

CAPITOLO 7

TRATTAMENTO ADIUVANTE LOCALE NEI TUMORI OSSEI

A) PROCEDURA STANDARD

Tale applicazione mira ad ampliare i margini chirurgici dopo interventi di curettage nei tumori benigni (tutti in genere) e di selezionati tumori ossei a basso grado (condrosarcoma grado 1). Può essere' indicata inoltre con lo stesso intendimento nei tumori maligni a completamento di resezioni marginali per il trattamento di aree periferiche aventi dubbio segnale all'RNM (aree edematose reattive ma non francamente neoplastiche)

In effetti il trattamento crea un alone di necrosi cellulare e di apoptosi periferica (sia di cellule tumorali che non) che lascia peraltro intatte le trabecole ossee ivi contenute. (Fig.,1,2)

Ovviamente la crioterapia non può essere un alibi per un curettage non corretto sotto il profilo oncologico. Il curettage va dunque eseguito in maniera appropriata(caso1,8):

- a) utilizzando la via d'accesso più diretta ma anche la più rispettosa delle masse muscolari (mai passare attraverso il pieno ventre muscolare ma sempre fra le fibre più

periferiche -e sacrificabili), senza inquinare i piani chirurgici ,passando lontano dalle strutture vascolo-nervose principali e senza violare il cavo articolare

- b) esporre ampiamente la lesione e proteggere le parti molli circostanti con garze per evitare contaminazioni accidentali del tumore durante il curettage
- c) il periostio sovrastante la lesione deve essere cauterizzato ed asportato in blocco
- d) si deve cercare di aggredire la lesione asportando la corticale ossea maggiormente danneggiata (riassorbita, erosa e/o infiltrata) lasciando quella più conservata al fine di avere pareti ancora contenitive
- e) va eseguita un'ampia finestra corticale in maniera da esporre tutta la cavità e permettere l'evacuazione di tutti i piccoli anfratti (soprattutto subarticolari) rimuovendo eventuali setti fibrosi o creste ossee intracavitarie L'esecuzione di un piccolo opercolo lascia angoli ciechi non raggiungibili anche con curette angolate (Fig 3,4)
- f) dopo il curettage manuale deve essere utilizzata una fresa ad alta velocità per appiattare tutte le anfrattuosità

- g) effettuare ripetuti lavaggi aspiranti della cavità
- h) la crioterapia non esclude di necessità l'uso contemporaneo di altri adiuvanti locali ma occorre tenere presente che fenolo, alcool, acqua ossigenata hanno un effetto solo di superficie; il bisturi ad argon agisce per 1-2 mm, il cemento per 2-3 mm ,la radiofrequenza per 1 cm e la crioterapia fino a 2cm.(Fig.1)

Quando la cavità è pronta vengono sostituite tutte le garze circostanti che vengono bagnate con soluzione fisiologica tiepida per tutto il tempo

La cavità viene riempita o con gel sterile o con soluzione fisiologica.

Il numero, la disposizione spaziale delle sonde variano in base alla morfologia e volume della lesione da coprire.

Sulla base dell'esperienza clinica acquisita alcune configurazioni sono state prestabilite empiricamente:

- 1) cavità pressoché sferiche :1 o 2 sonde parallele fra loro e perpendicolari alla lesione (caso2, 3,9)
- 2) cavità oblunghie: due sonde oblique polari e incrociate fra loro (caso 8) , con una terza

sonda centrale perpendicolare(in caso di grandi dimensioni) (caso6)

- 3) lesioni subarticolari: sonde infisse parallelamente alla superficie articolare e inserite su un piano verticale a circa 2.5 cm dalla linea articolare e con una distanza fra loro di circa 3 cm. In questo caso si consiglia l'uso del gel. (caso 10)
- 4) grandi cavità: quattro sonde ai quattro poli della cavità più o meno una centrale se necessaria (caso1,7)
- 5) nelle lesioni metafisarie è utile infiggere la punta della sonda per alcuni mm nell'osso spongioso anziché solo appoggiarla alla superficie cruentata (caso 13)

Il tempo di abbassamento della temperatura può essere influenzato da diversi fattori: temperatura ambientale e del paziente, grandezza e sede della lesione, presenza o meno di circolazione periferica (tourniquet) contatto con osso corticale o spugnoso. In ogni modo quando la temperatura monitorizzata raggiunge il valore di regime(-150°C) essa viene mantenuta per circa 10 min. Quindi si inizia la fase di riscaldamento lento (per ottenere l'effetto freeze-thaw). Completato tale momento può essere modificata, se necessario, la posizione di

alcune sonde (o anche di tutte o di nessuna)
ripetendo il ciclo di congelamento rapido.
Il riempimento della cavità può avvenire con
trapianti o sostituti ossei solo nelle lesioni di
piccole dimensioni (caso 14), nei bambini piccoli
(caso11), nelle lesioni del collo-epifisi femorale
(caso4) , nelle lesioni all'arto superiore non
soggette a carico e con osteosintesi di supporto
(caso5) ,: in tutti gli altri casi si consiglia il
riempimento con cemento per evitare fratture
conseguenti alla fragilità ossea che si determina
e in particolar modo nelle lesioni
subtrocanteriche (caso12), diafisarie (casi 6,7)

Risultati oncologici

La recidiva locale è uno dei maggiori rischi nel trattamento dei tumori ossei benigni localmente aggressivi. Nel corso dei decenni sono stati proposti diversi coadiuvanti locali per ridurre al minimo il rischio di recidiva dopo curettage o resezione, anche se a tutt'oggi un si è ancora lontani dallo stabilire un gold standard in merito. Tra questi, la crioterapia rappresenta uno dei trattamenti adjuvanti tecnicamente più avanzati. La crioterapia inducendo un danno localizzato nell'area bersaglio, bonificandola dalle cellule neoplastiche residue che (se lasciate in sede) potrebbero causare una ripresa locale della

malattia. Il suo utilizzo è stato eseguito e valutato soprattutto per casi con tumori a cellule giganti dell'osso (una neoplasia ad alto rischio di recidiva locale), ma poi è stato esteso anche ad altre lesioni benigne localmente aggressive (cisti aneurismatiche, condroblastomi, fibromi condromixoidi, osteoblastomi, schwannomi, displasia fibrosa, fibroma non ossificante, fibroma desmoplastico, granuloma eosinofilo) o anche a neoplasie maligne di basso grado (Condrosarcoma grado1, Emangioendotelioma, Cordomi, Ependimomi etc)

Tabella 1: Schema riassuntivo della principale letteratura in oggetto. Nelle colonne sono riportati il nome del primo autore e l'anno, il numero dei casi, il numero di recidive locali e rischio di recidiva in percentuale

ARTICOLO	CASI	RL	RL %
Marcove et al, 1978 [2]	52	12	23
Jacobs and Clemency, 1985 [14]	12	2	17
Aboulafia et al, 1994 [15]	9	1	10
Marcove et al, 1994 [16]	7	2	28
Marcove et al, 1995	51	9	6

[17]			
Schreunder et al, 1997 [18]	42	5	12
Malawer, 1999 [19]	102	8	8
Turcotte et al, 2002 [20]	10	0	0
Kollender et al, 2003 [21]	14	2	14
Khalil el SA et al, 2004 [22]	22	4	18
Robinson et al, 2004 [23]	27	2	7
Bickels et al, 2004 [24]	58	2	3
Tsuchiya et al, 2005 [25]	28	2	7
van der Geest et al, 2008 [6]	130	2	1
Peeters et al, 2009 [26]	80	4	5
Tsuchiya et al, 2009 [27]	33	3	9
Abdelrahman et al, 2009 [28]	28	1	4
Muramatsu et al, 2009 [29]	19	0	0
Mohler et al, 2010 [30]	46	2	4
Souna et al, 2010 [31]	15	0	0

Lim et al, 2012 [32]	36	3	8
van der Heijden et al, 2012 [33]	28	5	18
Xing et al, 2013 [34]	66	7	11
Mashhour and Rahman, 2014 [12]	8	0	0
Dabak et al, 2016 [35]	40	3	7
Wu et al, 2017 [36]	7	0	0
Scoccianti et al, 2018 [37]	9	1	1
Li et al, 2020 [38]	21	1	5
Serrano et al, 2020 [39]	11	0	0
Zoccali et al, 2021 [40]	3	0	0
Zhang et al, 2021 [41]	24	0	0
TOTALE	1038	83	8

La tabella 1 riassume i tassi di recidiva locale per neoplasie localmente aggressive trattate con rimozione della neoplasia e successiva crioterapia da diversi studi condotti negli ultimi 45 anni. Sebbene questi documenti presentino inevitabilmente tra loro alcune differenze, questo riassunto dimostra che l'uso della crioterapia come adiuvante locale è stato efficace nel mantenere basso il rischio di recidiva a mesi ed anni dall'intervento chirurgico. Negli studi presi in

considerazione, solo l'8% circa dei casi trattati ha sviluppato una recidiva locale; un dato incoraggiante considerando che molti di questi articoli vertevano su tumori aggressivi con alti rischi di ripetizioni locali come il tumore a cellule giganti dell'osso.

Un lavoro pubblicato da Meller e col su 440 casi tutti trattati dalla medesima equipe fra il 1988 e il 2008 e con lungo follow up (7 anni di media) riporta un rischio totale di recidive locali dell'8% ,un rischio di complicanze del 6% e un risultato funzionale di quasi il 100% fra risultati buoni ed eccellenti (MSTS score)Questi numeri, in associazione con i tassi globalmente accettabili di complicanze giustificano ampiamente l'uso della crioterapia come adiuvante l. locale [2, 6, 12, 14-18].

Un risultato oncologico ottimale è stato riscontrato anche in casi di tumori a basso grado di malignità sottoposti a curettage e crioterapia e non a resezione: nessuna recidiva locale in 15 casi di condrosarcomi grado1 con un followup di oltre 5 anni.[19]

BIBLIOGRAFIA

1. R.C. Marcove, A 17-year review of cryosurgery in the treatment of bone tumors, Clin. Orthop. Relat. Res. (1982) 231-234.
2. Marcove RC, Weis LD, Vaghaiwalla MR, Pearson R, Huvos AG. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of bone. A report of 52 consecutive cases. Cancer. 1978 Mar;41(3):957-69.
3. Malawer M M, Bickels J, Meller I, Buch R, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term follow-up studies. In press. Clin Orthop 1999.
4. Deckers C, de Leijer EM, Flucke U, de Rooy JWJ, Schreuder HWB, Dierselhuis EF, van der Geest ICM. Curettage and cryosurgery for enchondroma and atypical cartilaginous tumors of the long bones: Oncological results of a large series. J Surg Oncol. 2021 May;123(8):1821-1827.
5. Chen C, Garlich J, Vincent K, Brien E. Postoperative complications with

- cryotherapy in bone tumors. *J Bone Oncol.* 2017 Apr 6; 7:13-17.
6. I.C. van der Geest, M.H. de Valk, J.W. de Rooy, M. Pruszczynski, R.P. Veth, H.W. Schreuder, Oncological and functional results of cryosurgical therapy of enchondromas and chondrosarcomas grade 1, *J. Surg. Oncol.* 98 (2008) 421–426.
 7. M.A. Mashhour, M. Abdel Rahman, Lower recurrence rate in chondroblastoma using extended curettage and cryosurgery, *Int. Orthop.* 38 (2014) 1019–1024.
 8. H.W. Schreuder, E.U. Conrad 3rd, J.D. Bruckner, A.T. Howlett, L.S. Sorensen, Treatment of simple bone cysts in children with curettage and cryosurgery, *J. Pediatr. Orthop.* 17 (1997) 814–820.
 9. M.M. Malawer, M.R. Marks, D. McChesney, M. Piasio, S.F. Gunther, B.M. Schmookler, The effect of cryosurgery and polymethylmethacrylate in dogs with experimental bone defects comparable to tumor defects, *Clin. Orthop. Relat. Res.* (1988) 299–310.

10. Gage, A. A., G. W. Greene Jr., M. E. Neiders, F. G. Emmings: Freezing bone without excision. *J. Amer. med. Ass.* 196 (1966), 90.
11. H. Nishida, T. Shirai, K. Hayashi, A. Takeuchi, Y. Tanzawa, A. Mizokami, et al., Cryotreatment against metastatic renal cell bone tumour reduced multiple lung metastases, *Anticancer Res.* 31 (2011) 2927–2930.
12. M.A. Mashhour, M. Abdel Rahman, Lower recurrence rate in chondroblastoma using extended curettage and cryosurgery, *Int. Orthop.* 38 (2014) 1019–1024.
13. P.A. Jacobs, R.E. Clemency Jr., The closed cryosurgical treatment of giant cell tumor, *Clin. Orthop. Relat. Res.* (1985) 149–158.
14. D. Robinson, M. Yassin, Z. Nevo, Cryotherapy of musculoskeletal tumors—from basic science to clinical results, *Technol. Cancer Res. Treat.* 3 (2004) 371–375.
15. T. Pritsch, J. Bickels, C.C. Wu, H.M. Squires, M.M. Malawer, The risk for fractures after curettage and cryosurgery around the knee, *Clin. Orthop. Relat. Res.* 458 (2007) 159–167.

16. H. Nishida, T. Shirai, K. Hayashi, A. Takeuchi, Y. Tanzawa, A. Mizokami, et metastases, *Anticancer Res.* 31 (2011) 2927–2930.
17. A.J. Aboulaflia, D.H. Rosenbaum, L. Sicard-Rosenbaum, J.S. Jelinek, M.M. Malawer, Treatment of large subchondral tumors of the knee with cryosurgery and composite reconstruction, *Clin. Orthop. Relat. Res.* (1994) 189–199.
18. Meller^{*}, A. Weinbroum, J. Bickels, S. Dadia, A. Nirkin, O. Merimsky, J. Issakov, G. Flusser, N. Marouani, N. Cohen, Y. Kollender Fifteen years of bone tumor cryosurgery: A single-center experience of 440 procedures and long-term follow-up *EJSO* 34 (2008) 921e927
19. Badio S. Souna MD, Nicolas Belot MD, He´le`ne Duval MD, Frantz Langlais MD, Herve´ Thomazeau MD No Recurrences in Selected Patients after Curettage with Cryotherapy for Grade I Chondrosarcomas *Clin Orthop Relat Res* (2010) 468:1956–1962

