

# Maligní nádory skeletu

**Maligní nádory skeletu** jsou nádory s tendencí k metastazování + lokální destrukci kosti.

- podle věku: Ewingův sarkom (10–20 let), osteosarkom (15–25 let), maligní fibrózní histiocytom (20–30 let), chondrosarkom (nad 50 let), kostní metastázy (nad 40 let)
- léčba obecně: biopsie → CHT (Ewing + RT) → široká resekce/amputace → adjuvantní CHT

## Osteosarkom

**Osteosarkom** je maligní nádor patřící mezi primární **kostní nádory** (2. nejčastější primární maligní nádor kosti po vyloučení mnohočetného myelomu). Nejčastěji postihuje dlouhé kosti dolní končetiny v blízkosti kolenního kloubu. Osteosarkom roste v kosti, kterou destruuje a dostává se do měkkých tkání v okolí kosti. Záhy také metastazuje a to především hematogenně do **plic**, do dalších **kostí** a do **mozku**. Patří mezi **nejčastější maligní kostní nádory**, spolu s chondrosarkomem. Maximum výskytu je mezi 10. a 20. rokem života. Každým rokem je osteosarkom diagnostikován u 4 dětí z jednoho miliónu.<sup>[1]</sup>

### Klasifikace

- **Centrální** (dřeňový, konvenční) osteosarkom: je **vysoce maligní nádor** (nejčastější maligní nádor kostí), vyskytuje se u jedinců do 20 let (v této věkové skupině je jedním z nejčastějších nádorů) nebo u starších jedinců na podkladě Pagetovy choroby, fibrosní dysplasie a podobných patologických kostních procesů, může postihnout kteroukoli kost (častěji femur, tibia, humerus, na přechodu diafýzy v metafýzu). Brzy metastazuje (hlavně do plic, mozku, jiných kostí). **Klinicky** se projevuje trvalou tupou bolestí, mírným zduřením kosti a mírnou horečkou. Nádor začíná růst ve dřeni metafýzy, infiltruje kortex až pod periost a pak může prorůst až do přilehlých měkkých tkání.

**Mikroskopicky** je patrná tvorba **osteoidu** (nemineralizované základní hmoty) nádorovými buňkami (nádor vychází z osteoblastů), v různém poměru jsou zastoupeny kostní, chrupavčitá a vazivová tkáň (popř. se širokými cévními prostory – teleangiektatický osteosarkom – nejzhoubnější forma osteosarkomu), podle toho, který typ tkáně převažuje, dělí se osteosarkomy na:

- **fibroplastický** – vřetenobuněčné vazivo;
  - **chondroplastický** – nádorová chrupavčitá tkáň s atypickými vřetenobuněčnými elementy;
  - **osteoplastický** – ostrůvky nebo trámečky osteoidu (může být mineralisován), nádorové osteoblasty mají atypická nebo polymorfní jádra (jediný znak toho, že jde o nádorový proces).
- **Periferní** (povrchový) osteosarkom: tvoří bolestivou protuberanci na povrchu kosti. Na RTG je patrná sekundární periostální osifikace. Zahrnuje např. parosteální (juxtakortikální) osteosarkom s velmi dobrou prognózou, osteosarkom o vysokém stupni malignity a periostální osteosarkom.<sup>[2]</sup>

### Klinický obraz

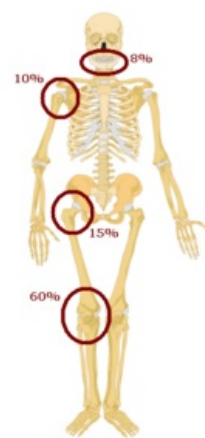
- bolest v postižené kosti, typicky klidová a noční (tj. bez vazby na zátěž),
- s růstem nádoru se objevuje tuhé zduření, které nemusí být na pohmat bolestivé (typicky kolem kolenního kloubu),
- v pokročilém stadiu patologická zlomenina příslušné kosti,
- nespecifické celkové příznaky – noční pocení, teplota, úbytek na váze,
- kašel a obtížné dýchání – plicní metastázy<sup>[1]</sup>.

### Diagnostika

- biochemickým markerem kostních nádorů jsou **zvýšené hladiny fosfatáz**<sup>[2]</sup>,
- prostý rtg snímek (typicky okrsky osteolýzy i novotvořené kosti, rozrušuje kortikalis, neohraničený, má periostální reakci, *Codmanův trojúhelník* = prostor ohraničený nadzvednutým periostem, povrchem kosti a nádorem), NMR,
- definitivní diagnóza histologicky (sarkomové stroma, tvorba osteoidu nádorovými osteoblasty),
- CT plic a scintigrafické vyšetření skeletu – metastázy<sup>[1]</sup>.

### Léčba

- chemoterapie (adriamycin, vysokodávkovaný MTX, leukovorin, cisPt, BCD, ifosfamid),
- radikální chirurgické odstranění nádoru (amputace nebo limb saving surgery),



Predilekční místa vzniku osteosarkomu



Codmanův trojúhelník

- osteosarkomy jsou obecně málo citlivé k radioterapii<sup>[1]</sup>.

## Prognóza

Pacienti s radikálně operovaným nádorem a dobrou odpovědí na chemoterapii mají až 80% šanci na vyléčení.<sup>[1]</sup>

## Ewingův sarkom

**Ewingův sarkom** (EWS) patří mezi *sarkomy Ewingovy skupiny*: EWS, PNET (primitivní neuroektodermální tumor), Askinův tumor (Ewing na hrudní stěně).

Jedná se o 2. nejčastější maligní kostní nádor u dětí a adolescentů, nejvyšší výskyt v období 5–30 let. Časně metastazuje do plic.

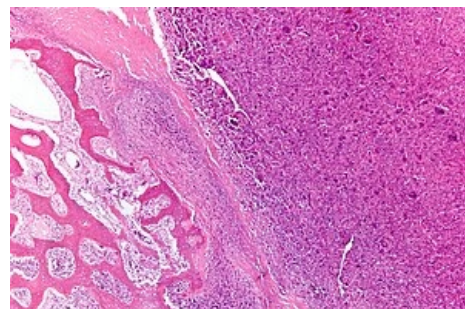
Nejčastěji se vyvíjí v kostní dřeni diafýzy dlouhých kostí (hl. femur, tibia). Často imituje akutní osteomyelitidu, subfebrilii, leukocytózou, zvýšenou sedimentací, bolestivostí, vč. pozitivitu scintigrafie.

**Klinický obraz:** bolest, otok, patologická zlomenina.

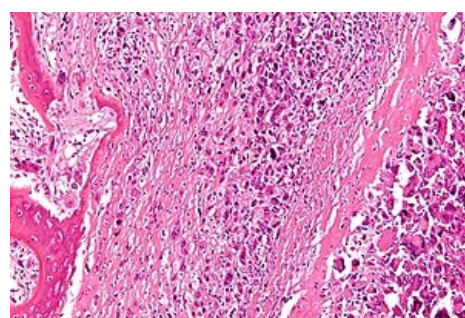
**Rentgenový obraz:** osteolytické změny s permeativní destrukcí kosti + periostální reakcí.

**Terapie:** 1. neoadjuvantní CHT VIDE (vinCRISTine, iFOSFamide, DOXOrubicin, etoposide), 2. radikální chirurgická resekce, 3. intraoperační/následná RT, 4. adjuvantní CHT.

**Prognóza:** 5leté přežití 60–76% (bez metastáz).



Osteosarkom, vlevo normální kostní tkáň, uprostřed osteosarkom, barveno HE

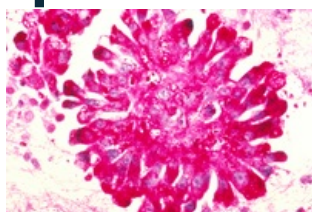


Detail nádorových buněk

## Chondrosarkom

**Chondrosarkom** je jeden z nejčastějších maligních nádorů kosti, jde o nádor dospělého věku.

- V metafýze proximální části humeru, femuru, tibie, i jinde.
- Vzniká primárně, nebo malignizací enchondromu, exostózy.



Buňky Ewingova sarkomu

Typicky: muž 40–70 let, stěžuje si na bolesti gluteální krajiny, oblasti kyčelního kloubu nebo na bolesti stejnostranného stehna/kolene, na postiženou končetinu napadá, bolesti se postupně zhoršují a neustupují v klidu.

- **Rentgenový obraz:** nitrokostní osteolytická léze s ostrůvky kalcifikací.
- **Histologický obraz:** lobulárně uspořádané masy chrupavčité tkáně s buněčnými atypiami.
- **Terapie:** jedinou léčbou chirurgické odstranění nádoru: široká/radikální resekce nádoru, ev. metastasektomie při solitárním postižení plic.



Ewingův sarkom tibie

## Mnohočetný myelom

**Plazmocelulární myelom**, neboli **plazmocytom**, je maligní nádorové onemocnění vycházející z plazmatických buněk. Obvykle se nachází v kostní dřeni, kde destruuje kost a může způsobovat patologické fraktury. Pokud je ložisek více, nazýváme jej **mnohočetný myelom** (Kahlerova nemoc). Nádorové buňky produkují bílkovinné řetězce – paraprotein. Vzácně existují však i nesekreční myelomy, u kterých nelze paraprotein v séru prokázat.

## Patologie

### Makroskopie

Myelom má podobu tmavě červených osteolytických ložisek v kostní dřeni (kalva, obratle, pánev, diafýzy humeru, femuru).

### Komplikace

- Patologické fraktury (v případě obratlů hrozí míšní léze).
- AL amyloidóza.
  - Myokard – poruchy rytmu, srdeční selhání.
  - Tlusté střevo – malabsorbce.
  - Ledviny – renální selhání (proteinurie, periorbitální otoky, uremie).



Chondrosarkom levé pánve

- Játra, cévy, uzliny...
- Jazyk – makroglosie.
- Myelomová ledvina – ucpání tubulů bílkovinnými řetězci – **Bence Jonesova bílkovina**.

## Pacienta ohrožuje na životě

- Selhání orgánu postiženého amyloidózou,
- bronchopneumonie – rozvíjí se po fraktuře obratle a míšní lézi,
- infekce při generalizaci nádoru v kostní dřeni (stejně jako u leukemie).

## Klinická část

### Epidemiologie

Toto onemocnění postihuje častěji muže než ženy (v poměru 1,5:1). Incidence stoupá od 50. roku života, věkový medián je 70 let. Incidence v ČR je 3-4:100 000 obyvatel/rok. Etiologie onemocnění není známa.<sup>[3]</sup> V dětství se téměř nevyskytuje, u mladých velmi vzácně.

### Klinický obraz

Počáteční období může být zcela asymptomatické (u indolentních lymfomů), u >70 % nemocných ovšem dominuje **bolest** v zádech, žebrech. Bolest je vázána na fyzickou aktivitu.

Klinický obraz je tvořen souborem příznaků skrývajících se pod zkratkou **CRAB**:

- **Calcium** – hyperkalcemie, která souvisí s odbouráváním kostní hmoty. Hyperkalcemie způsobuje také deprese, letargii a slabost.
- **Renal failure** – selhání ledvin v důsledku tubulopatie, méně častý projev myelomu,
- **Anemia** – normocytární normochromní anémie je nejčastějším příznakem, je spojena s hubnutím, únavou, dušností a bledostí
- **Bone** – postižení kostí – velmi časté, nádorové buňky v kostní dřeni produkují osteoklasty aktivující faktory, což vede k osteolýze kostí a vzniku patologických fraktur, které se vyskytují až u 70 % pacientů.

Ke klinickému obrazu přispívají i náchylnost k infekcím, projevy hyperviskózního syndromu (bolest hlavy, poruchy visu) a palpovatelné infiltráty nad osteolytickými ložisky (zvláště na lebce).

### Vyšetřovací metody

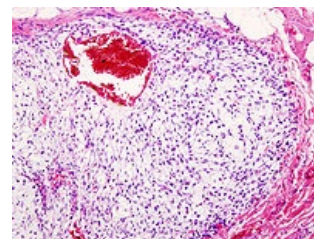
- RTG – odhalí patologická ložiska (často je postižena lebka, páteř, ale myelom může být prakticky v kterékoli kosti), dále dle potřeby CT, MRI, PET,
- **stanovení paraproteinu v krvi** – elektroforéza plazmatických bílkovin (viz obrázek), koncentrace paraproteinu v séru je obvykle > 30 g/l,
- **stanovení volných řetězců (FLC)** – nejcitlivější metoda, odhalí i nesekretorický myelom, kdy stanovení paraproteinu by vyšlo negativně, normální poměr lehkých řetězců kappa:lambda je 2:1, v případě myelomu je to například 350:1,
- stanovení Bence Jonesovy bílkoviny v moči,
- vyšetření kostní dřene – počet plazmocytů obvykle převyšuje 10 % ze všech jaderných buněk ve dřeni, dále imunohistochemické a cytogenetické vyšetření (výskyt delecí, trizomií, které mají prognostický význam),
- cytogenetické vyšetření – početní a strukturální změny chromosomů, důležité pro prognózu
- laboratorní vyšetření,
  - normocytární normochromní anémie, mírná leukopenie a trombocytopenie
  - často zvýšená sedimentace,
  - hyperkalcemie,
  - renální funkce – zvýšená urea a kreatinin,
  - vyšetření LD, thymidinkinázy a beta<sub>2</sub>-mikroglobulinu, hyperurikémie – jejich zvýšené hodnoty mají negativní prognostický význam.

## Klinická stádia a varianty

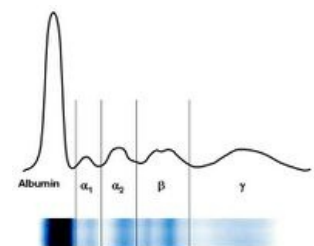
### Klinická stádia

Klasifikace dle Durieho a Salmona<sup>[4]</sup>:

- **klinické stádium I** – koncentrace paraproteinu IgG < 50 g/l, nebo IgA < 30 g/l, proteinurie < 4 g/24 hodin, bez osteolytických změn bez hyperkalcemie,
- **klinické stádium II** – hodnoty jsou mezi stadii I a III,



Chondrosarkom



Normální elektroforéza plazmatických bílkovin



Elektroforéza při monoklonální gamapatii



Mnohočetná osteolytická ložiska myelomu

- **klinické stádium III** – koncentrace paraproteinu IgG > 70 g/l, nebo IgA >50 g/l, proteinurie > 12 g/24 hodin, mnohočetné ložiska v kostech, hyperkalcemie > 2,75 mmol/l, koncentrace hemoglobinu < 85 g/l,
- subklasifikace A, B podle hodnoty sérového kreatininu (postižení funkce ledvin),
  - **subklasifikace A** – sérový kreatinin ≤ 177 μmol/l,
  - **subklasifikace B** – sérový kreatinin > 177 μmol/l.

## Klinické varianty

### Asymptomatický myelom,

- doutnající myelom,
- indolentní myelom,
- mnohočetný myelom stadia I,

### symptomatický myelom,

- mnohočetný myelom stadia II a III,
- solitární plazmocytom.

## Terapie

- Pokud je myelom asymptomatický, neléčí se, pouze se sleduje,
- pokud je symptomatický, léčí se:
  - mladší pacienti jsou indikováni k autologní transplantaci krvetvorných buněk,
  - starší pacienti jsou indikováni k chemoterapii,
- chemoterapie – standardně se používá cyklofosfamid a dexametazon (případně thalidomid), od r. 2009 v ČR registrován pro primoléčbu bortezomib<sup>[5]</sup>
- radioterapie – u bolestivých kostních ložisek,
- paliativní léčba – u pacientů se závažnými komorbiditami, melfalan a prednizon, případně radioterapie.

## Ostatní vzácnější malignity skeletu

- adamantinom dlouhých kostí
- chordom
- maligní fibrózní histiocyty
- fibrosarkom
- liposarkom

## Odkazy

### Související články

- Benigní nádory skeletu

### Reference

1. FN Brno. *Osteosarkom* [online]. Klinika dětské onkologie FN Brno, [cit. 2011-01-02]. <<https://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/klinika-detske-onkologie/informace-pro-pacienty/t2698>>.
2. PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. [cit. 18.04.2010]. <<https://langenbeck.webs.com/>>.
3. ČEŠKA, Richard a Tomáš ŠTULC, et al. *Interna*. 2. vydání. 2015. 909 s. ISBN 978-80-7387-895-5.
4. ČEŠKA, Richard, et al. *Interna*. 1. vydání. Praha : Triton, 2010. 855 s. s. 710. ISBN 978-80-7387-423-0.
5. <https://www.myeloma.cz/index.php?pg=mnohocetny-myelom--lecba--bortezomib-velcade>

### Použitá literatura

- DUNGL, P., et al. *Ortopedie*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0550-8.
- SOSNA, A., P. VAVŘÍK a M. KRBEC, et al. *Základy ortopedie*. 1. vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-202-8.
- GALLO, Jiří, et al. *Ortopedie pro studenty lékařských a zdravotnických fakult*. 1. vydání. Olomouc : Univerzita Palackého v Olomouci, 2011. ISBN 978-80-244-2486-6.