

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL XV – IMAGISTICĂ MEDICALĂ,
ORTOPEDIE - TRAUMATOLOGIE ȘI UROLOGIE

MIOC MIHAIL LAZĂR



TEZĂ DE DOCTORAT

TEHNICI CHIRURGICALE RECONSTRUCTIVE FOLOSITE ÎN
TRATAMENTUL TUMORILOR MUSCULOSCHELETALE DE
LA NIVELUL MEMBRULUI PELVIN

-rezumat-

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. VERMEȘAN HORIA

Timișoara
2017

Introducere

Dorința de a cerceta această parte a ortopediei vine din cantitatea relativ limitată de consens asupra celei mai bune abordări a tumorilor musculoscheletale în țara noastră. Teza are scopul de a dezvolta această ramură medicală, prin realizarea unor studii care doresc să evidențieze avantajele și posibilele dezavantaje cu privire la tipurile de tratament descrise. Cancerul este o boală care în ultimele decade a devenit principala afecțiune combătută de omenire, reprezentând în același timp o adevărată himeră a medicinei prin etiopatogenia sa ce se regăsește într-o zonă gri a cercetării medicale. Chiar din această zonă gri se naște o foarte mare oportunitate de descoperire a unor noi tratamente și modalități de combatere a acestei boli, de aici venind frumusețea subiectului ales, unul aflat mereu în continuă schimbare.

Incidența anuală în Statele Unite ale Americii a sarcoamelor osoase și ale țesuturilor moi este de peste 3000, respectiv 6000 de cazuri noi în fiecare an. Deși nu reprezintă o fracție mare din mortalitatea datorată cancerelor, tumorile mezenchimale au fost raportate ca având o rată de mortalitate mai mare de 50% în unele cazuri. Acuratețea ultimelor metode de diagnosticare, face ca numărul tumorilor să crească, dar în același timp stadiul de diagnosticare este unul incipient, oferind pacienților un prognostic cât mai bun. Dintre pacienții ce se prezintă la medic, aproximativ 85% au posibilitatea de a opta pentru un tratament de tip „limb salvage” sau de reconstrucție al membrului după excizia masei tumorale, pentru restul rămânând doar opțiunea de amputație primară, datorită localizării și invaziei locale tumorale. Amputația primară oferă rezultate funcționale bune în detrimentul aspectului estetic nefavorabil și al afectării psihologice sporite. Povara socio-economică pe care un potențial bolnav de cancer cu o evoluție slabă o generează este importantă și afectează pe lângă bolnav și câteva persoane imediat apropiate acestuia. Lipsa bolnavului din câmpul muncii și necesitatea de a avea nevoie de una sau două persoane care să aibă tot timpul grijă de acesta reprezintă probleme reale dezbatute în cadrul societăților și organizațiilor oncologice naționale și internaționale.

Partea generala

Tumorile sistemului musculo-scheletal formează un grup extrem de heterogen. Sunt cunoscute mai mult de 200 de tipuri de cancere benigne și aproximativ 90 de cancere maligne, raportul incidenței între afecțiunile benigne și cele maligne fiind de aproximativ 200:1. Fiecare tip histologic de tumoră are individualitățile sale cum ar fi: expresia

histopatologică, comportamentul evolutiv și anatomia locală. Acestea sunt împărțite din punct de vedere histopatologic în scheme de clasificare ce descriu în amănunt caracteristicile fiecărui tip. În timp ce tumorile maligne au un caracter extrem de invaziv, crează distrucție locală, metastazează adesea și au o rată de recurență mare, tumorile benigne de obicei se dezvoltă lent, fără să agreseze țesuturile adiacente și având rate de metastazare și recurență foarte scăzute.

În Europa incidența este de 2 sarcoame osoase primare la 100000 de persoane pe an. Potrivit Comitetului Olandez al Tumorilor Osoase (COTO) care a eliberat informații din o baza de date cu peste 14000 de cazuri de tumori osoase, procentajele sarcoamelor în funcție de frecvență sunt: osteosarcomul – 37%, condrosarcomul – 23,6%, sarcomul Ewing – 12,2%, fibrosarcomul și alte histiocitoame – 10,9%, restul fiind reprezentate de limfoame non-Hodgkin (LMNH), tumori cu celule mari malignizate, sarcomul Paget și adamantinomul. În rândul tumorilor benigne, cea mai frecvent întâlnită este encondromul – 27,7% urmat de tumora cu celule gigante – 21,5%, osteocondromul – 14% și osteomul osteoid – 10,5%, condroblastomul – 9% și osteoblastomul 5.7%.

Epidemiologia tumorală în cazul pacienților pediatrici este studiată intens în ultima jumătate de secol. Aceste studii arată că multe dintre cancerelor ce survin la această vârstă sunt unice ca și etiologie. Astfel, cancerelor ce survin în copilărie sunt considerate de etiologie embrionară, cele ce survin la vârsta adolescenței au etiologie de maturare sau creștere intermediară, pe când cele specifice vârstei a treia sunt cancerelor specifice îmbătrânirii. În Statele Unite ale Americii și Marea Britanie, cancerul este cauza principală non-accidentală de deces în rândul adolescenților.

Aspectul financiar al tumorilor, este unul foarte important, de multe ori trecut cu vederea și depășit de cel al traumei psihice și fizice. Costul bolii se definește ca fiind valoarea totală a resurselor cheltuite în tratamentul unui bolnav, la care se adaugă resursele pierdute datorită invalidității. În această sumă sunt incluse costurile directe – din sistemul de sănătate, costurile indirecte – datorate productivității scăzute a pacientului în câmpul muncii și costuri ce nu pot fi cuantificate – trauma psihică și fizică suferită. Motivația unui pacient de a se întoarce la meseria anterior efectuată, în măsura posibilităților sau reintegrarea socială a bolnavului sunt direct influențate de calitatea vieții pe care acesta o resimte. Un pacient cu o calitate a vieții scăzută este cu atât mai greu de motivat să se reintegreze social. Este lesne de înțeles că o diagnosticare rapidă, un tratament chirurgical reconstructiv de calitate, cu cât mai puține re-intervenții și o recuperare bine structurată, va rezulta în costuri finale totale optime comparativ cu media cunoscută.

Ca toate celelalte sarcoame, osteosarcomul are origini mezenchimale, celulele acestuia producând osteoid imatur. Acesta are o reprezentare bimodală în funcție de vârsta pacienților, fiind cel mai întâlnit sarcom primar osos la copii și tinerii adolescenți. Tratamentul chimioterapeutic se indică împreună cu rezecția chirurgicală și include mai mulți agenți farmaceutici, căci majoritatea cazurilor prezintă micro-metastaze. Din punct de vedere histologic, osteosarcoamele pot fi împărțite în primare/secundare sau intramedulare/de suprafață. Subtipurile intramedulare cuprind osteosarcomul convențional, cel teleangiectazic, cel cu celule mici, cel de tip „low-grade”. Subtipurile de suprafață sunt: parosteal, periosteal și „high-grade”. Osteosarcomul tipic, convențional se prezintă ca o tumoră de tip „high-grade” situată intramedular la nivelul metafizar al oaselor lungi, pătrunzând corticala osoasă de cele mai multe ori în momentul diagnosticării, infiltrând și țesuturile adiacente osului.

Existența unei metastaze osoase se traduce întotdeauna prin diseminarea la nivel osos a unei tumori primare inițiale. Precum alte metastaze, și cele osoase prezintă un grad ridicat de morbiditate și de scădere a calității vieții pacientului, adesea scopul tratamentului fiind acela de a inversa acest proces și de a aduce pacientul la starea inițială, dacă acest lucru este posibil. Inițierea unui tratament chirurgical precoce în cazul metastazelor se concretizează de cele mai multe ori, acesta oferind pacientului independența și o funcție satisfăcătoare a membrului operat. Metastazele osoase se regăsesc cel mai des la nivelul coloanei vertebrale toracice, coastelor, pelvisului și a oaselor lungi proximale. Fracturile pe os patologic se regăsesc în 8-29% dintre pacienții afectați de metastaze osoase, femurul fiind osul la nivelul căruia acestea survin cel mai des. Din punct de vedere imagistic, pe radiografiile convenționale, metastazele cauzate de tumori cu origine în plămâni, rinichi, glanda tiroidă sunt leziuni osteolitice, în timp ce metastazele tumorilor de prostată și sân apar ca și leziuni osteosclerotice. Scintigrafia osoasă detectează cu ușurință orice activitate osteoblastică de la nivelul scheletului uman. Dezavantajul acesteia constă în lipsa specificității ce duce la rezultate false negative de până la 45%.

Rezonanța magnetică s-a remarcat încă de la începuturile sale în anii 1980 printr-un contrast excelent al țesuturilor, acesta permițând diferențierea afecțiunilor non-neoplazice osoase de cele neoplazice. Astfel, RMN-ul a devenit rapid, metoda electivă de investigație folosită în diagnosticarea, stadializarea, descrierea și evaluarea post-operatorie a cancerelor osoase. De asemenea este posibilă vizualizarea gradului de afectare a structurilor neurovasculare adiacente, precum și implicarea articulației în cadrul afecțiunii, lucru ce s-a dovedit foarte important în ideea efectuării unor tehnici chirurgicale de salvare a membrului.

Cele mai folosite secvențe în diagnosticarea tumorilor osoase sunt T1-weighted SE (spin-echo), T2-weighted fast SE cu supresia grăsimii și T1-weighted SE cu supresia grăsimii și chelat de gadoliniu. Secvența STIR este folosită în obținerea unei imagini clare în cazul unui control postoperator după implantarea unui material de osteosinteză (neferos).

Deși rezonanța magnetică a devenit principala metodă de diagnosticare și stadializare tumorală, computer tomografia are un rol complementar în tratamentul acestora, aceasta ajutând la stadializare, biopsiere, planificarea preoperatorie, fiind de asemenea și investigația de elecție pentru vizualizarea metastazelor pulmonare. De asemenea CT-ul rămâne investigația de bază recomandată pacienților cu contraindicații RMN. Inovații ca scanarea elicoidală, scanarea duală simultană și fluoroscopia CT în timp real au înlesnit efectuarea atât a investigațiilor, cât și a proceselor intervenționale radiologice.

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET CT) permite detectarea spațială a creșterilor metabolice a diferitelor substanțe, spre exemplu glucoza. Acest lucru este posibil prin depistarea fluorodeoxiglucozei (FDG) care se evidențiază în zonele cu metabolism glucidic crescut. La o ora după injectarea FDG, acesta dă naștere unui contrast puternic între os sau țesutul moale și țesutul de care este captat. PET CT-ul este folosit adesea în depistarea metastazelor de orice natură, în evaluarea tratamentului oncologic și a evoluției bolii Paget.

Stadializarea Enneking este una dintre cele mai folosite modalități de 'încadrare' a tumorilor musculoscheletale de către chirurgii ortopezi. Aceasta este formată din doua sisteme, unul pentru tumorile maligne și unul pentru cele benigne, oferind în același timp și indicații terapeutice pentru fiecare grad tumoral. Tumorile benigne sunt împărțite în 3 clase reprezentate prin cifre arabe de la 1 până la 3, în timp ce tumorile maligne sunt împărțite în 3 clase reprezentate prin cifre romane.

Partea specifica

Tratamentul chirurgical al tumorilor musculoscheletale ale membrului pelvin este un subiect foarte vast, ce necesită un plan de abordare conceput corect și conform cu prioritățile temei în cauză. Astfel, am considerat că realizarea unui studiu asupra incidenței și tratamentului chirurgical al tumorilor musculoscheletale este un punct necesar de atins în realizarea tezei de doctorat. Distribuția pe sexe a celor 121 de pacienți a relevat predominanța sexului masculin (79/42), vârsta medie a pacienților fiind 53.1 ani (14-87). Distribuția pacienților pe intervale de câte 5 ani este reprezentată grafic prin două vârfuri ce coincid decadelor 2-3 de viață și vârstei de peste 50 de ani. Studiul nostru a relevat un

raport nespecific între cele două tipuri de tumori, de 1:1.6 (benign:malign). Acest lucru face remarcat faptul că mulți pacienți s-au prezentat la spital cu afecțiuni agresive, avansate și simptomatologie înaltă, aspecte ce se fac observate prin distribuția stadializării Enneking. Augmentarea cu ciment acrilic sau substituent osos a fixării interne a fost realizată la 12 (9.9%) pacienți. Protezele interne au fost folosite după rezecția tumorală în cazul a 10 pacienți, 6 dintre acestea fiind proteze totale de șold iar 4 proteze tumorale de reconstrucție (3 de șold și 1 de genunchi). Amputația a fost folosită extrem de rar ca și tratament de necesitate în cazuri avansate la 5 (4.1%) pacienți.

Procesul fiziologic al remodelării osoase, unul aflat în constant echilibru, este perturbat în boala metastatică, aceasta realizând un dezechilibru major între acțiunea osteoclastelor și a osteoblastelor. Mecanismul principal prin care acest lucru se produce este de fapt un cerc vicios ce presupune producerea de către celulele tumorale a factorilor proresorbtivi precum PTHrP (proteină din familia parthormonului) care acționează asupra osteoblaștilor crescând expresia RANKL (ligandul factorului de necroză tumorală) și reducând expresia OPG (osteoprotegerina – factor de inhibiție al genezei osteoclastice). Osteoclastele sintetizează și eliberează factori de creștere cum ar fi TGFβ (factor transformare a creșterii) ce stimulează adițional dezvoltarea tumorală și respectiv producerea PTHrP. Tot acest mecanism duce la o creștere tumorală exponențială, el fiind autosustinut, explicându-se astfel agresivitatea tumorală la nivel osos.

Luând în considerare cele mai sus menționate, trebuie scoase în evidență utilitățile dozării markerilor remodelării osoase în cazul bolii metastatice. În primul rând, datorită procesului de remodelare descris și a resorbției țesutului osos în exces, markerii ce controlează resorbția osoasă sunt principalii indicatori precoci ai afectării maligne osoase. Cantitativ, acești markeri se regăsesc cu 50-150% în exces la pacienții ce suferă de metastaze osoase. Prognosticul pacientului și respectiv speranța acestuia la viață pot fi deasemenea evaluate prin această metodă, un nivel ridicat al resorbției osoase indicând un prognostic negativ fracturilor pe os patologic. Progresia bolii în timpul tratamentului este indicată de staționarea sau creșterea nivelului markerilor de remodelare osoasă. Efectele tratamentului cu bisfosfonați sunt oglindite adesea de valorile markerilor de remodelare osoasă, scăderea acestor markeri fiind adesea asociată cu durere mai puțin intensă și scăderea incidenței fracturilor pe os patologic.

Într-un studiu prospectiv, observațional am urmărit 12 pacienți cărora le-au fost rezecate tumori maligne din regiunea diafizară și apoi a fost efectuată fixarea internă cu tijă centromedulară augmentată cu spacer din poly-metil-metacrilat (PMMA). Funcția membrului

a fost evaluată folosind Scorul Tumoral Musculoscheletal (STMS). Acest scor evaluează funcția membrului în cauză prin gradarea diferitelor componente funcționale (durere, funcție, calitatea mersului, mers cu sprijin sau nu, stres emoțional). Calitatea percepută a vieții a fost evaluată folosind EORTC QLQ-C30 (chestionar validat folosit pentru a măsura calitatea vieții cu 30 de itemi). Deasemenea raza de mișcare (gradul de mobilitate pe care îl are o articulație de la flexie la extensie) a fost măsurată la final. Nu au existat complicații imediate postoperatorii locale sau sistemice precum nici complicații ale ansamblului de osteosinteză tijă/ciment. Toți pacienții au avut voie să se deplaseze cu încărcare imediat postoperator în cazul membrului inferior și nu au existat imobilizări în cazul membrului superior. Lungimea medie a defectului osos a fost de 9 (6-14) cm și durata medie de urmărire postoperatorie a fost de 2.5 (1-4) ani. Tratamentul care a inclus folosirea spacerilor din ciment acrilic a arătat îmbunătățiri medii ale scorurilor funcționale la 1 an după intervenție după cum urmează: QLQ-C30 – 27%, MSTs - 18.4%, ROM - 20.33%.

În contextul actual, fracturile pe os patologic au un impact deosebit de mare asupra calității vieții pacienților, făcându-i dependenți de ajutor social într-o oarecare măsură și limitându-le mobilitatea. Incidența acestor fracturi variază, ele putând apărea pe durata chimioterapiei, radioterapiei sau în momentul diagnosticării. Alegerea implantului potrivit este un subiect sensibil, deoarece chirurgul trebuie să ia în considerare nevoile biomecanice pe care acesta trebuie să le asigure pacientului. Studii recente arată rate de eșec ale implanturilor de la 3.1% până la 42% la pacienții cu fracturi pe os patologic ce au fost tratate chirurgical prin fixare internă, fiind în mare parte datorită creșterii recente a speranței la viață la pacienții cu afecțiuni metastatice. Am realizat un studiu retrospectiv pe o perioadă de 5 ani în care au fost incluși pacienții operați cu fracturi pe os patologic din cadrul secției de Ortopedie și Traumatologie. După excluderea duplicatelor, am inclus spre analizare 89 de pacienți cărora li s-a efectuat și biopsie. Aceștia au fost revizuiți individual, fiind selectați doar cei cu fracturi pe os patologic operați și care au avut confirmare histopatologică. Douăsprezece femei și 9 bărbați cu o vârstă medie de 64 de ani au fost supuși la 24 de intervenții chirurgicale în decursul celor 5 ani. Localizarea fracturii a fost după cum urmează: 6 la nivel subtrohanterian, 5 la nivelul colului femoral și 5 la nivelul diafizei femurale. Am găsit un număr de 17 pacienți cu metastaze dintre care 5 proveneau din cancere mamare, 3 pulmonare și 7 de origine nedeterminabilă prin metoda imunohistochimică. Osteosinteza cu tije centromedulare s-a efectuat la 14 pacienți și hemiartroplastia de șold la 6 pacienți. A existat o complicație postoperatorie imediată (dehiscentă de plagă) și un caz de deteriorare a materialului de osteosinteză după 5 luni de la operație. Unul dintre pacienți s-a prezentat cu fracturi repetate (3) acestea fiind tratate conservator (repaus la pat), prin osteosinteză

centromedulară și hemiartroplastie (coadă cimentată și cap bipolar). Un caz a beneficiat de artroplastie de revizie după rezecția proximală de femur. Patru pacienți au avut leziuni metastatice singulare, tratate chirurgical prin rezecția defectului și umplerea acestuia cu ciment din polimetilmetacrilat (PMMA). Perioada medie de urmărire a fost de 6 luni, timp în care au fost înregistrate 4 decese.

Prin studiile realizate în acest domeniu am reușit să inițiem o modernizare a tratamentelor chirurgicale de tip reconstructiv la pacienții cu tumori maligne de membru inferior din vestul țării, tratamente ce în Statele Unite ale Americii și Europa de Vest reprezintă standardul terapeutic în domeniu. Am realizat de asemenea, o imagine clară asupra incidenței tumorilor de membru inferior, descoperind diverse lipsuri precum accesibilitatea persoanelor din mediul rural la un serviciu medical de specialitate și adresabilitatea târzie de care aceștia dau dovadă, mulți pacienți prezentându-se la medic în momentul în care stadializarea tumorală a arătat procese maligne avansate. Am demonstrat că amputația a rămas un tratament folosit decât în cazuri extrem de depășite, aceasta regăsindu-se în proporții infime în rândul pacienților studiați. Augmentarea osteosintezei cu ciment din PMMA a devenit un tratament demn de luat în calcul în cazurile ce îl necesită, acesta dovedindu-și beneficiile în rândul pacienților noștri. Efectuarea unui screening scintigrafic sau prin PET-CT în rândul pacienților cu formațiuni maligne va ajuta la diagnosticarea precoce a metastazelor osoase precum și în tratamentul fracturilor iminente pe os patologic.

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMIȘOARA
FACULTY OF GENERAL MEDICINE
XV DEPARTMENT – MEDICAL IMAGING,
ORTHOPAEDICS - TRAUMATOLOGY AND UROLOGY**

MIOC MIHAIL LAZĂR



DOCTORAL THESIS

**RECONSTRUCTIVE SURGICAL TECHNIQUES USED IN THE
TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL TUMORS FROM THE
LEVEL OF THE PELVIC MEMBERS**

-summary-

Scientific Coordinator
ACADEMICIAN UNIV. PROF. PhD. VERMEȘAN HORIA

**Timișoara
2017**

Introduction

The desire to perform research on this topic of orthopaedic pathology rose from the limited consensus regarding the best approach when it comes to treating musculoskeletal tumors in our country. The purpose of the thesis is to develop this surgical branch by developing studies that will show advantages and disadvantages regarding the described treatment techniques. Cancer is one of the most combated illnesses of the last decades and it represents a rather large field of „unknown” medicine through its etiopathogeny. It is this grey area that gives birth to a great opportunity to uncover new ways of treating this disease and this is where the beauty of the subjects resides in – it is in constant change.

The annual incidence of bone and soft tissue sarcomas in the United States of America is of over 3000 and 6000 cases respectively each year. Even though they do not represent a large fraction from the cancer-caused mortality, mesenchymal tumours have been reported to have a mortality of over 50% in some cases. The accuracy of the latest diagnostic methods has increased the number of cases, but in the same time it has allowed for a rather incipient diagnosis, offering patients a better prognosis. Out of the patients that address the doctor, approximately 85% have the possibility to choose a „limb-salvage” type of treatment, the rest of them needing amputation due to the localization and local tumoral invasion. Primary amputation yields good functional results in the detriment of a bad aesthetic result and increased psychologic trauma. The cancer patient causes a large socio-economic burden that does not only affect him, but the persons surrounding him also. The patient's inability to work and his need for social attendance represent real problems that are debated within national and international oncologic societies.

General section

The tumors of the musculoskeletal system form an extremely heterogeneous group. There are more than 200 known types of benign tumors and approximately 90 malignant tumors, with an incidence ratio of 200:1 in favor of first. Each histologic type of tumor has its particularities such as: histopathologic expression, type of evolution and local anatomy. These are divided from a histopathologic stand point in many classification plans which describe in detail the characteristics of each type. Malignant tumors have an extremely invasive character, they create local destruction, they often create metastases and have an increased rate of recurrence,

whereas benign tumors usually develop slowly without causing adjacent tissue damage and with little to none rates of recurrence and creating metastases.

The incidence of primary bone sarcomas in Europe is 2 in 100000 each year. According to the Dutch Committee of Bone Tumors which released a series of information from their database of over 14000 cases of bone tumors, the frequency of sarcomas is: osteosarcoma – 37%, chondrosarcoma – 23.6%, Ewing's sarcoma – 12.2%, fibrosarcoma and other histiocitomas – 10.9%, the rest being represented by non-Hodgkin limfomas, malignant large-cell tumors, Paget sarcoma and the adamantinome. When talking about benign tumors, the most frequent is the enchondrome – 27.7%, the giant cell tumor – 21.5%, the osteocondrome – 14%, the osteoid osteome – 10.5%, the chondroblastome – 9% and the osteoblastome – 5.7%.

Tumoral epidemiology in pediatric patients has been thoroughly studied over the last 5 decades. These studies show that most of the cancers that appear at this age are etiologically unique. Cancers that appear during childhood are considered to have an embryologic origin, the ones that appear during adolescence have a growth or maturation origin and the ones that appear at old age are cancers that are specific for ageing. In the United States and Great Britain, cancer is the main cause of non-accidental related death in teens.

The financial aspect of tumors is very important and is sometimes overlooked and overtook by the one caused by psychological and physical trauma. The illness cost is represented by the total value of spent resources while treating a patient, to which we add the value of lost resources caused by invalidity. In this amount we have included direct costs – from the healthcare system, indirect costs – caused by the patient's decreased productivity and costs that are difficult-to-impossible to quantify – the psychological and physical trauma. The patient's motivation to return to his anterior workplace or to be socially reintegrated is influenced directly by his quality of life. A patient that has decreased life quality is thus harder to motivate towards social reintegration. It is thus understandable that a fast diagnosis, a good reconstructive or limb-sparing surgical treatment with as less re-interventions as possible and a well structured recovery time, will result optimal total costs compared to the average ones.

As all other sarcomas, the osteosarcoma has a mesenchimal origin, its cells producing immature osteoid. It has 2-peak distribution in patients, being the most common primary sarcomas in children and young teens. Chemotherapy is recommended together with resection, and it includes many pharmaceutical agents due to the high chance of micro-metastases. From a histological point of view, osteosarcomas can be divided into primary/secondary and

intramedullary/surface. The intramedullary subtypes include the conventional sarcoma, the teleangiectatic sarcoma, the small cell sarcoma and the low-grade sarcoma. The surface type sarcomas include the parosteal sarcoma, the periosteal sarcoma and the high-grade sarcoma. The typical conventional sarcoma is usually a high-grade tumor that is situated intramedullary at the level of the long bones' metaphyseal area, destructing the bone cortex and often invading adjacent tissue at the moment of diagnosis.

The existence of bone metastases implies the dissemination of a primary tumor (with or without bone origin). As like other metastases, the bone ones have an increased grade of morbidity, decreasing the patient's quality of life. Often the treatment goal is to reverse this process and bring the patient to its initial state, if possible. Performing a surgical treatment early is often a success and it gives the patient his social independence and re-establishes the function of the affected limb. The most frequent localizations of bone metastases are thoracic vertebrae, ribs, the pelvis and the proximal part of long bones. Pathologic bone fractures can be seen in 8-29% of patients with bone metastases, the femur being the most affected bone of all. As we take a look at conventional x-rays, we can see that lytic lesions are caused by tumors that originate in the lungs, kidneys and the thyroid gland, while sclerotic lesions are the result of prostate and breast primary tumors. Bone scintigraphy easily detects any osteoblastic activity. Its disadvantage consists in its lack of specificity which results in up to 45% of false negative results.

Magnetic resonance was known, from its beginnings in the 1980's, to have an excellent tissue contrast, allowing for the differentiation between benign and malign bone lesions. Thus MRI rapidly became the main method of imaging used to diagnose, stage, describe and post-operative evaluate bone cancers. MRI also allows for the evaluation of adjacent neurovascular structures and joint involvement, things that have proven to be of great value when performing limb-salvage surgery. The most common used sequences when diagnosing bone tumors are T1-weighted SE, T2-weighted fast SE with fat suppression and T1-weighted SE with fat suppression and gadolinium chelate. The STIR sequence is used in order to obtain clear images when performing post-operative controls following material implantation (non ferrous metals).

Even though magnetic resonance has become the main method of image diagnosis and tumoral stadialization, computed tomography has a complementary role in the tumoral treatment, aiding with the biopsy process, pre-operative planning and is also the main

investigation used to visualize pulmonary metastases. Also, CT remains the best investigation for patients with MRI incompatibilities. Innovations such as helicoidal scanning, dual simultaneous scanning and CT fluoroscopy have made the diagnosis and interventional procedures more facile.

The positron emitting tomography (PET CT) allows for a spatial detection of metabolic growth of different substances such as glucose. This is possible by tracing fluorodeoxyglucose (FDG) in areas with an increased glucidic metabolism. One hour after injecting FDG, this gives a powerful contrast between bone and soft tissue and the tissue that contains it. PET CT is commonly used in observing metastases of any kind of localization or origin, in the evaluation of oncologic treatment and the evolution of Paget's disease.

The Enneking staging is one of the best methods of grading musculoskeletal tumors, used by orthopedic surgeons. It is comprised of two systems, one for malignant tumors and one for the benign, also offering therapeutical indications for each grade. The benign tumors are split into three classes (represented by arabic numbers 1 to 3) whereas malignant tumors are represented by roman numbers (I to III).

Specific section

The surgical treatment of musculoskeletal tumors of the pelvic limb is a vast subject, that requires a good approach that is performed and conceived in an up-to-date manner. Thus, I have considered that performing a study regarding the incidence and type of surgical treatment for musculoskeletal tumors is a good starting point and also a necessity when elaborating my doctoral thesis. Our 121 patients were split according to sex (79 males, 42 females) and their mean age was 53.1 years old (14-87). Our 5-year interval distribution curve showed two peaks which corresponded to the decades two-three and above 50 years old. Our study revealed an unspecific ratio between benign and malign tumors of 1:1.6, sustained by the aggressive lesions most of our patients had presented with. Acrylic cement augmentation of the osteosynthesis was performed in 12 patients (9.9%). Prostheses were used after tumoral resections in 10 patients, out of which 6 were total hip prostheses and 4 were tumoral reconstruction prostheses (3 hip, one knee). Amputation was only used as a necessity treatment in 5 patients (4.1%).

During the metastatic bone disease, the natural homeostasis of the tissue is disrupted and thus a great unbalance is created between the osteoclasts' and osteoblasts' activity. The

mechanism that stands at the start of this process is a vicious cycle that is based on the tumoral cell production of proresorptive factors such as the parathyroid hormone-related protein (PTHrP) – a protein from the parathormone group, whose direct action in osteoblasts is the increase of the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) expression and the reduction of osteoprotegerin (OPG – an inhibition factor of osteoclastic genesis) expression. The osteoclasts synthesize and release growth factors such as the transforming growth factor-beta (TGF- β), which additionally stimulates tumoral growth and the production of PTHrP. This entire self-sustained mechanism leads to an exponential tumoral growth, thus explaining the aggressiveness of bone metastases.

Taking into consideration the above-mentioned facts, the benefits of turnover markers must be mentioned. First, due to the nature of the bone remodeling process, the markers that control bone resorption are the main early indicators of bone malignancy. These markers can be found in excess quantities of 50–150% in patients with bone metastases. The prognostic value and life expectancy of the patient can also be followed with the aid of these markers. The effects of bisphosphonate treatment can also be evaluated with the help of marker values, their decrease being often associated with less pain and less chances of a pathological bone fracture occurrence.

In a prospective, observational study we have followed 12 patients which underwent malignant tumoral resections located in the diaphyseal region followed by intramedullary nail osteosynthesis augmented with acrylic (poly-methyl-metacrylate) cement. The limb function was evaluated with the aid of the Musculoskeletal Tumoral Score (MSTS). It evaluates limb function through specific parameters such as local pain, function, gait quality, the ability to walk without aid and emotional stress. The perceived quality of life was evaluated using the EORTC QLQ-C30 (a validated questionnaire used to measure life quality through 30 items). Range of motion (flexion and extension of the nearest joint) was also measured at the end. There were no noticeable immediate complications either local or systemic and no deterioration of the nail-cement structure. All of the patients were allowed full weight-bearing postoperatively, and there were no restrictions regarding upper limb surgery. The average length of the bony defect was 9cm (6-14) and the average follow-up period was 2.5 years (1-4). The patients showed average growth of functional scores after 1 year as follows: QLQ-C30 – 27%, MSTS – 18.4%, ROM – 20.33%.

Pathologic bone fractures have a great impact on the patients' quality of life, making them dependant to social aid and somewhat limiting their mobility. The incidence of these fractures may vary, and they can appear in the moment of the diagnosis or when the patient is undergoing chemotherapy or radiotherapy. Choosing the proper implant is a delicate topic and the surgeon must take into consideration the biomechanical needs that the implant will have to ensure. Recent studies show implant failure rates in 3.1% and up to 42% of patients with pathologic bone fractures that have received internal fixation, attributed mainly to the growth in life expectancy of patients with metastatic disease. We have conducted a retrospective study on a time span of 5 years in which we included patients that underwent surgery for pathologic bone fractures. Twelve women and 9 men with a mean age of 64 years underwent 24 surgical interventions during those 5 years. The fracture was located as follows: six subtrochanteric, 5 femoral neck, 5 femoral diaphysis. Metastases were found in 17 of our patients – 5 originated from breast cancer, 3 from lung cancer and 7 patients had an unknown primary origin. Intramedullary nailing was performed in 14 patients and hemiarthroplasty in 6 patients. There was one immediate complication (dehiscent wound) and one breakage of the fixation material 5 months after surgery. One of our patients presented successive fractures (3) and the treatment was conservative, intramedullary nailing and hemiarthroplasty (bipolar head, cemented stem). One of our patients required revision arthroplasty after the proximal femur resection. Four patients have had single metastatic lesions treated with resection and PMMA cement spacer. The average follow-up period was 6 months, and we recorded 4 deaths.

Through the studies we elaborated we managed to start a modernization of surgical treatments in patients with pelvic limb musculoskeletal tumors in the western part of the country, treatments that represent the standard therapy in Western Europe and countries such as The United States of America. We have also created a clear image regarding pelvic limb tumor incidence in our region, which in turn led us to find out certain faults in the medical system such the low accessibility to medical care for patients from the rural zone. We also believe this to be one of the reasons that can lead to late diagnosis (higher Enneking grading) and poor prognosis. Despite all of that, we have used amputation only in isolated cases with high local invasion that had no chance for resection and reconstruction. Osteosynthesys followed by augmentation with acrylic cement is an option that is worth considering, and we have had good results with it on our lot of studied patients. Screening patients with malignancies through the means of scintigraphy or PET CT will help with the early diagnosis of metastases, and thus decrease the incidence of pathologic bone fractures.