkami (4).

OS je najčastejší primárny malígny nádor kostného tkaniva (10). V USA je ročná incidencia OS v 900 prípadov (9). Incidencia v Česku je podľa dostupných prameňov (14) od roku 1977 do roku 2005 približne 0,5, s maximom v roku 1983, kedy dosiahla 0,7 prípadov na 100 000 obyvateľov. Na Slovensku je ročne hlásených 1–1,3 prípadov. (9).

Najbežnejšia forma osteosarkómu je intraoseálny OS (centrálny). Je označovaný aj ako klasický (konvenčný) a tvorí až 75 % prípadov (13). Menej častou formou je juxtakortikálny OS (povrchový). Pri nádoroch vznikajúcich na povrchoch kostí sú aj ďalšie rôzne vzácné varianty OS (7, 9). Väčšina intraoseálnych OS sa diagnostikuje u detí a adolescentov. Vo vyššom veku, nad 60 rokov života, je výskyt OS často viazaný na predchádzajúce ochorenie kosti alebo na iné poškodenie kostného tkaniva. Vyšší výskyt OS je u mužov v pomere 1,5:1 ku ženám (3, 8). Konvenčný OS postihuje prevažne metafyzárnu časť dlhých kostí (7). Až 1/3 OS sa diagnostikuje v distálnej tretine femuru (14).

Príčiny vzniku OS nie sú zatiaľ známe. V súčasnosti sa mapujú genetické abnormality, ktoré sa môžu spájať s jeho rozvojom. Pacienti s hereditárnou formou bilaterálneho retinoblastómu majú až 500násobne zvýšené riziko pre rozvoj osteosarkómu (5).

Prezentujeme prípad ženy pokročilého veku, u ktorej v typickej lokalizácii – distálny femur, okrem osteoporózy primeranej veku bez iných predchádzajúcich ochorení, bol prekvapivo diagnostikovaný konvenčný OS.

### KAZUISTIKA

89-ročná pacientka bola na Ortopedicko-traumatologickú kliniku v Martine odoslaná spádovým ortopédom pre mesiac trvajúce bolesti pravého kolena. Bolesť bola trvalá aj v kľude, zväčšovala sa pri zaťažení a jej intenzita sa prejavovala najmä v noci.

Na pravom stehne 10 cm nad patellou bolo tuhé objemové zväčšenie +5 cm. Hmatná palpačne plošná rezistencia bola na tlak len mierne bolestivá. Koža bola v okolí voľná, bez zvýraznenia žilovej kresby.

Z anamnézy bola pacientka dlhodobo v liečbe osteoporózy, polyartrózy, hypertenzie a ischemickej choroby srdca. Osteoporóza bola komplikovaná pred viacerými rokmi opakovanými kompresívnymi zlomeninami tiel stavcov thorako-lumbálneho prechodu.

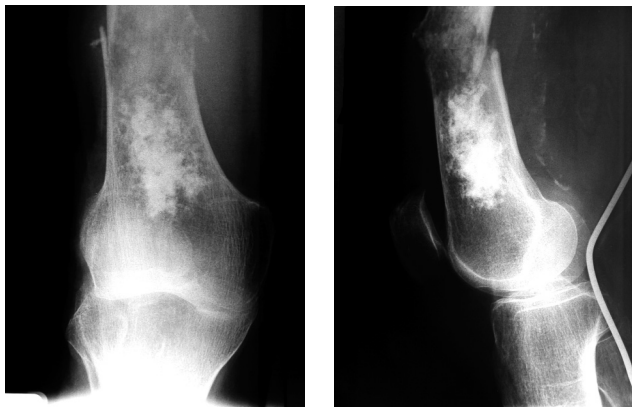
Výsledky laboratórnych vyšetrení boli v medziach normy. Na röntgen v distálnej tretine pravého femuru vidieť patologickú zlomeninu a pokročilé štrukturálne zmeny. Vyznačovali sa kombináciou nepravidelných produktívnych kostných zmien – hypersklerózou v distálnej časti, na ktorú proximálne nasadalo centrálné ložisko osteolytickej deštrukcie, ktoré čiastočne erodovalo ventrálnu a medálnu kortikálnu femuru. Reaktívne zmeny periostu neboli žiadne. Predoperačné obdobie bolo

u pacientky komplikované vznikom patologickej zlomeniny pravého femuru (obr. 1, 2)

Pri vyšetrení CT AG, 3D sa zistilo tumorózne ložisko vyplňajúce celú distálnu časť femuru v dĺžke 8 cm proximo-distálne (obr. 3, 4). Ložisko bolo nehomogénne, v distálnej časti boli kalcifikáty, v proximálnej časti bolo vaskularizované tkanivo nepravidelnej štruktúry. Na dvoch miestach, ventrálne 1,5 cm a mediálne 1 cm prerastal nádor extraoseálne a odtláčal svalové tkanivo (obr. 5). Tumor zásobovali 2 vetvy AFS l.dx (obr. 6).

Trojfázová celotelová scintigrafia skeletu potvrdila patologickú ložiskovú vaskularizáciu a zvýšenú kostnú prestavbu len v distálnej časti pravého femuru (obr. 7). Rtg hrudníka bol bez ložiskových a infiltratívnych zmien na pľúcach.

Bola urobená paliatívna operácia. Tumorózne ložisko bolo makroskopicky dobre ohraničené. Z miesta zlomeniny bol extirpovaný fragment patologicke zmenenej – usuovanej ventrálnej kortikálnej lamely (vzorka 1). Urobená dostatočná excocheácia distálneho fragmentu poroticky zmenenej spongiozy (vzorka 2). V oblasti proximálneho fragmentu bol dobre ohraničený tumor slatinovitého vzhľadu žltkastého sfarbenia a obturoval celú dutinu s prerastaním do okolia (vzorka 3). Tkanivo nádoru bolo bez jednoznačných makroskopických nekróz. Stabilizácia bola urobená premostením LIS dlahou a 11 LCP skrutkami. Dutina nádoru bola vyplnená kostným cementom (obr. 8).



Obr. 1, 2. Rtg kombinované zmeny osteolýzy a nepravidelnej osteosklerózy v distálnej tretine pravého femuru s patologickou zlomeninou.



Obr. 3, 4. CT tumorózne ložisko vyplňujúce celú distálnu časť femuru s defektom kortikalis.



Obr. 5. CT zobrazuje defekt kortikalis na dvoch miestach distálnej tretiny pravého femuru s extraoseálnym prerastaním.



Obr. 6. CT angio zobrazuje dve vetvy z AFS l.dx zásobujúce TU ložisko.

Po zvládnutí nácviku chôdze o barlách bola pacientka preložená na onkologické oddelenie, kde absolvovala paliatívnu rtg terapiu. Kontroly u nás absolvovala v mesačných intervaloch. Pri druhej kontrole, dva mesiace od operácie, uviedla zintenzívnenie bolesti, pre ktoré nebola schopná dosťupovať a zvýraznil sa jej opuch pravého stehna. Sonograficky bola potvrdená lokálna recidíva – tumorózne ložisko 2x2x cm bez vaskularizácie na medialnej strane femuru, bez známok flebotrombózy PDK. Rtg potvrdilo správne postavenie bez migrácie implantátov. V štvrtom mesiaci od operácie sa zvýraznil algický syndróm pravého stehna, pri progresii a generalizácii základného ochorenia. Kontrolne CT vyšetrenie hrudníka, brucha a pravého femuru bolo s nálezom mnohopočetných metastáz v pľúcach, hrudnej stene a v parailiackých LU vpravo. Objavili sa tiež lokálne MTS v mäkkých tkanivách stehna, ktoré postupne exulcerovali. Šesť mesiacov po operácii pacientka exitovala. Pitva nebola robená na žiadosť rodiny.

## HISTOLOGICKÝ NÁLEZ

Biopická diagnóza nádoru bola komplikovaná fraktúrou kostného tkaniva, ktorá čiastočne v periférii



Obr. 7. Scintigrafia ukazuje zvýšenú kostnú prestavbu len v distálnej časti pravého femuru.



Obr. 8. Stabilizácia patologickej zlomeniny a centrálna výplň cementom distálnej tretiny pravého femuru.

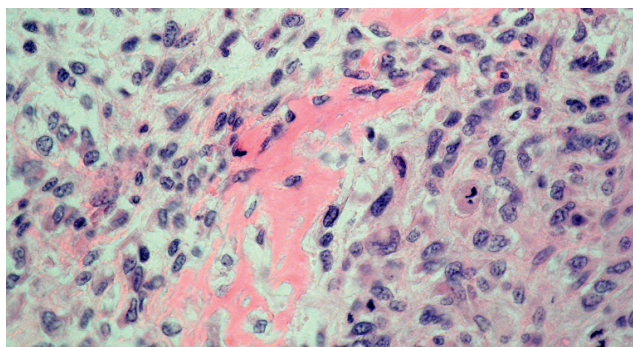
prekrývala jeho obraz. Materiál, ktorý pozostával z 12 excízií odobratých z rôznych častí tumoru, bol spracovaný rutinným laboratórnym postupom pre formalínom fixované tkanivo, metódou parafrínových bločkov a preparátov hrubých 4, farbených hematoxylínom eozínom (HE).

Vlastný tumor pozostával so slabo diferencovaného tkaniva pleomorfného mezenchýmového vzhľadu. Infiltoval zasiahnuté kostné trámce kortikalis. V obraze dominovali pruhy fibroblastov s výraznými bunkovými atypiami, medzi ktorými boli ostrovčeky hyalinizovaného väziva a osteoidu produkovaného atypickými osteoblastami (obr. 9). Vzhľad osteoidu bol eozinofilný homogénny sklovitý vzhľad, bez fibrilárneho usporiadania a to tak v HE ako aj vyšetrením v polarizovanom svetle. Mitotická aktivita bola vysoká – 12/10 HPF vrátane atypických formácií. Ložiská atypickej chrupky bez zonality, sa nachádzali v okolí rozsiahlych okrskov krvácania, medzi ktorými sa vyskytovali obrovské viac-

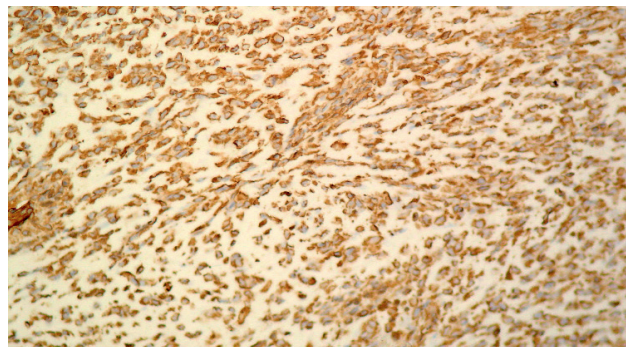
jadrové bunky s abnormitami tvaru jadier. Obraz dopĺňala slabá stromálna reakcia, ktorá pozostávala prevažne z malých T-lymfocytov. Tumor sa nenašiel v cievach ani sa nešíril perineurálne.

Špeciálnymi farbiacimi metódami sa nedokázala intracytoplazmatická PAS pozitivita v atypických bunkách. V niektorých bunkách bola prítomná pozitívna cytoplazmatická reakcia na dôkaz kyslých mukopolysacharidov, pri použití alkalické fosfatázy pH 2,5. Massonovým trichrómom sa zvýraznili hyalinizované pruhy väziva s prechodom do osteoidu. Retikulínová sieť znázornená Gomoriho impregnačnou metódou mala hustý vzhľad mezenchýmového charakteru.

Imunohistochemické vyšetrenie dokázalo takmer 100% exprimáciu vimentínu (DACO) v nádorových bunkách (obr. 10), bez pozitivity S-100 proteínu. Paleta ďalších použitých imunohistochemických mezenchýmových, epitelových a neuro- markerov bola negatívna.



Obr. 9. Osteogenny sarkóm v histologickom obraze. V sarkomatóznej strome sú nádorovými bunkami formované ložiská malígneho osteoidu. Prítomné sú mitózy (HE, 480x).



Obr. 10. Osteogenny sarkóm. Imunohistochemická pozitivita vimentínu v 90 % buniek (anti-vimentín, 240x).



Nález bol biopticky uzavretý vzhľadom na stupeň celularity, nukleárných atypií, mitotickej aktivity a výskytu nekroz a prítomnosti nádorového osteoidu ako „high-grade“ konvenčný osteosarkóm, „staging-u“ pT2, pN0, pNX.

Pre predikciu prognózy OS sa použilo vyšetrenie HER2 (Hercept test) s negatívnym nálezom.

## DISKUSIA

OS je choroba, ktorá sa až v 57 % vyskytuje v prvých dvoch dekádach života (1, 3, 5, 9, 13, 16), najmä ale v druhej dekáde 63 % (10). Druhý vrchol výskytu sa uvádza po 50. roku života. Dáva sa do súvislosti s inými predchádzajúcimi chorobami kosti (viď tab. 1, 11).

Tab. 1. Choroby a poškodenia, ktoré môžu viesť ku vzniku osteosarkómu

Morbus Paget
Fibrózna dysplázia
Osteoblastóm
Hereditárne mnohopočetné exostózy
Morbus Ollier
Hereditárny retinoblastóm
Li-Fraumenov syndróm
Rothmundov-Thomsonov syndróm
Wernerov syndróm
Kongenitálna hypoplázia alebo aplázia palcov
Chemoterapia
Radioterapia

Konvenčný typ OS je u pacientov vyššieho veku veľmi zriedkavý (4, 5, 13). Podľa údajov Mayo Clinic, 183 pacientov s diagnózou OS vo veku nad 60. rokov malo 45 % morbus Paget, alebo boli liečení radioterapiou. U 53 % pacientov vznikol OS sekundárne z iných kostných chorôb (4, 7). Výskyt Pagetovej choroby ako aj jej oseosarkomatózna malignizácia sú v strednej Európe veľmi zriedkavé (10).

U našej 89-ročnej pacientky bol priebeh OS klasický. V predchorobí neboli u nej žiadne známe ochorenia, ktoré by mohli mať súvislosť v vývojom OS (viď tab. 1, 11). Distálny femur je najčastejším miestom postihnutia (35 %), bol aj u našej pacientky. OS sa prejaví v 15 % prípadov až patologickou zlomeninou (12). V našom prípade vznikla ako komplikácia počas diagnostiky.

Primárna diagnóza OS je u 89-ročnej pacientky vždy problematická. Nízka biologická potencia a reaktibilita tkanivových štruktúr v pokročilom veku je v konflikte voči agresii nádorového rastu. Môže spôsobovať atypický klinický priebeh s obrazom pokročilých patologických morfoštruktúrnych zmien (kombinácia osteolýzy a nepravideľnej osteosklerózy) spolu s absenciou nádorovej periostálnej reakcie. Uvedené zmeny neboli u pacientky zistiteľné bežnými rtg snímkami.

Z anamnézy a klinického vyšetrenia mala pacientka na začiatku ochorenia 3 klinické z 10 typických príznakov pre OS, tak ako ich uvádza Witing v tabuľke 2 (16). Boli to nočná bolesť, opuch a patologická fraktúra. Pri kontrolnom CT v 4. mesiaci po operácii sa zistila čiastočná veľkostná regresia tumoru, pribudli však lokálne

Tab. 2. Klinické príznaky OS, tak ako ich uvádza Witing (15) (hrubou kurzívou označené u našej pacientky)

Anamnéza	Fyzikálne vyšetrenie
Vek pacienta (5–30)	Lokálna citlivosť
Boľavosť (najmä u detí)	<b>Opuch</b>
<b>Nočná bolesť</b>	Svalová atrofia a pokles kĺbovej pohyblivosti
Údaj o traume či poškodení	<b>Patologická fraktúra</b>
Horúčky, strata hmotnosti	Lymfadenopatia

MTS v mäkkých tkanivách stehna, v pľúcach a hrudnej stene a v parailiackých LU vpravo.

Diferenciálna diagnóza zobrazenia OS je individuálne veľmi variabilná. Môže napodobňovať malígny fibrózny histiocytóm, malígny obrovsko bunkový nádor, alebo diferencovaný fibrosarkóm, dokonca aj malignizovaný osteochondróm. (2, 8) Vo viacerých prácach (2, 8, 15) sa diskutuje o možnosti odlíšiť OS od dediferencovaného chondrosarkómu najmä, keď zvyšky chrupky sú malé, alebo sa v tumore nevyskytujú. V diagnostike OS má rozhodujúcu úlohu histologické vyšetrenie. Za veľmi dôležité považujeme aktívnu spoluprácu so skúseným kostným histopatológom. Jeho účasť pri odbere materiálu znižuje riziko nereprezentatívnosti vzoriek. Odbrali sme 3 vzorky z rozsiahleho tumoru a to v dostatočnom množstve. Rutinným laboratórnym postupom bolo spracovaných 12 excízií z rôznych častí tumoru. Nález OS prekvapil aj v histologickom obraze. Napriek typickému histologickému obrazu, ktorý je v literatúre charakterizovaný a všeobecne akceptovaný 1) nálezom výrazne sarkomatóznej strómy, 2) priamou tvorbou osteoidu malígnym spojivovým tkanivom (3) bolo potrebné jednoznačne vylúčiť podobné malignity, najmä malígny fibrózny histiocytóm kosti, diferencovaný chondrosarkóm a slabo diferencovaný fibrosarkóm (13). Diferenciálna diagnóza medzi OS a dediferencovaným chondrosarkómom môže robiť problém a to v tých prípadoch, keď sa v OS nachádzajú ložiská chondroblastov. Avšak kým pre dediferencovaný chondrosarkóm je typický prechod medzi dobre diferencovanými a málo alebo nediferencovanými ložiskami chondroblastov, chondroblastické ložiská OS túto postupnosť postrádajú (11) a okrsy malígnej chrupky dosahujú stupeň G3 až G4. V prezentovanom prípade ide o sarkóm s malým podielom výskytu chondroidných ložísk stupňa G3, bez výskytu ich postupnej dediferenciácie zo zrelších chrupkovitých ložísk, čo svedčí pre osteogenný sarkóm (6).

Imunohistochemické metódy, ktoré pomáhajú v exaktnej diagnostike mezenchymových nádorov, nie sú pre diagnózu OS špecifické. Vyšetrenie S-100 proteínu môže byť pozitívne v ložiskách s chondroidnou diferenciáciou, ale taktiež môže byť prítomný aj v ložiskách osteoblastov (4, 11). Navyše v slabo diferencovaných chondrocytoch exprimácia S-100 proteínu klesá a preto sa nemusí dokázať (6). Vo vyšetrených vzorkách tkaniva sme pozitívitu S-100 proteínu nedokázali, čo okrem cytomorfologie potvrdzuje neprítomnosť lepšie diferencovaných chondroblastov v nádore. Imunohistochemické metódy sa používajú najmä na vylúčenie iných malignít ako napr. metastatického sarkomatoidného

karcinómu, alebo synovialneho sarkómu. Opisujú sa aj niektoré atypické prejavy v OS, napr. pozitívita hladko svalového aktínu alebo intra cytoplazmatická pozitívita CD99, (3) žiadna z uvedených exprimácií nebola detegovaná v prezentovanom materiáli.

Nepochybnou úlohou pri vzniku OS má mutácia supresorového génu p53 na chromozóme 17p. U viac než 20 % pacientov sa nachádza amplifikácia génu MDM-2 a sú popisované aj iné genetické odchýlky – alterácia Rb génu na chromozóme 13q, zvýšená transkripcia génu MDR-1, je pravdepodobne zosilnená vplyvom rastového faktoru IGF-1. Defektný receptor CD95, ktorý zabezpečuje prenos signálu pre apoptózu, prípadne prítomnosť HER-2/erb-B2 proteínu, ktorého pozitívna detekcia v malígnych bunkách OS vyjadruje horšiu prognózu choroby nebola v uvedenom prípade zistená.

## ZÁVER

V prezentovanej kazuistike autori poukázali na ojedinelý prípad osteogenného sarkómu u staršej ženy, ktorý môže byť v praxi opomenutý. Exaktnými biotickými postupmi v kooperácii s anamnézou a klinickým nálezom boli vylúčené iné nádory a stanovená jednoznačná diagnóza OS.

## Literatúra

1. ALLEN, D. C.: Bone and soft tissue cancer. Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. London. Tokyo, Springer 2000, 341–348.
2. CAMPANACCI, M.: Bone and soft tissue tumors. 2nd Ed., Springer-Verlag, Wien. New York 1999, 1294.
3. ENNEKING, W. F., SPANIER, S. S., GOODMAN, M. a.: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin. Orthop., 153: 106–120, 1980.
4. FLETCHER, CH. D. M., UNNI, K. K., MERTENS, F.: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO classification of tumor, IARC Press, Lyon 2002, 420.
5. FLETCHER, CH. D. M.: Diagnostic histopathology of tumors. Vol. 2, 3rd Ed., Churchill Livingstone Elsevier, China 2007, 1593–1653.
6. FOREST, M., TOMENO, B., VANEL, D.: Orthopedic surgical pathology. Churchill Livingstone Edinburgh. London 1988, 779.
7. GREENE, F. et al AJCC cancer staging manual. Edit. 6th Ed., Springer, Chicago 2002, 187–193.
8. GRIMER, R. J., GOSHEGER, G., TAMINAU, A., BIAU, D., MATEJOVSKY, Z., KOLLENDER, Y., SAN-JULIAN, M., GHERLINZONI, F., FERRARI, C.: Dedifferentiated chondrosarcoma: Prognostic factors and outcome from a European group. Eur. J. Cancer, 43: 2060–2065, 2007.
9. KORDOŠ, J., MAKAI, F., BOLEJŠÍKOVÁ, E a spol.: Zhubné nádory kostí, chrupiek a mäkkých tkanív. In.: KAUSHITZ J., ALTANER Č., a kol.: Onkológia. Veda, Vydavateľstvo SAV, Bratislava 2003, 388–396.
10. MATĚJOVSKÝ, Z., POVÝŠIL C., KOLÁŘ J.: Kostní nádory. Avicenum, Praha 1988, 443.
11. OSTEOSARCOMA PATHCONSULT: <http://www.pathconsult-dx.com>
12. PICCI, P.: Osteosarcoma (Osteogenic sarcoma). Orphanet J. Rare Dis., 2: 6, 2007. Published Online. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1794406/>
13. UNNI, K. K., INWARDS, C. I., KINDBLOM, L. G., WOLD, L. E.: Tumors of the bones and Joints. AFIP atlas of tumor pathology, series 4, ARP Press, Maryland 2005, 399.
14. VIGORITA, V. J.: Orthopaedic Pathology, 2nd Ed. Wolters Kluwer, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2008, 415.
15. WITTING, J. C., BICKELS, J., PRIEBAT, D., et al.: Osteosarcoma: A multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. <http://www.aafp-org/afp/2002/01315/p1123.html>

## Korešpondujúci autor:

MUDr. Jozef Drímal, CSc.,

Ortopedicko-traumatologická klinika JLF UK a UNM

Kollárova 2

036 59 Martin, Slovenská republika

E-mail: drimal@jfm.uniba.sk